

Marta Puebla Guedea

Efecto de mindfulness sobre variables psicológicas y biológicas en meditadores de larga duración

Director/es

García Campayo, Javier
Mendioroz Iriarte, María Teresa

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**EFFECTO DE MINDFULNESS SOBRE VARIABLES
PSICOLÓGICAS Y BIOLÓGICAS EN
MEDITADORES DE LARGA DURACIÓN**

Autor

Marta Puebla Guedea

Director/es

García Campayo, Javier
Mendioroz Iriarte, María Teresa

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de doctorado en Medicina

2020



Universidad
Zaragoza

EFFECTO DE MINDFULNESS SOBRE VARIABLES PSICOLÓGICAS Y BIOLÓGICAS EN MEDITADORES DE LARGA DURACIÓN

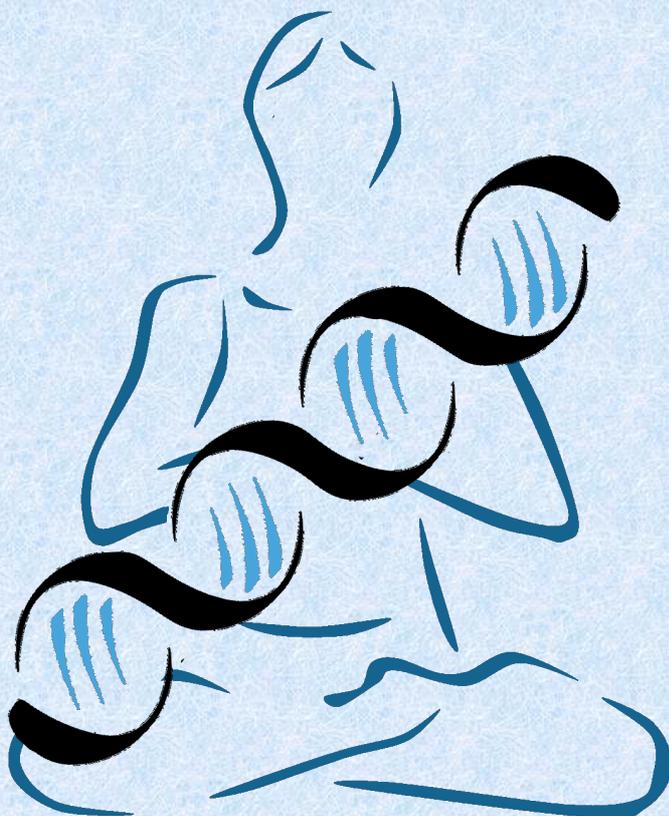
TESIS DOCTORAL

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Facultad de Medicina

Universidad de Zaragoza

Enero 2020



Autora

Marta Puebla Guedea

Directores

Javier García Campayo

Maite Mendioroz Iriarte



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

EFFECTO DE MINDFULNESS SOBRE VARIABLES
PSICOLÓGICAS Y BIOLÓGICAS EN MEDITADORES DE
LARGA DURACIÓN

EFFECT OF MINDFULNESS ON PSYCHOLOGICAL AND
BIOLOGICAL VARIABLES IN LONG-TERM MEDITATORS

Autora

Marta Puebla Guedea

Directores

Dr. Javier García Campayo

Dra. Maite Mendioroz Iriarte

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología
Facultad de Medicina
Zaragoza, enero de 2020

DR. JAVIER GARCÍA CAMPAYO

Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICA:

Que las investigaciones que se exponen en la Memoria: EFECTO DE MINDFULNESS SOBRE VARIABLES PSICOLÓGICAS Y BIOLÓGICAS EN MEDITADORES DE LARGA DURACIÓN, presentada por la licenciada **Marta Puebla Guedea**, para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, han sido realizadas bajo mi dirección en todas las etapas, reflejando con toda fidelidad los resultados obtenidos. Tras haber revisado esta Memoria, la encuentro conforme para ser presentada, defendida en acto público y juzgada por el Tribunal que al efecto se designe.

Lo que firmo en Zaragoza, a 8 de enero de 2020

Fdo. Dr. Javier García Campayo



Universidad
Zaragoza

DRA. MAITE MENDIOROZ

Investigadora de Navarrabiomed -Fundación Miguel Servet y neuróloga del Servicio Navarro de Salud

CERTIFICA:

Que las investigaciones que se exponen en la Memoria: EFECTO DE MINDFULNESS SOBRE VARIABLES PSICOLÓGICAS Y BIOLÓGICAS EN MEDITADORES DE LARGA DURACIÓN, presentada por la licenciada **Marta Puebla Guedea**, para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, han sido realizadas bajo mi dirección en todas las etapas, reflejando con toda fidelidad los resultados obtenidos. Tras haber revisado esta Memoria, la encuentro conforme para ser presentada, defendida en acto público y juzgada por el Tribunal que al efecto se designe.

Lo que firmo en Zaragoza, a 8 de enero de 2020

Fdo. Dra. Maite Mendioroz Iriarte

Qué bello es vivir,
a mí me gusta cada cosa que la vida nos ofrece,
el placer me reconforta,
el dolor me fortalece,
disfruto cada segundo y cada segundo que viene,

...

Y cómo me gusta recrearme disfrutando de cualquier soplo de aire.

(El Kanka, Qué bello es vivir)

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría comenzar esta tesis agradeciendo a todas las personas que han estado a mi lado durante el camino y han aportado su granito de arena a este trabajo.

Primero, agradecer a todas las personas que se prestaron voluntariamente a participar en este estudio, dando la sangre por ello; meditadores de diferentes partes de España, controles que son familia, amigos y compañeros. Este estudio es gracias a vosotros, a vuestra generosidad y paciencia. GRACIAS.

Especialmente me gustaría dar las gracias a mis directores de tesis:

Javier, por tu apoyo, tanto en lo laboral como en lo personal, por ser un ejemplo de trabajo y de persona. Gracias por creer en mí ni cuando yo misma lo tenía claro y por darme la oportunidad de crecer a tu lado y estar aquí hoy. Sin ti no habría sido posible.

Maite, gracias por el gran trabajo de laboratorio y por tu gran disponibilidad cada vez que lo he necesitado. Tu paciencia en mi lenta comprensión de la biología.

GRACIAS a todos los que formáis el equipo Arrabalero. Rosa, por estar siempre ahí, en la salud y en la enfermedad, en momentos tan importantes. Yolanda, por ser un ejemplo a seguir en todo y estar siempre tan dispuesta a ayudar. Mari Cruz, Ángela, Mayte y Paola, por los inicios y la amistad que nos une. Bárbara, Alberto, Héctor, Marta M., Alba, Luis, María, Irene, Alicia y Dani por hacer del Arrabal un sitio al que ir cada mañana con una gran sonrisa, los cafés, los vinos y todos los buenos momentos compartidos. Dudo que encuentre un lugar donde sentirme tan a gusto y segura, como en casa.

Paola y Mayte las otras dos patas de este banco. Gracias por estar a mi lado y ser tan buenas amigas. Os quiero.

GRACIAS a mis “Sagrado Power”, especialmente a Marta, María, Laura, Marina y Peke, por ser parte de mi otra vida, tan necesaria y rica. A Juan, testigo de tantas cosas.

Y por último a mi familia. A la nueva, Andrea, Aniceto y Gloria, por acogerme como una más.

A mis hermanos, la camada, una combinación perfecta de igualdad y disparidad que se complementa, gracias por una vida juntos. A mis padres, por su amor incondicional, por no cortarme nunca las alas y enseñarme a aprender por mí misma, por una familia a la que da gusto pertenecer. A Javi, por enseñarme el verdadero significado de la compasión.

Eduardo, mi lugar seguro, el lago calmado, gracias por permitirme soñar y volar alto cuidando siempre de que no me quemara con el sol. Sin ti no habría sucedido. GRACIAS.

A ti, parte de mí, por empujarme a esta nueva vida tan intensa y llena de amor. Gracias por hacerme ver lo verdaderamente importante de la vida.

ÍNDICE

1	RESUMEN / ABSTRACT	1
2	INTRODUCCIÓN	7
3	MARCO TEÓRICO	13
3.1	<i>Meditación</i>	16
3.1.1	Prácticas atencionales	17
3.1.2	Prácticas constructivas	19
3.1.3	Prácticas deconstructivas	20
3.2	<i>Mindfulness</i>	22
3.2.1	El concepto de mindfulness	22
3.2.2	Definiciones de mindfulness	23
3.2.3	Mindfulness como constructo teórico	25
3.2.4	Mindfulness como práctica	29
3.2.5	Mindfulness como estado de la mente	38
3.2.6	Mindfulness como intervención	44
3.3	<i>Mindfulness y variables psicológicas</i>	49
3.3.1	Eficacia de mindfulness en variables psicológicas en trastornos mentales	50
3.3.2	Eficacia de mindfulness en variables psicológicas asociadas a enfermedades médicas	54
3.3.3	Eficacia de mindfulness en variables psicológicas dentro de un ámbito no clínico	56
3.3.4	Otros cambios en variables psicológicas que produce mindfulness	57
3.4	<i>Mindfulness y variables biológicas</i>	58
3.4.1	Mindfulness, ritmo cardiaco y ritmo respiratorio	58
3.4.2	Mindfulness y neuroimagen	60
3.4.3	Mindfulness y cambios endocrinos	61
3.4.4	Mindfulness y mecanismos de neuroinflamación	61
3.4.5	Mindfulness y reloj biológico	62
3.4.6	Mindfulness y longitud de los telómeros	63
3.4.7	Mindfulness y variaciones epigenéticas	65
3.5	<i>Mecanismos de acción de mindfulness</i>	68
4	JUSTIFICACIÓN	75
5	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	79
5.1	<i>Hipótesis 1</i>	81
5.2	<i>Hipótesis 2</i>	81
5.3	<i>Hipótesis 3</i>	81
5.4	<i>Hipótesis 4</i>	81
5.5	<i>Objetivos Estudio 1</i>	82
5.6	<i>Objetivos Estudio 2</i>	82

6	METODOLOGÍA	83
6.1	<i>Estudio 1</i>	85
6.1.1	Diseño	85
6.1.2	Participantes	85
6.1.3	Criterios de inclusión	85
6.1.4	Procedimientos	86
6.1.5	Variables, evaluación e instrumentos de medida	86
6.1.6	Análisis estadístico de los datos	90
6.2	<i>Estudio 2</i>	92
6.2.1	Diseño	92
6.2.2	Participantes	92
6.2.3	Criterios de inclusión	92
6.2.4	Procedimientos	93
6.2.5	Variables, evaluación e instrumentos de medida	93
6.2.6	Análisis estadístico de los datos	96
7	RESULTADOS	99
7.1	<i>Características de la muestra del Estudio 1</i>	101
7.2	<i>Medición de la longitud de los telómeros</i>	103
7.3	<i>Variables de mindfulness</i>	103
7.4	<i>Telómeros y variables de mindfulness</i>	105
7.5	<i>Características de la muestra del Estudio 2</i>	107
7.6	<i>Identificación de RDM entre meditadores y controles</i>	109
7.7	<i>Las RDM relacionadas con la atención plena</i>	116
7.8	<i>Análisis funcional in silico de RDM relacionadas con la conciencia plena</i>	119
8	DISCUSIÓN	127
8.1	<i>Discusión de los resultados</i>	129
8.2	<i>Limitaciones</i>	135
8.3	<i>Líneas de investigación futuras</i>	136
9	CONCLUSIONES / CONCLUSIONS	139
10	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	145
11	ANEXOS	191
11.1	<i>ANEXO I. Dictamen favorable del Comité Ético de Aragón</i>	193
11.2	<i>ANEXO II. Consentimiento informado de los participantes</i>	195
11.3	<i>ANEXO III. Artículo derivado del estudio de la longitud de los telómeros</i>	197
11.4	<i>ANEXO IV. Artículo derivado del estudio de metilación del ADN</i>	207

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3.1. Tipos de prácticas de meditación atencionales y objetivos que persiguen	18
Tabla 3.2 Definiciones de mindfulness desde los años 50 hasta la actualidad	23
Tabla 3.3 Beneficios diferenciales de distintas prácticas de mindfulness según el estudio de Sauer-Zavala et al.	37
Tabla 3.4 Beneficios diferenciales de distintas prácticas de mindfulness según el estudio de Kok y Singer	37
Tabla 3.5 Mecanismos de acción de mindfulness	72
Tabla 6.1 Cebadores de bisulfito para PCR	96
Tabla 7.1. Características de la muestra del Estudio 1	102
Tabla 7.2 Variables psicológicas en meditadores (n=20) y no meditadores (n=20)	104
Tabla 7.3 Modelo de regresión sobre la MTL y el percentil 20 de la longitud telomérica (N=40)	106
Tabla 7.4 Características de la muestra del Estudio 2	108
Tabla 7.5 RDM entre meditadores de larga duración y controles	109
Tabla 7.6. Enfermedades y rasgos humanos asociados con RDM relacionadas con mindfulness	117
Tabla 7.7 Análisis de enriquecimiento en términos GO (<i>gene ontology</i>)	120
Tabla 7.8 Análisis HOMER de las RDM relacionadas con mindfulness	126

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 3.1 Esquema del proceso de autorregulación	40
Figura 3.2 Metilación del ADN en las islas CpG	67
Figura 6.1 Diagrama de flujo de procedimientos bioinformáticos	94
Figura 6.2 Análisis de componentes principales de los datos de metilación 450K	95
Figura 7.1 MTL y percentil 20 de la longitud telomérica en meditadores y no meditadores	103
Figura 7.2 CpGs metilados	111
Figura 7.3 Niveles de metilación del ADN dentro de RDM en la UTR 3' de los genes <i>MYL5</i> y <i>MFSD7</i> en leucocitos de sangre periférica (PBL) de meditadores en comparación con los controles	112
Figura 7.4 Trama CIRCOS	113
Figura 7.5 RDM ubicadas en loci subteloméricos	114
Figura 7.6 Niveles de metilación del ADN dentro del gen <i>NR4A2</i> de los meditadores en comparación con los controles	115
Figura 7.7 Niveles de metilación del ADN en la región 3'UTR del gen <i>KBTD11</i> de los meditadores en comparación con los controles	116
Figura 7.8 Enriquecimiento de IPA en enfermedades y funciones en RDM relacionadas con la atención plena	121
Figura 7.9 Análisis IPA de genes diferencialmente metilados relacionados con la atención plena	122
Figura 7.10 Vías canónicas sobrerrepresentadas en nuestro conjunto de RDM	123
Figura 7.11 Red de genes diferencialmente metilados	124
Figura 7.12 La señalización de NF-κB dentro de una red de genes diferencialmente metilados	125

1 RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN

Mindfulness se ha descrito como una conciencia que emerge al enfocarse intencionalmente en la experiencia presente de una manera no crítica o evaluativa. Actualmente numerosos estudios demuestran la eficacia de mindfulness en la mejora de la calidad de vida y del bienestar psicológico en personas sanas, así como en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas y médicas. Además, estudios recientes muestran los resultados que produce la práctica de mindfulness en variables biológicas, incluso a nivel funcional y anatómico. Sin embargo, los mecanismos psicológicos subyacentes a esta relación potencial son desconocidos. El objetivo principal de esta tesis es medir los efectos de mindfulness en variables psicológicas y biológicas en meditadores de larga duración. Para ello se llevaron a cabo dos estudios. El objetivo del primer estudio realizado fue replicar y fortalecer la hipótesis de que la meditación está asociada con la conservación de la longitud de los telómeros. Para observar este efecto y poder entender los mecanismos psicológicos subyacentes a esta posible relación, se comparó la longitud de los telómeros de un grupo de 20 meditadores expertos con un grupo pareado de 20 participantes sanos no meditadores. Se utilizaron múltiples variables psicológicas relacionadas con la práctica de la meditación que podrían estar involucradas en retrasar el proceso de envejecimiento. El ADN (ácido desoxirribonucleico) genómico se extrajo para la medición de los telómeros, utilizando un programa patentado de Life Length. Se usó hibridación cuantitativa fluorescente in situ de alto rendimiento (HT-Q-FISH) para medir la distribución de la longitud de los telómeros y la mediana de la longitud telomérica (MTL). El grupo de meditadores tuvo una MTL más larga ($p = 0.005$) y un porcentaje menor de telómeros cortos en células individuales ($p = 0.007$) que los del grupo de comparación. Tanto en la medida de la MTL como en el porcentaje de telómeros cortos, los siguientes tres factores fueron significativos: edad, ausencia de evitación experimental y subescala de Humanidad Común de la Escala de Autocompasión. El objetivo del segundo estudio realizado fue identificar alteraciones moleculares relacionadas con la atención plena mediante el perfil de la respuesta epigenética en meditadores de larga duración. Se realizó un cribado de metilación de ADN en todo el genoma utilizando la plataforma Illumina HumanMethylation450 en leucocitos de sangre periférica de 17 meditadores de larga duración y 17 controles pareados. Se encontraron 64 regiones

diferencialmente metiladas (RDM) en meditadores en comparación con los controles, correspondientes a 43 genes. La mayoría de las RDM relacionadas con mindfulness (70,3%) estaban hipometiladas en meditadores, y el 23.4% de las RDM relacionadas con la atención plena se agrupaban en regiones cromosómicas teloméricas. Notablemente, casi la mitad de las RDM relacionadas con mindfulness (48.4%) involucraron genes vinculados a enfermedades humanas comunes. Aunque estos estudios tienen como limitación un tamaño de muestra reducido, los resultados sugieren que la ausencia de evitación experimental de emociones y pensamientos negativos es parte integral de la conexión entre la meditación y los telómeros, y sugieren también que existe una asociación consistente de la práctica de meditación a largo plazo con una pérdida predominante de la metilación de CpG en distintas regiones genómicas.

ABSTRACT

Mindfulness refers to an awareness that emerges by intentionally focusing on the present experience in a nonjudgmental or evaluative manner. Nowadays numerous studies prove the effectiveness of mindfulness in improving the quality of life and psychological well-being in healthy people, as well as in the treatment of psychiatric and medical diseases. In addition, recent studies show the results produced by the practice of mindfulness in biological variables, even at functional and anatomical levels. However, the psychological mechanisms underlying this potential relationship are unknown. The main objective of this thesis is to measure the effects of mindfulness on psychological and biological variables in long-term meditators. To address this objective, two studies were carried out. The aim of the first study was to replicate and strengthen the hypothesis that meditation is associated with longer telomeres. To elucidate the psychological mechanisms underlying this potential relationship, we compared a group of 20 expert meditators with a matched comparison group of 20 non-meditators healthy subjects. Several questionnaires to assess different psychological constructs related to meditation that could be involved in delaying the ageing process were used. Genomic DNA was extracted for telomere measurement using a Life Length proprietary program. High-throughput quantitative fluorescence in situ hybridization (HT-Q-FISH) was used to measure the telomere length distribution and the median telomere length (MTL). The meditators group had a longer MTL ($p = 0.005$) and a lower percentage of short telomeres in individual cells ($p = 0.007$) than those in the comparison group. Both in the measure of MTL and in the percentage of short telomeres, the following three factors were significant: age, absence of experiential avoidance, and Common Humanity subscale of the Self Compassion Scale. The aim of the second study was to identify molecular alterations related to mindfulness by profiling the epigenetic response in long-term meditators. We performed a genome-wide screen of DNA methylation by using the Illumina HumanMethylation450 platform in peripheral blood leukocytes from 17 long-term meditators and 17 matched controls. 64 differentially methylated regions (DMRs) in meditators compared to controls were found, corresponding to 43 genes. Most of the mindfulness-related DMRs (70.3%) were hypomethylated in meditators, and 23.4% of mindfulness-related DMRs clustered in telomeric chromosomal regions. Notably, almost half of the mindfulness-related DMRs

(48.4%) involved genes linked to common human diseases. Although both studies are limited by a small sample size, results suggest that the absence of experiential avoidance of negative emotions and thoughts is integral to the connection between meditation and telomeres, and also suggest that there is a consistent association of long-term meditation practice with a predominant loss of CpG methylation in distinct genomic regions.

2 INTRODUCCIÓN

La ciencia y la tecnología han avanzado extraordinariamente en las últimas décadas. Estos nuevos avances tecnológicos han abierto las puertas al estudio de diferentes disciplinas científicas y la posibilidad de la unión entre ellas, creando puentes entre áreas de conocimiento que hasta entonces no se habían propuesto, con la posibilidad de crear realidades completamente nuevas. El conocimiento de la genética, del funcionamiento del cuerpo humano y específicamente del cerebro, así como el entendimiento cada vez más profundo de los procesos por los cuales se rige nuestra conducta, pensamientos y emociones, permite un estudio más detallado del ser humano y los factores tanto físicos como ambientales que intervienen en su evolución y funcionamiento.

Una de las áreas que se ha beneficiado de estos avances científicos es la psicología. El avance en la biotecnología y en la neurotecnología permite observar el funcionamiento del cerebro y cómo las diferentes intervenciones psicológicas producen modificaciones a nivel anatómico, funcional e incluso genético.

Las llamadas terapias de tercera generación han cobrado importancia durante los últimos años en el campo de la psicología. Buscan un enfoque más centrado en la persona y no tanto en el problema o patología. Intentan no ver el tratamiento como una lucha constante contra los síntomas, sino ayudando a observar, replantear y reorientar la conducta hacia un cambio vital que permita cambios significativos y permanentes. Este tipo de terapias abre una nueva línea de trabajo dentro de la salud mental y permite el acercamiento científico a las prácticas meditativas integradas en las llamadas Terapias Basadas en Mindfulness.

La unión entre la ciencia y las tradiciones meditativas se ha convertido en un tema de interés en el ámbito de la salud mental para conocer cómo afecta la práctica de la meditación a nivel físico y psicológico. En los últimos años la investigación en este campo ha ido aumentando progresivamente, arrojando luz, a través de estudios científicos, sobre los beneficios de la práctica en la mejora de la atención, la reducción del estrés, la regulación emocional, la reducción de la sintomatología tanto de trastornos mentales como de enfermedades físicas y la mejora del bienestar psicológico. Conocer los mecanismos de acción a través de los cuales funciona mindfulness es uno de los puntos clave de la investigación que todavía está en desarrollo. Comprender los procesos por los cuales mindfulness produce cambios en la salud, los efectos de cada tipo de prácticas, los tiempos necesarios o la duración del efecto, podría

ayudar a mejorar las intervenciones basadas en mindfulness (IBM), focalizando el punto de interés y personalizando según las necesidades.

La intención del presente trabajo es arrojar un poco de luz en este proceso, hacer una unión entre estas dos disciplinas, la ciencia y la tradición meditativa, para poder profundizar en los efectos que la meditación mantenida en el tiempo puede producir a nivel psicológico y a nivel biológico.

La colaboración en este estudio de meditadores de larga duración, considerando así a personas que llevan meditando más de 10 años, hace posible estudiar los efectos de la práctica a largo plazo como es el mantenimiento de la longitud de los telómeros o modificaciones en la metilación de ADN.

La propuesta del presente trabajo es una investigación que consta de dos estudios. Ambos han sido publicados en una reconocida revista de impacto, **Mindfulness**, de cuartil Q1 y con un índice de factor de impacto de 3,015 y 3,024 respectivamente:

- (ver [Anexo 3](#)) Alda M, Puebla-Guedea M, Rodero B, Demarzo M, Montero-Marín J, Roca M, García-Campayo J. Zen meditation, Length of Telomeres, and the Role of Experiential Avoidance and Compassion. *Mindfulness*. 2016; 7: 651-659
- (ver [Anexo 4](#)) García-Campayo J, Puebla-Guedea* M, Labarga A, Urdániz A, Roldán M, Pulido L, Martínez de Moretin X, Perdonés-Montero A, Montero-Marín J, Mendioroz M. Epigenetic Response to Mindfulness in Peripheral Blood Leukocytes Involves Genes Linked to Common Human Diseases. *Mindfulness*. 2017; 9(4): 1146-1159.

Este documento va a constar de diferentes apartados que nos guiarán a lo largo de estos estudios. En primer lugar, se presenta una revisión del estado de la cuestión, con énfasis en la clarificación de conceptos básicos, elementos fundamentales de mindfulness y una revisión de la literatura acerca de las investigaciones de los efectos de mindfulness tanto en variables psicológicas como en variables biológicas. A continuación, se expone la motivación de la realización de este trabajo, las hipótesis y objetivos, dando paso a la metodología, donde se

presenta el proceso llevado a cabo en ambos trabajos de investigación realizados. El análisis de los resultados de ambas investigaciones se presenta de forma consecutiva, exponiendo las tablas y figuras resultantes. Las conclusiones del trabajo y las líneas futuras de investigación que quedan abiertas se exponen en el siguiente apartado, tras el cual se incluye la lista de referencias bibliográficas citadas a lo largo de todo el documento. Para finalizar, se ha añadido un apartado de anexos con información adicional, incluyendo los artículos publicados.

3 MARCO TEÓRICO

En las últimas décadas, la meditación ha cobrado importancia y protagonismo, tanto en la práctica personal como en la investigación, dándose un importante acercamiento entre la práctica meditativa y la psicología occidental (1–6). Este acercamiento se ha producido principalmente con las tradiciones orientales budista e hinduista, aunque existen diferentes prácticas desde otras tradiciones (4,7,8).

Estas prácticas se han ido introduciendo en occidente y han sido adaptadas para cumplir con las demandas de la población, como una forma de cultivar el equilibrio y el bienestar, y se han convertido en un fenómeno relevante con el llamado movimiento mindfulness, como algunos autores lo han denominado (9).

Las técnicas nucleares de mindfulness provienen de la práctica meditativa budista laica, pero estas técnicas budistas *Vipassana* sufrieron un proceso de transformación y occidentalización durante las décadas de 1960 y 1970 en el entorno budista occidental de diferentes países que dieron origen a los protocolos actuales, como el de Reducción del Estrés Basado en Mindfulness, en adelante MBSR por sus siglas en inglés (Mindfulness-Based Stress Reduction).

Algunos autores (10,11) consideran que protocolos como el MBSR surgen de lo que se ha denominado como “budismo moderno”. Desde esta perspectiva se considera la meditación como elemento central, dándole más importancia a la práctica meditativa que a la práctica de rituales u otros aspectos de la tradición (10). Además, este tipo de budismo considera que la práctica clave es el mindfulness y la define como “atención desnuda”.

El “budismo moderno” se considera a sí mismo como una tradición racional, empírica y orientada hacia la curación, introduciéndose en el campo de la ciencia. Mindfulness, como lo conocemos ahora, es una versión racional realizada desde occidente de las enseñanzas budistas para darles un sentido universal (12). Uno de los fenómenos que ha ayudado a la expansión de la práctica es que ya no se encuentra restringida y dirigida solo a los monjes desde una perspectiva religiosa, sino que la práctica puede ser laica, reduciendo los requisitos para implementarla. La principal razón del éxito actual del “movimiento mindfulness” es la incorporación de la práctica a la corriente social principal. Anteriormente, la práctica del budismo implicaba ciertas renunciaciones, las cuales diferenciaban y separaban al practicante de la corriente social. El budismo moderno no exige ninguna de estas renunciaciones, por lo que el practicante pasa a estar incluido en la corriente social principal (11).

A continuación, se va a profundizar en los conceptos de meditación y mindfulness haciendo un pequeño recorrido por su definición, composición y elementos fundamentales de cada uno de ellos.

Erróneamente, se tiende a confundir los términos mindfulness y meditación, entendiéndose en ocasiones que mindfulness es meditación y que la meditación es mindfulness.

Mindfulness es un estado de la mente que se puede desarrollar mediante técnicas psicológicas que incluyen la meditación, no siendo el único modo para desarrollar este estado (13).

La meditación es una técnica para el desarrollo psicológico, existiendo diferentes tipos como se explica en el siguiente apartado. Entre todas ellas, las prácticas atencionales son las que se asocian al desarrollo del estado de mindfulness (13).

A continuación, se desarrollan con más profundidad ambos conceptos.

3.1 Meditación

La meditación es una práctica en la cual el individuo entrena la mente o induce un modo de conciencia, ya sea para conseguir algún beneficio o para reconocer mentalmente un contenido sin sentirse identificado con dicho contenido, o como un fin en sí misma (14). La meditación es un término general que abarca una familia de prácticas que comparten algunas características distintivas, pero que varían de manera importante en su propósito y práctica (15). De acuerdo con Sedlmeier et al. (16), es bastante difícil encontrar un enfoque de la meditación que se pueda reducir a un solo mecanismo.

Desde la tradición, las técnicas meditativas son concebidas dentro de un contexto espiritual (4,17–23). Cada tradición propone un conjunto de diferentes técnicas, no entendidas con un fin en sí mismo, sino como una ayuda al desarrollo personal y el entendimiento del sufrimiento (24).

Existen múltiples clasificaciones de los diferentes tipos de meditación. La elaborada por Dahl et al. (25) aporta el modelo de clasificación más completo, el cual se divide en tres grandes

tipos de meditación. Cada uno de estos tipos desarrolla aspectos específicos de la mente. De acuerdo con esta clasificación, las técnicas atencionales son las que se asocian a la cualidad de mindfulness.

Los autores dividen las prácticas meditativas en tres grandes grupos muy diferenciados: las prácticas atencionales, las prácticas constructivas y las prácticas deconstructivas.

3.1.1 Prácticas atencionales

Engloban una serie de técnicas que entrenan una variedad de procesos relacionados con la regulación de la atención. Estos procesos implicarían la capacidad de manipular la apertura y la orientación de la atención con el fin de controlarla, detectarla y desconectarla de los distractores que surjan, y así poder reorientarla hacia el foco de atención elegido. En las prácticas de tipo atencional se desarrolla una función cognitiva que permite ser consciente del proceso de conciencia: la metacognición (25).

Dentro del grupo de las prácticas atencionales encontramos dos divisiones (26–28):

Atención focalizada (AF)

Este tipo de atención implica la elección de un foco concreto y la concentración única y unidireccional en este objeto de atención. Gracias a la presencia de la metacognición, en la atención focalizada se puede ser consciente de la estabilidad atencional conseguida y distinguirla de otras formas de absorción (14,29). Los diferentes tipos de práctica de atención focalizada se distinguen por el punto de anclaje elegido hacia el cual se va a dirigir la atención y el objetivo que persigue cada uno de estos tipos (ver Tabla 3.1).

Monitorización abierta (MA)

Estas prácticas incluyen el cultivo de la metacognición de una manera similar a las anteriores, pero en la monitorización abierta no se realiza una selección del objeto específico al que orientar la atención, sino que se expande el alcance atencional para incorporar el flujo de percepciones, pensamientos, contenido emocional y/o conciencia subjetiva que se está

dando en el momento de la meditación. Las prácticas de monitorización abierta se dividen en dos grupos (ver Tabla 3.1).

En resumen, las prácticas de tipo atencional buscan entrenar la metacognición, que es el proceso cognitivo por el que somos conscientes de nuestra propia consciencia. La práctica de estas técnicas ayuda a reducir el proceso de la mente errante, el cual está relacionado con el malestar psicológico, por lo que la práctica ayudaría a producir un incremento del bienestar y una mejor regulación emocional (30).

Tabla 3.1. Tipos de prácticas de meditación atencionales y objetivos que persiguen

PRÁCTICAS ATENCIONALES		OBJETIVO QUE PERSIGUE
ATENCIÓN FOCALIZADA (AF)	AF centrada en la direccionalidad de la atención	Desarrollar la capacidad de elegir a voluntad un anclaje donde dirigir la atención
	AF centrada en la apertura de la atención	Implementar la habilidad de poder modular la atención trasladándola desde un objeto que requiera un campo de atención más amplio, hacia un campo de atención más focalizado
	AF centrada en la regulación de la atención	Variar la intensidad de la atención a voluntad
	AF centrada en el entrenamiento de la atención sostenida	Desarrollar la capacidad de mantener una misma intensidad de la atención durante todo el tiempo
	AF centrada en la detección de la atención	Observar cuándo aparece y desaparece la atención o cuándo y con qué intensidad varía
	AF centrada en reorientar la atención	Capacitar para retirarse de elementos distractores y reorientar la atención hacia un objeto elegido
MONITORIZACIÓN ABIERTA (MA)	MA orientada a objetos	Dirigir la atención a los pensamientos, percepciones y sensaciones que aparecen en la consciencia
	MA orientada a la persona	Reconocimiento de la calidad de la atención que desarrolla el individuo

Fuente: Elaboración propia a partir de Hasenkamp et al., Jha et al. y Lutz et al. (26–28).

3.1.2 Prácticas constructivas

Este tipo de prácticas buscan entrenar la habilidad de cambiar los esquemas cognitivos no adaptativos por otros más adaptativos, ayudando así a alcanzar un bienestar mayor. Esta sustitución de los esquemas cognitivos se realiza a través de la reevaluación cognitiva, la toma de perspectiva y los autoesquemas. Al igual que en las prácticas atencionales, la metacognición juega un papel importante. Sin embargo, en las prácticas constructivas, el objetivo no sería simplemente observar los contenidos mentales, sino hacerse consciente de ellos para poder modificarlos (25).

Las prácticas constructivas pueden tener diferentes objetivos y por eso se considera que existen tres grandes familias dentro de este tipo de meditación: las prácticas orientadas a las relaciones, las prácticas orientadas a los valores y las prácticas orientadas a la percepción.

Las prácticas orientadas a las relaciones persiguen, por un lado, cultivar cualidades del individuo como la paciencia o la ecuanimidad que ayudarían a afrontar mejor los eventos estresantes que surgen en el día a día. Por otro lado, desarrollar cualidades pro-sociales, modificando los objetivos y el estilo de las relaciones interpersonales gracias al entrenamiento de la bondad y de la compasión. Las prácticas orientadas a los valores buscan identificar el sentido de la vida, encontrar lo que es verdaderamente importante y reorientar la mente hacia ello. Por último, las prácticas orientadas a la percepción tienen como objetivo modificar los hábitos perceptivos habituales como una forma de inducir cambios en los esquemas cognitivos implícitos.

En las prácticas constructivas se activarían dos procesos cognitivos principalmente, siendo uno de ellos la reevaluación cognitiva, el cual es un proceso por el que se cambiaría la forma de pensar ante situaciones o acontecimientos, produciendo un cambio en la respuesta ante ellos. Este proceso es de gran importancia para la regulación emocional.

El segundo proceso es la toma de perspectiva, proceso por el cual una persona intenta analizar cómo se sentiría ella misma u otra persona ante una situación concreta. Es una técnica típica en las prácticas de compasión y es especialmente importante para incrementar la experiencia de las emociones sociales (25).

Las prácticas constructivas han sido menos investigadas que las atencionales, aunque en los últimos años han aumentado considerablemente los estudios sobre compasión (31).

3.1.3 Prácticas deconstructivas

Las prácticas deconstructivas tienen como objetivo eliminar patrones cognitivos disfuncionales. Este objetivo se lleva a cabo mediante el uso del autocuestionamiento para el desarrollo del autoconocimiento (25).

Se han identificado tres tipos de prácticas deconstructivas: orientadas al objeto, orientadas al sujeto y las prácticas no duales.

Las prácticas deconstructivas orientadas al objeto persiguen investigar los objetos de la conciencia. Por ejemplo, notar las sensaciones físicas o la respiración y ver cómo cambian continuamente (32). En las prácticas deconstructivas orientadas al sujeto se investiga la naturaleza de los pensamientos, la percepción y otros procesos afectivos y cognitivos. Los pensamientos y emociones podrían ser diseccionados en sus diferentes componentes (33). Por último, las prácticas no duales buscan desmontar las estructuras cognitivas previas que marcan de manera predominante la experiencia (34).

El objetivo de estas prácticas no es solo aumentar la metacognición, como en las prácticas atencionales, sino obtener experiencia directa, autoconocimiento experiencial de la naturaleza y dinámica de la conciencia. A pesar de que se utilizan en una amplia gama de prácticas contemplativas, estas no han recibido mucha investigación científica.

Ejemplos de la utilización de las prácticas anteriormente explicadas (atencionales, constructivas y deconstructivas) las podemos encontrar, entre otras, en la meditación *Vipassana* y la tradición Zen. Ambas suelen estar relacionadas con el mantenimiento de la práctica a lo largo del tiempo (35,36).

La meditación *Vipassana* significa ver las cosas tal como son. Es una de las técnicas de meditación más antiguas de la India y es un proceso de autopurificación mediante la

autoobservación. Se inicia con la observación de la respiración natural para focalizar la mente. Una vez que la conciencia se agudizada, se procede a observar la naturaleza cambiante del cuerpo y de la mente y se experimentan las verdades universales de la impermanencia, el sufrimiento y la ausencia de ego (35).

La meditación como campo de interés está motivando diferentes investigaciones sobre el efecto que esta tiene a nivel psicológico y biológico. Por ejemplo, un estudio resaltó como un retiro de meditación *Vipassana* de un mes parece producir mejoras en la atención plena, el bienestar y la personalidad, incluso en meditadores experimentados (37).

Por otro lado, la meditación Zen es una de las filosofías que mejor ha encajado en el mundo occidental. El Zen abarca no solo una forma concreta de meditación, sino toda una forma de vida. Es una escuela budista japonesa que proviene originalmente de India. En la meditación Zen se concentra la atención y la actividad principalmente en la espiración, de manera que tiende a establecerse un ritmo lento de respiración abdominal en que la espiración es notoriamente más prolongada que la inspiración. Simplemente estar sentado; no reflexionar; sencillamente respirar y no seguir activamente los pensamientos. No forzar los pensamientos, permitir que fluyan, no detenerse en ellos, dejar que aparezcan y se vayan. Los pensamientos van y vienen, depurando el contenido superfluo del inconsciente, hasta que la mente, entra en un estado de atención más sutil (36).

Tanto la meditación Zen como la meditación *Vipassana* han mostrado en estudios que producen cambios estructurales y funcionales en la corteza cerebral prefrontal, relacionada con la metaconciencia y la autorregulación, en la corteza cingulada relacionada con la regulación emocional, en la ínsula, relacionada con la conciencia corporal y en el hipocampo, relacionado con procesos de memoria y regulación emocional (38).

3.2 Mindfulness

3.2.1 El concepto de mindfulness

Mindfulness es una traducción de la palabra *sati*, que proviene de la lengua pali, el cual es uno de los idiomas en los que fueron escritos los discursos del Buda hace unos 2.500 años (39).

Sati tiene una traducción compleja y ha existido un gran debate sobre su significado, ya que en el budismo es un concepto amplio y puede definirse como “toma de conciencia” (39), “atención desnuda” o también como una “momentánea toma de conciencia lúcida” de lo que ocurre en un momento determinado (40).

Las primeras traducciones del término *sati* al inglés se dieron en el año 1872 y quedan recogidas en el trabajo de Gethin (41) donde se puede encontrar una recopilación de las diferentes traducciones. Allí se relaciona la palabra *sati* con términos afines con el concepto de mindfulness, incluidos en los textos budistas originales, para tratar de mostrar la variabilidad del término. Estos términos son: acordarse, reminiscencia, memoria, recordar, tener en la mente, ausencia de superficialidad o no olvidar (41).

A pesar de la variedad de acepciones del término *sati*, este puede ser entendido como mera observación u observación directa, lo opuesto a funcionar en piloto automático, a “soñar despierto” (42).

El término mindfulness ha sido el utilizado para referirse de forma directa al concepto de *sati*, pero existen otros términos afines como *awareness* (toma de conciencia) o *consciousness* (consciencia). Mindfulness se utiliza como un término que se traduce como poner atención en aquello que ocurre en el momento presente (43). No existe un consenso en su definición al español ya que no existe un término o conjunto de términos en español que sean equivalentes al significado directo de mindfulness (44). Hasta el momento se han utilizado diferentes conceptos para su traducción como “atención plena” (45), “conciencia plena” (46), “atención consciente” (47), la expresión “estar atento” (48) o “autoconciencia” (49). Otra posible traducción del término es “memoria” o “recordar”, en el sentido en que, para que un fenómeno sea recordado o exista en nuestra mente, es necesario haberlo vivido con atención

o con conciencia plena (50). Esta variedad de términos muestra la falta de consenso en lo que se refiere a la traducción del término mindfulness al español.

En el presente trabajo se ha optado por utilizar indistintamente, y como sinónimos, mindfulness y atención plena.

3.2.2 Definiciones de mindfulness

A lo largo de los años se han presentado diferentes definiciones de mindfulness, dependiendo del enfoque desde el que se observaba el término. Para poder entender mejor el término de mindfulness se presenta a continuación un resumen de las diferentes definiciones del concepto hasta el momento (ver **Tabla 3.2**).

Tabla 3.2 Definiciones de mindfulness desde los años 50 hasta la actualidad

AUTOR	AÑO	DEFINICIÓN
Watts	1957	<i>“Total claridad y presencia de la mente, activamente pasiva, en la que los sucesos vienen y van como reflejos en un espejo” (51)</i>
Thera	1962	<i>“Clara y resuelta conciencia de lo que en realidad nos ocurre, a nosotros y en nosotros, durante los momentos sucesivos de percepción” (52)</i>
Thich Nhat Hanh	1975	<i>“Mantener viva la propia consciencia focalizada en la realidad presente” (53)</i>
Langer	1989	<i>“Un proceso cognitivo que emplea la creación de nuevas categorías, la apertura a nueva información y la conciencia de más de una perspectiva” (54)</i>
Kabat- Zinn	1990	<i>“Prestar atención de manera intencional al momento presente, sin juzgar” (55)</i>

Segal et al.	2002	<i>“Una clase de conciencia centrada en el presente, no elaborativa ni condenatoria, en la que cada pensamiento, sentimiento o sensación que surge en el campo atencional es reconocido y aceptado tal y como es” (56)</i>
Gunaratana	2002	<i>“Es observación sin juicio, sin criticar, es un proceso sutil que uno usa en un momento determinado, en el cual uno es observador y participante de la experiencia al mismo tiempo” (57)</i>
Brown y Ryan	2003	<i>“Atención abierta o receptiva a la toma de conciencia de los eventos y experiencias” (58)</i>
Kabat-Zinn	2003	<i>“Conciencia que surge de prestar atención, de forma intencional a la experiencia tal y como es en el momento presente, sin juzgarla, sin evaluarla y sin reaccionar a ella” (59)</i>
Bishop et al.	2004	<i>“Proceso de regulación de la atención en el que no elabora pensamientos sobre la experiencia que ocurre en el momento presente, con una orientación de curiosidad, de apertura y aceptación de la que se obtiene un autoconocimiento” (60)</i>
Germer	2005	<i>“Conciencia momento a momento, de la experiencia presente con aceptación” (43)</i>
Baer	2003	<i>“Claridad y vividez de la experiencia y del funcionamiento actual” (61)</i>
Vallejo	2006	<i>“Atención y presencia plena y reflexiva, empeño en centrarse en el momento presente de forma activa y reflexiva. Una opción por vivir lo que acontece en el momento actual, aquí y ahora, frente al vivir en la irrealidad, el soñar despierto” (62)</i>
Simón	2008	<i>“Ser conscientes de los contenidos de la mente momento a momento” (63)</i>
Cardaciotto et al.	2008	<i>“Ser conscientes de las propias experiencias internas y externas en el contexto de una postura de aceptación y no enjuiciamiento hacia esas experiencias” (64)</i>
Grossman	2011	<i>“Tomar conciencia con una mente abierta de la experiencia percibida momento tras momento, no analítica, ni discursiva de la experiencia que transcurre” (65)</i>
Sauer et al.	2012	<i>“Observar desapasionadamente la experiencia del momento presente de forma abierta y sin enjuiciar” (42)</i>

Fuente: Elaboración propia a partir de las fuentes citadas en cada definición

Como se aprecia en la tabla, son numerosas las definiciones del término mindfulness. Además, para aumentar la complejidad de la definición, en la actualidad podemos identificar el uso la palabra para referirnos a: un constructo teórico, una práctica, un estado de la mente o una intervención.

En los siguientes apartados de este trabajo se comentará con más detalle el uso del término mindfulness en sus distintas acepciones en la actualidad.

3.2.3 Mindfulness como constructo teórico

Mindfulness está dando lugar a una teoría, la cual tiene un método y un objeto de estudio, así como un amplio campo de aplicaciones. Como constructo teórico se vincularía a las definiciones conceptuales que han sido propuestas respecto al término mindfulness y puede ser medido.

Existen diferentes cuestionarios para medir este constructo y hacer posible su comprensión. Se crea así un acercamiento a la experiencia que supone mindfulness, la cual, al ser subjetiva, hace compleja su medición a través de cuestionarios de autoinforme.

Para poder realizar una medición de mindfulness como constructo, en primer lugar, hay que tener en cuenta que este puede ser medido como un rasgo o como un estado psicológico. Respecto a la medición de mindfulness como un rasgo estable de la personalidad se deben observar los aspectos de una tendencia a la atención plena en la cotidianidad (66). Para la medición de mindfulness como un estado psicológico, se hace uso de herramientas psicométricas basadas en cuantificar un estado transitorio de conciencia, donde se da una regulación y un mantenido de la atención, teniendo en cuenta la situación particular del momento de la medición (60).

En segundo lugar, la medición del constructo de atención plena puede ser llevada a cabo a través de diferentes tipos de escalas: unidimensionales o multidimensionales. En las unidimensionales solo existe una única medición general del constructo mindfulness. En las multidimensionales se explica el constructo mindfulness como una unión de diferentes

facetas. Estas son medidas como subescalas que componen las distintas dimensiones relacionadas con la atención plena.

A continuación, se presentan los principales cuestionarios y escalas de evaluación del constructo de mindfulness en la actualidad.

Freiburg Mindfulness Inventory (FMI)

Es una escala que en sus orígenes se diseñó con 30 ítems (67), valorados en una escala de tipo Likert de cuatro puntos que van desde “raramente” a “casi siempre”. Algunos de los ítems utilizados en la escala son: “Observo mis sentimientos sin perderme en ellos” o “Estoy abierto a la experiencia del momento presente”. Esta escala media 4 factores: atención, autocontrol, aceptación y autopercepción. En un estudio realizado por Walach et al. (68) confirmaron la inestabilidad de los cuatro factores de la estructura.

Posteriormente, Kohls et al. (69) desarrollaron una versión de 14 ítems midiendo un solo factor: mindfulness. Esta escala fue diseñada por meditadores para ser utilizada por meditadores expertos, lo que hace complicado el uso de la misma por personas que no lo sean, ya que contiene ítems que específicamente se relacionan con una amplia experiencia práctica en meditación (42). Existe una versión, aún más reducida, con 8 ítems (FMI-8) estructurada en dos factores: presencia y aceptación (69).

Mindful Attention Awareness Scale (MAAS)

Es una escala sencilla que consta de 15 ítems (58), diseñada para evaluar de forma global la capacidad general de mindfulness de un individuo, entendida como la capacidad de estar atento y consciente de la experiencia del momento presente en la vida cotidiana.

La escala está centrada en la presencia o ausencia de atención y conciencia a lo que está ocurriendo en el presente, preguntando por tendencias de acción. Puede ser utilizada en el ámbito de la investigación tanto clínica como con sujetos sanos y no es necesario tener experiencia previa en meditación (70).

Existe una versión en español validada de esta escala que ha mostrado propiedades psicométricas adecuadas (70).

Cognitive and Affective Mindfulness Scale (CAMS)

En su origen contaba con 18 ítems (71), pero debido a la baja consistencia que ofrecía se reelaboró en la versión CAMS-R (R - Revisado) (72) de 12 ítems.

Los ítems se puntúan en una escala de cuatro puntos de tipo Likert valorados desde “raramente o en ningún caso” a “casi siempre”. Contiene ítems como: “Soy capaz de aceptar los pensamientos y sentimientos que tengo” o “Es fácil para mí concentrarme en lo que estoy haciendo”.

Esta escala fue diseñada para medir la atención plena en situaciones de tipo general en la vida diaria. Cuenta con 4 factores de mindfulness: atención, darse cuenta, focalización en el presente, y aceptación o no enjuiciamiento de los pensamientos y sentimientos originados en la experiencia general cotidiana. Estos cuatro elementos no se miden por separado, sino que otorgan una puntuación global a través de la combinación de los factores.

Kentucky Inventory of Mindfulness Skills (KIMS)

El cuestionario de habilidades de mindfulness de Kentucky consta de 39 ítems (73), puntuados a través de una escala Likert de cinco puntos que van desde “nunca o raramente cierto” hasta “muy a menudo o siempre cierto”, con ítems como: “Me doy cuenta cuando mi estado de ánimo comienza a cambiar” o “Me digo a mí mismo que no debería sentirme como me estoy sintiendo”.

Este cuestionario está distribuido en cuatro subescalas: observar, describir, actuar conscientemente y aceptar sin enjuiciar. Es una medida de tipo disposicional, mide la tendencia general a estar consciente en la vida cotidiana y no es necesaria la experiencia en meditación.

Toronto Mindfulness Scale (TMS)

Este instrumento de medida, en su versión actual, consta de 13 ítems (74), puntuados a través de una escala tipo Likert que va desde “en absoluto” hasta “bastante” con ítems como: “Estuve receptivo al observar pensamientos o emociones desagradables sin interferir con ellos” (perteneciente al factor de descentralización) o “Tenía curiosidad sobre lo que podría

aprender sobre mí, mediante percatarme de mi reacción a ciertos pensamientos, sentimientos o sensaciones” (perteneciente al factor de curiosidad).

Esta escala fue la primera hasta ese momento en medir mindfulness como estado en vez de como una variable estable de la mente. Contempla dos factores: curiosidad y descentración.

El cuestionario de atención plena de cinco facetas (FFMQ)

FFMQ por sus siglas en inglés Five Facets Mindfulness Questionnaire. Este cuestionario consta de 39 elementos (66) que evalúan cinco facetas de la atención plena. Los ítems se califican usando una escala de Likert que va desde “nunca o muy raramente cierto” a “muy a menudo o siempre cierto”. Una puntuación más alta significa mayores habilidades de atención plena autoinformadas. Las cinco facetas evaluadas son: la observación (notar o atender experiencias internas y externas, como sensaciones, pensamientos o emociones), describir (etiquetar experiencias internas con palabras), actuar con conciencia (centrándose en las actividades en el momento presente en lugar de comportarse en piloto automático), no juzgar la experiencia interna (adoptar una postura no evaluativa hacia los pensamientos y sentimientos) y la no reactividad a la experiencia interna (permitir que los pensamientos y emociones aparezcan y desaparezcan sin quedar atrapados en ellos o dejarse llevar por ellos). La versión en español del FFMQ ha sido validada y muestra buena consistencia interna y fiabilidad (75).

Southampton Mindfulness Questionnaire (SMQ)

Este cuestionario consta de 16 ítems (76) y presenta una estructura unidimensional de mindfulness, pero se pueden identificar ítems orientados a la medición de la atención y la toma de conciencia y otros relacionados con la aceptación y no enjuiciamiento de la experiencia.

Esta escala posee cuatro dimensiones de mindfulness medidas enfrentando opuestos: 1) observar con atención plena versus estar perdido en reacciones ante cogniciones, 2) permitir que la atención se centre en cogniciones de aversión versus evitación de la experiencia, 3) aceptación de pensamientos sobre uno mismo versus enjuiciamiento, 4) dejar pasar y no ser reactivo con respecto a cogniciones disruptivas versus acción cognitiva de rumiar o preocupación.

Philadelphia Mindfulness Scale (PHMLS)

Esta escala consta de 20 ítems (64), puntuados a través de una escala tipo Likert de cinco puntos que van desde “nunca” a “muy a menudo”.

Está compuesta por dos subescalas: 1) la conciencia en el momento presente, con ítems como “Cuando hablo con otra persona, soy consciente de sus expresiones faciales y corporales”. Esta subescala mide la capacidad de ser consciente de los pensamientos, sensaciones corporales, emociones y percepciones. 2) Aceptación, con ítems como “Hay cosas sobre las que intento no pensar”. Esta subescala se centra en la medición de la evitación experiencial con una puntuación inversa.

3.2.4 Mindfulness como práctica

Mindfulness como práctica, hace referencia a los ejercicios que se realizan en las diferentes técnicas de meditación, estrategias complejas de regulación emocional y atencional desarrolladas para diversos fines, incluido el cultivo del bienestar y el equilibrio emocional (14).

En la práctica de la atención plena se intenta mantener la atención en la experiencia tal y como es en el momento presente, manteniendo una atención flexible a los eventos que se dan durante la práctica. Esta flexibilidad atencional se logra estabilizando en un inicio la atención en un objeto principal, como puede ser la respiración, para poco a poco expandir el campo de conciencia a más objetos atencionales, hasta incluir todos los eventos físicos y mentales tal y como surgen en cada momento (77).

Para desarrollar la habilidad de mindfulness es necesario un entrenamiento con una práctica regular mediante la meditación formal, pero también debe darse una predisposición intencionada a dirigir la atención al momento presente durante las actividades cotidianas del día a día, con la práctica llamada informal (55).

A) Práctica formal

Mindfulness se estructura a partir de una serie de prácticas que forman parte del entrenamiento de la atención plena. Este tipo de práctica sistemática consiste en un ejercicio activo de atención consciente y meditación. Se usan diferentes técnicas, que mantienen la presencia en el instante presente a lo largo de un tiempo fijado de antemano, con una frecuencia marcada y con unas instrucciones concretas para el tipo de práctica que se realice.

Otro de los objetivos de este tipo de práctica es transferir las habilidades adquiridas en el entrenamiento de la atención plena con la práctica formal a la cotidianidad, es decir, a la actividad rutinaria del día a día.

Mindfulness cuenta con una serie de prácticas formales básicas. Siguiendo la división realizada por García-Campayo (78) se van a presentar las diferentes prácticas formales de mindfulness en dos grandes grupos: las prácticas nucleares de mindfulness y las accesorias.

A.1. Prácticas formales nucleares y habilidades que desarrollan

En las prácticas formales más importantes de mindfulness se entrena la atención utilizando un anclaje, que va cambiando en la práctica (respiración, sonidos, sensaciones y movimientos corporales), pero que siempre tienen en común que está situado en el cuerpo. Los diferentes tipos de anclaje nos permiten entrar en contacto con distintos tipos de experiencias y nos ofrecen la posibilidad de practicar diferentes técnicas, siempre con la misma actitud de aceptación, apertura y curiosidad. En cada una de las prácticas específicas de mindfulness, el objetivo es desarrollar ciertas habilidades concretas. A continuación, se presenta un resumen basándonos en los libros fundamentales de Kabat-Zinn, Williams et al. y Segal et al. (55,56,79,80).

Práctica de la uva pasa

En esta práctica principal de mindfulness se intenta experimentar la diferencia entre la conciencia atenta y el piloto automático. Permite tomar conciencia de la experiencia momento a momento, involucrando a todos los sentidos. La práctica de la uva pasa ayuda a

desarrollar la curiosidad como actitud y nos muestra la importante conexión entre cuerpo y emociones, ya que la comida es un proceso frecuentemente emocional.

A través de esta práctica se muestra cómo la atención permite que descubramos cosas que no habíamos visto anteriormente y es capaz de transformar la experiencia.

Este ejercicio permite descubrir que el aprendizaje que desarrollamos es extrapolable a cualquier otra actividad, lo que nos permitirá manejarnos mejor con las dificultades habituales de la vida diaria (55,79).

Meditación sentada

Dentro de la meditación sedente, el foco de atención puede variar. Las habilidades que se busca desarrollar en cada una de las variantes de esta práctica se explican a continuación (55,56,80).

Mindfulness en la respiración: La práctica en la respiración es una de las técnicas más usadas de mindfulness. La propia respiración es utilizada como anclaje de la atención y se basa en observar las sensaciones y experiencias que surgen mientras respiramos en el momento presente. Existen tres posibles puntos de anclaje en la práctica de la respiración: el primero son las fosas nasales, donde la atención se sitúa en los orificios nasales y el anclaje es la sensación física del aire pasando por ellos. El segundo punto de anclaje de la respiración es el pecho, donde la atención se suele situar en el centro del esternón y el anclaje es el movimiento del pecho durante la respiración. El tercer punto de anclaje es el abdomen, en este punto la atención suele situarse por debajo del ombligo y el anclaje consiste en el movimiento del abdomen mientras se respira.

En la práctica de la respiración se desarrolla la habilidad de anclarse al momento presente, las sensaciones llenan la mente y no dejan espacio al diálogo interno, siempre centrado en el pasado o en el futuro. Este proceso ayuda a manejarse hábilmente con la mente errante, a reenfocar la atención, a cambiar el modo mental y a descentrarnos respecto a los hábitos de la mente. La respiración es un anclaje neutro, por lo que facilita la estabilidad y el asentamiento de la mente. Al ser un proceso repetitivo, ayuda a la apertura a la experiencia y la curiosidad sobre los sutiles cambios que ocurren en cada respiración, percibiendo como cada inspiración y cada espiración se diferencian de la anterior. Otra habilidad que se entrena

con esta práctica es la compasión, al no haber juicio en mindfulness y al mantener una actitud amable hacia la mente, ayuda a ser más compasivo con uno mismo y a disminuir la autocrítica.

Mindfulness en la postura: En la práctica de mindfulness basada en la postura se utiliza el anclaje en el momento presente a través de las sensaciones corporales. Al focalizarse en ellas, permite a la mente desengancharse de cualquier actividad mental previa. Focalizar la atención en la postura al inicio de la práctica y establecer la intención de la práctica permite cultivar de forma intencional el paso del modo hacer, habitual en la vida diaria, al modo ser, propio de la meditación. Aprender a hacer esta transición de forma adecuada permitirá realizarla con frecuencia en el día a día. Esta práctica permite sentir la conexión entre el cuerpo y la experiencia emocional. Adquirir la postura de meditación trae a la mente las cualidades de dicha postura: estabilidad, tranquilidad, apertura, confianza. Lo mismo ocurre con cualquier otra postura que se adquiera y, viceversa, toda emoción tiene un correlato corporal.

Mindfulness en las sensaciones corporales: Una de las habilidades claves que se entrena en esta práctica es la de aumentar la conciencia corporal, conectando mente y cuerpo. El cuerpo es el lugar donde la experiencia se expresa en el momento presente. Por ello, aprender a observar la sensación corporal de las experiencias agradables, desagradables y neutras, y llegar a conocer la forma en la que nuestro cuerpo experimenta cada una de estas emociones ayuda a detectarlas de forma precoz. En este proceso pueden surgir estímulos que produzcan aversión. Cuando estos son percibidos, tendemos a eliminarlos o apartarlos. Lo importante es aprender a detectarlos e intentar evitar el impulso de actuar. Esto produce un cambio de perspectiva, la aceptación, que proporciona una mayor libertad respecto a lo que pasa después.

Mindfulness en los sonidos: Esta práctica consiste en observar el flujo natural de la experiencia. No hay forma de suprimir los sonidos o manipularlos, lo que sí podemos hacer con otros fenómenos mentales como sensaciones corporales, pensamientos o emociones. Estar con los sonidos nos permite estar con la experiencia de forma natural. Darse cuenta de que de forma natural etiquetamos los sonidos y reaccionamos ante las etiquetas, no a la vibración pura. Esto nos permite ver el mismo fenómeno, aunque más complejo, con pensamientos y emociones. Cultivar el estar completamente con la experiencia a la vez que

tomamos la perspectiva del observador es el objetivo de mindfulness ante las experiencias y los sonidos. Son una puerta hacia esta forma de ver el mundo.

Mindfulness en los pensamientos y emociones: Esta práctica ayuda al entrenamiento en el descentramiento de los pensamientos y emociones, aprender a convertirse en el observador para poder dejar más espacio y actuar sin estar condicionado por ellos.

Observar el espacio en el que surgen los pensamientos, las etiquetas que les asociamos y cómo podríamos focalizarnos solo en sus cualidades sensoriales. Igual que somos conscientes de que los sonidos no los generamos nosotros, solo los percibimos, lo mismo deberíamos hacer con los pensamientos. La mayoría de los pensamientos no son voluntarios, los genera la mente y, por tanto, no deberíamos apropiarnos o creérnoslos.

Uno de los aprendizajes claves de esta práctica es observar los patrones mentales recurrentes y cómo se desarrollan. Mindfulness nos permite ver patrones repetidos de pensamientos y emociones que se perpetúan y que pueden llegar a detectarse en fases tempranas para evitar que ocurran.

Escaneo corporal

En la práctica del escáner corporal, el anclaje para mantener la atención en el momento presente son las sensaciones de cada parte de nuestro cuerpo, que son analizadas con detalle y progresivamente durante la técnica, manteniendo una actitud de apertura y aceptación hacia lo que surge. Se trata de escanear con la mente todo el cuerpo con atención plena (78).

El objetivo del escaneo corporal no es la relajación, aunque suele aparecer de forma secundaria, sino la toma de consciencia de las sensaciones corporales, es decir, desarrollar la conciencia corporal. En la práctica se busca traernos al momento presente, donde siempre está el cuerpo, por lo que poner la atención en él permite abandonar el diálogo interno, situado generalmente en el pasado o el futuro y traernos al aquí y al ahora. La experiencia directa permite percibir de forma diferente las sensaciones agradables, desagradables y neutras, que comprenden todo el rango de la experiencia. Y comprobar cómo nos apegamos a las agradables y rechazamos las desagradables (55,79,80).

El escaneo enseña a dirigir atención de forma intencional y a cambiar el foco, fuerza a conectar y desconectar la atención de las diferentes partes del cuerpo y a cambiar el foco desde un ángulo cerrado (atención muy focalizada, por ejemplo, en las fosas nasales) a un ángulo abierto (por ejemplo, atención a todo el cuerpo), lo que entrena el “músculo” de la atención (55,79,80).

Frecuentemente, juzgamos nuestros pensamientos y emociones considerando que son equivocados, anormales o inaceptables. De esta forma intentamos suprimir estos pensamientos o reaccionamos con malestar o somnolencia. Es importante observar los patrones mentales habituales. En mindfulness, la recomendación cuando aparece la mente errante es darse cuenta de que estamos divagando y volver amablemente al punto de anclaje, aprendiendo con la práctica a manejarse de forma hábil con la mencionada mente errante (55,79,80).

Una de las habilidades más importantes que desarrolla el escaneo corporal es la aceptación. Ayuda a hacerse consciente de las sensaciones que se experimentan en la práctica sin querer cambiarlas y a aceptar el cuerpo sin desarrollar sentimientos de crítica o vergüenza hacia él. También se conecta con una sensación de compasión y calidez hacia nosotros mismos y hacia nuestro cuerpo, desarrollando la atención compasiva (55,79,80).

Práctica de los 3 minutos

Es la práctica formal más breve y sencilla y, por tanto, la más adecuada para emplearla como base de la práctica regular rutinaria. Debido a su acercamiento hacia la cotidianidad, se podría decir que esta práctica se encuentra ubicada entre la práctica formal e informal.

Inicialmente suele utilizarse para romper el piloto automático e incluir períodos de atención plena durante el día.

La práctica de los tres minutos tiene como objetivo generalizar la práctica a la vida diaria. Esto incluiría aspectos como: a) integrar la práctica en la rutina diaria; b) hacerse consciente de si la mente está en modo ser o en modo hacer y poder cambiarlo a voluntad; c) desarrollar atención y curiosidad hacia nuestro estilo de vida y patrones mentales; d) enfrentar de un modo más adecuado y consciente el momento siguiente; e) ser un recordatorio sobre la

posibilidad de que el cuerpo sea “una ventana de la mente”; es decir, el cuerpo como barómetro de nuestras emociones (56,79).

Por otro lado, esta técnica busca desarrollar flexibilidad sobre dónde situamos la atención: la atención puede ser de foco amplio o cerrado, puede engancharse o desengancharse al objeto, puede centrarse en varios aspectos de la experiencia, etc. Esto incluiría: a) usar foco abierto para ver lo que ocurre en la mente; b) usar foco estrecho, como la respiración, para asentar la atención y anclarla en el momento presente, desenganchándola del modo hacer; c) usar foco amplio para anclar la atención en el presente y a la vez abrirse a una perspectiva amplia del momento presente (56,79).

Por último, ayuda a ver diferentes formas de relacionarse con la experiencia que incluiría aspectos como: a) comprender que, gracias a la atención, siempre tenemos elección para actuar de una forma u otra; b) cultivar la atención de lo que está ocurriendo; c) dar un paso atrás para observar lo que está ocurriendo; y d) afrontar la experiencia desde una perspectiva más desapegada (56,79).

A.2. Prácticas formales accesorias de mindfulness

Práctica de caminar con atención plena

En esta práctica, el anclaje para llevar nuestra conciencia al momento presente son las experiencias y sensaciones que se producen al caminar sabiendo que se está caminando. Es decir, caminar con atención plena.

Práctica de mindfulness en los movimientos corporales

La práctica de ejercicios corporales con atención plena utiliza los movimientos del cuerpo como anclaje para una observación consciente del momento presente. Se pueden utilizar movimientos de diferentes disciplinas mente-cuerpo como el *hatha yoga*, *taichí*, *chi kung* o artes marciales. Lo ideal de esta técnica es armonizar cada movimiento o postura con el ritmo normal de la respiración, tratando de integrar las dos acciones en un entorno natural y consciente, explorando cada sensación nueva que se presenta.

Una de habilidades a desarrollar en la práctica de mindfulness en movimiento y mindfulness caminando es aprender a traer la atención al cuerpo, lo que permite: a) aprender cómo las emociones aparecen en el cuerpo, de modo que podamos detectarlas rápidamente y ver que la respuesta es distinta, dependiendo de que las experiencias sean agradables, desagradables o neutras; b) deconstruir las experiencias en sensaciones corporales, pensamientos y emociones y aprender a no evitar una experiencia desagradable manteniéndonos cercanos al cuerpo (55,56,80).

Nuestro cuerpo frecuentemente está en movimiento, por lo que los movimientos *mindful* son un puente entre la meditación formal y la meditación informal. Esta práctica nos ayuda a experimentar la atención al cuerpo en movimiento y a aprender cómo nos conecta con la vida diaria (55,56,80).

La práctica de estas dos técnicas ayuda a experimentar la aceptación en el momento presente, incluyendo experiencias como el dolor y la enfermedad. Especialmente en mindfulness caminando, es importante aprender a trabajar sin una meta (en esta práctica no vamos a ningún sitio, no hay un objetivo concreto) y por lo tanto a desarrollar la paciencia (55,56,80).

Una vez expuestas las diferentes prácticas formales, a continuación, se presenta una comparativa basada en diferentes estudios que han intentado analizar los beneficios de las diferentes prácticas. En ellos se ha observado que existen unos beneficios comunes a todas las prácticas pero que también hay efectos específicos de cada una de ellas, por lo que su uso debería ser diferente en cada contexto.

Sauer-Zavala et al. (81) compararon 3 prácticas de mindfulness utilizadas por estudiantes universitarios (ver **Tabla 3.3**).

En otro de los estudios, Kok y Singer (82) compararon 4 intervenciones entre sí. Las cuatro prácticas aumentan la energía, el afecto positivo y la focalización en el presente y disminuyen la distracción de pensamientos (ver **Tabla 3.4**).

Tabla 3.3 Beneficios diferenciales de distintas prácticas de mindfulness según el estudio de Sauer-Zavala et al.

BENEFICIOS COMUNES	PRÁCTICA	BENEFICIOS DIFERENCIALES
Incrementar la capacidad de describir la propia experiencia Incrementar la autocompasión Incrementar el bienestar psicológico Disminuir las rumiaciones	Escaneo corporal	Mayor regulación emocional
	<i>Mindful yoga</i>	Mayor regulación emocional Mayor incremento del bienestar psicológico
	Meditación sentada	Mayor tendencia a una actitud no evaluativa

Fuente: García-Campayo y Demarzo (83) a partir de Sauer-Zavala et al. (81)

Tabla 3.4 Beneficios diferenciales de distintas prácticas de mindfulness según el estudio de Kok y Singer

BENEFICIOS COMUNES	PRÁCTICA	BENEFICIOS DIFERENCIALES
Aumentan la energía Aumentan el afecto positivo Aumentan la focalización en el presente Disminuyen la distracción de pensamientos	Escaneo corporal	Mayor incremento en consciencia interoceptiva Mayor decremento en contenidos del pensamiento
	Mindfulness en la respiración	Ningún beneficio específico
	Observación de pensamientos	Mayor incremento en metacognición
	Bondad amorosa	Mayor incremento de pensamientos positivos Mayor incremento de calidez hacia otros

Fuente: García-Campayo y Demarzo (83) a partir de Kok y Singer (82)

B) La práctica informal

La práctica informal se refiere a aplicar intencionalmente la atención plena a las actividades diarias como lavar los platos, cocinar o conducir (55). Cualquier actividad del día a día puede ser empleada para el desarrollo de mindfulness, lo importante es la intención previa, el deseo de practicar antes de realizar la acción y la actitud de atención plena mientras se realiza (84).

La práctica informal puede ser conceptualizada como una forma de llevar la atención más directamente a las situaciones de la vida cotidiana, lo que permite al individuo aplicar mindfulness en las situaciones difíciles del día a día (55). Algunas de las indicaciones de las prácticas informales serían: “notar el propio cuerpo mientras andamos”, “hacerse consciente de los pensamientos y emociones mientras lavamos los platos” o “llevar la atención a la respiración cuando nos despertamos” (85).

Con la forma de vida tan agitada que llevamos hoy en día resulta complicado en ocasiones encontrar el tiempo necesario para la práctica formal. Por ello la práctica informal cobra importancia al ser más flexible a las circunstancias vitales de cada persona.

En algunos protocolos de terapias de tercera generación como la Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT) (86), la Terapia Dialectico Conductual (DBT) (87) o la Terapia Conductual Basada en Aceptación (ABBT) (88), o en los denominados protocolos de mindfulness de segunda generación, como Meditation Awareness Training (MAT) (89), la práctica informal cobra relevancia siendo considerada como más importante que la propia práctica formal, ya que este tipo de práctica se adapta con mayor facilidad a la forma de vida de cada persona. Los estudios demuestran que la práctica informal ayuda a aumentar los niveles de mindfulness y el bienestar psicológico (84).

3.2.5 Mindfulness como estado de la mente

Define un estado o rasgo de la mente humana que está presente en todos los seres en mayor o menor medida. Este rasgo se refiere a un estado de conciencia de observación, no reactivo, sin juicio y con aceptación de la experiencia tal y como es en el momento presente, como la define Kabat-Zinn (90): “conciencia que surge de prestar atención, de forma intencional a la

experiencia tal y como es en el momento presente, sin juzgarla, sin evaluarla y sin reaccionar a ella”.

Este rasgo puede cultivarse a través de la práctica regular de la meditación produciendo un aumento de cualidades positivas como la conciencia, la compasión y la ecuanimidad (66).

A continuación, se va a presentar un resumen de las funciones básicas y los puntos fundamentales a tener en cuenta en toda definición de mindfulness.

Bishop et al. (60) destacan que es necesaria la existencia de unos elementos claves para poder crear una definición operativa de mindfulness. Estos elementos son: 1) atención sostenida y reenfoque de la atención; 2) habilidad de metacognición; 3) toma de conciencia objetiva (sin juicio); 4) actitudes psicológicas de apertura y aceptación.

Utilizando estos elementos, Bishop et al. (2004) (60) desarrollan la siguiente definición de mindfulness: “un proceso de regulación de la atención en el que se emplea una cualidad de conciencia que no elabora pensamientos sobre la experiencia que ocurre en el momento presente y se despliega una relación con la propia experiencia con una orientación de curiosidad, de apertura y aceptación de la que se obtiene un autoconocimiento”.

Esta definición se centra en dos componentes principalmente: el primero, se refiere a la autorregulación de la atención y el segundo, hace referencia a una actitud ante la experiencia de curiosidad, apertura y aceptación (60).

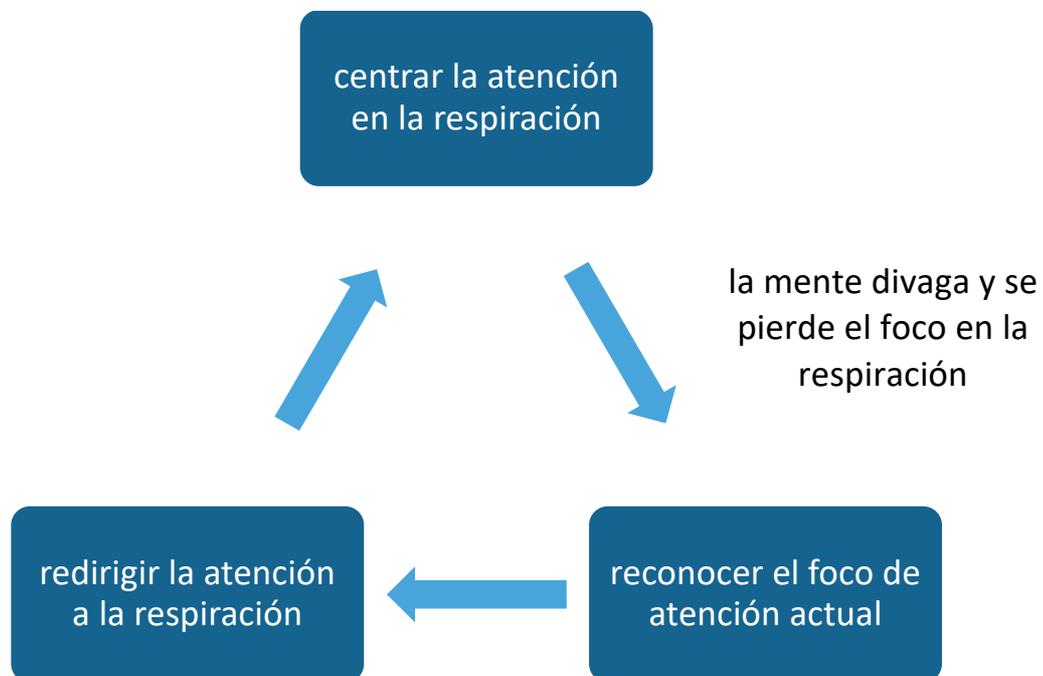
El proceso de mindfulness comienza con la toma de conciencia de la experiencia que surge en el momento presente, observándola como meros observadores y prestando atención a los cambios que van surgiendo sin necesidad de responder ante ellos. Esta atención sostenida y activa se desarrolla y perfecciona con el entrenamiento de técnicas basadas en mindfulness, como la atención a la respiración, a las sensaciones corporales o a los sentidos. Los pensamientos, emociones y otras sensaciones que surjan durante la práctica, son vistos como meros estímulos y no como distractores u objetos de conciencia.

Cuando nos hacemos conscientes de que hemos perdido el foco de atención y la mente divaga o ha tomado conciencia de otros estímulos, como pensamientos o emociones en los que

queda atrapada, elaborándolos, aparece el reenfoque de la atención, llevándola de nuevo a la respiración o al objeto principal de atención seleccionado.

Durante este proceso de autorregulación, la mente no elabora a partir de los pensamientos o emociones. Los fenómenos mentales que surgen durante la práctica son considerados como meros objetos de observación y no como distracciones de la atención. Los fenómenos que han surgido en nuestro campo de conciencia son identificados de manera amable pero no se da una valoración cognitiva de ellos. (60) (ver Figura 3.1).

Figura 3.1 Esquema del proceso de autorregulación



Fuente: Elaboración propia a partir de Bishop et al. (60)

Como se ha comentado anteriormente, el segundo punto de la definición de Bishop et al. (60) hace referencia al mantenimiento de una actitud de curiosidad, apertura y aceptación de la experiencia. Sin juzgar la experiencia que surge sea cual sea.

Para estos autores, mindfulness implica incrementar el autoconocimiento de la naturaleza de los pensamientos y su relación con las emociones.

Partiendo de esta propuesta, Germer y Bishop et al. (43,60) proponen 3 elementos claves de mindfulness. Estos son: conciencia, experiencia presente y aceptación.

Conciencia

Según Germer son necesarios tres aspectos para cultivar la conciencia.

Parar: Ser conscientes de la corriente de vida en la que vivimos, funcionamos siempre en piloto automático, enredados en la cadena automática de pensamientos y guiados por la persecución constante de objetivos. Solemos aferrarnos con fuerza a los eventos felices o sensaciones positivas y tendemos a rechazar o huir de las experiencias que etiquetamos como negativas. Aprender a soltar nuestros esfuerzos por conseguir metas deseadas y evitar experiencias desagradables ya que nos alejan del momento presente.

Observar: En la práctica de mindfulness se observa la experiencia que surge momento a momento sin reaccionar a ella, tomando conciencia de lo que acontece, pero como meros observadores.

Retornar: Durante este proceso de atención aparecen fenómenos mentales que pueden atrapar nuestra atención. Lo importante es hacerse consciente de que la mente está divagando y, de manera amable, focalizar la atención de nuevo en un punto concreto, como la respiración, el cuerpo o los sentidos.

Experiencia presente

La práctica de mindfulness entrena la capacidad de mantener nuestra atención en el momento presente, regulando nuestra atención y reorientándola a la experiencia presente cuando la mente vague y se pierda en elaboraciones mentales del pasado, del futuro e incluso del presente.

Aceptación

La clave de la aceptación es que es el medio para recibir nuestra experiencia sin juicio o preferencia, con una actitud de curiosidad y amabilidad. La forma en la que vivimos las experiencias del momento presente depende de cómo las recibimos y de nuestra actitud.

Germer explica que puede darse uno de los componentes sin que se den obligatoriamente los demás, pero que para que ocurra la experiencia de mindfulness es necesaria la interacción interdependiente de los tres componentes.

García Campayo (83) hace otra propuesta de los elementos básicos que deben ser incluidos en la definición de mindfulness como estado de la mente.

La capacidad de estar atento

Atento y perfectamente centrado en la experiencia que se está viviendo en el momento, sin estar distraído con elementos externos, pensamientos, etc.

En el presente

En el entrenamiento de mindfulness se está centrado exclusivamente en el fenómeno del momento presente ya que también se puede estar prestando atención, como dice el punto anterior, pero no en el momento presente. Por ejemplo, cuando nos quedamos anclados en una situación del pasado (fenómeno relacionado con la depresión), o temiendo una situación del futuro (relacionado con la ansiedad).

De manera intencional

Sobre todo, cuando se empieza a practicar mindfulness, supone un ejercicio de voluntad. Con el tiempo, el proceso se vuelve más natural y se puede estar en ese estado más tiempo.

Con aceptación

Sin juzgar, sin criticar o estar a disgusto con la experiencia presente. Aceptación no significa resignación o pasividad, aceptación es una actitud de apertura y curiosidad, sin crítica ante la experiencia.

Por otra parte, Santorelli y Kabat-Zinn (91) proponen un conjunto de actitudes psicológicas que formarían parte del estado de mindfulness. Todas ellas se pueden entrenar con la práctica regular. Estas actitudes son: ecuanimidad, paciencia, mente de principiante, confianza, no hacer, aceptación y dejar ir. A continuación, un pequeño resumen de las diferentes actitudes.

Ecuanimidad (*nonjudging*)

En la corriente de vida del día a día no somos conscientes de cómo juzgamos todas nuestras experiencias. Ante cualquier evento vivido reaccionamos juzgando como “bueno” o “malo”, como “me gusta” o “no me gusta”, categorizando y etiquetando lo vivido. Lo importante es hacerse consciente de esta actitud enjuiciadora para poder incidir sobre ella, desarrollando una actitud ecuánime que nos deriva a una no identificación con el evento.

Paciencia

Aceptar el hecho de que a veces las cosas ocurren a su propio ritmo y tiempo, tener paciencia con la propia mente, cuando está agitada durante el entrenamiento de la atención plena.

Mente de principiante

Ver las cosas como un niño, observando los detalles, viviéndolo como si fuera la primera vez. Ninguna experiencia es igual a la anterior, cada momento es único. Esta actitud permite estar receptivo, incluso en las tareas rutinarias a las que normalmente no prestamos atención, permitiendo abrir la mente a nuevas posibilidades.

Autoconfianza

Confianza en uno mismo como parte fundamental de la práctica de meditación. Se basa en entender nuestra propia capacidad y potencial para poder desarrollarlo.

No hacer

“Intentar menos y ser más”, no buscar objetivos como en la práctica. Nuestra forma de vida se rige por la búsqueda de objetivos constante y desde la práctica de la atención plena se propone abandonar esta corriente y simplemente practicar.

Aceptación

No oponer resistencia al fluir de la vida. En la vida cotidiana desperdiciamos mucha energía intentando cambiar lo que ya ha sido o lo que no se puede cambiar. La aceptación implica ver las cosas tal y como son en cada instante.

Dejar ir

Crear una experiencia de desapego, sin aferrarnos a los pensamientos, emociones o sensaciones. Con esta actitud eliminamos la tendencia a aferrarnos a las experiencias positivas, como la tendencia a la evitación ante las experiencias negativas. Simplemente se observa sin aferrarnos lo que ocurre y se deja ir.

De estas actitudes propuestas por Santorelli y Kabat- Zinn (91), solo algunas han sido evaluadas empíricamente, entre ellas el no-juicio (66) o la aceptación (71).

3.2.6 Mindfulness como intervención

Mindfulness es una intervención utilizada en la psicoterapia de tercera generación que posee una base científica sólida. Estas terapias que surgen hacia 1990, reformulando y sintetizando las generaciones previas de las terapias cognitivo-conductuales, se caracterizan por estar menos focalizadas en reducir los síntomas psicológicos, ya que eso lo consideran un beneficio colateral. Las terapias de tercera generación están fundamentadas en una aproximación empírica y enfocadas en los principios del aprendizaje. Están basadas en un modelo contextual, alternativo al modelo biomédico, modelo que tiene tres dimensiones que se refuerzan mutuamente: entorno, relación terapéutica y persona (92,93).

Las terapias de tercera generación tienen en común diferentes mecanismos de cambio. La aceptación, es uno de los elementos centrales en todas estas terapias. El objetivo de la aceptación es cambiar la relación que tiene el sujeto con las conductas problemáticas y aceptar los pensamientos negativos sin necesidad de cambiarlos. Este proceso ayuda a disminuir la evitación experiencial y a incrementar la flexibilidad psicológica. Otro de los elementos comunes dentro de las terapias de tercera generación, es la focalización en el momento presente. La atención al momento presente permite una reducción y prevención del pensamiento rumiativo y una mayor conciencia de las interacciones terapéuticas. Además, utilizan estrategias conductuales clásicas para ayudar a los individuos a realizar el cambio conductual para aproximarse a sus valores.

Según Dimidjia et al. (94), desde 2004 a 2015, el concepto de terapias de tercera generación se ha ligado a diferentes técnicas, de las cuales algunas cuentan con un gran apoyo sobre su inclusión en este grupo y sin embargo hay otras que generan más debate sobre su inclusión. Dentro de aquellas con gran apoyo están la terapia de aceptación y compromiso (ACT) (95), la terapia dialéctico conductual (DBT) (87), la psicoterapia analítica-funcional (FAP) (96), la terapia de activación conductual (Extended Behavioral Activation - BA) (97) y la terapia cognitiva basada en mindfulness (MBCT) (56).

Con respecto al grupo de intervenciones que no cuentan con un acuerdo claro sobre su inclusión dentro del concepto de terapias de tercera generación podemos encontrar el sistema de análisis cognitivo conductual de psicoterapia (Cognitive Behavioural Analysis System of Psychotherapy, CBASP) (98), la terapia centrada en la compasión (Compassion-focused Therapy - CFT) (99), la técnica de reducción del estrés basada en mindfulness (MBSR) (77), la prevención de recaídas basado en mindfulness (Mindfulness-Based Relapse Prevention - MBRP) (100), el entrenamiento en la alimentación consciente (Mindfulness-Based Eating Awareness Training - MB-EAT) (101), la terapia metacognitiva (Metacognitive Therapy - MCT) (102) o la terapia conductual integrativa de pareja (Integrative Behavioural Couple Therapy - IBCT) (103).

Algunos de los términos y técnicas de mindfulness provienen de las tradiciones religiosas orientales, pero este se ha despojado de toda reminiscencia religiosa, entendiéndose como la habilidad psicológica de enfocar la atención. Como hemos visto anteriormente, consta de dos componentes centrales: el primero, la regulación de la atención para centrarse en lo que surge en cada instante; y el segundo, la actitud de aceptación y apertura hacia esa experiencia ya sea agradable o desagradable (104).

En 1979 se fundó el *Center for Mindfulness*, en la Universidad de Massachusetts (Estados Unidos), por parte de Jon Kabat-Zinn, donde se desarrolló la intervención de reducción del estrés basada en la atención plena (MBSR) (77). La importancia de este manual no radica solo en la creación del protocolo, sino que es un acercamiento de las tradiciones orientales (concretamente la budista), al plano científico. Esto supone un importante avance en el desarrollo de mindfulness en occidente y como técnica psicológica. A partir de esta gran aportación se han ido desarrollando otros protocolos y técnicas basados en mindfulness.

A continuación, se presenta un resumen de los principales protocolos basados en la atención plena.

Protocolo para la reducción del estrés basado en mindfulness (MBSR)

Desarrollado por Kabat-Zinn (55,77). El MBSR es un programa intensivo y estructurado. Este protocolo es el más utilizado tanto en el ámbito clínico como en investigación. Fue desarrollado como tratamiento complementario en los pacientes de dolor crónico que no responden bien a los tratamientos médicos.

El programa se desarrolla en ocho sesiones de dos horas o dos horas y media de duración, con una frecuencia semanal. Además, alrededor de la sexta semana, se realiza un día de retiro de unas ocho horas de duración.

Los grupos de MBSR suelen ser de unas 30 personas. Se recomienda realizar trabajo en casa de unos 45 minutos de práctica diaria de mindfulness. A los participantes se les facilita material y audios para poder realizar esta práctica en su hogar.

Las principales prácticas que incluye el MBSR son: la práctica de la uva pasa, meditación sentada, *body scan* o escaneo corporal, *hatha* yoga, mindfulness caminando y la práctica de los tres minutos, que permite parar y prestar atención durante el día a día. En estos ejercicios la instrucción básica es llevar la atención a un punto de anclaje, como puede ser la respiración, y hacerse consciente de la experiencia en el momento presente, tal y como es. La segunda instrucción básica es hacerse consciente de cuando la mente vaga, cuando surgen pensamientos, emociones, etc., observarlos sin juicio, y con amabilidad volver una y otra vez al punto de anclaje, sin dejarse atrapar por el contenido de los fenómenos mentales (77).

El MBSR enseña a observar los eventos tanto internos como externos de forma no reactiva, sin emitir juicios y con aceptación. La reducción de los síntomas de estrés no es la finalidad de los programas de MBSR, sino cambiar la forma en la que los fenómenos mentales estresantes son experimentados, creando una mayor conciencia y aceptación ante los eventos del día a día ya sean positivos o negativos. Con esta aceptación se reduce la reactividad emocional y mejora la evaluación cognitiva, lo que facilita un mayor bienestar psicológico.

Las investigaciones realizadas con programas de MBSR sugieren que puede ayudar a reducir moderadamente el estrés, la depresión y la ansiedad y mejorar la calidad de vida y el funcionamiento tanto a nivel físico como mental en una serie de trastornos como el dolor crónico, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la depresión y los trastornos de ansiedad (105). También puede ser una intervención preventiva para adultos y niños sanos (106).

Terapia cognitiva basada en mindfulness (MBCT)

Desarrollada por Segal et al. (56), partiendo del programa MBSR, consideraron que al añadir a dicho programa algunas técnicas cognitivas, el resultado podría ser útil para el tratamiento de la depresión mayor recurrente. Sugirieron que los pacientes con depresión sufren recaídas porque los estados disfóricos leves reactivan los pensamientos depresivos disfuncionales provocando así una recaída.

La estructuración del programa es de ocho sesiones y el contenido se solapa en su gran mayoría con el programa MBSR. La parte en la que se diferencian son los elementos de psicoterapia cognitiva, facilitando una no identificación con los eventos mentales, emociones o sensaciones corporales. El objetivo es que puedan prevenir los patrones rumiativos. Para ello deben hacerse conscientes de sus pensamientos y sentimientos sin juzgarlos, viéndolos como simples fenómenos mentales que aparecen y desaparecen pero que no nos definen, que no somos nuestros pensamientos.

El MBCT está siendo utilizado para el tratamiento de múltiples patologías como el trastorno bipolar, dolor crónico, trastorno de ansiedad generalizada, hipocondría y trastorno por déficit de atención e hiperactividad en adultos, mostrando muy buenos resultados. En el metaanálisis de Kuyken et al. (107) se evidencia que el protocolo de MBCT es eficaz y reduce las recaídas en la depresión. En dicho metaanálisis también se encuentra una reducción significativa de los síntomas primarios, así como la rumiación de los pensamientos. Esto va unido a un incremento de la atención plena, de la metacognición y de la autocompasión. Tanto el Instituto Nacional de la Salud y la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE) como la Guía de práctica clínica de psiquiatría de la Real Universidad de Psiquiatría de Australia y Nueva Zelanda recomiendan usar la MBCT para la prevención de la recaída en la depresión.

Protocolo de entrenamiento en la alimentación consciente (MB-EAT)

Desarrollado por Kristeller et al. (101,108,109). Este protocolo consta de 12 sesiones grupales y tiene como objetivo aumentar el conocimiento y la conciencia de las experiencias relacionadas con la alimentación.

A través de la atención plena, tanto con prácticas formales como informales, se trata de aumentar los procesos de autorregulación relacionados con la ingesta, principalmente en el proceso de saciedad, en la elección de los alimentos y en la regulación del estrés.

El protocolo MB-EAT ha mostrado eficacia en diferentes estudios con pacientes que mostraban comer emocional en sobrepeso y obesidad, en la autogestión de la diabetes tipo 2 y en pacientes con episodios de atracón, donde se dio una reducción significativa de los atracones y de los episodios depresivos (110).

Protocolo de prevención de recaídas basado en mindfulness (MBRP)

Desarrollado por Bowen et al. (100). Este protocolo es una intervención grupal diseñado con el objetivo de tratar las recaídas en los pacientes con trastornos por abuso de sustancias. Combina la terapia de prevención de recaídas clásica con una intervención mindfulness típica (MBSR o MBCT). Sus bases son la psicoeducación, donde se identifican las situaciones de riesgo y el entrenamiento en habilidades de aceptación unido a técnicas de meditación y prácticas en casa.

MBRP ha mostrado su eficacia en varios estudios y ensayos clínicos, donde se muestra una mejora en los episodios de abstinencia y un decremento en el abuso de sustancias (100).

Protocolo para el cuidado de ancianos basado en mindfulness (MBEC)

Desarrollado por McBee (111). Este protocolo es una adaptación del MBSR clásico a las necesidades de una población de edad avanzada y a sus cuidadores, para desarrollar la conciencia y la compasión. Las principales adaptaciones son: 1) los grupos son más pequeños, 2) la duración de las sesiones es menor (cada sesión es de 45 minutos), 3) se adapta el lenguaje para hacerlo más accesible a esta población concreta; utiliza un lenguaje simple, concreto y repetitivo, y 4) los movimientos y estiramientos que se realizan en las prácticas son adaptados para su realización en una cama o en una silla para personas con poca movilidad (112). Hasta

el momento no existe mucha evidencia científica sobre su eficacia. Solo se puede encontrar una publicación, donde las medidas de depresión y estrés percibido se redujeron una vez finalizada la intervención. Dichos niveles se mantuvieron, al menos, hasta un mes después (113).

Programa para el parto y la maternidad/paternidad basado en mindfulness (MBCP)

Desarrollado por Bardacke (114). Este protocolo consta de nueve sesiones de tres horas de duración cada una y con una frecuencia semanal. Al igual que en otros protocolos, también tiene un día de retiro de siete horas de duración que se realiza entre la semana seis y siete.

El MBCP es una adaptación del MBSR. Va dirigido a ambos progenitores y el objetivo es conseguir que la maternidad/paternidad sea más consciente durante los primeros años de la vida de los niños. Este protocolo, que cuenta con estudios que demuestran su eficacia, une los conocimientos relacionados con los procesos psicobiológicos que se dan durante el embarazo, el parto, la lactancia materna, el ajuste postparto y las necesidades del bebé, con el aprendizaje de mindfulness y su práctica (115,116).

Todos estos programas se encuentran dentro de un marco teórico y empírico y se han ido adaptando a diferentes contextos: el ámbito de la salud mental, en empresas, sistema educativo, contextos deportivos, etc. En las investigaciones se han observado resultados beneficiosos que ponen de manifiesto su utilidad. (117).

3.3 Mindfulness y variables psicológicas

La meditación en occidente se entiende como una forma de cultivar el bienestar y la atención, reducir el estrés y mejorar la calidad de vida. En las últimas décadas se ha vivido una creciente utilización de las técnicas de meditación en el contexto de la salud mental, desde la psicología, con la introducción de las terapias de tercera generación y la utilización de mindfulness (71,118–124).

Desde la investigación en estas terapias basadas en mindfulness se han estudiado los efectos de estas intervenciones en aspectos como la reducción del estrés y la salud mental en personas sanas, en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas (depresión, ansiedad, etc.), en la reducción del afecto negativo y la mejora de la adaptación a situaciones adversas o estresantes (119,125,126), en la regulación emocional (127), o en la capacidad de la memoria de trabajo y algunas funciones ejecutivas (122,128,129).

Las patologías más estudiadas han sido la ansiedad, la depresión, el dolor crónico, fibromialgia, trastornos alimentarios, abuso de sustancias y prevención de recaídas en la depresión (46,61,125,130–136).

3.3.1 Eficacia de mindfulness en variables psicológicas en trastornos mentales

En la literatura actual existen diversas revisiones y metaanálisis sobre los resultados de distintos estudios controlados aleatorizados, que utilizan el entrenamiento de la atención plena y concluyen que las intervenciones basadas en mindfulness conducen a efectos beneficiosos en una gran variedad de trastornos mentales (137,138). A pesar de ello, se requieren más investigaciones que confirmen y amplíen los hallazgos obtenidos hasta el momento.

A continuación, se describen los principales resultados señalados en los estudios de metaanálisis sobre las intervenciones basadas en mindfulness en función del trastorno mental.

Trastornos de ansiedad

Las intervenciones basadas en mindfulness han demostrado eficacia en el tratamiento de los trastornos de ansiedad (139,140), observando una reducción de los síntomas de ansiedad y síntomas depresivos comórbidos (141). Con la asociación de mindfulness a Terapias de Aceptación y Compromiso (ACT) en el tratamiento de trastornos de ansiedad, se ha evidenciado unos beneficios sólidos en la reducción de los síntomas (83).

El estrés mantenido en el tiempo es uno de los problemas más habituales en todos los ámbitos de la sociedad. Se ha observado que la práctica de meditación conduce a una disminución de los marcadores fisiológicos de estrés en una variedad de poblaciones (142).

En lo relativo a la ansiedad social, mindfulness y ACT se han mostrado eficaces en la reducción de la sintomatología, siendo necesario ampliar los estudios para darle más evidencia a los resultados hallados hasta el momento (143).

Respecto al Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC), los estudios son limitados. Las conclusiones de que la práctica de mindfulness podría tener un efecto beneficioso en este trastorno son extraídas de estudios que hacen uso de ACT, la cual utiliza componentes de mindfulness. La intervención con ACT resulta igual de efectiva que los tratamientos habituales como la Terapia Cognitivo Conductual (TCC) (144).

En el Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT), existe evidencia que confirma la eficacia de mindfulness, y de la meditación en general, para abordar dicho trastorno (145–147). Pese a ello, existe la necesidad de más investigaciones que relacionen el uso de mindfulness con el estrés postraumático (148). En el estudio de Boyd et al. (149) se muestra cómo mindfulness a nivel neurobiológico ayudaría a restaurar la conectividad entre la red cerebral por defecto y las redes ejecutiva central y de saliencia.

Existe un estudio controlado aleatorizado sobre la hipocondría, un trastorno mental que se caracteriza por una ansiedad constante por la propia salud. Este concluye que la intervención con MBCT asociado al tratamiento habitual, aumentaba la eficacia en la reducción de los síntomas respecto al tratamiento habitual aplicado de manera exclusiva (150).

Trastornos del estado de ánimo

Respecto a los trastornos del estado de ánimo, existen diferentes revisiones y metaanálisis que evidencian la eficacia de las terapias basadas en mindfulness, dándose una reducción tanto de la depresión como de la ansiedad (139,140,151). Hoffman et al., Khoury et al. y Smits y Hoffman encontraron que las Intervenciones Basadas en Mindfulness (IBM) son un tratamiento eficaz para una variedad de trastornos mentales entre los que destacan la reducción de la depresión y la ansiedad.

En las personas diagnosticadas con depresión, los estudios muestran que el entrenamiento en mindfulness produce efectos significativos en la mejora de síntomas (152), en la reducción del número de episodios depresivos (153), y una reducción significativa en la gravedad de dichos síntomas (154).

Concretamente el programa de MBCT ha mostrado su utilidad en la prevención de recaídas en depresión de pacientes con historias de tres o más episodios depresivos, ayudando a reducir la rumiación, a la cual son muy propensos este perfil de paciente (107,155). La MBCT ha demostrado tener la misma eficacia que la medicación antidepresiva de mantenimiento en la prevención de recaídas, obteniendo resultados positivos duraderos en términos de recaída o recurrencia, síntomas depresivos residuales y calidad de vida (156).

En base a esta evidencia, como se ha comentado anteriormente, la MBCT se ha incluido como tratamiento de elección para la prevención de recaídas en depresión en pacientes en remisión con historia de 3 o más episodios depresivos en las guías NICE (Instituto Nacional de la Salud y la Excelencia Clínica del Reino unido, nice.org.uk/guidance/cg90) y en las guías de Australia y Nueva Zelanda.

En el tratamiento del trastorno bipolar, se ha visto que mindfulness (en concreto MBCT) funciona como tratamiento adyuvante al tratamiento farmacológico, produce mejoras en el funcionamiento cognitivo y la regulación emocional, reduce los síntomas de depresión y ansiedad y los síntomas de la manía (157). Con la aplicación de mindfulness en este trastorno, se da una reducción de la sintomatología ansiosa y depresiva entre crisis, no observándose reducciones significativas en la frecuencia de las crisis, pero sí una reducción de sintomatología ansiosa (158).

Trastornos de la alimentación y obesidad

Otros trastornos en los que mindfulness ha demostrado su eficacia son los trastornos alimentarios (159). La importancia de utilizar mindfulness en el tratamiento de estos trastornos es ayudar a entender e interiorizar la atención a las experiencias internas como las emociones y las sensaciones físicas. Esta atención facilita la autoaceptación, la flexibilidad cognitiva, compasión y perdón, aumentando la capacidad de manejar de manera adaptativa las emociones (109).

En la revisión de la evidencia científica sobre mindfulness en la alimentación, podemos encontrar que los estudios no muestran una mejora en el índice de masa corporal de los participantes. Sin embargo, apoyan que las intervenciones basadas en mindfulness pueden ser beneficiosas tanto física como psicológicamente, ayudando a los participantes a desarrollar unas conductas dirigidas a la promoción de su salud (160). En la actualidad se sigue investigando sobre la eficacia de mindfulness en la alimentación consciente tanto en población con obesidad y sobrepeso, como en población sana (161).

La práctica de mindfulness ha demostrado que ayuda a disminuir de manera efectiva los atracones y el comer emocional (162). Los resultados muestran que el entrenamiento de la atención plena permite una reducción media en las frecuencias de episodios de atracones de 18 episodios al inicio a 5 episodios en la post-intervención durante un período de 28 días (163).

En otros trastornos de la alimentación, como la bulimia nerviosa o la anorexia, la práctica de mindfulness ha mostrado unas grandes mejoras en los síntomas. Sin embargo, su eficacia no se ha mostrado superior a la Terapia Cognitivo Conductual (164).

Otros trastornos psicológicos

En lo referente al abuso de sustancias, se ha demostrado una relación inversa entre mindfulness y las conductas de abuso de sustancias (165). En un reciente metaanálisis se muestra que estas intervenciones tienen efectos significativos para reducir la frecuencia y la gravedad del uso indebido de sustancias, la intensidad del anhelo de sustancias psicoactivas y la gravedad del estrés, además de aumentar las tasas de abstinencia de fumar cigarrillos. (166). Diferentes revisiones y metaanálisis concluyen que las intervenciones de tercera generación muestran también efectos beneficiosos en los síntomas en personas con trastornos psicóticos (167). Se ha encontrado que estas intervenciones son complementos útiles para la reducción de la angustia y las tasas de hospitalización y para el aumento de la autoeficacia en pacientes con trastornos psicóticos (168,169).

Las Intervenciones basadas en mindfulness también se han visto eficaces en el tratamiento de personas con alteraciones del desarrollo, ayudando a disminuir sus alteraciones conductuales y sus síntomas psicológicos (170). También se ha aplicado este tipo de

intervenciones en cuidadores profesionales de personas con discapacidades intelectuales o del desarrollo, encontrando beneficios a corto plazo para el manejo del estrés y la angustia psicológica en ellos (171). La meditación puede mejorar levemente algunos parámetros del sueño en pacientes con insomnio y puede servir como un tratamiento auxiliar a la medicación para las quejas del sueño (172).

En el trastorno de déficit de atención con hiperactividad se han visto beneficios en la reducción de los síntomas (173) y una mejora en la función ejecutiva tras la intervención en mindfulness (174,175). En el trastorno límite de personalidad (TLP), se ha comprobado una asociación entre la práctica de mindfulness y la disminución de los síntomas psiquiátricos y clínicos, así como la disminución de la reactividad emocional y la impulsividad asociadas a este trastorno (176).

Es importante que se siga profundizando y realizando ensayos clínicos controlados en el campo de los trastornos mentales, con intervenciones basadas en mindfulness para poder dar evidencia de los beneficios y los mecanismos por los cuales funciona mindfulness.

3.3.2 Eficacia de mindfulness en variables psicológicas asociadas a enfermedades médicas

A continuación, se van a exponer los resultados más relevantes de los estudios que relacionan la práctica de mindfulness con la mejora en variables psicológicas dentro de las enfermedades médicas y los beneficios que esta supone.

Enfermedades que cursan con dolor

En lo que respecta al dolor crónico, los estudios más recientes que abordan el tema (177), muestran una mejora en los aspectos psicológicos del dolor crónico, en la depresión asociada y en la calidad de vida, tras una intervención basada en mindfulness. Estos datos dan un enfoque prometedor a la aplicación de mindfulness como una buena alternativa, siendo necesario seguir investigando.

Los efectos psicológicos derivados de una intervención con mindfulness en pacientes con fibromialgia son comparables a otros tratamientos de dolor y medicamentos utilizados para

este trastorno. Algunos de los síntomas que experimentan los pacientes pueden ser aliviados mediante intervenciones de mindfulness (178).

Cáncer

Diferentes estudios muestran la eficacia de la aplicación del MBSR en el cáncer, mostrando mejoras en el estado de ánimo y el insomnio (179). Las intervenciones basadas en mindfulness mostraron beneficios en el funcionamiento psicológico de los pacientes, una reducción de los síntomas de estrés y una mejor adaptación y bienestar en pacientes ambulatorios con cáncer de mama y de próstata (180). Aunque es necesario seguir investigando, mindfulness podría verse como una intervención valiosa para los pacientes (181).

Enfermedades cardiovasculares

La evidencia de la eficacia de mindfulness en las enfermedades cardiovasculares todavía es limitada y es necesario continuar haciendo estudios de alta calidad para poder llegar a conclusiones y resultados fiables.

Existen diferentes metaanálisis que muestran resultados alentadores de las prácticas mente-cuerpo para los pacientes con enfermedad cardíaca (182). Hay evidencias de que los programas MBSR y MBCT permiten una reducción del estrés, de la depresión y la ansiedad en pacientes que presentan hipertensión, diabetes tipo 1 o 2, enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular (183).

Otras enfermedades médicas

Las enfermedades crónicas pueden ir acompañadas de depresión, ansiedad y angustia psicológica. Una intervención con mindfulness a través de un programa MBSR ha mostrado ser eficaz y tener pequeños efectos beneficiosos sobre dicha sintomatología (184). Los programas de MBSR ayudan a tener un mejor manejo de los síntomas, una mejor calidad de vida y bienestar (185).

También hay evidencias de que ayuda a disminuir los síntomas y aliviar la fatiga en diferentes afecciones como la esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular o lesión cerebral (186,187),

y ayuda a reducir los síntomas asociados de ansiedad y depresión, aumentando la calidad de vida en diferentes enfermedades neurológicas y pulmonares (188,189).

En general, el beneficio de mindfulness sobre la salud y el bienestar psicológico cada día tiene más apoyo y estudios que lo corroboran. Se sigue necesitando mayor investigación para poder aclarar cómo estas intervenciones afectan y pueden servir mejor en las necesidades concretas de las distintas enfermedades.

3.3.3 Eficacia de mindfulness en variables psicológicas dentro de un ámbito no clínico

En el ámbito no clínico, mindfulness se ha mostrado eficaz en diferentes áreas. La aplicación de los programas MBSR y MBCT han obtenido buenos resultados en la mejora de la salud mental, el aumento del bienestar y un mejor manejo del estrés y afrontamiento de las tensiones del día a día (106,190).

Diferentes estudios muestran cómo mindfulness tiene beneficios en las diferentes etapas evolutivas de los seres humanos, atendiendo las necesidades de cada una de ellas. Por ejemplo, la introducción de mindfulness en la educación se une a la visión educativa de formar a los estudiantes a diferentes niveles: académico, emocional, social, ético y espiritual (191). Este enfoque es probablemente útil para reducir comportamientos problemáticos de los estudiantes y promover una variedad de comportamientos de bienestar en las escuelas (192,193). En el contexto universitario, un estudio reciente muestra que mindfulness tiene un impacto en el estrés de los universitarios, reduciendo un tercio sus probabilidades de experimentar niveles de estrés significativos (194).

En lo referente a la tercera edad y las personas encargadas de su cuidado y del de personas dependientes, se puede comprobar como la mayoría de los estudios que midieron variables de resultado psicológicas mostraron que las intervenciones basadas en mindfulness tienen algunos efectos positivos en el bienestar de los adultos mayores (195).

Burnout o síndrome del quemado profesional, caracterizado por las dimensiones de agotamiento emocional, despersonalización y falta de realización personal (196) es uno de

los problemas laborales más prevalentes que podemos encontrar hoy en día en las empresas y organizaciones. Es el problema que más afecta a los trabajadores, en concreto a determinados sectores, como los profesionales de la salud o en las Organizaciones no Gubernamentales (ONGs). Las intervenciones basadas en mindfulness tienen el potencial de reducir el estrés entre los profesionales del cuidado de la salud siendo el MBSR moderadamente efectivo para reducir el estrés (106,197).

3.3.4 Otros cambios en variables psicológicas que produce mindfulness

A continuación, se van a resumir algunos de los datos existentes respecto a cambios psicológicos producidos por mindfulness y terapias relacionadas (83).

Mindfulness parece proporcionar beneficios significativos en varias medidas de la cognición (155), como son:

- Mejora la atención sostenida y especialmente la selectiva y ejecutiva.
- Modifica la atención en sujetos sin experiencia previa de meditación.
- Mejora las medidas atencionales.
- Desarrolla la atención sostenida no focalizada.
- Parpadeo atencional significativamente más pequeño después de un retiro de meditación de mindfulness.
- Atención sostenida significativamente más alta, especialmente cuando los estímulos son inesperados.
- Mejora la memoria operativa.
- Previene la pérdida de habilidades de memoria de trabajo antes de la exposición a estímulos estresantes.
- Mayor especificidad de la memoria.
- Mayor conciencia corporal.

- Reduce tanto la rumiación como la preocupación (sucede tanto con la práctica presencial como con el formato por internet), consiguiendo desvincular la respuesta emocional de la rumia y/o preocupación (198).
- Tras intervenciones de MBCT o MBSR, mejora la memoria de trabajo y la memoria autobiográfica, así como también la flexibilidad cognitiva y la metac conciencia aunque no se reportan mejoras en la atención ni en la función ejecutiva (199).
- Las prácticas que incluyen *asanas* de yoga, que guardan cierta relación con mindfulness, parecen estar asociadas con una mejor regulación del sistema nervioso simpático y el sistema hipotalámico-pituitario-adrenal en diversas poblaciones (200).

3.4 Mindfulness y variables biológicas

Las principales líneas de investigación que han cobrado importancia gracias a los avances tecnológicos son los efectos que produce la meditación sobre variables biológicas. La neurociencia moderna ha desarrollado un conocimiento valioso de los mecanismos cerebrales asociados con la atención y con la emoción. Por otra parte, la tradición contemplativa budista, con su larga historia de interés por el adiestramiento mental, ofrece técnicas y prácticas para refinar la atención y ordenar y transformar la emoción. El encuentro entre la neurociencia moderna y la disciplina contemplativa budista podría entonces ofrecer una posibilidad de estudio del impacto de la actividad mental intencionada sobre circuitos cerebrales identificados por ser cruciales para procesos mentales específicos.

3.4.1 Mindfulness, ritmo cardiaco y ritmo respiratorio

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), se define como la variación de los tiempos de ocurrencia entre latidos durante un periodo de tiempo. Es una medida de la actividad neurovegetativa y de la función autónoma del corazón. La VFC refleja la capacidad del sistema nervioso autónomo de ajustar la frecuencia cardíaca (FC) a los factores cognitivos, afectivos, conductuales y ambientales.

Thayer et al. (201), en un metaanálisis, muestran como resultado que las personas con elevada VFC ofrecen respuestas emocionales más adecuadas al contexto (201) y regulan, de manera más efectiva, la adaptación de la FC frente a las demandas rutinarias y extraordinarias. La regulación emocional y la flexibilidad cognitiva han sido también relacionadas con la VFC (202,203).

Existe una gran evidencia de que variables psicológicas como los niveles de mindfulness están relacionadas con la salud cardíaca y la función autonómica (204). Un estudio mostró que, después de un entrenamiento en mindfulness, se produce un aumento en la VFC (205).

Una de las limitaciones principales a la hora de utilizar la VFC como un parámetro fiable en los estudios sobre mindfulness, es que es difícil controlar otros factores que puedan estar influenciando los resultados, como el nivel de actividad física, la alimentación, la calidad del sueño, etc. (206).

En lo que respecta a los cambios que mindfulness provoca en la respiración, existen estudios realizados con meditadores de larga duración que confirman que la respiración se enlentece durante las prácticas formales de mindfulness (207,208). Kodittuwaku et al. y Wielgosz et al. confirmaron que en meditadores de larga duración los patrones individuales de respiración, que son variables a corto plazo, se mantienen estables a lo largo del tiempo. Muestran también frecuencias respiratorias basales más lentas que los controles no meditadores y existe una correlación inversa entre años de meditación y frecuencia respiratoria. Los meditadores experimentados detectaban las sensaciones respiratorias de una forma mucho más precisa que las personas sin experiencia meditativa (209). Por eso se piensa que el entrenamiento en mindfulness podría desarrollar la habilidad de detectar y responder a los estímulos fisiológicos mediante la percepción y modulación de los patrones respiratorios.

Los resultados encontrados hasta el momento que muestran las diferencias entre meditadores de larga duración y personas sanas no meditadoras no son todavía significativos ni concluyentes. Sin embargo, estas diferencias pueden ser suficientes para influenciar positivamente aspectos como el tono autonómico, el ritmo cardíaco o el metabolismo cerebral y periférico.

3.4.2 Mindfulness y neuroimagen

En el área de la neuroimagen cerebral se han realizado diferentes estudios que relacionan la práctica regular y mantenida en los años con cambios a nivel de funcionalidad y morfología del cerebro.

La meditación conduce a la activación de áreas del cerebro involucradas en el procesamiento de información autorreferencial, en la autorregulación, en la resolución de problemas y en el comportamiento adaptativo. También induce modificaciones cerebrales estructurales y funcionales en meditadores expertos, sobre todo en áreas involucradas en procesos autorreferenciales, como la autoconciencia y la autorregulación (210).

Mindfulness aumenta la actividad de la corteza insular, pero no se encuentra evidencia sólida de una mayor actividad en subregiones de la corteza prefrontal, lo que sugiere que se asocia con cambios en el funcionamiento de la ínsula. Esto afecta de forma plausible a la conciencia de las reacciones internas aquí y ahora (211).

La llamada red neuronal por defecto comprende un conjunto de regiones cerebrales que son activadas durante las tareas pasivas. Esta red se activaría en estados de descanso cuando el sujeto realiza “pensamientos errantes”, sin focalizar la atención en estímulos específicos externos. Su activación también se asocia con la memoria autobiográfica y procesos autorreferenciales (212).

La actividad de la red neuronal por defecto está inversamente relacionada con los años de meditación por lo que los meditadores de larga duración, a través de mindfulness, pueden habilitar procesos cognitivos más eficientes (213). Los estudios existentes sugieren diferentes patrones en su conectividad funcional, que se asocian con la reducción de pensamientos errantes, mayor conciencia del momento presente y menos procesos autorreferenciales en comparación con las personas que no meditan (214,215).

Lazar et al. (133) evaluaron el grosor de diferentes áreas cerebrales comparando a meditadores de larga duración con personas sanas no meditadoras. Encontraron un aumento en los meditadores del grosor cortical en la ínsula, corteza somatosensorial, áreas frontales, corteza visual y auditiva. Esto indicaría que la meditación puede promover la preservación de las áreas corticales asociadas con la actividad de meditar.

3.4.3 Mindfulness y cambios endocrinos

Uno de los marcadores biológicos más relacionados con el estrés ha sido el cortisol. Diferentes autores han estudiado la posible relación de este marcador con las intervenciones basadas en mindfulness. En una reciente revisión sistemática, Sanada et al. (216) analizaron cinco ensayos controlados aleatorizados (217–221). Los resultados muestran un efecto moderadamente bajo de las intervenciones basadas en mindfulness en la mejoría del estado de salud relacionado con el nivel de cortisol.

La posibilidad de que la aceptación sea un componente esencial de mindfulness para reducir los efectos relacionados con el estrés es considerada en un estudio realizado por Lindsay et al. (222). Los resultados muestran que, en sujetos estresados, el grupo con una intervención basada en el entrenamiento de la aceptación reducía los efectos relacionados con el estrés tanto en el cortisol como en la presión sanguínea en comparación con los grupos de comparación.

Finalmente, en otro trabajo, se estudió la práctica de compasión basada en la conciencia meditativa, como mediadora en los niveles de cortisol y en la actividad del estado de reposo, particularmente en las regiones cerebrales susceptibles al cortisol, es decir, el hipocampo y la corteza prefrontal (223). En los resultados se muestra una correlación negativa entre la conciencia y las modificaciones del nivel de cortisol.

3.4.4 Mindfulness y mecanismos de neuroinflamación

Los marcadores biológicos son unos indicadores que pueden medirse objetivamente, los cuales nos indicarían que un proceso biológico es normal o patológico. Los biomarcadores más estudiados son las citoquinas, los neuropéptidos y la proteína C reactiva.

Las citoquinas son liberadas por diferentes tipos de células e inducen respuestas inflamatorias y antiinflamatorias. Juegan un papel crucial en los procesos de apoptosis y en la regulación de los procesos de inflamación (224). En ocasiones puede observarse una desregulación de la síntesis de citoquinas como la interleuquina IL-6, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Los neuropéptidos son moléculas formadas por la unión de aminoácidos que actúan

como un neurotransmisor. La proteína C reactiva es una proteína plasmática con importantes propiedades proinflamatorias, que parece estar implicada en la etiología de enfermedades reumáticas inflamatorias.

La inflamación crónica puede generar neurodegeneración y constituir un marcador inicial de depresión. El estrés, tanto físico como psicológico, induce alteraciones en la respuesta inmune. A menudo la exposición a un factor estresante puede desencadenar una respuesta proinflamatoria en el cerebro. Estas respuestas están mediadas por moléculas inflamatorias como los neuropéptidos o las citoquinas (225).

La relación existente entre estos marcadores biológicos y la práctica de la atención plena, utilizando principalmente un programa MBSR o MBCT, se puede encontrar en el metaanálisis de Sanada et al. (226), donde se pueden ver ciertos efectos con respecto a los neuropéptidos y la proteína C reactiva. Uno de los estudios mostró una asociación entre mindfulness y niveles más altos de IGF-1, un factor que media en el desarrollo y crecimiento celular. Esto puede estar relacionado con la mejora en la función cognitiva y la prevención de cáncer. Los resultados en relación con la proteína C reactiva no fueron consistentes y los programas de intervención basados en mindfulness no tuvieron efecto en las citoquinas (218).

Existen diferentes estudios que buscan la relación de los marcadores biológicos anteriormente señalados con una intervención basada en mindfulness, MBSR, en población con cáncer (225,227). Los resultados muestran que el MBSR tuvo efectos en los niveles de las citoquinas, aunque no se pudieron determinar los tipos específicos. Lengacher et al. (225) mostraron que este programa puede tener efectos beneficiosos en la recuperación inmune. Finalmente, otro estudio (228) identificó que los cambios en el sistema inmune con incrementos de IL-4 y decrementos en IFN- γ son consistentes con un cambio en el balance de TH1 (proinflamatorio) a TH2 (antinflamatorio).

3.4.5 Mindfulness y reloj biológico

La comparación entre meditadores de larga duración y no meditadores es uno de los campos donde más queda por explorar. Se ha observado que diferentes mecanismos moleculares

implicados en el proceso de envejecimiento son sensibles a la práctica de meditación (229,230) y que produce cambios neuroplásticos relacionados con la edad (231,232).

Los resultados del estudio de Chaix et al. (233) sugieren que la integración de la práctica de meditación en la rutina diaria puede tener un efecto protector en términos de envejecimiento epigenético a largo plazo (el término epigenética se expone con más profundidad en el apartado 3.4.7).

La metilación del ADN es un biomarcador robusto del envejecimiento biológico que puede mostrar cambios relacionados con la edad del ADN.

El reloj epigenético es un biomarcador fuerte y reproducible del envejecimiento biológico. La edad cronológica de los seres humanos puede ser predicha con una precisión +/- 3,6 años (234,235). Esta diferencia entre la edad cronológica y la edad del ADN proporciona información con respecto a su tasa de envejecimiento epigenético. Una menor aceleración en esta tasa de envejecimiento epigenético (reloj biológico) estaría asociada con la longevidad (236). Por el contrario, la aceleración de dicho reloj se asocia positivamente con enfermedades crónicas (237–239) y mortalidad (239–241). Este reloj epigenético, se ve acelerado por el estrés, los hábitos de vida y las enfermedades crónicas relacionadas con la edad.

Gracias a su práctica regular, en los meditadores se da una reducción del estrés, el cual es un factor clave en el envejecimiento epigenético (242), dotando así de una estabilidad a su reloj biológico. Se encontró que, en los meditadores de larga duración, esta tasa de envejecimiento epigenético disminuyó significativamente en correlación con el número de años de práctica regular. Esto sugiere que el efecto protector de la meditación sobre la aceleración de la edad epigenética puede ser progresivo y acumulativo.

3.4.6 Mindfulness y longitud de los telómeros

El envejecimiento es un proceso totalmente heterogéneo. Unas personas envejecen manteniendo un aspecto juvenil o una buena salud mientras que otras lo hacen desarrollando múltiples problemas a edades tempranas. Los factores que influyen en estas diferencias son

muy complejos, dinámicos e interactivos, pero pueden ser resumidos en tres categorías: herencia genética, factores ambientales y estilo de vida.

Los telómeros son un indicativo de este envejecimiento y son una pieza fundamental en el mecanismo que regula y controla la viabilidad celular. La longitud telomérica refleja la edad biológica. Este indicador tiene mayor importancia que la edad cronológica y nos ofrece datos más precisos del proceso de envejecimiento.

Los telómeros son los extremos de los cromosomas, regiones de ADN no codificante y altamente repetitivas. Son necesarios para la replicación completa del ADN, así como para la estabilidad de los cromosomas. Los telómeros intactos protegen a los cromosomas de la degradación de las nucleasas, la fusión de extremo a extremo y la senescencia celular (243).

En cualquier organismo vivo, el envejecimiento es el resultado de la disminución del número y/o función de las células. Los telómeros se acortan con divisiones celulares repetidas en células somáticas debido a la replicación incompleta de los extremos de los telómeros. Existen además otros factores como la acción de las nucleasas, la de los radicales libres de oxígeno, y, posiblemente, la exposición crónica a las hormonas del estrés, cortisol y catecolaminas que contribuyen al acortamiento telomérico con cada ciclo celular (244).

Cuando los telómeros alcanzan una longitud críticamente corta, las células experimentan senescencia replicativa o pueden volverse genómicamente inestables. Por tanto, la longitud telomérica es un biomarcador crucial para entender el envejecimiento del organismo.

Con el paso del tiempo y la edad, los telómeros van desgastándose y acortándose. Estos telómeros pueden servir como predictores tempranos de algunas enfermedades como la hipertensión (245), la aterosclerosis (246), la diabetes tipo 2 (247,248), cáncer (249), enfermedad cardiovascular (250,251) o deterioro cognitivo y demencia (252).

Existen diferentes factores conductuales que desde una perspectiva psicológica podrían acelerar este acortamiento de los telómeros. Entre ellos, una dieta deficiente (253,254), falta de sueño (255), fumar (254), un consumo excesivo de alcohol (256), un estilo de vida sedentario (257) y varios factores psicológicos, como las características de la personalidad (258), trastornos psiquiátricos (259) y trastornos psicológicos (260).

El mantenimiento de los telómeros o incluso su alargamiento se ha relacionado con factores de estilo de vida saludable que pueden promover la telomerasa. Esta enzima celular es la responsable de agregar secuencias repetidas teloméricas a los extremos del ADN cromosómico, preservando no solo la longitud del telómero sino también la función celular saludable y la función inmunológica a largo plazo. Estos factores de estilos de vida incluyen: el ejercicio físico (261), un índice de masa corporal <25 kg / m² (262), no fumar (263) y una dieta saludable (264).

Como se ha comentado en la introducción de esta tesis, la meditación se ha evidenciado efectiva en la reducción del estrés y promotora de un bienestar psicológico y de hábitos de vida saludables. Estudios empíricos recientes proponen la meditación como un factor de estilo de vida saludable que afecta a la longitud de los telómeros y han demostrado una asociación positiva entre la meditación y los telómeros más largos (265,266), así como un aumento de la telomerasa (267). Esto sugiere que la meditación puede desempeñar un papel importante en la prevención de enfermedades. Sin embargo, una de las preguntas más difíciles de responder es cómo la práctica de mindfulness está relacionada con la dinámica de los telómeros.

3.4.7 Mindfulness y variaciones epigenéticas

El término epigenética fue definido como “la rama de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus productos que dan lugar al fenotipo” (268).

La epigenética se puede entender también como el conjunto de modificaciones bioquímicas hereditarias que regulan la expresión génica sin cambiar la secuencia de ADN (269). De hecho, las modificaciones epigenéticas son la base de las interacciones gen-ambiente, que a su vez modulan la diversidad de los fenotipos humanos. La consecuencia de esta interacción conduce no solo a la modificación de los fenotipos y a la expresión o silenciamiento de los genes sino también, dónde, cuándo y en qué intensidad se expresan los genes (270).

Hoy en día la epigenética es un área en expansión. Su investigación está dando resultados prometedores en el campo de la medicina y puede ayudar a dar respuestas a preguntas que están todavía por resolver (271).

El ambiente en el que vivimos o los hábitos de vida pueden modificar la expresión génica a través de los mecanismos epigenéticos. Factores químicos, nutricionales, físicos o psicosociales pueden modificar estos procesos epigenéticos (272,273).

En el área de la epigenética los mecanismos básicos de regulación génica más estudiados son: la modificación post-traducciona l de las histonas, el efecto silenciador de los ARN (ácido ribonucleico) no codificantes y la metilación del ADN, siendo este último el mecanismo más ampliamente estudiado hasta el momento.

Aunque académicamente se realice esta separación de los mecanismos de regulación epigenética, la complejidad de los procesos es mucho mayor, actuando de forma coordinada, interactuando entre sí y ejerciendo influencias unos sobre otros.

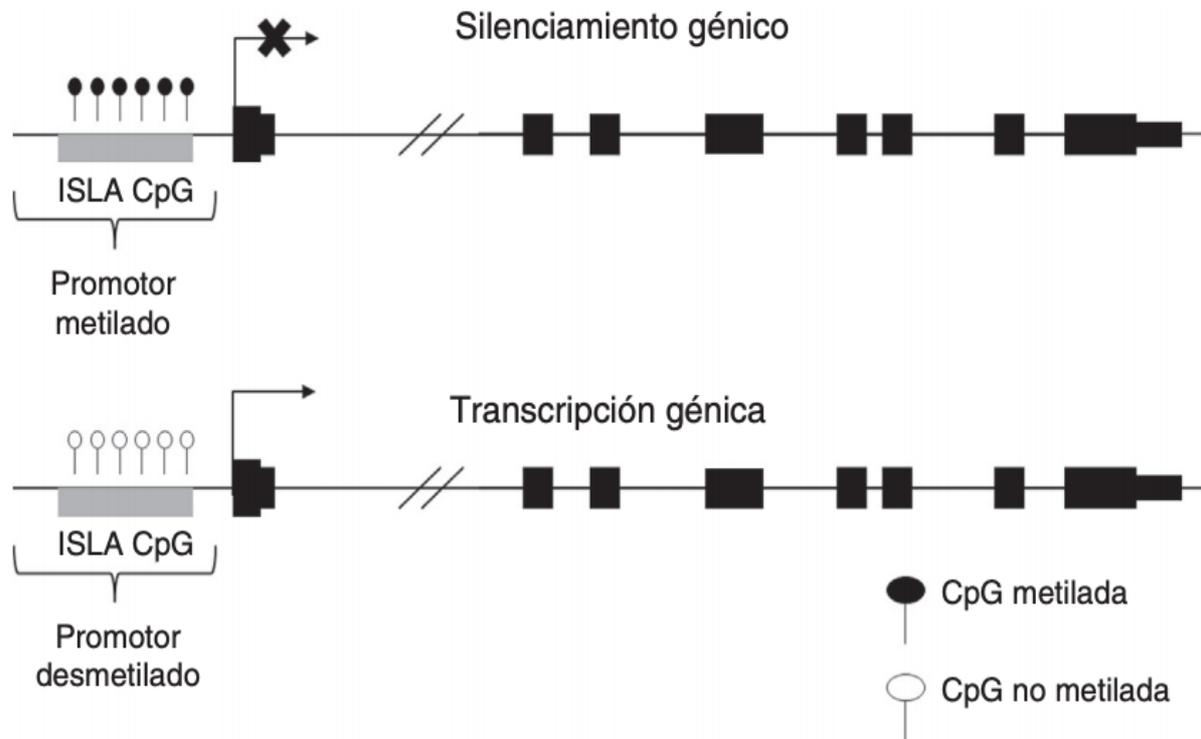
A continuación, vamos a profundizar en el mecanismo de regulación usado en el presente trabajo: la metilación del ADN.

Metilación del ADN

La metilación del ADN es el mecanismo epigenético más estudiado. Consiste en la adición de un grupo metilo al carbono 5 de la citosina y, habitualmente, se produce en los dinucleótidos citosina-guanina (CpG). Estos dinucleótidos CpG no se encuentran distribuidos de manera uniforme en el genoma, sino que se agrupan constituyendo las llamadas islas CpG, que son especialmente abundantes en las regiones promotoras de los genes y otras zonas reguladoras (270).

Se sabe que la metilación de las islas CpG en las regiones promotoras silencia la expresión génica (ver **Figura 3.2**). La metilación bloquea la transcripción básicamente mediante dos mecanismos. El primero de ellos impide la unión de factores reguladores de la transcripción que contengan CpG en sus sitios de reconocimiento. El segundo involucra a complejos proteicos que se unen específicamente a regiones CpG metiladas, bloqueando indirectamente la unión de factores de transcripción al limitar el acceso de elementos

Figura 3.2 Metilación del ADN en las islas CpG



Nota: Esquema de un gen en dos situaciones de regulación epigenética, el silenciamiento génico o inhibición de la transcripción y la transcripción génica a ARNm (mensajero). La metilación de las islas CpG situadas en los promotores de los genes habitualmente inhibe los procesos de transcripción génica, con el resultado del silenciamiento del gen. CpG: dinucleótido citosina-guanina. Fuente: Mendioroz et al. (274)

reguladores (275). Estos complejos proteicos son las denominadas Methyl-CpG Binding Domain (MBD) y en los mamíferos se conocen 5 familias: MeCP2, MBD1, MBD2, MBD3 y MBD4. De este modo, la metilación del ADN regula de manera indirecta la estructura de la cromatina y su accesibilidad a los factores de transcripción (276). La metilación en el cuerpo del gen se relaciona generalmente con un aumento en la transcripción (277). Así, partiendo de un mismo genoma, los mecanismos epigenéticos hacen posible el desarrollo y diferenciación de las células y tejidos dentro de un mismo organismo. Por otra parte, las alteraciones en el patrón de metilación del ADN, también llamadas variantes epigenéticas o epimutaciones, pueden incrementar la susceptibilidad e influir en la patogenia de las enfermedades humanas, como el cáncer, patología en la que se han estudiado de forma extensa como biomarcadores (278,279).

Como ya se ha podido comprobar, la atención plena mejora la salud mental y física, reduce el efecto negativo y mejora la adaptación a situaciones adversas o estresantes (119,125). Un ejemplo del efecto de mindfulness en los mecanismos y funciones biológicas es la observación de cambios inmunes en la sangre y los leucocitos después de la práctica de la meditación de la atención plena, que se ha revisado sistemáticamente (229). Entre estos cambios, el programa de reducción de estrés basado en la atención plena (MBSR) de la década de 1970 se relaciona con una disminución de linfocitos CD4+ T (275). Además, algunas proteínas circulantes muestran una tendencia a disminuir después de un programa MBSR, como es el caso de la proteína C reactiva (276); o después de las prácticas de concienciación consciente (MAP), como la interleucina 6 (IL-6) (227). Sin embargo, estos estudios se han llevado a cabo después de programas de atención plena a corto plazo, por lo que es necesario evaluar los efectos de meditación a largo plazo sobre la inmunidad.

Recientemente se ha observado que la práctica de la atención plena y otros métodos de meditación producen cambios morfológicos duraderos en el cerebro, como un aumento en el grosor del gris cortical específico de la región, mayores dimensiones del hipocampo o cambios en la conectividad de la materia blanca, entre otros (277–282). Además, la meditación se ha asociado negativamente con afecciones neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (283). Sin embargo, los mecanismos biológicos y moleculares que subyacen a estos efectos siguen siendo en gran parte desconocidos (229).

Hasta ahora, poco se sabe acerca de las modificaciones epigenéticas inducidas por la práctica de la atención plena. Un estudio reciente ha demostrado que la meditación disminuye la expresión de los genes de histona desacetilasa, los cuales están involucrados en la remodelación de la cromatina y la expresión de genes (230). Sin embargo, ningún estudio ha informado sobre cómo la meditación influye en los patrones de metilación del ADN.

3.5 Mecanismos de acción de mindfulness

Como hemos visto en los apartados anteriores, la eficacia de mindfulness está siendo evidenciada día a día. Cada vez más estudios avalan su eficacia tanto a nivel psicológico como

físico. Sin embargo, queda mucho por hacer e investigar para poder comprender la manera en la que mindfulness funciona y arrojar luz así sobre las grandes lagunas en la investigación científica sobre mindfulness.

Por un lado, entender los mecanismos de acción a través de los cuales funciona y resulta eficaz esta práctica (25,278,282,284–287), comprender las habilidades metacognitivas (288,289), el descentramiento (290–293), la regulación atencional (14), la reducción en reactividad cognitiva (294), la regulación emocional (295), la exposición (296,297), las disminuciones en estilos cognitivos no adaptativos como la rumiación (298), los aumentos en recursos positivos (299), la clarificación de valores (300), la autoconciencia, regulación y trascendencia (301) y la adaptación afectiva (302).

Y, por otro lado, entender la forma en la que la práctica de la meditación tiene repercusión sobre la salud. Entender los tiempos de práctica necesarios para que se produzcan los cambios así como la estabilidad y constancia en la práctica y la duración en los beneficios obtenidos (118–120,287).

Diferentes autores han intentado explicar cómo funciona mindfulness ya que la comprensión a este nivel ayudaría a desarrollar intervenciones más eficaces y adaptadas, además de ayudar a los instructores a cómo y qué enseñar de esta técnica.

Hölzel et al. en 2011 (303) propusieron un modelo apoyándose en la evidencia científica obtenida en estudios experimentales, aportando algunas explicaciones teóricas para entender cómo funciona mindfulness. Para la obtención de estos datos utilizaron autoinformes y neuroimagen en meditadores.

Estos autores propusieron cinco mecanismos que actúan de manera conjunta potenciando así su acción.

Los cinco mecanismos de acción propuestos son los siguientes:

1. Regulación de la atención
2. Conciencia corporal
3. Regulación emocional: reevaluación

4. Regulación emocional: exposición, extinción y reconsolidación
5. Cambios en la perspectiva del yo

Cada uno de los mecanismos propuestos puede asociarse con instrucciones específicas de meditación y se asocian a cambios en los constructos psicológicos medidos con los autoinformes y con áreas cerebrales específicas (ver **Tabla 3.5**).

Regulación de la atención

En la práctica de mindfulness, la regulación de la atención permite focalizarse en un punto concreto, normalmente la respiración o el cuerpo, y por lo tanto en el momento presente, haciendo una selección del estímulo atendido. Una vez estabilizada la atención, la instrucción sería reconocer los fenómenos mentales o pensamientos que aparecen y considerarlos como un objeto de observación y no como una distracción. Una vez hecho este reconocimiento, redirigir la atención de nuevo al punto de anclaje, evitando así la rumiación y el procesamiento secundario elaborativo de los pensamientos, sentimientos y sensaciones (304). Las instrucciones básicas son: 1) Ancla tu atención en un punto como la respiración o el cuerpo. 2) Cuando notes que tu atención ha abandonado el punto de anclaje, vuelve amablemente de nuevo a él. Este ir y venir de la atención haciéndonos conscientes de que se ha perdido el foco de atención y volviendo al punto de anclaje es lo que ayuda a desarrollar la cualidad consciente de redireccionar la atención.

En la regulación de la atención el área cerebral implicada es la corteza cingulada anterior. Varios estudios han relacionado un aumento del rendimiento en dicha área con la meditación, observando resultados especialmente prometedores para el tratamiento en trastornos de la atención (303).

Conciencia corporal

En occidente existe una radical separación entre la mente y el cuerpo. Esto es totalmente diferente en la cultura oriental, donde se han desarrollado las técnicas llamadas mente-cuerpo como el yoga o el taichí. Desde esta perspectiva se entiende que existe una retroalimentación entre el cuerpo y la mente, fundamental para la salud física y psicológica.

En la práctica de mindfulness, la conciencia corporal es entendida como la capacidad de percibir las sensaciones corporales, dirigiendo el foco de atención a las sensaciones físicas de la respiración, de las emociones o cualquier otra experiencia sensorial que se dé en el momento presente en el cuerpo.

Las áreas cerebrales relacionadas con la conciencia del cuerpo mediante mindfulness son la ínsula y la unión temporo-parietal. La evidencia muestra que se producen cambios en la función y en la estructura de dichas áreas tras la práctica de mindfulness (305).

Regulación emocional: reevaluación

Un estudio muestra la relación de la corteza dorsal prefrontal con cómo la práctica de la atención plena conduce a una mayor reevaluación positiva. Esto quiere decir que los acontecimientos adversos se reevalúan de manera positiva, sacando el lado de aprendizaje positivo a dicho evento. Este proceso ayuda a mejorar los niveles de estrés (306).

Regulación emocional: exposición, extinción y reconsolidación

En la práctica de mindfulness, los acontecimientos, ya sean agradables o desagradables, se tratan con ecuanimidad, con aceptación, sin juzgar y sin reaccionar a ellos (307). Este podría ser uno de los principales efectos terapéuticos de la atención plena, permitiendo mejorar la habilidad de tolerar estados emocionales negativos, aumentando así la capacidad de enfrentarse a ellos (308).

Las áreas implicadas en este mecanismo son el córtex prefrontal ventro-medial, la amígdala y el hipocampo

Cambio en la perspectiva del yo

Con la práctica de mindfulness se produce un cambio de perspectiva sobre el sentido de uno mismo y una alteración en la experiencia subjetiva en primera persona: una desidentificación del yo estático e inmutable, reduciendo el diálogo interno (13).

Las áreas implicadas en este mecanismo son la corteza parieto-frontal medial, corteza cingulada posterior, la ínsula y la unión temporo-parietal (303).

Tabla 3.5 Mecanismos de acción de mindfulness

MECANISMO DE ACCIÓN	ENSEÑANZA DE MINDFULNESS QUE LA DESARROLLA	ÁREAS DEL CEREBRO ASOCIADAS
Incremento de la atención	Instrucción básica	Córtex cingulado anterior
Aumento de la conciencia corporal	Focalización en las experiencias y sensaciones corporales	Ínsula, Intersección temporo-parietal
Regulación de las emociones Reevaluación Exposición, extinción y reconsolidación	1. Identificación de los contenidos mentales 2. No juzgar 3. Aceptación de la realidad (exposición a lo que ocurre en el presente) 4. No reactividad	a) Reevaluación: córtex prefrontal dorsal b) Exposición, extinción y reconsolidación: córtex prefrontal ventro-medial, amígdala, hipocampo
Cambio en la perspectiva del “yo”: desaparece una imagen estática sustituida por una visión dinámica	Desaparición del diálogo interno	Córtex prefrontal medial, córtex cingulado posterior, ínsula, intersección temporo-parietal

Fuente: García-Campayo (78)

Cebolla y Campos (309) plantean que los mecanismos de acción propuestos por Hölzel podrían dar unas directrices de hacia dónde enfocar las instrucciones en la práctica y cómo avanzar en ella, creando un plan de acción en la enseñanza y aprendizaje de mindfulness. Sin embargo, Hölzel et al. (303) no plantean un modelo estructurado con relaciones entre los mecanismos descritos.

Cebolla et al. (310) llevaron a cabo un estudio para poner a prueba un modelo de mecanismos de acción basado en los cinco mecanismos propuestos por Hölzel. La investigación se realizó tanto en meditadores como en no meditadores y se observó las relaciones entre los diferentes mecanismos.

La conclusión de dicho estudio, que relaciona los resultados con la práctica de la meditación, es que el no apego podría entenderse como el resultado del proceso de los mecanismos subyacentes a mindfulness. El control atencional, la conciencia corporal y la regulación emocional, resulta en una conciencia de desapego de las experiencias, entendidas estas como eventos mentales desde una perspectiva de desidentificación con el yo.

Durante este capítulo se han puesto de manifiesto los avances en la investigación en mindfulness y sus posibles efectos tanto a nivel psicológico como biológico. Como se ha comentado anteriormente, todavía faltan investigaciones que den una explicación a la efectividad de mindfulness y los mecanismos por los cuales produce cambios, sobre todo a nivel biológico.

Además, el número de trabajos sobre los efectos de la meditación mantenida en el tiempo es todavía escaso. Por ello utilizar como muestra a meditadores de larga duración puede evidenciar unas diferencias más significativas de los efectos psicológicos y biológicos de la práctica de la atención plena.

A continuación se da paso al siguiente apartado, donde se expone la motivación de la realización del presente trabajo, como una aportación al estado de la cuestión.

4 JUSTIFICACIÓN

Debido a la gran influencia de la meditación y las técnicas de atención plena hoy en día, y a los grandes avances en la investigación en estas materias, se hace más evidente la necesidad de seguir profundizando en la investigación para poder encontrar un modelo teórico coherente y consensuado sobre los mecanismos a través de los que la meditación produce sus efectos (16,284).

Desde la perspectiva de Jon Kabat-Zinn se considera que mindfulness constituye la unión de dos áreas de conocimiento que se juntan por primera vez: la ciencia y las tradiciones meditativas.

Pese a las críticas que se han hecho de mindfulness, el objetivo primordial de Kabat-Zinn no fue descontextualizar mindfulness del budismo, sino contextualizar el budismo en el marco de la ciencia y de la medicina/psicología y el cuidado de la salud, para que pudiera llegar a una mayor población.

Cobra importancia, por tanto, la unión producida entre los conocimientos de la comunidad científica, investigadores y psicólogos con las tradiciones orientales, la experiencia directa y la comunicación con meditadores de larga duración (2,311–313).

El presente trabajo, recoge la idea de realizar un necesario acercamiento a los meditadores de larga duración (considerando así a personas que meditan desde hace más de diez años una media de sesenta minutos al día) para poder estudiar las diferencias biológicas y psicológicas comparándolos con un grupo de personas sanas no meditadoras y poder así realizar correlaciones entre los mecanismos de acción que han ejercido efecto en dichos cambios.

La idea original de esta investigación es estudiar los cambios producidos por la meditación mantenida en el tiempo en variables biológicas sobre las que hay evidencia científica de que se ven afectadas por diversos factores conductuales, entre ellos la práctica de la atención plena. Estudios anteriores ponen de manifiesto la posible unión de estos factores conductuales con la longitud de los telómeros (265–267) y con la metilación del ADN (227,276). Por ello, este trabajo se presenta como una investigación dividida en dos estudios, que nacen de la misma idea, pero que por logística y metodología se han realizado de manera independiente.

Los estudios de los que consta esta investigación son:

- Estudio 1: Longitud de los telómeros en meditadores Zen de larga duración y variables psicológicas
- Estudio 2: Respuesta epigenética a la atención plena en los leucocitos de sangre periférica y genes relacionados con enfermedades humanas comunes.

En el siguiente apartado se va a dar paso a la exposición de las hipótesis y objetivos de esta investigación.

5 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En esta sección se presentan las hipótesis de partida y los objetivos que se desarrollarán a lo largo de este trabajo.

5.1 Hipótesis 1

Existen diferencias en la longitud de los telómeros entre sujetos sanos meditadores de larga duración (>10 años) e individuos sanos no meditadores cuando se controlan variables físicas, biológicas y de estilos de vida que podrían actuar como variables de confusión.

5.2 Hipótesis 2

Existen diferencias a nivel epigenético, en el nivel de metilación del ADN, entre sujetos sanos meditadores de larga duración (>10 años) e individuos sanos no meditadores cuando se controlan variables físicas, biológicas y de estilos de vida que podrían actuar como variables de confusión. Estas diferencias reflejan determinadas vías biológicas que son modificadas por la práctica de la meditación.

5.3 Hipótesis 3

VARIABLES psicológicas como mindfulness, compasión o afecto positivo correlacionan directamente con marcadores biológicos como la conservación de los telómeros o la metilación del ADN.

5.4 Hipótesis 4

Existe alguna relación entre la metilación del ADN y las regiones teloméricas promovidas por la práctica de la atención plena comparada con los controles.

Para la verificación de las hipótesis anteriormente expuestas se han realizado dos estudios independientes pero complementarios. Los objetivos de cada estudio son:

5.5 Objetivos Estudio 1

Objetivo 1.1: Analizar la longitud de los telómeros en los individuos con larga experiencia de meditación (>10 años de práctica continuada) frente a individuos sanos no meditadores.

Objetivo 1.2: Estudiar los mecanismos psicológicos que subyacen en el efecto de la meditación en la longitud de los telómeros.

5.6 Objetivos Estudio 2

Objetivo 2.1: Hacer un perfil de los patrones de metilación del ADN en todo el genoma en leucocitos de sangre periférica (PBL), aislados de los practicantes de la atención plena a largo plazo en comparación con los controles, a fin de identificar regiones diferencialmente metiladas, en adelante RDM, relacionadas con la práctica de la atención plena.

Objetivo 2.2: Descubrir vías moleculares candidatas que subrayen los efectos biológicos de la atención plena.

Objetivo 2.3: Estudiar si existe una relación entre las RDM relacionadas con mindfulness y las regiones teloméricas.

6 METODOLOGÍA

A continuación, se van a exponer los dos estudios de los que consta este trabajo.

6.1 Estudio 1

Longitud de los telómeros en meditadores Zen de larga duración y variables psicológicas

6.1.1 Diseño

La presente investigación es un estudio observacional descriptivo transversal, comparando la longitud de los telómeros de dos grupos independientes pareados: meditadores de larga duración y sujetos sanos no meditadores.

6.1.2 Participantes

Para este estudio se contó con la participación de 40 personas. Por un lado, 20 expertos meditadores, que fueron reclutados de la Comunidad Budista Española Soto Zen. La meditación Zen es una meditación sedente que se centra en el acto de respirar, es una forma de meditación de monitorización abierta. Por otro lado, 20 personas sanas no meditadoras, reclutadas entre familiares y amigos de los meditadores con estilos de vida similares, se emparejó a las muestras por género, edad (± 2 años) y grupo étnico.

6.1.3 Criterios de inclusión

A) Los sujetos debían tener entre 18 y 65 años; B) Haber otorgado su consentimiento informado; C) Sujetos que entiendan el castellano tanto hablado como escrito; D) Ausencia de enfermedades médicas relevantes inflamatorias, endocrinas, metabólicas, infecciosas, neurológicas o de cualquier otro tipo; E) Ausencia de patología psiquiátrica en el momento

del estudio, evaluado mediante la entrevista psiquiátrica MINI (por sus siglas en inglés Mini International Neuropsychiatric Interview); F) No haber consumido ningún tipo de droga o sustancia tóxica en los últimos 10 años que pudieran afectar al sistema endocrino o inmunológico; G) En los sujetos meditadores: durante los últimos 10 años una práctica de meditación formal mantenida (como mínimo: 60 minutos/día de media).

Se consideró criterio de exclusión del estudio: A) Sufrir alguna enfermedad que afecte al Sistema Nervioso central (traumatismo craneoencefálico, demencia, patología orgánica cerebral, etc.) y que pueda afectar la realización del protocolo. B) Sufrir trastornos médicos graves que puedan afectar la actividad de la telomerasa (como cualquier tipo de cáncer o SIDA).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Aragón y se realizó de acuerdo con los estándares éticos de la Declaración de Helsinki de 1964. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito antes de participar en el estudio.

6.1.4 Procedimientos

Los dos grupos fueron seleccionados y dieron su consentimiento firmado (ver Anexo 2) al llegar a la primera visita de estudio. Las extracciones de sangre de todos los sujetos para las mediciones de los telómeros se realizaron por la mañana. Tras las extracciones de sangre todos los sujetos del estudio completaron una batería de cuestionarios sociodemográficos, psicológicos y relacionados con la salud.

6.1.5 Variables, evaluación e instrumentos de medida

Medición de la longitud de los telómeros

La sangre se obtuvo mediante punción venosa de la vena antecubital y se recogió en tubos con heparina sódica. Las muestras de sangre se procesaron a las 24 h de la extracción para aislar células mononucleares de sangre periférica (en adelante PBMC por sus siglas en inglés) mediante un gradiente de Ficoll-Hypaque. Las PBMC se enjuagaron con una solución tampón

de fosfato, se contaron y se resuspendieron a 10 millones de células por mililitro en un medio de congelación. Las alícuotas se congelaron a -80°C y se colocaron en nitrógeno líquido para su almacenamiento hasta su uso posterior.

Para medir la longitud de los telómeros, empleamos la técnica HT-Q-FISH (hibridación fluorescente in situ cuantitativa), un método único que no solo determina la mediana de la longitud telomérica (MTL) sino también el porcentaje de telómeros cortos en células individuales, lo que indica el grado de envejecimiento celular.

Las células se colocaron en placas de 384 pocillos, se fijaron con metanol / ácido acético (3/1, v / v), se trataron con pepsina para digerir el citoplasma y los núcleos se procesaron para la hibridación in situ con una sonda PNA (*peptide nucleic acid*) marcada con un fluorocromo (fluorescente) y que reconoce las regiones repetitivas de los telómeros (secuencia: Alexa488-OO-CCCTAACCTAACCTAA, Panagene). Después de varios lavados, como se describe en los procedimientos estándar de incubación con DAPI para la tinción de ADN, se añadió a los pocillos medio de montaje y la placa se almacenó a 4°C durante la noche.

La adquisición y el análisis cuantitativo de las imágenes se realizó mediante un sistema confocal Opera High-Content Screening System (Perkin Elmer) utilizando el software Acapella, versión 1.8 (Perkin Elmer, Waltham, MA, EE. UU.). Las imágenes se capturaron utilizando un objetivo de inmersión en agua de $40 \times 0,95\text{ NA}$. Las longitudes de onda de excitación UV y 488 nm se utilizaron para detectar las señales DAPI y A488, respectivamente. Los resultados de la intensidad de cada foco identificado fueron exportados desde el software Acapella (Perkin Elmer). La distribución de la longitud de los telómeros y la mediana de la longitud telomérica (MTL) se calcularon con un programa propiedad de Life Length (www.lifelength.com).

Variables relacionadas con la salud

Las mediciones relativas a la salud se realizaron mediante un cuestionario desarrollado por los laboratorios Labco. Es un cuestionario de salud integral de realización obligatoria para los participantes en el estudio.

Este cuestionario se realiza para poder controlar variables que podrían influir en los resultados del estudio. Incluye preguntas sobre las siguientes variables: trastornos cardiovasculares, neurodegenerativos, infecciosos, autoinmunes y otros trastornos. También

se incluyeron preguntas relacionadas con el uso de medicación por parte de los participantes y relativas a su dieta diaria.

Características sociodemográficas y datos de meditación

Las características sociodemográficas de la muestra como el género, la edad, el grupo étnico, el estado civil y el nivel socioeconómico y de educación de los participantes, fueron recopiladas a través de un cuestionario simple que los participantes rellenaban el día de las pruebas.

La experiencia en meditación también fue evaluada. El tiempo medio de meditación semanal fue homogéneo en el grupo de meditadores Zen con una mediana de 90 minutos al día. Por lo tanto, evaluamos el número de meses que los participantes habían practicado meditación a lo largo de su vida, teniendo en cuenta los períodos en que se había suspendido su práctica.

Variables psicológicas

Para medir las variables psicológicas y de mindfulness se utilizaron los siguientes cuestionarios:

Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) (314). Es una entrevista breve y estructurada que se utiliza para el diagnóstico de trastornos psiquiátricos DSM-IV y CIE-10. Cuenta con un tiempo de administración breve de aproximadamente 15 minutos. Esta entrevista ha sido traducida al español y cuenta con una versión validada en dicho idioma (315).

Mindfulness Awareness Attention Scale (MAAS) (58). Como se ha comentado anteriormente, es una escala sencilla que consta de 15 ítems. Está diseñada para evaluar, de forma global, la capacidad general de mindfulness de un individuo. Existe una versión en español validada de esta escala que ha mostrado propiedades psicométricas adecuadas (70).

Cuestionario de cinco facetas de la atención plena (FFMQ) (66). Este cuestionario, como ya se ha visto en el capítulo del marco teórico, consta de 39 elementos que evalúan cinco facetas de la atención plena. Las cinco facetas evaluadas son: la observación, describir, actuar con conciencia, no juzgar la experiencia interna y la no reactividad a la experiencia interna. La

versión en español del FFMQ ha sido validada y muestra buena consistencia interna y fiabilidad (75).

Evitación experiencial (AAQ-II) (316). La segunda versión del Cuestionario de aceptación y acción (AAQ-II por sus siglas en inglés), se usó para medir la evitación experiencial. El AAQ-II contiene siete ítems que evalúan la evitación experiencial. Los elementos examinan la falta de voluntad para experimentar emociones y pensamientos (por ejemplo, "Tengo miedo de mis sentimientos") y la incapacidad de estar en el momento presente y participar en comportamientos valiosos cuando están presentes emociones o pensamientos no deseados (por ejemplo, "Mis recuerdos dolorosos me impide tener una vida satisfactoria"). Los ítems se califican usando una escala de Likert que va desde 1 = "nunca es cierto" a 7 = "siempre es cierto". El AAQ-II se califica sumando todos los ítems y las puntuaciones más altas corresponden a una mayor evitación experiencial. Este instrumento también tiene una versión en español traducida y validada (317).

La escala de autocompasión (SCS) (318). Consta de 26 elementos que miden seis componentes de la autocompasión (los aspectos negativos están codificados a la inversa): autocompasión (por ejemplo, "Cuando estoy pasando por un momento muy difícil, me concedo la atención y la ternura que necesito"), auto juicio (por ejemplo, "Estoy desaprobando y juzgando mis fallas e insuficiencias"), humanidad común (por ejemplo, "Trato de ver mis fallas como parte de la condición humana"), aislamiento (por ejemplo, "Cuando fallo en algo que es importante para mí, tiendo a sentirme solo en mi fracaso "), atención plena (por ejemplo, "Cuando algo me molesta, trato de mantener mis emociones en equilibrio ") y sobre identificación (por ejemplo, "Cuando me siento triste, tiendo a obsesionarme y fijarme en todo lo que está mal "). Los ítems se califican en una escala de respuesta de cinco puntos que va desde 1 ("casi nunca") a 5 ("casi siempre"). También se ha desarrollado una versión en español de la escala (319).

Escala de resiliencia de Connor-Davidson (CD-RISC) (320). Esta escala para medir la resiliencia consta de diez ítems. Es un cuestionario autoadministrado que está diseñado como una escala aditiva tipo Likert con cinco opciones de respuesta (0 = "nunca" a 4 = "casi siempre"), que tiene una sola dimensión en la versión original. La puntuación final en el cuestionario es la suma de las respuestas obtenidas de cada ítem (rango, 0–40), y el valor más alto indica el

nivel más alto de resiliencia. La versión en español de la escala ha sido validada recientemente y mostró parámetros psicométricos apropiados (321).

Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) (322). El HADS es un cuestionario de 14 ítems con siete ítems que miden la ansiedad (HAD-A) y siete que miden la depresión (HAD-D). Las calificaciones se totalizan para obtener una puntuación de 0 a 21 para la ansiedad y la depresión, y las puntuaciones más altas indican una mayor depresión o ansiedad. Las puntuaciones entre 8 y 10 representan posibles casos de ansiedad o depresión, y las puntuaciones que son ≥ 11 corresponden a casos probables. La validez y confiabilidad de la versión en español de la HADS han demostrado ser buenas (323).

Escala de satisfacción con la vida (SWLS) (324). La escala consta de cinco afirmaciones (por ejemplo, "En la mayoría de los casos, mi vida está cerca de mi ideal"), y los participantes califican si están de acuerdo o en desacuerdo con cada afirmación utilizando una escala Likert de cinco puntos. La satisfacción general con la vida (utilizando una escala de 5 a 25) se calcula como la suma de las respuestas a todos los ítems. Una puntuación más alta indica un mayor nivel de satisfacción con la vida. Los estudios anteriores han demostrado consistentemente una alta confiabilidad y una estructura de factor único de elementos SWLS. Este instrumento tiene una versión en español traducida y validada que ha mostrado parámetros adecuados (325).

Escala de felicidad subjetiva (SHS) (326). Es una medida de la felicidad global subjetiva de cuatro puntos en una escala Likert de siete puntos. El presente estudio utilizó la versión en español del SHS, que ha establecido su validez (327). La puntuación final de la SHS es la media de las respuestas a los cuatro ítems. Los valores finales de la SHS pueden variar de 1 a 7, donde un número más alto indica un mayor nivel de felicidad.

6.1.6 Análisis estadístico de los datos

Primero, dependiendo de su distribución, todas las variables se describieron utilizando la media (desviación estándar, DE o SD), o las frecuencias (porcentajes). Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando la prueba t de Student o la prueba de chi cuadrado. Los

tamaños del efecto en la longitud de los telómeros entre meditadores y no meditadores se evaluaron utilizando la *d* de Cohen. Las estadísticas descriptivas y las correlaciones de Pearson crudas (*r*) entre los datos sociodemográficos, las variables psicológicas y las dos mediciones de los telómeros se calcularon teniendo en cuenta la muestra total. Las variables sociodemográficas y psicológicas que mostraron resultados significativos en el análisis crudo se incluyeron en dos modelos de regresión lineal multivariante que evaluaron las relaciones ajustadas entre las mediciones de los telómeros y los resultados psicológicos. Utilizamos el método de pasos sucesivos para introducir las variables en los modelos de regresión y para evaluar las relaciones ajustadas entre las mediciones de los telómeros y los resultados psicológicos debido al pequeño tamaño de la muestra ($n = 40$) y los subsecuentes problemas relativos al poder estadístico. Se utilizaron los coeficientes estandarizados (*beta*) para evaluar la contribución individual de las variables al explicar la longitud de los telómeros y la prueba de Wald para evaluar la significatividad estadística de dichas contribuciones. También se calcularon coeficientes de determinación múltiple ajustados (*adj-R*²) para observar el poder explicativo agrupado de las variables independientes, y su importancia se evaluó mediante análisis de varianza (328). Se calcularon los coeficientes de correlación parcial (*R*), indicando la correlación entre dos variables cuando se eliminan los efectos de las otras variables en la ecuación. La prueba de Kolmogorov-Smirnov (*KS*) se utilizó para determinar si la distribución condicional de los residuos cumplía con el supuesto de normalidad. Finalmente, se confirmó que los valores de Durbin-Watson (*DW*) se acercaron a un valor de aproximadamente 2,00 para descartar problemas de autocorrelación entre los términos de error. Todas las pruebas utilizadas fueron bilaterales, y el nivel de significación fue $\alpha < 0,05$. Se utilizó el paquete de software estadístico SPSS-19

6.2 Estudio 2

Respuesta epigenética a la atención plena en los leucocitos de sangre periférica y genes relacionados con enfermedades humanas comunes.

6.2.1 Diseño

El estudio fue diseñado como un estudio observacional, transversal de caso-control.

6.2.2 Participantes

Para la muestra se reclutaron a 17 meditadores de larga duración, miembros de la Asociación Española de Mindfulness y del Máster de Mindfulness de la Universidad de Zaragoza. El grupo control fue formado por 17 sujetos sanos no meditadores, que fueron reclutados entre familiares y amigos de los meditadores con estilos de vida similares. Se emparejó a las muestras por edad (± 2 años), género y grupo étnico.

6.2.3 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron: A) Los participantes de ambos grupos debían tener entre 18 y 65 años; B) hablar de manera fluida en español; C) En los sujetos meditadores: durante los últimos 10 años una práctica de meditación formal mantenida (como mínimo: 60 minutos/día de media).

El tipo de meditación practicada es la meditación de monitorización abierto (MA). Durante la MA, el alcance de atención se expande y el meditador permanece atento a cualquier experiencia que pueda surgir (percepciones, pensamientos, contenido emocional y / o conciencia subjetiva), sin seleccionar, sobre-identificar, juzgar o enfocar en ningún objeto en particular (25,329).

Los criterios de exclusión para la participación fueron los siguientes: A) Tener un historial o diagnóstico actual de un trastorno psiquiátrico basado en la entrevista MINI, B) Recibir tratamiento farmacológico o psicológico o padecer trastornos médicos graves.

6.2.4 Procedimientos

Los dos grupos fueron seleccionados y dieron su consentimiento firmado al llegar a la primera visita del estudio. Las extracciones de sangre de todos los sujetos se realizaron por la mañana. Tras las extracciones de sangre todos los sujetos del estudio completaron una batería de cuestionarios sociodemográficos, psicológicos y relacionados con la salud.

6.2.5 Variables, evaluación e instrumentos de medida

Medición de los niveles de metilación de cada CpG para cada sujeto

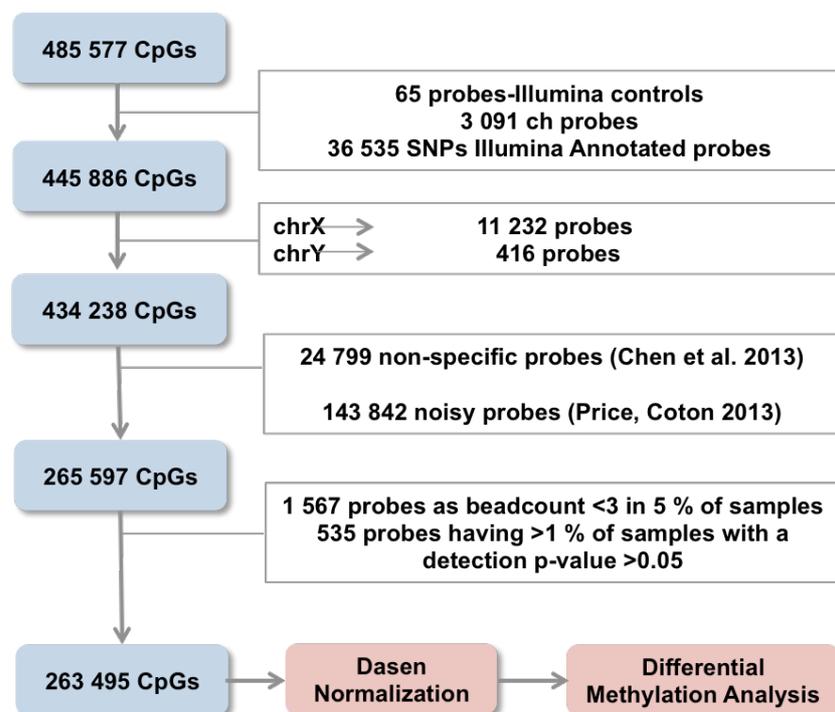
De cada sujeto, se obtuvo una muestra de sangre periférica mediante punción venosa en tubos con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético). Las muestras de sangre se centrifugaron a 4500 rpm durante 15 minutos a 4 ° C. La capa de células blancas (*buffy coat*) se conservó con una solución de estabilización del RNA (RNAlater™, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y se almacenó a -80 ° C hasta su uso posterior. El ADN se aisló mediante métodos estandarizados (330). A continuación, se realizó un análisis de metilación del ADN de todo el genoma mediante la plataforma *Infinium HumanMethylation450 BeadChip array* (Illumina, Inc., San Diego, CA, EE. UU.) (331), que se realizó en el Centro de Recursos Compartidos de Genómica del Instituto del Cáncer de Roswell Park (Buffalo, Nueva York, EE. UU.). De cada muestra de sangre se utilizó una cantidad de 500 ng de ADN genómico, que fue tratada con bisulfito y posteriormente hibridada en el *BeadChip* de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se analizaron un total de 485,577 citosinas (en dinucleótidos CpG) a lo largo del genoma humano, cubriendo el 99% de los genes RefSeq y el 96% de las islas CpG. El porcentaje de metilación (valor β) en cada sitio CpG inspeccionado se calculó tras la normalización y el control de calidad.

Con el fin de minimizar el sesgo potencial introducido por los efectos de lotes, realizamos la asignación de muestras a lotes utilizando la herramienta OSAT (332). El procesamiento de

imágenes del *microarray* de metilación se llevó a cabo utilizando el módulo de metilación GenomeStudio (Illumina, Inc.). Se corrigió el efecto de fondo y se realizó un ajuste para evitar el sesgo del tipo de sonda (tipo I / II). Para minimizar la variación técnica y mejorar la calidad de los datos, utilizamos el método Dasen (333) como herramienta de normalización.

Antes de realizar el análisis de metilación diferencial, eliminamos las sondas que solapan con los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) comunes, así como las sondas clasificadas como controles internos del *microarray* de metilación por la compañía Illumina. Además, las sondas ubicadas en los cromosomas X e Y se descartaron junto con las sondas que hibridan de forma no específica en múltiples ubicaciones en el genoma (334,335). También se eliminaron las sondas que técnicamente no superaron el umbral de calidad de Illumina (1567 sondas con un recuento de <3 en > 5% de muestras y 535 sondas con un valor de detección de $p > 0,05$ en el 1% de las muestras). Al final, un total de 263495 sondas (que representan sitios CpG) se incluyeron en el análisis de metilación diferencial (ver **Figura 6.1**).

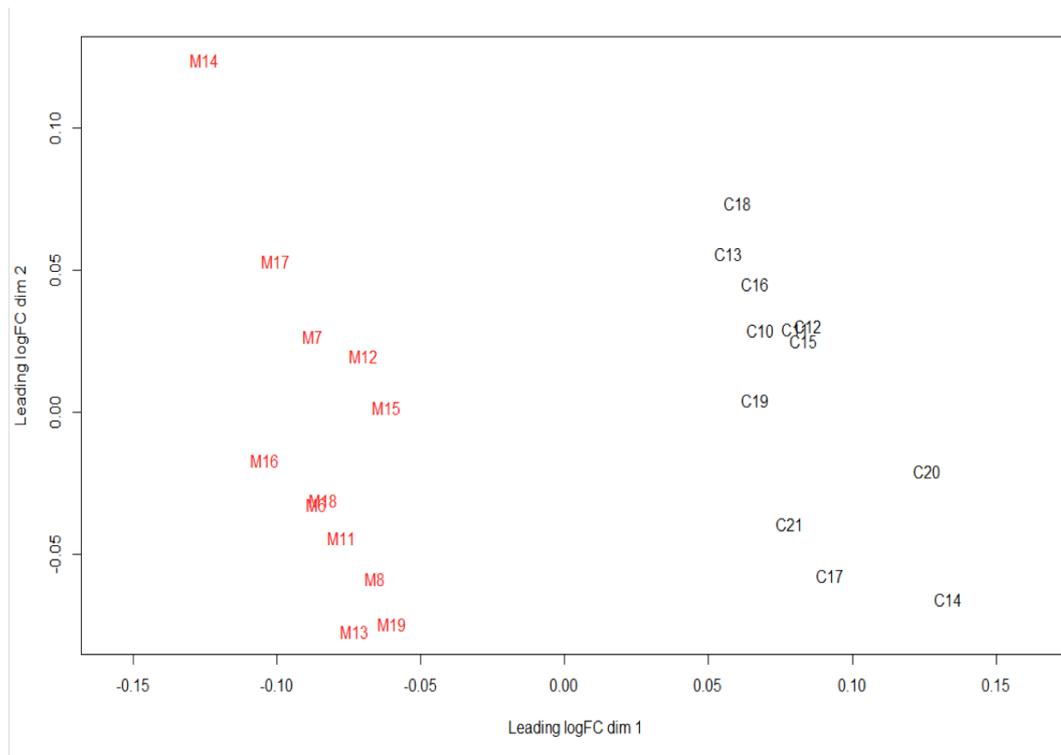
Figura 6.1 Diagrama de flujo de procedimientos bioinformáticos



Nota: El esquema muestra el diagrama de flujo de los procedimientos bioinformáticos usados en este estudio para el control de la calidad de la metilación 450K y el análisis normalizado.

Para identificar los principales patrones de variación en los perfiles de metilación, se aplicó el análisis de componentes principales (PCA) de la metilación global del ADN (ver **Figura 6.2**).

Figura 6.2 Análisis de componentes principales de los datos de metilación 450K



Nota: El análisis de componentes principales (PCA en sus siglas en inglés) de los datos de metilación 450K muestra una agrupación de los sujetos de acuerdo con el estado de meditación (letra roja) o control (letra negra).

Se realizaron validaciones de algunas regiones diferencialmente metiladas (RDM). El ADN genómico (500 ng) se incubó con bisulfito utilizando el kit de bisulfito EpiTect (QIAGEN, Redwood City, CA, EE. UU.) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se diseñaron parejas de cebadores mediante el programa MethPrimer (336), los cuales se enumeran en la Tabla 6.1. Los productos de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) se clonaron utilizando el sistema de clonación TopoTA (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE. UU.) Y se secuenciaron un mínimo de 12 clones independientes para cada sujeto y RDM examinados. Los gráficos de metilación se obtuvieron utilizando el software QUMA (337).

Tabla 6.1 Cebadores de bisulfito para PCR

NR4A2_bis	bis-PCR	181 bp	54,75	TGGAATAGTTTAGGTTGGTTATAGT	54,95	CAAACCTCTTCCTTACAATAATTC
KBTBD11_bis	bis-PCR	309 bp	55,57	AAGTGTTAGTTTTTTTGATGTGTTT	58,28	CCTATACAACCCATCCTAATATCC

Nota: La tabla muestra los pares de cebadores usados en el estudio. bis-PCR: PCR de bisulfito; bp: par de bases; Tm: temperatura de fusión

Los niveles de metilación de cada CpG para cada sujeto (valores β / valores M) se obtuvieron a partir de los resultados de la matriz (*microarray*).

Variables psicológicas

Los participantes también completaron una batería de datos sociodemográficos (edad, sexo, educación, índice de masa corporal, total de meses de práctica de atención plena) y cuestionarios psicológicos relacionados con la salud.

Los cuestionarios psicológicos realizados por los participantes del estudio fueron los mismos que los ya nombrados en el estudio 1 (ver sección 6.1.5).

6.2.6 Análisis estadístico de los datos

En primer lugar, se utilizaron una serie de variables psicológicas y relacionadas con la atención plena para descartar cualquier trastorno psiquiátrico en ambos grupos de participantes, así como para evaluar las posibles diferencias psicológicas como resultado de la práctica diferencial de atención plena en los grupos. Estas diferencias potenciales se evaluaron utilizando el contraste t de Student correspondiente, con un límite de significación estadística establecido en $p < 0,05$.

El análisis de metilación diferencial se realizó utilizando varios paquetes de R / Bioconductor que compararon los niveles de metilación (valores β / valores M) entre los meditadores de larga duración y los controles. Nuestro objetivo fue identificar las regiones diferencialmente metiladas, o RDM, definidas como *loci* que contienen cambios de metilación concordantes y significativos entre CpGs vecinas (dos o más CpGs) (338). Con el fin de aumentar el poder

estadístico del estudio, aplicamos métodos recientemente descritos para identificar las RDM (339). Las diferencias de metilación se priorizaron según los valores de p más bajos para garantizar que se incluyeran las RDM más consistentes entre meditadores y controles. Estos análisis identificaron conjuntos de *loci* candidatos con diferencias consistentes en la metilación en meditadores *versus* controles.

Además, se llevó a cabo un análisis funcional *in silico* de las RDM. Primero, realizamos una búsqueda manual y sistemática de la literatura y bases de datos (Genetic Association Database, CDC HuGE Published Literature y MalaCards database) para identificar aquellos genes relacionados con enfermedades, incluidos los trastornos inmunes, neurológicos y neuropsiquiátricos, junto con otros rasgos y funciones biológicamente relevantes entre nuestro conjunto de RDM.

Para determinar la importancia biológica de las RDM, se realizó un análisis de enriquecimiento basado en genes utilizando la herramienta de anotación funcional *Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery* (DAVID v.6.7; <http://david.abcc.ncifcrf.gov>) (340). Presentamos todos los términos de ontología de genes (GO) con un valor de p nominal inferior a 0,1.

El programa *Ingenuity Pathways Analysis* (IPA) de Ingenuity Systems® (Qiagen, Redwood City, California, EE. UU.) se utilizó para expandir el análisis funcional *in silico* del conjunto de RDM. El análisis IPA determinó las funciones biológicas y/o enfermedades relacionadas significativamente (test Fisher). El análisis se realizó para identificar redes de genes, vías canónicas y funciones enriquecidas en nuestros resultados de RDM. Además, se aplicó un análisis del regulador *upstream* para predecir moléculas capaces de regular el conjunto de genes diferencialmente metilados. El objetivo de esta herramienta de IPA es identificar los reguladores transcripcionales en sentido ascendente, lo que puede ayudar a descubrir nuevas actividades biológicas relacionadas con nuestra condición (la meditación intensiva) en nuestros datos.

Por otro lado, se estudió si las RDM se asociaban con motivos específicos de unión a factores de transcripción en el ADN, mediante la herramienta de descubrimiento de motivos *Hypergeometric Optimization of Motif Enrichment* (HOMER - <http://biowhat.ucsd.edu/homer/ngs/index.html>). Las búsquedas para motivos *de novo* se realizaron con la

configuración predeterminada: la selección de fondo coincidente con el porcentaje del contenido de guanina-citosina (GC), el porcentaje de normalización del contenido de GC, la auto-normalización del oligo, y las regiones para la búsqueda de motivos configuradas como ventanas de 200 pb centradas en los sitios CpG. El enriquecimiento del motivo (seleccionado *versus* fondo) se calculó utilizando una distribución binomial acumulativa.

7 RESULTADOS

7.1 Características de la muestra del Estudio 1

A continuación, vamos a comentar los datos resultantes del primer estudio. Un meditador fue excluido de los análisis porque tenía cáncer de próstata y dos sujetos pertenecientes al grupo control fueron excluidos porque estaban siendo tratados con antidepresivos.

La muestra fue pareada en las variables de género, edad y grupo étnico para evitar diferencias significativas. Hubo un predominio en la muestra de hombres caucásicos de mediana edad. En la **Tabla 7.1** quedan reflejadas las características sociodemográficas y de salud. No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables sociodemográficas como (vivir con un compañero y años de educación), ni en la mayoría de los hábitos de salud (consumo de tabaco, alcohol y medicamentos y la dieta vegetariana) y tampoco se encontraron diferencias significativas en trastornos médicos crónicos. Las únicas diferencias encontradas entre los grupos fueron en el índice de masa corporal promedio (IMC), que fue significativamente mayor en los meditadores que mostraron sobrepeso leve ($IMC > 25$) y la cantidad de ejercicio físico, que fue menor en los meditadores. El periodo medio de meditación diaria informado por los meditadores fue de 75 minutos con una desviación típica de 15 minutos. El tiempo promedio que los participantes habían practicado la meditación durante su vida fue de 180 meses con una desviación estándar de 12 meses. Los participantes hicieron una estimación redondeando ambas medidas por la dificultad de proporcionar datos más precisos, lo que dio como resultado datos bastante homogéneos.

Las variables de salud recogidas con el cuestionario de salud de Labco no mostraron diferencias significativas entre los grupos. No han sido incluidas en la tabla debido a la magnitud de los datos. Estas variables incluyeron la prevalencia de trastornos cardiovasculares (infarto cardíaco, aterosclerosis, arritmia y venas varicosas), trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y esclerosis amiotrófica lateral), trastornos infecciosos (sífilis, hepatitis B y C, mononucleosis, toxoplasmosis y citomegalovirus), trastornos autoinmunes (psoriasis, artritis reumatoide y lupus eritematoso) y otros trastornos (osteoporosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, disquatosis congénita, progeria, anemia aplásica, asma y alergias). Otras variables evaluadas fueron el uso de diferentes medicamentos (como los

estrógenos, los agentes hormonales de la tiroides y los antioxidantes) y las características de la dieta del participante (como el consumo de frutas, verduras, carnes rojas y grasas).

Tabla 7.1. Características de la muestra del Estudio 1

VARIABLES	MEDITADORES	NO MEDITADORES	SIGNIFICANCIA
Sociodemográficas			
Género (hombre) ^a	14/20 (70%)	14/20 (70%)	$\chi^2=0,0$; df=1; p=1
Edad, media (DE) ^a	48,55 (8,05)	48,30 (8,76)	t=0,094; df=38; p=0,926
Grupo étnico (caucásico) ^a	20/20 (100%)	20/20 (100%)	$\chi^2=0$; df=1; p=1
Vive en pareja	17/20 (85%)	18/20 (90%)	$\chi^2=0,229$; df=1; p=0,663
Años de educación, media (DE)	14,25 (4,37)	12,60 (3,11)	t=1,37; df=38; p=0,178
Hábitos de salud			
Tabaco (>10 cigarrillos/día)	3/20 (15%)	5/20 (25%)	$\chi^2=0,625$; df=1; p=0,429
Alcohol ^b	0/20 (0%)	0/20 (0%)	$\chi^2=0$; df=1; p=1
Medicación	0/20 (0%)	0/20 (0%)	$\chi^2=0$; df=1; p=1
Dieta vegetariana	0/20 (0%)	0/20 (0%)	$\chi^2=0$; df=1; p=1
IMC, media (DE)	25,25 (1,50)	23,79 (1,96)	t=2,63; df=38; p=0,012*
Ejercicio (>3 horas/semana)	1/20 (5%)	7/20 (35%)	$\chi^2=5,65$; df=1; p=0,048*
Enfermedades médicas			
Diabetes	1/20 (5%)	3/20 (15%)	$\chi^2=1,111$; df=1; p=0,292
Hipertrigliceridemia	1/20 (5%)	3/20 (15%)	$\chi^2=1,111$; df=1; p=0,292
Hipercolesterolemia	1/20 (5%)	3/20 (15%)	$\chi^2=1,111$; df=1; p=0,292
Hipertensión	3/20 (15%)	4/20 (20%)	$\chi^2=0,173$; df=1; p=0,677
Artrosis	1/20 (5%)	3/20 (15%)	$\chi^2=1,111$; df=1; p=0,292

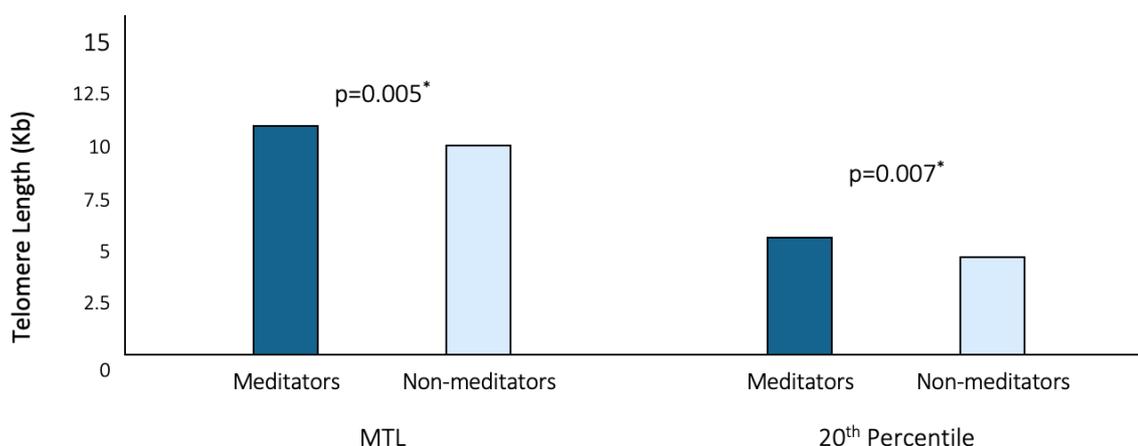
Nota: * p<0,05, ^a = Variables pareadas, ^b = (>4 unidades/día para hombre o >3 unidades/día para mujeres), IMC = Índice de masa corporal

7.2 Medición de la longitud de los telómeros

Una prueba t de Student mostró que el grupo de meditadores expertos (media = 10.82 kb; SEM (*standard error of the mean*) = 0.23; DE = 1.03) tenía un MTL significativamente más largo ($t = 2.97$; $df = 38$; $p = 0.005$; Cohen's $d = 0.94$) en comparación con el grupo control (media = 9.94 kb; SEM = 0.19; SD = 0.84) (ver **Figura 7.1**).

Los datos relativos al percentil 20 de la longitud telomérica fueron similares y mostraron que la prevalencia de telómeros cortos en las células del grupo de meditadores expertos (media = 5,22 kb; SEM = 0,11; SD = 0,48) fue significativamente menor ($t = 2,84$; $df = 38$; $p = 0,007$; d de Cohen = 0,91) que el grupo de comparación (media = 4,80 kb; SEM = 0,10; SD = 0,44) (ver **Figura 7.1**).

Figura 7.1 MTL y percentil 20 de la longitud telomérica en meditadores y no meditadores



7.3 Variables de mindfulness

Como era de esperar, los meditadores expertos mostraron resultados significativamente mejores en las mediciones que estaban relacionadas con las capacidades de atención plena como la atención y la conciencia, la observación, la descripción, el no juzgar, la resiliencia, la autocompasión y la satisfacción con la vida y la felicidad subjetiva. Además, los meditadores de larga duración mostraron una evitación experiencial, ansiedad y depresión significativamente más bajas (ver **Tabla 7.2**).

Tabla 7.2 Variables psicológicas en meditadores (n=20) y no meditadores (n=20)

VARIABLES	MEDITADORES, MEDIA (DE)	MTL (r)	20th (r)	NO-MEDITADORES, MEDIA (DE)	MTL (R)	20th (r)	t (df)	MTL (r) ^A	20TH (r) ^A
MAAS	4.50 (0.16)	0.09	0.15	3.39 (0.26)	0.44	0.43	15.79 (38) ***	0.49**	0.49**
FFMQ Observación	28.65 (1.42)	0.29	0.11	23.95 (0.99)	-0.10	-0.05	12.08 (38) ***	0.45**	0.39*
FFMQ Descripción	26.90 (1.33)	-0.46*	-0.42	29.25 (1.29)	-0.13	-0.05	-5.66 (38) ***	-0.50**	-0.45**
FFMQ Actuar con conciencia	32.55 (1.50)	-0.35	-0.28	27.75 (1.44)	-0.01	0.12	10.28 (38) ***	0.46**	0.40*
FFMQ No juzgar	31.65 (1.46)	0.20	0.23	26.85 (4.46)	-0.15	-0.06	4.57 (38) ***	0.23	0.26
FFMQ No reactividad	22.95 (2.50)	-0.35	-0.29	21.35 (2.41)	-0.07	-0.06	2.05 (38) *	-0.05	-0.02
AAQ-II	14.75 (2.82)	-0.41	-0.41	22.60 (1.69)	-0.23	-0.09	-10.64 (38) ***	-0.53***	-0.49**
HADS Ans	0.75 (0.63)	0.30	0.30	4.05 (0.75)	-0.48*	-0.47*	-14.87 (38) ***	-0.43**	-0.42**
HADS Dep	0.40 (0.59)	0.12	0.27	4.05 (0.99)	0.15	0.20	-14.02 (38) ***	-0.35*	-0.30
CD-RISC	31.10 (1.11)	-0.01	-0.08	24.45 (1.50)	-0.28	-0.26	15.86 (38) ***	0.36*	0.33*
SWLS	29.30 (2.55)	0.07	-0.03	23.00 (1.89)	-0.06	-0.13	8.85 (38) ***	0.37*	0.31
SHS	27.20 (2.21)	0.31	0.33	21.10 (1.74)	0.14	0.18	9.67 (38) ***	0.48**	0.48**
SCS Autocompasión	5.40 (0.68)	0.27	0.19	4.45 (0.82)	0.05	0.19	3.97 (38) ***	0.36*	0.37*
SCS Humanidad	5.35 (1.08)	0.40	0.37	3.90 (0.71)	0.09	0.13	4.97 (38) ***	0.47**	0.46**
SCS Mindfulness	4.80 (1.10)	0.08	0.12	3.75 (0.63)	-0.18	-0.19	3.67 (38) ***	0.22	0.23

Nota: SD = Desviación típica, r = Coeficiente de Pearson, t(df) = contraste t-student y grados de libertad, MTL= Mediana de la longitud telomérica, 20th = longitud de los telómeros por debajo de la cual cae el 20% de los telómeros observados, MAAS = Mindfulness Awareness Attention Scale, FFMQ = Cuestionario de Atención Plena de Cinco Facetas, AAQ-II = Segunda versión del Cuestionario de Aceptación y Acción (Evitación experiencial), HADS = Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, Ans = Ansiedad; Dep = Depresión, CD-RISC = Escala de Resiliencia de Connor-Davidson, SWLS = Escala de Satisfacción con la Vida, SHS = Escala de Felicidad Subjetiva, SCS = Escala de Autocompasión, *p<0.05, **p<0.01; ***p<0.001 (bilateral), a = Muestra total

7.4 Telómeros y variables de mindfulness

La relación entre variables sociodemográficas y la longitud de los telómeros solo mostró una relación significativa entre la edad y la MTL ($r = 0,66$; $p < 0,001$) y percentil 20 ($r = 0,64$; $p < 0,001$).

Las correlaciones entre las variables psicológicas y la medición de los telómeros, tanto la MTL y el percentil 20, apoyaron la hipótesis del estudio, ya que estas variables se asociaron en la dirección esperada (ver **Tabla 7.2**).

Una de las variables que mostró una alta correlación con la longitud de los telómeros fue la evitación experiencial ($r = -0.53$; $p < 0.001$). Tres de las subescalas de mindfulness no mostraron una asociación significativa con la longitud de los telómeros, estas subescalas fueron: no juzgar, no reactividad y la escala de autocompasión. Para determinar cuál de las variables de mindfulness fue responsable del mantenimiento de los telómeros, calculamos un análisis de regresión con respecto a la MTL (ver **Tabla 7.3**). Utilizamos un modelo de regresión de pasos sucesivos (debido al poder estadístico limitado) con las siguientes variables: grupo (meditadores / no meditadores), edad (la única variable sociodemográfica con una asociación significativa con la longitud de los telómeros) y todas las variables psicológicas que mostraron una significativa asociación con la longitud de los telómeros. Como resultado, solo las variables que explicaron mejor la variabilidad en la longitud de los telómeros se incluyeron en el modelo final, ya que las variables que no agregaron nueva información a las variables introducidas en los pasos anteriores se eliminaron.

Los componentes que midieron las habilidades de atención plena en las escalas MAAS y FFMQ no contribuyeron al modelo final. Sin embargo, los siguientes tres factores hicieron contribuciones significativas: edad ($\beta = -0.67$; $p < 0.001$), evitación experiencial ($\beta = -0.35$; $p = 0.004$), y la subescala de humanidad compartida de la escala de autocompasión ($\beta = 0.27$; $p = 0.024$). A continuación, se realizó un segundo modelo de regresión utilizando los valores del percentil 20 de la longitud de los telómeros como referencia. Los resultados fueron similares a los mostrados en el primer modelo. La edad ($\beta = -0.65$; $p < 0.001$), la evitación experiencial ($\beta = -0.29$; $p = 0.024$) y la subescala de humanidad compartida de la

escala de autocompasión (beta = 0.29; p = 0.029) contribuyeron significativamente (ver **Tabla 7.3**).

Tabla 7.3 Modelo de regresión sobre la MTL y el percentil 20 de la longitud telomérica (N=40)

Variables	Adj-R ²	F (df ₁ / df ₂) p ^a	Se	DW	p ^b
MTL	0.73	35.78 (1 / 36) < 0.001	0.54	2.03	0.923
	R	B (95% CI)	Se	Beta	p ^c
Corte con el eje de ordenadas		14.73 (de 12.77 a 16.69)	0.97		<0.001
Edad	-0.80	-0.08 (de -0.10 a -0.06)	0.01	-0.67	<0.001
AAQ-II	-0.46	-0.08 (de -0.13 a -0.03)	0.03	-0.35	0.004
SCS Humanidad	0.37	0.23 (de 0.03 a 0.44)	0.10	0.27	0.024

Variables	Adj-R ²	F (df ₁ / df ₂) p ^a	Se	DW	p ^b
Percentil 20	0.67	26.85 (1 / 36) < 0.001	0.29	2.02	0.596
	R	B (95% CI)	Se	Beta	p ^c
Corte con el eje de ordenadas		6.94 (de 5.88 a 8.00)	0.52		<0.001
Edad	-0.76	-0.04 (de -0.05 a -0.03)	0.01	-0.65	<0.001
AAQ-II	-0.37	-0.03 (de -0.06 a -0.01)	0.01	-0.29	0.024
SCS Humanidad	0.36	0.12 (de 0.01 a 0.23)	0.05	0.29	0.029

Nota: Método = paso a paso, Adj-R² = Coeficiente ajustado de determinación múltiple; p^a = p-valor para el análisis de varianza asociado con la regresión, Se = Error típico, DW = Valor Dubin-Watson, p^b = p-valor para el contraste del test de normalidad K-S sobre los residuos, R = coeficiente de correlación parcial, B = pendiente de la regresión, CI = Intervalo de confianza, Beta = Pendiente estandarizada, p^c = p-valor del resultado del test de Wald, AAQ-2 = Segunda versión del Cuestionario de Aceptación y Acción, SCS = Escala de Autocompasión

A continuación se van a presentar los resultados obtenidos en el segundo estudio de la investigación.

7.5 Características de la muestra del Estudio 2

Las características generales de los sujetos incluidos en el estudio se muestran en la **Tabla 7.4**. Los sujetos fueron emparejados según las variables de género, edad y grupo étnico para evitar diferencias significativas entre los grupos.

Se evaluó la información sobre la experiencia de meditación de los participantes. Esta variable se contabilizó con la media aproximada del número de meses que los participantes habían practicado durante su vida.

Los datos sociodemográficos se distribuyeron por igual entre los grupos, pero en comparación con los controles, los meditadores mostraron un perfil más saludable en términos de variables psicológicas (ver **Tabla 7.4**).

Tabla 7.4 Características de la muestra del Estudio 2

VARIABLES	RANGO	MUESTRA TOTAL (N=34)	CONTROLES (N=17)	MEDITADORES (N=17)	P-VALOR
Género (hombre)		24 (70.60%)	11 (64.70%)	13 (76.50%)	0.452
Educación (universidad)		18 (52.9%)	10 (58.8%)	8 (47.1%)	0.492
BMI, media (SD)		24.32 (1.94)	23.73 (2.13)	24.91 (1.58)	0.078
Meses de práctica		106.47(123.06)	0.00 (0.00)	212.94 (84.54)	< 0.001
MAAS, media (SD)	1-6	3.93 (0.60)	3.42 (0.25)	4.43 (0.38)	<0.001
FFMQ Observación, media (SD)	8-40	26.38 (2.76)	23.94 (1.03)	28.82 (1.43)	<0.001
FFMQ Descripción, media (SD)	8-40	27.44 (2.06)	26.00 (1.12)	28.88 (1.76)	<0.001
FFMQ Actuar, media (SD)	8-40	30.35 (2.89)	27.88 (1.50)	32.82 (1.43)	<0.001
FFMQ No juzgar, media (SD)	8-40	29.29 (4.08)	26.41 (3.81)	32.18 (1.47)	<0.001
FFMQ No reactividad, media (SD)	7-35	24.00 (2.58)	22.88 (2.47)	25.12 (2.23)	0.009
HADS Ansiedad, media (SD)	0-21	1.74 (1.52)	3.06 (0.90)	0.41 (0.51)	<0.001
HADS Depresión, media (SD)	0-21	2.50 (2.02)	4.12 (1.05)	0.88 (1.32)	<0.001
CDRISC Resiliencia, media (SD)	0-100	27.91 (3.68)	24.53 (1.59)	31.29 (1.05)	<0.001
SHS Felicidad, media (SD)	4-28	23.77 (3.65)	21.00 (1.80)	26.53 (2.83)	<0.001
SCS Humanidad Compartida, media (SD)	2-8	5.00 (1.16)	4.47 (1.01)	5.53 (1.07)	0.006
SCS Atención Plena, media (SD)	2-8	4.97 (1.53)	3.71 (0.77)	6.24 (0.90)	<0.001
SCS Compasión, media (SD)	2-10	4.88 (0.91)	4.47 (0.88)	5.29 (0.77)	0.007
SLWS Satisfacción, media (SD)	5-35	28.15 (2.36)	26.71 (2.20)	29.59 (1.50)	<0.001
AAQ-II Evitación, media (SD)	7-49	18.65 (4.44)	22.41 (1.58)	14.88 (2.83)	<0.001

Nota: Los números representan media, desviaciones estándar (DE) y el p-valor asociado con el contraste t-student entre el grupo control y el grupo de meditadores, excepto para el género y la educación donde los números representan frecuencias y porcentajes (entre paréntesis) y el p-valor asociado a un contraste χ^2 . El rango indica los límites de las escalas para cada variable psicológica.

7.6 Identificación de RDM entre meditadores y controles

Encontramos 64 regiones diferencialmente metiladas (RDM) que superaron nuestro umbral estadístico (diferencia $\beta \geq 0,05$ y valor de p mínimo $\leq 0,05$), que corresponden a 43 genes (ver **Tabla 7.5**). La longitud media de las RDM relacionadas con la atención plena fue de 499,6 pares de bases (pb). Las RDM relacionadas con mindfulness contenían un promedio por región de 4,3 dinucleótidos CpG diferencialmente metilados y hubo 3 RDM que contenían 10 o más dinucleótidos CpG diferencialmente metilados, correspondientes a los genes *NR4A2*, *HOXD4* y *ADAM32* (ver **Tabla 7.5**).

Tabla 7.5 RDM entre meditadores de larga duración y controles

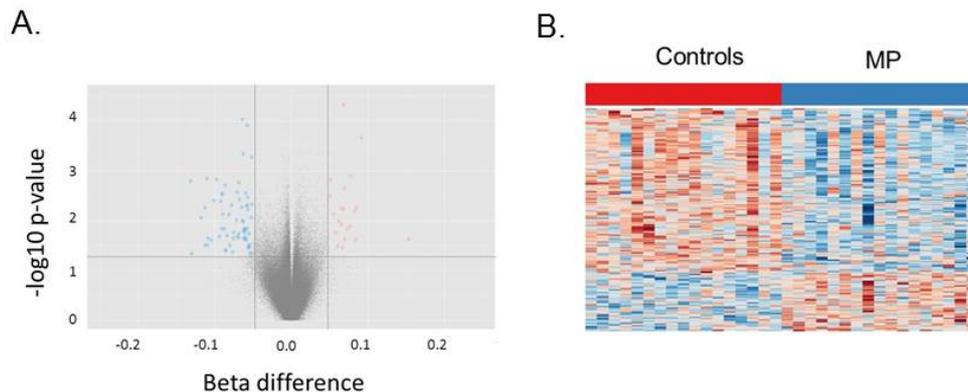
Genes	Cr	RDM-ini	RDM-fin	no.sondas	min_p-valor	beta.dif
<i>NR4A2</i>	2	157184401	157187204	13	4,15117E-13	-0,063
<i>KBTBD11</i>	8	1954777	1955196	4	3,90054E-08	-0,053
<i>TYW3, CRYZ</i>	1	75198403	75199117	8	8,36204E-07	0,062
<i>TRABD2B</i>	1	48452465	48452740	3	1,29883E-05	0,075
<i>ZSCAN12L1</i>	6	28058715	28058856	5	0,00012719	-0,094
<i>SERPINB9</i>	6	2891973	2892050	2	0,00012719	0,062
<i>MIR10B, HOXD4</i>	2	177013630	177015044	12	0,000127669	-0,056
<i>UNCX</i>	7	1266180	1267228	4	0,000393945	-0,114
NA	11	67383377	67383802	6	0,000478885	-0,092
<i>C10orf11</i>	10	77542302	77542585	7	0,000594424	-0,059
<i>WNK4</i>	17	40934398	40934907	2	0,000632099	-0,089
<i>RPS6KA2</i>	6	166876490	166877038	7	0,000731957	-0,065
<i>HTRA4</i>	8	38831508	38832728	6	0,000798404	-0,052
<i>LZTS1</i>	8	20112175	20112813	4	0,000944855	0,057
<i>CLEC11A</i>	19	51225848	51226849	7	0,001400841	-0,058
<i>MADCAM1</i>	19	495355	495737	2	0,001456746	-0,081
<i>C8orf73</i>	8	144654887	144655484	4	0,002101627	-0,058
<i>LAMA2</i>	6	129251071	129251445	3	0,00210634	-0,063
NA	12	114107712	114107765	2	0,00210634	0,071
<i>MLPH</i>	2	238406108	238406478	3	0,003007912	-0,056
<i>RTKN</i>	2	74668976	74669387	4	0,003786336	-0,072
<i>ADAM32</i>	8	38964500	38965492	10	0,004423946	-0,053
<i>SRXN1</i>	20	633418	634604	4	0,004924204	-0,062
<i>ZNF385D</i>	3	22412385	22413680	5	0,005558229	-0,103
<i>TACR3</i>	4	104641319	104641548	2	0,007012852	-0,069
<i>EVPLL</i>	17	18286412	18286644	2	0,007191908	0,052

TRPC3	4	122853464	122854336	6	0,007613165	0,054
NR4A2	2	157183013	157183291	2	0,008188896	-0,076
MYL5, MFSD7	4	675137	675827	3	0,008481849	0,126
NA	1	149144820	149145243	5	0,008751084	-0,118
NA	1	149162430	149162518	3	0,008912857	-0,083
NA	4	1514317	1514621	2	0,008962804	-0,086
NA	3	14615444	14615956	4	0,009026339	0,060
RPS6KA2	6	167070053	167070616	3	0,009173941	0,081
HIST1H3D	6	26195488	26195995	4	0,009726208	0,068
APOB	2	21267113	21267334	4	0,010026859	-0,051
DNAH7	2	196933546	196933852	6	0,010215384	0,071
NA	8	101348456	101348501	3	0,011525051	-0,051
C19orf60	19	18698825	18699118	2	0,012018869	-0,066
WNK4	17	40936078	40937270	7	0,012659477	-0,059
ODZ4	11	78614359	78614522	2	0,013522189	0,076
LHX8	1	75590483	75591353	5	0,014181112	-0,108
PACRG, PARK2	6	163149167	163149674	5	0,014516207	-0,055
NCOR2	12	125002007	125002474	3	0,016301777	-0,059
PRSS21	16	2867773	2868001	2	0,021467194	0,064
GPR31	6	167571172	167571803	5	0,023259942	-0,071
ZNF385D	3	21792248	21792991	8	0,023373579	0,053
NAV1	1	201617847	201618209	4	0,027339757	-0,051
NA	5	154026371	154026979	4	0,02840663	-0,076
NA	16	51671357	51671563	2	0,028596197	-0,066
LOC150197	22	20192371	20192485	2	0,028596197	0,074
PTCH1	9	98279753	98280076	2	0,028716062	-0,051
CTSZ, TUBB1	20	57582706	57583076	7	0,02952523	-0,051
RUFY1	5	178986131	178986728	7	0,029542821	-0,063
HRH1	3	11267020	11267525	4	0,031293469	-0,061
GSTA4	6	52858998	52859107	3	0,033941429	-0,051
VHL	3	10184319	10184584	2	0,036129484	0,075
ERICH1-AS1	8	709576	709692	2	0,036605753	-0,059
PRR25	16	857454	857863	3	0,036715428	0,106
LOC149837	20	5485245	5485294	5	0,037797935	-0,090
C13orf45	13	76444798	76444831	3	0,039364018	-0,051
NA	6	28446794	28447107	4	0,041039298	-0,071
APOC2	19	45449297	45449301	2	0,041719648	0,062
NA	10	102381293	102381344	2	0,046623988	-0,082

Nota: La tabla muestra 64 RDM ordenadas con el criterio del menor p-valor. Abreviaturas: NA = No aplica, Cr = Cromosoma, RDM-ini = coordenadas del comienzo de cada RDM anotado por UCSC hg19 build, RDM-fin = coordenadas del final de cada RDM anotado por UCSC hg19 build, no sondas = número total de sondas diferencialmente metiladas dentro de cada RDM, beta.dif = diferencia en la metilación media entre participantes de mindfulness y controles para cada RDM

La mayoría de las RDM, en concreto 45 RDMs (70,3%), estaban hipometiladas en el grupo de meditadores, mientras que solo 19 RDM (29,7%) se observaron hipermetiladas en meditadores en comparación con los sujetos control (ver **Figura 7.2**).

Figura 7.2 CpGs metilados

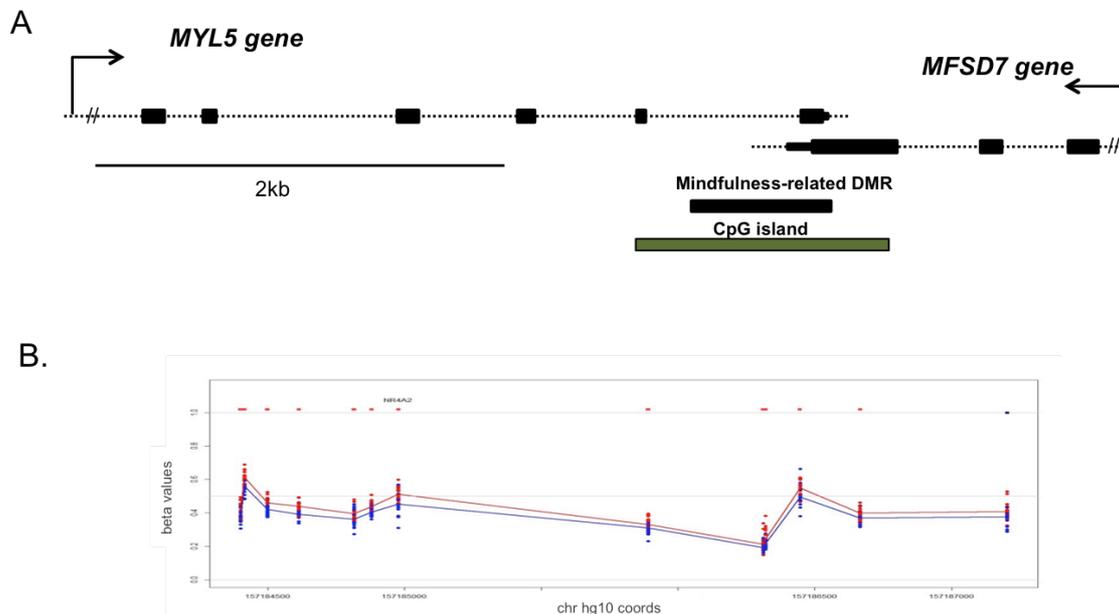


Nota: A. El gráfico de volcán muestra los resultados de los CpGs metilados diferencialmente entre los meditadores de larga duración y los controles basados en la diferencia beta contra la significancia estadística. Los puntos rojos corresponden a CpGs hipermetilados y los puntos azules corresponden a CpGs hipometilados. Los puntos grises representan CpGs que no superan los umbrales estadísticos. B. El mapa de calor de los valores de metilación (valores Beta) muestra CpGs diferencialmente metilados en meditadores (MP) y controles. Un aumento en los niveles de metilación se muestra con rectángulos rojos mientras que un descenso en la metilación se representa con rectángulos azules. Las columnas corresponden a sujetos y las filas a CpGs. Los CpGs hipometilados son más abundantes dentro del grupo de meditadores con respecto al grupo control.

La metilación diferencial entre meditadores y los sujetos control mostró un tamaño de efecto de leve a moderado, ya que el promedio de la diferencia de β absoluta fue de 0,070 para las 64 RDM relacionadas con la práctica de atención plena (ver **Figura 7.2**). La máxima diferencia de β absoluta (0,126) se observó en una isla CpG localizada en la región 3' no traducida (3'UTR) de los genes *MYL5* y *MFSD7* dentro de la región subtelomérica del brazo corto del cromosoma 4 (ver **Figura 7.3**).

Es destacable que las RDM no estaban distribuidas al azar en todo el genoma; por el contrario, tendían a agruparse en puntos específicos, como se muestra en el gráfico CIRCOS (ver **Figura 7.4**).

Figura 7.3 Niveles de metilación del ADN dentro de RDM en la UTR 3' de los genes *MYL5* y *MFSD7* en leucocitos de sangre periférica (PBL) de meditadores en comparación con los controles

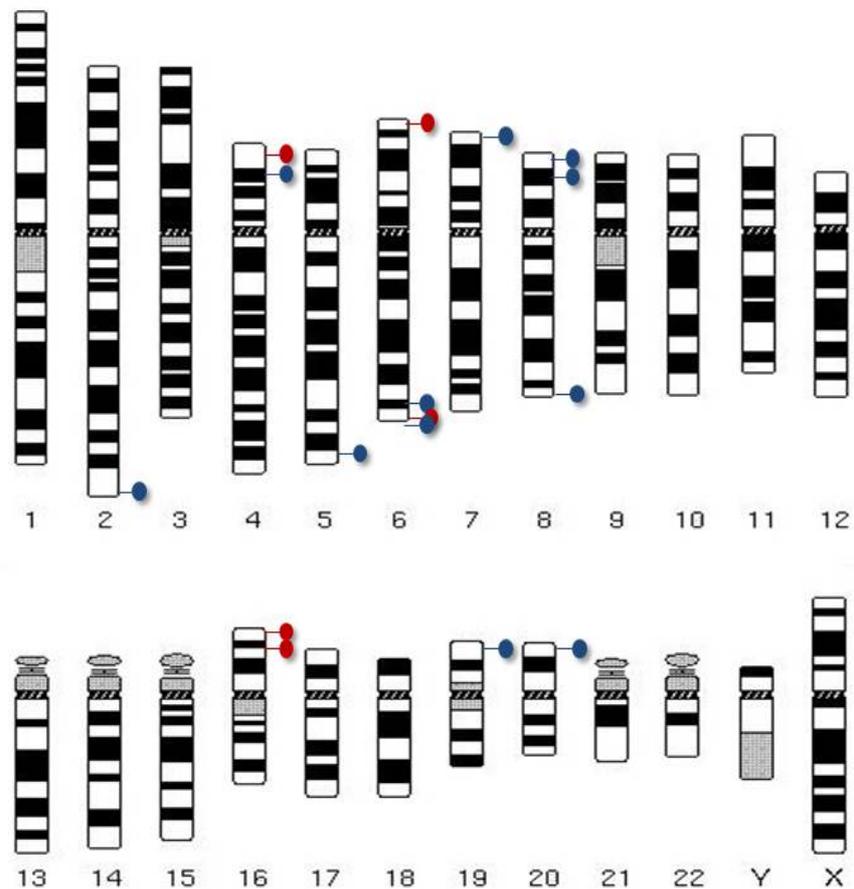


Nota: A. El gráfico superior muestra el mapa génico de *MYL5* y *MFSD7* y la posición de la RDM relacionada con la atención plena que se localiza en la 3'UTR de ambos genes. Las flechas indican los sitios de inicio de transcripción. Los rectángulos negros representan exones, el rectángulo verde corresponde a una isla CpG. B. El gráfico muestra los valores de metilación de 450 K (valores beta) para los controles (rojo) y los meditadores (azul) en las RDM que se superponen parcialmente a la 3'UTR de ambos genes.

Observamos que 9 de las 64 RDM se encontraban localizadas en las regiones proximales a los telómeros de los cromosomas 4, 5, 7, 8, 16, 19 y 20. Además, 6 RDM adicionales se ubicaban cerca de la región subtelomérica de los cromosomas 2, 6 y 8. En conjunto, el 23,4% de las RDM relacionadas con la práctica de mindfulness se encontraron cerca de las regiones de los telómeros (ver **Figura 7.5**).

Además, 2 RDM mostraron un p-valor por debajo del umbral de significación de los estudios de genoma completo (valor de $p < 5E - 08$). Una de estas RDM estaba ubicada en el gen *NR4A2* y mostró hasta 13 dinucleótidos CpG diferencialmente metilados en la región 5'UTR y el cuerpo del gen (diferencia β absoluta = 0,063; valor de $p = 4,15E - 13$) (ver **Tabla 7.5**, ver **Figura 7.6**).

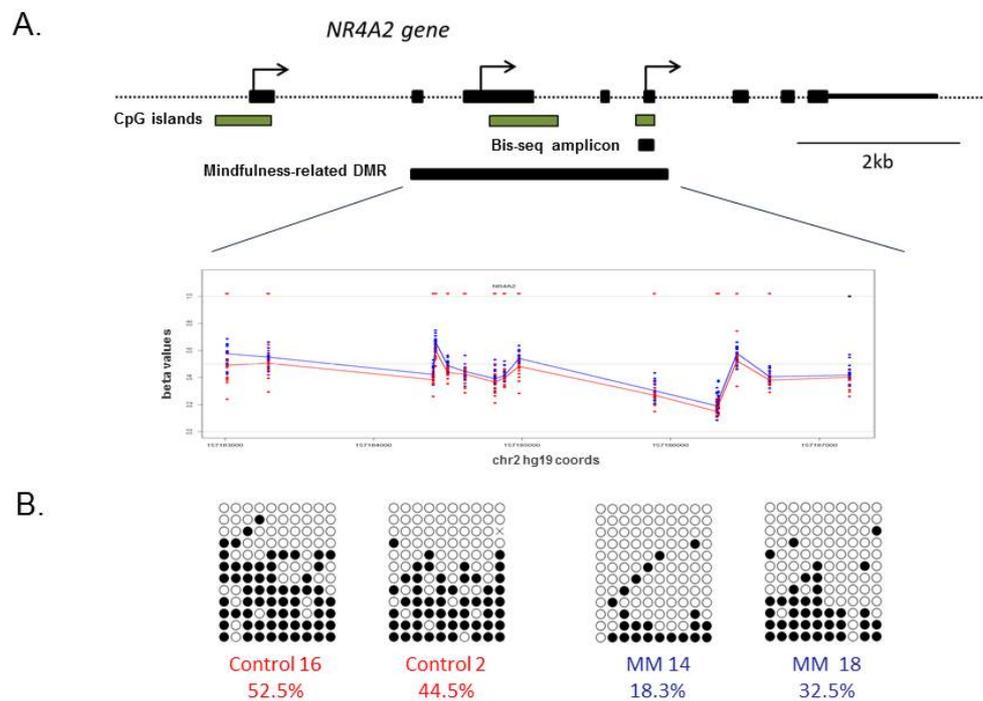
Figura 7.5 RDM ubicadas en loci subtelo méricos



Nota: El gráfico muestra un ideograma humano con las RDM relacionadas con la atención plena que se encuentran dentro o cerca de las regiones teloméricas. En rojo, ganancia en RDM de metilación y en azul, pérdida en metilación.

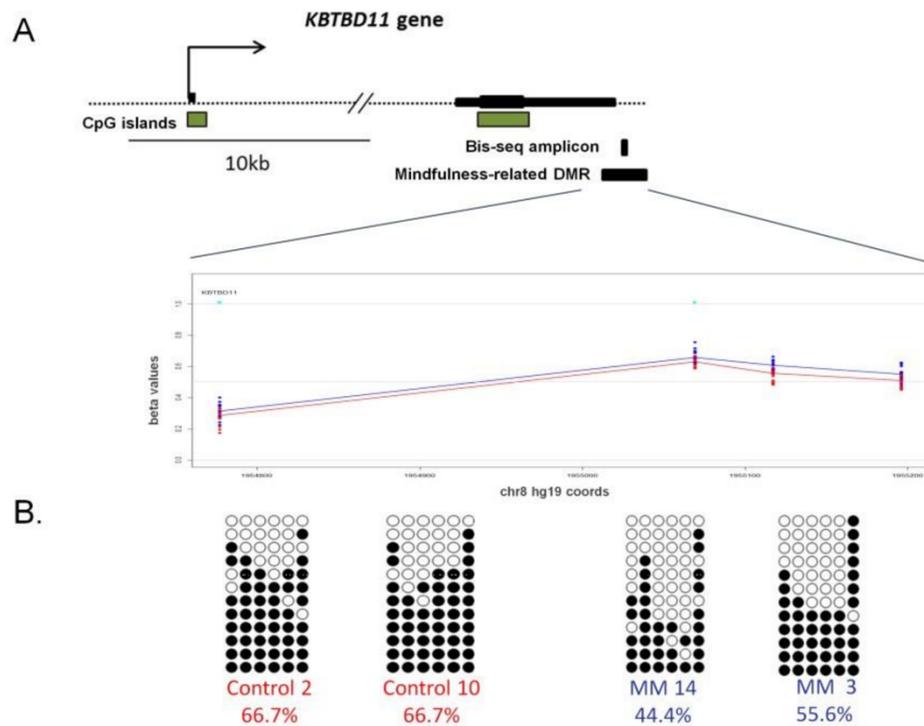
Esta región se validó con éxito mediante la técnica de secuenciación de bisulfito, lo que confirmó que el gen *NR4A2* está hipometilado en los leucocitos periféricos de los meditadores (ver **Figura 7.6**). La segunda RDM con un valor de p por debajo del umbral de significación de todo el genoma se identificó en la región 3'UTR del gen *KBTBD11* y contenía cuatro dinucleótidos CpG diferencialmente metilados (diferencia β absoluta = 0,053; valor de $p = 4,90E - 08$) (ver **Tabla 7.5**, ver **Figura 7.7**).

Figura 7.6 Niveles de metilación del ADN dentro del gen *NR4A2* de los meditadores en comparación con los controles



Nota: A. El gráfico superior muestra el mapa génico de *NR4A2* y la posición de la RDM relacionada con la atención plena que se localiza en este gen. Las flechas indican sitios de inicio de transcripción. Los rectángulos negros representan exones, los rectángulos verdes corresponden a islas CpG. También se muestra el amplicón diseñado para realizar la clonación de secuenciación de bisulfito. El siguiente gráfico muestra los valores de metilación de 450 K (valores beta) para los controles (rojo) y los meditadores (azul) en el gen *NR4A2*. B. La imagen muestra el resultado de la validación de la *NR4A2* RDM por secuenciación de clonación de bisulfito (Bis-seq). El patrón de metilación se muestra con una resolución de nucleótido único para el gen *NR4A2* y 4 sujetos diferentes. Los círculos blancos y negros representan citosinas metiladas y no metiladas, respectivamente. Cada columna simboliza un sitio CpG único en el amplicón examinado y cada línea representa un clon de ADN individual. El porcentaje global de metilación para cada muestra analizada (control o meditador) en este amplicón particular se indica en la parte inferior de cada muestra. MM = meditadores

Figura 7.7 Niveles de metilación del ADN en la región 3'UTR del gen *KBTD11* de los meditadores en comparación con los controles



Nota: A. El gráfico superior muestra el mapa genómico del gen *KBTD11* y la posición de las RDM relacionadas con mindfulness superpuestas a la región 3'UTR de este gen. La flecha indica el sitio de inicio de la transcripción. Los rectángulos negros representan exones; los rectángulos verdes corresponden a islas CpG. También se muestra el amplicón diseñado para realizar la clonación de secuenciación de bisulfato. El siguiente gráfico muestra los valores de metilación de 450 K (valores beta) para los controles (rojo) y los meditadores (azul) en la RDM superpuesta parcialmente al gen *KBTD11*. B. La imagen muestra el resultado de la validación de la *KBTD11* RDM por secuenciación de clonación de bisulfato (Bis-seq). El patrón de metilación se muestra con una resolución de nucleótido único para el gen *KBTD11* y 4 sujetos diferentes. Los círculos blancos y negros representan citosinas metiladas y no metiladas, respectivamente. Cada columna simboliza un sitio CpG único en el amplicón examinado y cada línea representa un clon de ADN individual. El porcentaje global de metilación para cada muestra analizada (control o meditador) en este amplicón particular se indica en la parte inferior de cada muestra. MM = meditadores

7.7 Las RDM relacionadas con la atención plena

También queríamos saber si estas 64 RDM se relacionaban preferentemente con enfermedades o rasgos humanos específicos, por lo que, en primer lugar, realizamos una revisión manual sistemática de la literatura y bases de datos. De las 64 RDM, 31 RDM (48,4%)

mostraron asociación con enfermedades y rasgos humanos (ver **Tabla 7.6**), y algunas de estas RDM se corresponden con varias enfermedades o rasgos.

Tabla 7.6. Enfermedades y rasgos humanos asociados con RDM relacionadas con mindfulness

ID	Nombre del gen	Enfermedades y rasgos humanos asociados
APOB	apolipoproteína B	Enfermedad de Alzheimer; triglicéridos; aterosclerosis, longevidad, parámetros de lípidos en sangre, hipertensión arterial, aterosclerosis carotídea, lipoproteína HDL, enfermedad de colesterol biliar, colesterol, enfermedad arterial coronaria LDL, diabetes, tipo 2, temblor esencial, pérdida fetal tardía, cáncer de vesícula biliar, holoprosencefalia, enfermedad inflamatoria intestinal, degeneración macular; cáncer colorrectal, obesidad, osteonecrosis, enfermedad arterial periférica.
APOC2	apolipoproteína C-II	Colesterol LDL, esclerosis múltiple, niveles plasmáticos de HDL-C, deficiencia de lipoproteín- lipasa familiar, insuficiencia renal crónica, pancreatitis, hiperlipidemia familiar, hipertrigliceridemia, esteatorrea, aterosclerosis
C10orf11	NA	velocidad del flujo sanguíneo, altura corporal, calcio, enfermedad de las arterias coronarias, recuento de eritrocitos, frecuencia cardíaca, pruebas de función respiratoria, tamoxifeno, ácido úrico, albinismo, oculocutáneo 7 (oca7)
CLEC11A	Miembro 11A de la familia de lectina de tipo C	enfermedad granulomatosa crónica
DNAH7	dineína, axonemal, cadena pesada 7	distribución de grasa corporal, creatinina, filtrado glomerular, neuroblastoma,
GSTA4	glutación S-transferasa alfa 4	cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, asma, mesotelioma pleural maligno, aterosclerosis
HOXD4	homeobox D4	leucemia, linfoide, sin-polidactilia, pie zambo
HRH1	receptor de histamina H1	esquizofrenia, urticaria / angioedema, aumento de peso, urticaria colinérgica, rinitis crónica, dermatitis, reacción de arthus, dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma, malaria
HTRA4	HtrA serina peptidasa 4	preeclampsia
KBTBD11	Proteína 11 de la familia con repeticiones kelch y dominio BTB (POZ) containing 11	enfermedad de Parkinson
LAMA2	laminina, alfa 2	esclerosis lateral amiotrófica, índice de masa corporal, peso corporal, colesterol, HDL, ecocardiografía, prueba de ejercicio, lepra, tipo de lepra tuberculoide, ácido úrico, distrofia muscular relacionada con lama2
LZTS1	cremallera de leucina-supresor tumoral putativo 1	presión arterial, peso corporal, moléculas de adhesión celular, enfermedad de las arterias coronarias, diabetes mellitus, glucosa, insulina, resistencia a la insulina, trastorno depresivo mayor (amplio), cáncer de próstata, pruebas de función respiratoria, accidente cerebrovascular, triglicéridos, perímetro abdominal
MADCAM1	molécula 1 de adhesión celular a la dirección vascular mucosa,	colangitis, esclerosante; linfoma de malta, ileitis, cólera, colitis,
MLPH	melanofilina	labio leporino, paladar hendido, neoplasias prostáticas
NAV1	navegador de neuronas 1	presión sanguínea
NCOR2	Receptor nuclear correpresor 2	altura corporal, colesterol, HDL, rendimiento cognitivo, nefropatías diabéticas, infecciones por VIH, hierro, neoplasias, factores

		socioeconómicos, resistencia a la hormona tiroidea,
NR4A2	subfamilia de receptores nucleares 4, grupo A, miembro 2	trastorno por déficit de atención e hiperactividad, enfermedad de Parkinson; esquizofrenia; rasgos de personalidad, autismo; alcoholismo; trastorno bipolar
ODZ4	ARNm parcial para teneurina-4 variante 1 que contiene inserto intrónico	Enfermedad de Alzheimer, asma, trastorno bipolar, presión arterial, altura corporal, índice de masa corporal, peso corporal, densidad ósea, calcio, enfermedades cardiovasculares, ligando CD40, colesterol, colesterol LDL, diabetes mellitus, ecocardiografía, electrocardiografía, fibrinógeno, hormona estimulante del foliculo , filtrado glomerular, glucosa, insuficiencia cardíaca, frecuencia cardíaca, cadera, VIH-1, hipertensión, hierro, enfermedades renales, pruebas neuropsicológicas, pulso, pruebas de función respiratoria, accidente cerebrovascular, tiotropina, activador del plasminógeno tisular, factor de necrosis tumoral alfa, ácido úrico, perímetro abdominal
PACRG	PARK2 co-regulated	lepra, enfermedad de Parkinson
PARK2	Parkina	índice de masa corporal, peso corporal, colesterol, HDL, enfermedad arterial coronaria, volumen espiratorio forzado, hipertensión, insulina, resistencia a la insulina, hierro, lepra, lipoproteína (a), lisina, magnesio, neoplasias pancreáticas, enfermedad de Parkinson, recuento de plaquetas, receptores, factor de necrosis tumoral, metabolitos séricos, factores socioeconómicos
PRSS21	proteasa, serina, 21 (testisina)	dracunculosis, cáncer testicular, tumor testicular de células germinales
PTCH1	parche homólogo 1 (Drosophila), patched homolog 1 (Drosophila)	altura corporal, índice de masa corporal, quimiocinas, altura, función pulmonar, pruebas de función respiratoria, supervivencia,
RPS6KA2	proteína ribosómica S6 quinasa, 90 kDa, polipéptido 2	diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, velocidad máxima del flujo espiratorio, recuento de plaquetas, pruebas de función respiratoria, síndrome de Coffin-Lowry,
SRXN1	sulfirredoxina 1	perímetro abdominal
TACR3	receptor 3 de taquiquina	estreñimiento de tránsito lento, alcoholismo / trastornos relacionados con la cocaína, cadera, magnesio, hipogonadismo hipogonadotrópico 11 con o sin anosmia,
TRPC3	canal de catión potencial de receptor transitorio, subfamilia C, miembro 3,	hipertensión maligna
TYW3	tRNA-yW sintetizando proteína 3 homólogo,	Enfermedad de noma
RUFY1	Dominio RUN y FYVE, proteína 1	esclerosis lateral amiotrófica
VHL	supresor tumoral von Hippel-Lindau, E3 ubiquitina proteína ligasa,	mutaciones de la línea germinal, carcinoma de células renales no papilares, cáncer renal, carcinoma de células renales, hemangioblastomas retinianos, síndrome de von Hippel-Lindau (VHL). von Hippel-Lindau tipo 2A,
WNK4	Proteína quinasa deficiente en lisina WNK 4,	hipertensión, pseudohipoadosteronismo, síndrome de Liddle, acidosis
ZNF385D	proteína de dedo de zinc 385D	apolipoproteínas b, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno bipolar, presión arterial, índice de masa corporal, enfermedades cardiovasculares, arterias carótidas, colesterol, enfermedad de las arterias coronarias, ecocardiografía, epilepsia parcial,, filtrado glomerular, frecuencia cardíaca, hemoglobinas, cadera, VIH- 1, lipoproteínas, magnesio, tunica media

Encontramos 16 RDM (25%) localizadas en genes asociados con trastornos psiquiátricos (trastorno bipolar, esquizofrenia, autismo, trastorno depresivo mayor y déficit de atención) o neurológicos, incluidos 9 RDM (14%) en genes relacionados con enfermedades neurodegenerativas (enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica). Además, 15 RDM (23,4%) estaban ubicadas en genes relacionados con factores de riesgo vascular, como hipertensión, diabetes mellitus y niveles de lípidos o genes directamente asociados con enfermedades cardiovasculares, como ictus, enfermedad coronaria y enfermedad arterial periférica. Además, 9 RDM (14%) estaban relacionadas con cáncer, como leucemia y cáncer colorrectal, de próstata y de mama. Finalmente, solo encontramos 5 RDM (7,8%) en genes asociados con enfermedades inmunitarias, como esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis atópica o colangitis esclerosante.

7.8 Análisis funcional *in silico* de RDM relacionadas con la conciencia plena

También analizamos si el conjunto de RDM relacionadas con la atención plena mostraba enriquecimiento para determinados genes involucrados en funciones específicas. Para ello realizamos una anotación GO (gene ontology) utilizando la herramienta DAVID. En la categoría de procesos biológicos, encontramos que los términos GO más enriquecidos en nuestro conjunto de 64 RDM incluían la respuesta celular a las proteínas no plegadas, la regulación de la dopamina, los procesos catabólicos de las proteínas o la regulación de la plasticidad sináptica, entre otros (ver **Tabla 7.7**). Con respecto a la categoría celular, los términos GO enriquecidos comprendían un conjunto de diferentes partículas lipoproteicas, mientras que el término GO más fuertemente asociado dentro de la categoría de función molecular fue la unión a la fosfolipasa (ver **Tabla 7.7**).

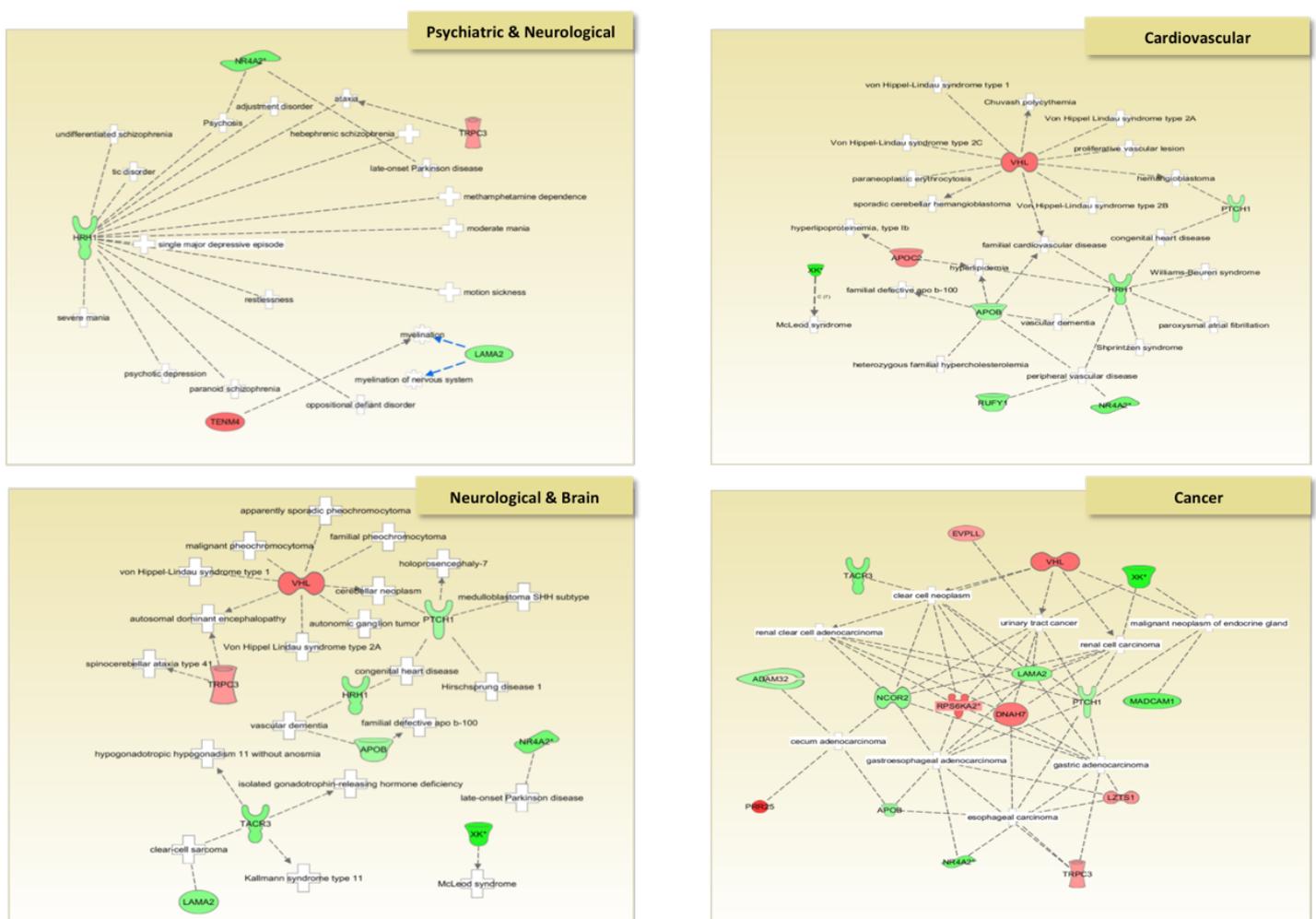
Tabla 7.7 Análisis de enriquecimiento en términos GO (*gene ontology*)

Categoría GO		Descripción	% Genes encontrados	Índice de enriquecimiento	p-valor
Proceso biológico	34620	respuesta celular a las proteínas no plegadas	4,167	190,761	0,010
Proceso biológico	42053	regulación del proceso metabólico de la dopamina	6,250	114,457	0,000
Proceso biológico	44257	proceso catabólico de proteínas celulares	4,167	44,885	0,043
Proceso biológico	33344	flujo de colesterol	4,167	29,348	0,065
Proceso biológico	48167	regulación de la plasticidad sináptica	4,167	24,614	0,076
Proceso biológico	42157	proceso metabólico de lipoproteínas	4,167	19,565	0,095
Proceso biológico	32355	respuesta al estradiol	6,250	9,230	0,040
Proceso biológico	10628	regulación positiva de la expresión génica	8,333	5,938	0,028
Proceso biológico	6508	proteólisis	12,500	4,749	0,007
Componente celular	34363	lipoproteína de densidad intermedia	4,167	216,690	0,009
Componente celular	42627	quilomicrón	4,167	61,912	0,031
Componente celular	34362	lipoproteína de baja densidad	4,167	61,912	0,031
Componente celular	34361	lipoproteína de muy baja densidad	4,167	43,338	0,044
Función molecular	43274	unión de fosfolipasa	4,167	43,156	0,044
Función molecular	30544	unión a proteínas Hsp70	4,167	25,058	0,075
Función molecular	8270	enlace de iones de zinc	14,583	2,279	0,076
Función molecular	31072	unión a proteínas de choque térmico	4,167	18,947	0,098

Nota: GO=ontología del gen

A continuación, utilizamos el programa IPA para caracterizar mejor nuestro conjunto de RDM y buscar nuevas relaciones. El análisis confirmó que nuestro conjunto de RDM relacionadas con la atención plena estaba enriquecido en genes con un papel funcional en los trastornos neurológicos y psiquiátricos, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer (rango de valores de $p = 4,82E - 02 - 3,67E - 04$) (ver **Figura 7.8**).

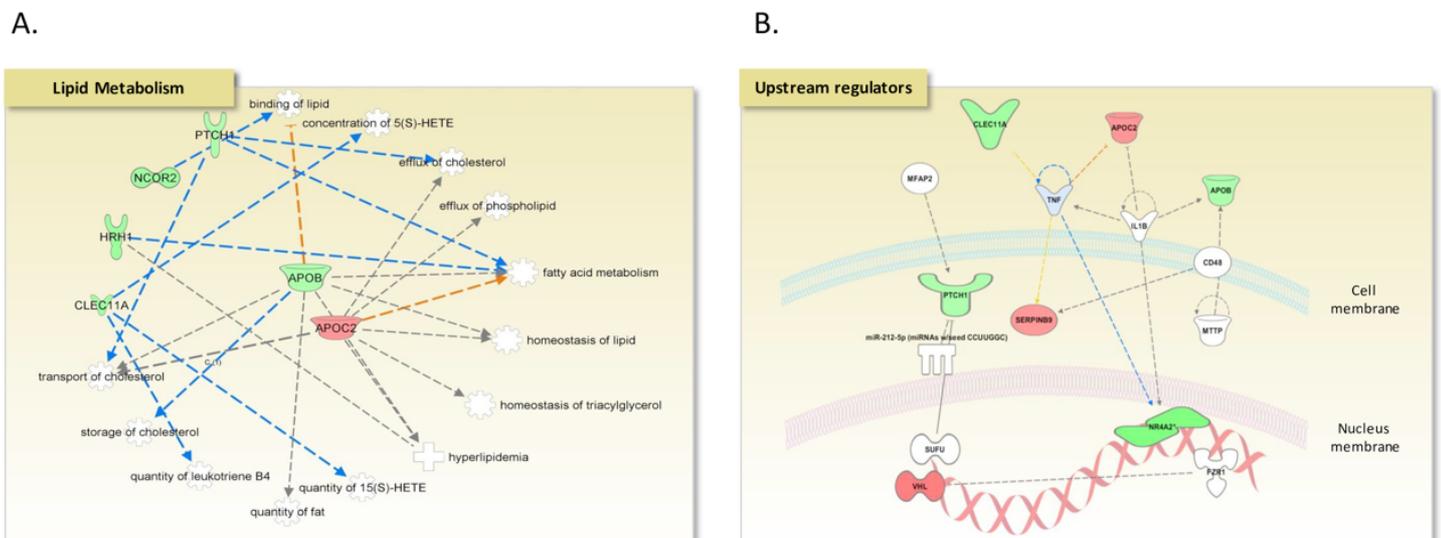
Figura 7.8 Enriquecimiento de IPA en enfermedades y funciones en RDM relacionadas con la atención plena



Nota: Los gráficos muestran las diferentes enfermedades y funciones relacionadas con nuestro conjunto de genes que se enriquecieron significativamente (rango de valor $p = 4.82E-02-3.67E-04$). En verde, se muestran genes hipometilados y en rojo, genes hipermetilados.

También el metabolismo de los lípidos se mostró enriquecido en nuestro conjunto de genes diferencialmente metilados (valor de $p = 3,67E - 04$) (ver **Figura 7.9**), siendo *APOB*, *APOC2*, *HRH1*, *PTCH1*, *CLEC11A* y *NCOR* los principales genes involucrados en estas funciones.

Figura 7.9 Análisis IPA de genes diferencialmente metilados relacionados con la atención plena



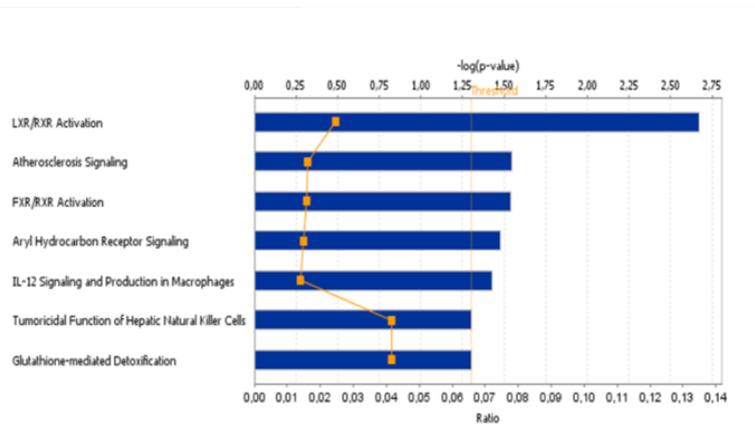
Nota: A El gráfico muestra funciones y enfermedades relacionadas con el metabolismo de los lípidos enriquecidos en nuestros resultados. B El diagrama muestra los ocho reguladores *upstream* de nuestro conjunto de genes metilados diferencialmente (en blanco) junto con los genes regulados pronosticados (rojo regulado al alza, verde regulado a la baja) distribuidos a través de los compartimentos celulares. TNF fue la molécula con el mayor número de relaciones y está representada en azul pálido

Consistente con este resultado, las principales vías canónicas sobrerrepresentadas en nuestro conjunto de genes diferenciales fueron las vías LXR / RXR y FXR / RXR, que resultan cruciales para regular el colesterol, los ácidos grasos y la homeostasis de la glucosa, junto con la vía de señalización de la aterosclerosis (ver **Figura 7.10**).

Figura 7.10 Vías canónicas sobrerrepresentadas en nuestro conjunto de RDM

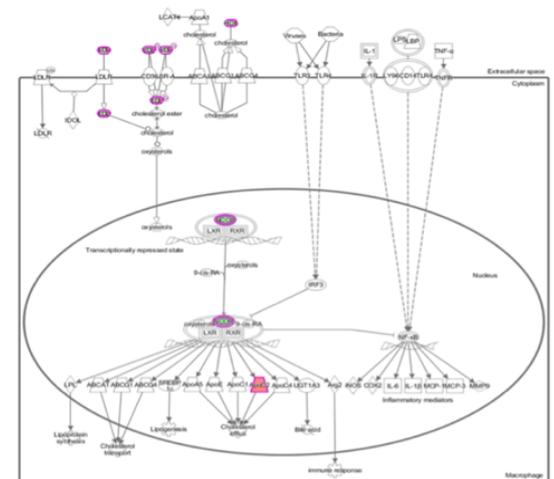
A.

Canonical Pathways in mindfulness genes



B.

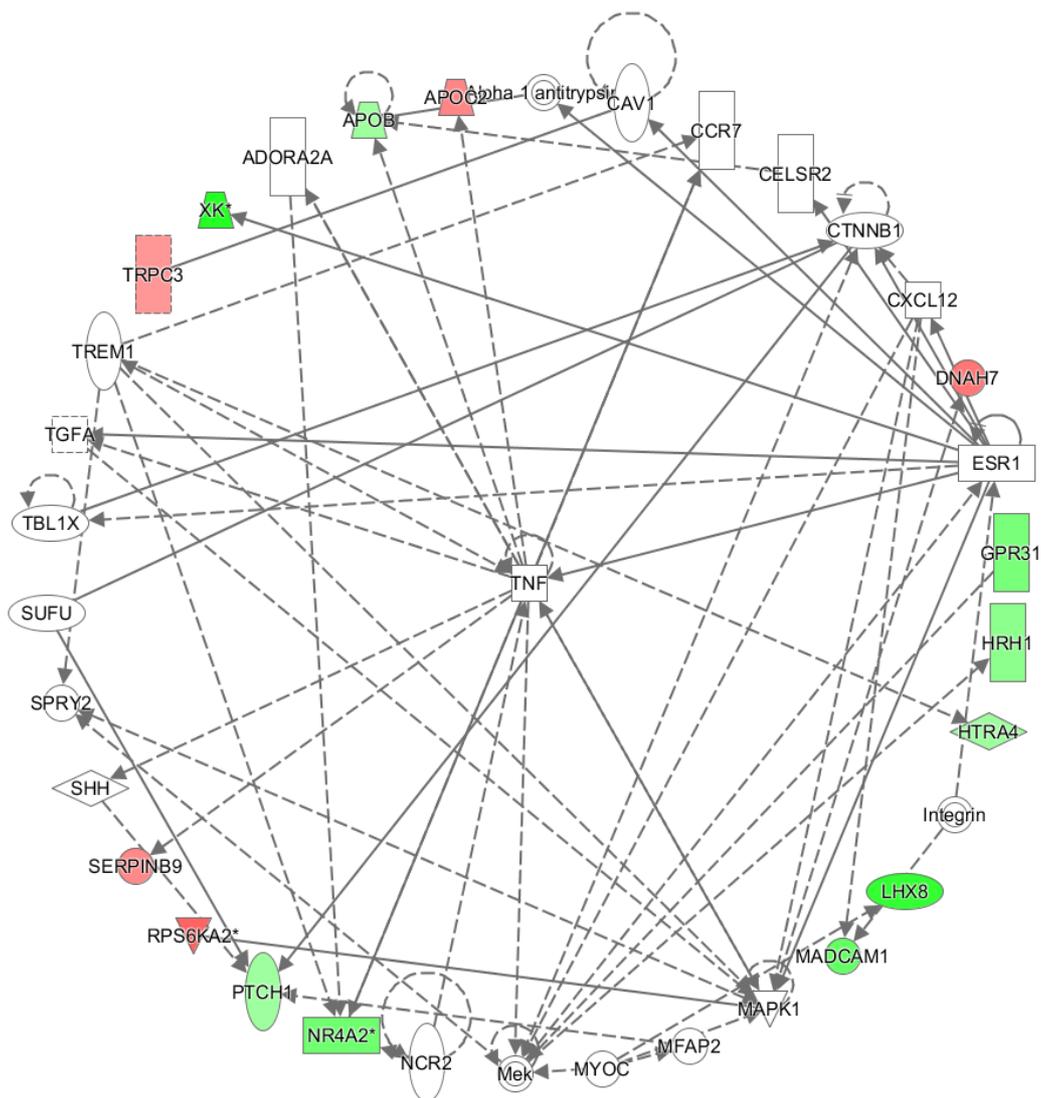
LXR/RXR Activation Canonical Pathway



Nota: A. El gráfico de barras muestra las principales vías canónicas relacionadas con nuestro conjunto de genes relacionados con la atención plena. Las vías canónicas mejor clasificadas fueron la activación de LXR / RXR, la señalización de aterosclerosis y la activación de FXR / RXR. B. El diagrama muestra la vía canónica LXR / RXR en los macrófagos y los lugares donde nuestros genes metilados diferencialmente juegan un papel. Los genes representados en nuestro estudio se destacaron en rojo y verde: *LDL*, *HDL*, *NCOR* y *ApoC2*.

Además, para obtener información sobre los principales reguladores de los 43 genes diferencialmente metilados relacionados con la atención plena, utilizamos la herramienta de análisis ascendente del software IPA. Se identificaron ocho reguladores priorizados por el valor de p, siendo la citoquina TNF (del inglés, Tumor Necrosis Factor) la primera de la lista priorizada (ver **Figura 7.9**). Cabe destacar que ninguno de ellos había sido vinculado previamente a la atención plena con la excepción del TNF (221,341) que codifica el factor de necrosis tumoral alfa, una citoquina involucrada en una amplia gama de enfermedades humanas, incluyendo enfermedades neurológicas, psiquiátricas, trastornos cardiovasculares, cáncer y procesos inmunes. Apoyando la relevancia de TNF como un regulador crucial de los genes relacionados con la atención plena, la red principal asociada a nuestro conjunto de datos (moléculas seleccionadas=14, puntuación= 30) ilustra el papel central de TNF en el conjunto de RDM relacionados con la atención plena (ver **Figura 7.11**).

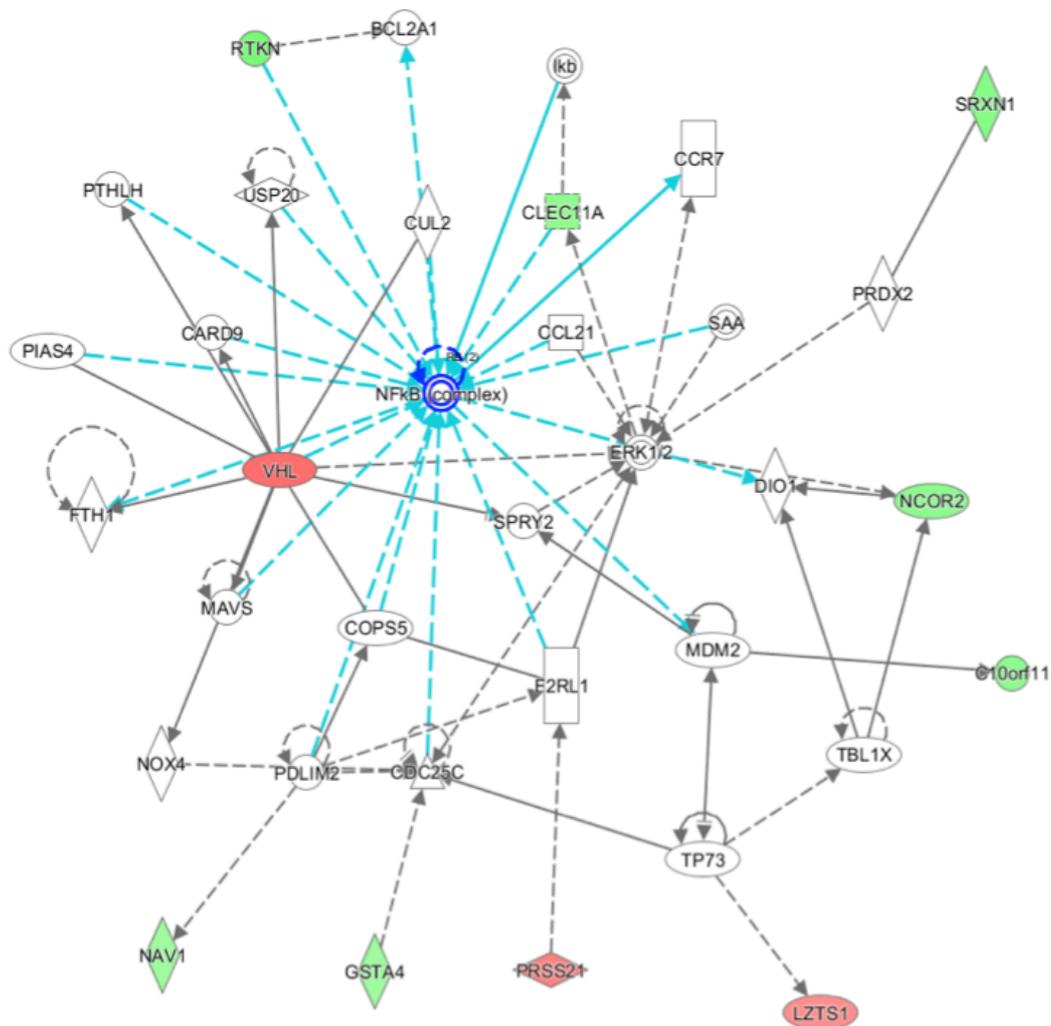
Figura 7.11 Red de genes diferencialmente metilados



Nota: El diagrama muestra la red principal identificada por el software IPA que abarca 14 moléculas (puntuación IPA = 20) que muestran claramente cómo el TNF es un regulador crucial de la red.

Además, la segunda red relacionada con nuestro conjunto de RDM (moléculas seleccionadas=10, puntuación=19) revela el papel central de la señalización de NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), una proteína que regula la expresión de genes, en la respuesta epigenética a la práctica de la atención plena (ver **Figura 7.12**).

Figura 7.12 La señalización de NF- κ B dentro de una red de genes diferencialmente metilados



Nota: El diagrama muestra la segunda red mejor clasificada identificada por el software IPA que abarca 10 moléculas (puntuación IPA = 19) que subraya la relevancia de la señalización de NF- κ B en la respuesta epigenética a la práctica de la atención plena.

Finalmente, al usar la herramienta HOMER descubrimos que los RDM se enriquecieron en motivos TFB (unión al factor de transcripción) para factores de transcripción como Meis3 o Mafk, ambos relacionados con la supervivencia de las células beta pancreáticas y el metabolismo de la insulina. Otras funciones sobrerrepresentadas en los motivos TFB relacionados con las RDM fueron el desarrollo neuronal y cardíaco, el estrés oxidativo y la hipoxia, la proliferación y diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas, la respuesta inmune Th2-helper y la reparación del ADN (ver Tabla 7.8).

Tabla 7.8 Análisis HOMER de las RDM relacionadas con mindfulness

Mejores coincidencias HOMER	p-valor	% de MR-DM CpGs	% de CpGs de fondo	Función relacionada con TF
Meis3	1,00E-18	5,66%	0,00%	Desarrollo neuronal y cardíaco. Supervivencia de las células beta pancreáticas. Transducción de señales de insulina. También regula la expresión de NDFIP1, BNIP3 y CCNG1. CCND1 Cofactor de genes Hox.
Mafk/Nrf2	1,00E-17	6,60%	0,01%	Supervivencia de las células beta pancreáticas. Secreción de insulina. Respuesta al estrés oxidativo. Efectos antiinflamatorios. Neuroprotección. Activación transcripcional de genes del grupo beta-globina.
TFAP2A	1,00E-17	5,66%	0,01%	Desarrollo de ojos, cara, pared corporal, extremidades y tubo neural. Morfogénesis precoz de la vesícula del cristalino. Carcinogénesis y melanoma.
HIF1A-ARNT	1,00E-15	4,72%	0,00%	El heterodímero con HIF1A funciona como un regulador transcripcional de la respuesta adaptativa a la hipoxia.
MYB	1,00E-15	4,72%	0,00%	Proliferación y diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas.
Gata3	1,00E-15	4,72%	0,00%	Requerido para el proceso de diferenciación T-helper 2 (Th2) después de las respuestas inmunes e inflamatorias. Cáncer de mama. Diferenciación neuronal y neurogénesis. Sistema nervioso autónomo.
USF1	1,00E-15	4,72%	0,00%	Ciclo celular, respuestas inmunes y metabolismo de glucosa / lípidos. Melanoma. Compromiso y diferenciación del linaje eritroide. Regulación lisosómica en neuronas.
SRF/IRF5	1,00E-15	4,72%	0,00%	Factor de transcripción maestro del citoesqueleto de actina. Requerido para la diferenciación cardíaca, maduración y plasticidad de fibroblastos cardíacos. Inducción de interferones IFNA e INFβ y citocinas inflamatorias tras la infección por virus. Modulador fenotípico del sistema gastrointestinal. Dinámica del circuito neuronal regulado por actividad.
YY1	1,00E-15	4,72%	0,00%	Factor de transcripción ubicuo que puede dirigir histona desacetilasas y acetiltransferasas a los promotores. Regula los genes cardíacos. Papel en el desarrollo y la diferenciación. Participa en la reparación del ADN. Oncogénesis
MZF1/HBP1	1,00E-14	10,38%	0,25%	Regula la hematopoyesis y la cardiogénesis. Regula la transcripción del promotor PADI1 y CDH2. Tumorigénesis / Regulación del ciclo celular y vía Wnt. Senescencia celular. Diferenciación neuronal.
Six3	1,00E-13	4,72%	0,01%	Desarrollo ocular. Desarrollo neuronal. Cáncer de mama.
Spdef	1,00E-13	4,72%	0,01%	Regulación de la glándula prostática y / o desarrollo del cáncer de próstata. Actúa como un activador transcripcional para el promotor SERPINB5. Participa en tumores cerebrales, mamarios, pulmonares y ováricos.
E2F1	1,00E-13	7,55%	0,08%	Participa en la regulación del ciclo celular o en la replicación del ADN. Bloquea la diferenciación de adipocitos.
CCAAT-box	1,00E-13	7,55%	0,09%	Unión de factores generales de transcripción
Z354C/GLIS2	1,00E-12	9,43%	0,24%	Represor de la transcriptor. Suprime los efectos osteogénicos de RUNX2 y la expresión dependiente de Hedgehog de Wnt4. Puede estar involucrado en la diferenciación neuronal.
Ascl2	1,00E-12	3,77%	0,00%	Determinación de los precursores neuronales en el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central.
Smad3	1,00E-12	3,77%	0,00%	Efecto inhibitorio sobre la cicatrización de heridas.

Nota: TF = factor de transcripción

8 DISCUSIÓN

En esta sección se comentarán los resultados obtenidos, se expondrán las limitaciones de la presente investigación, así como las líneas futuras de estudio que surgen a partir de este trabajo.

8.1 Discusión de los resultados

Respecto a los datos relacionados con la meditación de larga duración y la longitud de los telómeros, se puede observar cómo los meditadores expertos tenían una MTL significativamente más larga, así como porcentajes más bajos de telómeros cortos en sus células que el grupo de comparación no meditador. Estos resultados confirman la Hipótesis 1 de esta investigación donde se planteaba que existen diferencias en la longitud de los telómeros entre sujetos sanos meditadores de larga duración e individuos no meditadores (ver apartado 5.1). Este hallazgo se suma a un pequeño grupo de artículos que muestra telómeros más largos (250,251,267,342,343) y aumentos en la telomerasa (344) relacionado con la práctica de la atención plena. La relación expuesta entre el mantenimiento de la longitud de los telómeros y la práctica de la meditación tiene muchas implicaciones para la salud. El camino posible entre la meditación y la longitud de los telómeros parece ser que la atención plena (267) lleva a que las personas experimenten menos estrés, ansiedad y depresión, que se cree que están asociadas con el nivel de cortisol, y esta asociación parece estar relacionada con actividad de la telomerasa.

En investigaciones anteriores se ha utilizado el método qPCR (PCR cuantitativa) para la medición de los telómeros. Este método solo proporciona el valor de la longitud del telómero medio (no la mediana) por celda o por muestra. En el presente estudio, un aspecto único es que aplicamos el método HT Q FISH y pudimos medir no solo la MTL sino también la abundancia de telómeros cortos, que es un parámetro importante para evaluar la funcionalidad de los telómeros.

Pueden encontrarse resultados similares para la práctica de la meditación en bondad amorosa (345), en vez de en la práctica de la meditación Zen como en nuestro estudio. Por lo tanto, parece que la atención plena es un factor protector para la longitud de los telómeros, independientemente del tipo de meditación practicada. Estos resultados eran de esperar porque la meditación Zen ya se ha relacionado no solo con mejoras en la calidad de vida,

mejor salud mental (346) y actividad alfa y theta en muchas regiones del cerebro (generalmente relacionadas con la relajación) (347), sino también a la disminución del estrés oxidativo (348) y la resistencia de las mitocondrias (349), que pueden ayudar a prevenir el proceso de envejecimiento.

Sin embargo, los mecanismos de acción exactos de la atención plena y su relación con la longitud de los telómeros siguen sin estar claros. La aceptación, medida como la ausencia de evitación experiencial en el AAQ-II, es probable que juegue un papel importante. Todavía hay debate sobre qué concepto mide la AAQ-II; algunos autores creen que evalúa la angustia y no la evitación / aceptación (350).

Se ha encontrado que la aceptación predice una amplia gama de resultados de calidad de vida, como depresión, ansiedad y salud mental. Se ha visto eficaz en varios temas, como el dolor, el tabaquismo, el control de la diabetes, el tinnitus, el peso y el manejo de la epilepsia y los síntomas psicóticos (316). Sin embargo, este estudio es uno de los primeros en demostrar que la aceptación está relacionada con la longitud de los telómeros. Sin lugar a duda, desde una perspectiva celular, los resultados obtenidos en este trabajo refuerzan la idea de que la salud mental y la eficacia del comportamiento se ven influenciadas más por la forma en que las personas se relacionan con sus pensamientos y sentimientos que por la forma de esos pensamientos o sentimientos (por ejemplo, cuán negativos son).

Otro factor que parece desempeñar un papel esencial a nivel celular es uno de los componentes de la escala de autocompasión: la humanidad común. Las personas con alta ansiedad tienen puntuaciones bajas de atención y compasión, y en estas poblaciones la atención es un mejor indicador de la discapacidad que los síntomas de ansiedad. Esto sugiere que la atención plena puede ayudar a proteger contra la sensación de estar discapacitado por un trastorno de ansiedad (265,266). La humanidad común también puede verse como una estrategia de regulación emocional útil en la que los sentimientos dolorosos o angustiosos no se evitan, sino que se mantienen en conciencia con amabilidad, comprensión y un sentido de humanidad compartida.

Estos dos factores psicológicos, la aceptación y la humanidad compartida, han mostrado en la presente investigación que correlacionan con la conservación de la longitud telomérica,

cumpliendo así la Hipótesis 3 que planteaba que diferentes variables psicológicas correlacionan directamente con marcadores biológicos (ver en 5.3)

Finalmente, es importante comentar que el estado socioeconómico no mostró ninguna relación con la longitud del telómero a pesar de ser considerado una variable relevante. Los meditadores de la muestra de este estudio tenían un salario significativamente más bajo que el grupo control porque algunos de ellos eran monjes budistas que habían hecho votos de pobreza. Es necesario enfatizar que casi todas las variables psicológicas (MAAS, AAQ-II, FFMQ, HADS, CD-RISC, SCS) se correlacionaron con las medidas de los telómeros. Ninguna de estas variables mostró una asociación con la longitud de los telómeros significativamente más fuerte que las demás.

Respecto a los resultados encontrados sobre la meditación de larga duración y la metilación del ADN, se ha comprobado que se produce una respuesta epigenética específica del gen a la práctica de mindfulness en los leucocitos de sangre periférica en meditadores de larga duración. También se destacan los procesos biológicos subyacentes que podrían estar influenciados por mindfulness a través de cambios en los patrones de metilación del ADN.

Esta diferencia encontrada en los niveles de metilación entre meditadores y no meditadores, confirma la Hipótesis 2 de esta investigación donde se exponía que existen diferencias a nivel epigenético, en el nivel de metilación del ADN, entre sujetos sanos meditadores de larga duración e individuos sanos no meditadores (ver en 5.2).

Diferentes publicaciones han evidenciado los beneficios de mindfulness en la salud humana, pero todavía no se conocen bien los mecanismos de acción por los cuales mindfulness produce estos efectos. El estudio presentado sugiere que las modificaciones epigenéticas, en particular los cambios en la metilación del ADN en un conjunto de genes específicos podrían contribuir en parte a explicar estos efectos. La metilación del ADN es uno de los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión génica bajo influencias ambientales y de comportamiento.

Los cambios en la metilación del ADN relacionados con la atención plena pueden implicar alteraciones de redes transcripcionales específicas en meditadores de larga duración. De hecho, se ha observado anteriormente que la práctica de yoga y mindfulness reduce la

expresión de genes proinflamatorios en las células sanguíneas (230,276,351,352), incluyendo una señalización reducida del factor nuclear proinflamatorio NF- κ B y una mayor actividad de los factores de respuesta al interferón (IRF), que son patrones moleculares previamente vinculados al estrés (353). A pesar de estas observaciones sobre los cambios en la transcripción génica, no se ha descrito previamente ningún dato sobre los patrones de metilación del ADN en respuesta a la práctica de atención plena a largo plazo. Hemos identificado un conjunto de 64 regiones genómicas, correspondientes a 43 genes, que mostraron una metilación diferencial en los meditadores de larga duración en comparación con los controles.

Estas modificaciones epigenéticas no se limitaron a sitios CpG individuales. Por el contrario, involucran varios sitios CpG cercanos en regiones genómicas definidas con un promedio de 4,3 CpG diferencialmente metiladas por región. Este experimento de validación mediante la secuenciación de clonación con bisulfito mostró que la metilación diferencial afecta a múltiples CpG contiguas, como se ha expuesto en el caso de los genes *NR4A2* y *KBTD11*. La mayoría de las regiones diferencialmente metiladas (RDM) estaban hipometiladas en meditadores a largo plazo en comparación con los controles. En particular, la abundancia de regiones hipometiladas en el análisis diferencial contrasta con los resultados de otras matrices de metilación Infinium 450K realizadas en condiciones patológicas (354–359), donde generalmente se observa un predominio de la hipermetilación específica del gen.

Entre los genes que muestran una metilación diferencial entre los practicantes de mindfulness de larga duración y los controles, encontramos dos resultados que superaron el umbral de significación utilizado en estudios de genoma global (p -valor $< 5 * 10^{-8}$). El gen *NR4A2*, que contiene hasta 13 CpGs diferencialmente metiladas y que codifica un regulador de la transcripción que es crucial para el desarrollo neuronal, en particular para el mantenimiento del sistema dopaminérgico (360). *NR4A2* ha mostrado un efecto protector en las neuronas contra el estrés apoptótico (361), y las mutaciones en este gen se han asociado con trastornos relacionados con la disfunción dopaminérgica, incluida la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y el trastorno bipolar (361–363).

Más recientemente, se ha informado que las proteínas huérfanas del receptor nuclear 4A (NR4A), incluyendo *NR4A2*, modulan las células T reguladoras (Treg), que a su vez son

cruciales para mantener la homeostasis inmunológica, lo que apunta a un potencial terapéutico de las proteínas NR4A en el tratamiento de los trastornos inmunológicos (364). De hecho, *NR4A2* proporciona protección en un modelo murino de esclerosis múltiple, promoviendo un aumento en la Treg y limitando las células T efectoras (365). El segundo gen, *KBTD11*, codifica una proteína altamente expresada en el cerebro de acuerdo con los datos obtenidos del portal de Expresión del Genotipo-Tejido (GTEx) (366) y también se ha relacionado con la enfermedad de Parkinson en un estudio de asociación de genoma completo (367). Se ha informado que cerca del gen *KBTD11* existe una región reguladora diferencialmente metilada dependiente de haplotipo en células T (368). Esta última región no se superpone a la identificada en este estudio, pero ambos resultados apuntan a la importancia potencial que la metilación diferencial dentro de la región genómica *KBTD11* puede tener en la salud humana.

Las RDM relacionadas con la atención plena no se distribuyeron de forma aleatoria en todo el genoma, ya que se encontró que hasta el 23,4% de las mismas se ubicaban cerca de las regiones de los telómeros. Este resultado favorece la idea de que la práctica de mindfulness está relacionada de alguna manera con la biología de los telómeros. Se ha podido ver en los resultados anteriormente presentados una relación positiva entre la práctica de la meditación y la longitud de los telómeros en meditadores de larga duración. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender mejor esta asociación. Esta relación se alinea con la hipótesis 4 de este estudio que planteaba una posible relación entre la metilación del ADN y las regiones teloméricas promovidas por la práctica de la atención plena (ver la Hipótesis 4 en el apartado 5.4).

Un resultado también importante de este estudio fue que casi la mitad de las RDM relacionadas con la atención plena (48,4%) estaban directamente relacionadas con enfermedades humanas comunes. Las enfermedades cerebrales y cardiovasculares son las asociaciones más comunes, seguidas del cáncer y enfermedades inmunitarias. Entre las enfermedades cerebrales, los trastornos neurodegenerativos parecían estar particularmente asociados a las RDM relacionadas con mindfulness, incluidas las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Estos datos van en la línea de estudios anteriores que muestran dimensiones más grandes del hipocampo en los practicantes de meditación (281) y cambios estructurales en el cerebro en pacientes con enfermedad de Parkinson que recibieron una intervención

basada en la atención plena (369). El presente trabajo apoya la idea de que la práctica de mindfulness a largo plazo podría afectar en la salud humana y en los procesos patógenos a través de, al menos en parte, distintos mecanismos epigenéticos. Aunque es una modificación estable del ADN, la metilación del ADN es potencialmente modificable y puede subyacer a algunos de los cambios transcripcionales o estructurales que se observan en los practicantes de meditación.

Los cambios en la metilación del ADN afectaron a conjuntos de genes que están relacionados con funciones biológicas, celulares y moleculares específicas. En particular, el metabolismo de los lípidos se identificó como un proceso biológico que podría impulsar algunos de los efectos de la atención plena, ya que el transporte de colesterol y lipoproteínas, junto con varias partículas de lipoproteínas, se encontraron en el análisis funcional *in silico* llevado a cabo y fueron las funciones más enriquecidas en el análisis de IPA. Esto está de acuerdo con el hecho de que las RDM relacionadas con la atención plena están altamente asociadas con las enfermedades cardiovasculares, ya que las alteraciones del metabolismo de los lípidos son factores de riesgo bien conocidos para los eventos cardiovasculares. Además, el metabolismo lipídico alterado también se ha relacionado con trastornos cerebrales, como la enfermedad de Alzheimer (370). Notablemente, los resultados del estudio resaltan la relevancia de las vías de señalización de TNF y NF- κ B en la respuesta epigenética a la práctica de la atención plena. De hecho, los resultados previos de biomarcadores y estudios de expresión génica apoyan esta noción. Por ejemplo, el TNF se encontró disminuido en la saliva de mujeres con sintomatología depresiva después del entrenamiento de atención plena (371). Del mismo modo, la práctica de mindfulness redujo la señalización del factor nuclear proinflamatorio NF- κ B en las células sanguíneas (353), como mencionamos anteriormente. De hecho, ambas moléculas se asociaron intrínsecamente ya que el TNF es un potente inductor de la vía de señalización NF- κ B. Esto es muy importante ya que la desregulación de la vía de señalización de NF- κ B media en la patogénesis de múltiples enfermedades humanas y, por lo tanto, se ha convertido en un objetivo terapéutico importante (372).

Finalmente, puesto que varios factores de transcripción (FT) se unen a sus secuencias específicas en el genoma de una manera dependiente de la metilación (373), se decidió explorar qué FT pueden unirse dentro o cerca de las RDM relacionadas con la atención plena y, por lo tanto, se verían afectados por los cambios en la metilación del ADN. Al usar la

herramienta HOMER, se observó en las RDM relacionadas con mindfulness un enriquecimiento en motivos para ciertos FT como Meis3 y Marf (ver Tabla 7.8), que están relacionados con el metabolismo de la insulina y la supervivencia de las células beta pancreáticas. La mayoría de los motivos fueron para FT que muestran un vínculo con el desarrollo neuronal o neuroprotección y el desarrollo cardiaco. Entre estos FT surge Nrf2, que juega un papel clave en la respuesta al estrés oxidativo y tiene propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras. Los motivos enriquecidos con mayor intensidad corresponden a los FT MZF1 y HBP1, que están involucrados en la cardiogénesis, hematopoyesis y diferenciación neuronal junto con la senescencia celular y la tumorigénesis. En general, las RDM relacionadas con la atención plena parecen ubicarse cerca de regiones reguladoras para ciertos procesos biológicos y moleculares consistentes con sus asociaciones patológicas de enfermedades.

8.2 Limitaciones

La principal limitación se relaciona con el diseño utilizado: dos estudios retrospectivos de casos y controles. Esto dificulta establecer líneas claras de causalidad. Este problema no es fácil de abordar a menos que usemos estudios de panel con datos longitudinales a mediano o largo plazo. Sin embargo, las diferencias significativas encontradas en los resultados de variables psicológicas relacionadas con la salud favorecían al grupo de meditadores de larga duración. Al haber controlado una serie de variables sociodemográficas y de salud entre los grupos, se considera que estas diferencias probablemente se deban a la práctica meditativa mantenida en el tiempo. Esto no resuelve completamente la limitación anterior, pero permite mantener la causalidad al menos desde un punto de vista heurístico o hipotético.

Otra limitación es el reducido tamaño de la muestra. En parte es debido a la dificultad de conseguir un grupo amplio de meditadores de larga duración dispuestos a la participación y que cumpliera los criterios de inclusión.

En los análisis realizados se tuvo en consideración esta limitación, que unido a la heterogeneidad de la muestra y a las múltiples pruebas realizadas puede llevar a interpretaciones sesgadas. Por ejemplo, en el estudio comparativo de la metilación del ADN se analizaron las diferencias en las regiones en las que los cambios en las CpG iban en la misma

dirección, en lugar de solo CpG individuales, lo que reduce la posibilidad de falsos positivos (339).

Los procesos examinados en esta investigación son técnicamente complejos de medir y, en muchos sentidos, los instrumentos utilizados son desarrollos recientes. El avance en las técnicas de medida, así como una mayor experiencia en el uso de estas, puede llevarnos a refinar y mejorar los resultados obtenidos con estas tecnologías.

Otra limitación en el estudio de la metilación en meditadores de larga duración puede surgir del hecho de que las matrices de Illumina 450K no cubren todos los CpG en el genoma, en contraste con otras tecnologías como la secuenciación de bisulfato de genoma completo. Por lo tanto, las modificaciones de la metilación en diferentes loci genómicos no incluidos en la matriz pueden perderse. Sin embargo, los arreglos están diseñados para cubrir el 99% de los genes RefSeq y el 96% de las islas CpG, por lo que la mayoría de las regiones reguladas en *cis* están cubiertas por el ensayo. Los arreglos también proporcionan mediciones de metilación de ADN de resolución de pares de bases que se han utilizado con éxito para revelar regiones reguladoras interesantes y vías biológicas de manera consistente durante la última década.

8.3 Líneas de investigación futuras

En este estudio se ha podido observar la relación positiva entre la práctica de meditación y una mayor longitud de los telómeros en las células de sangre periférica. Además, para obtener información sobre los mecanismos moleculares de la meditación, se han perfilado los cambios de metilación del ADN de todo el genoma en meditadores de larga duración identificando un conjunto de 64 regiones diferencialmente metiladas (RDM), correspondientes a 43 genes, en comparación con el grupo control. Casi la mitad de las RDM (48,4%) estaban directamente relacionadas con enfermedades humanas comunes, incluidos trastornos neurodegenerativos como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Sorprendentemente, se encontró que hasta el 23,4% de estas RDM se encuentran en regiones subteloméricas. Sin embargo, la importancia de estos cambios epigenéticos dentro de las regiones subteloméricas en los meditadores sigue sin estar clara.

La línea de investigación que nació a partir de este estudio y que se encuentra actualmente en fase de publicación tiene como objetivo comprender mejor la relevancia de estos cambios de metilación del ADN en meditadores a largo plazo. Con ese fin, se está investigando la asociación de la longitud de los telómeros con los niveles de metilación del ADN y la edad en meditadores y controles para el conjunto de RDM potencialmente interesantes observadas en este trabajo.

Otra posible línea de investigación que surge es la importancia de observar cambios en las variables biológicas estudiadas en otros grupos de meditadores, especialmente en intervenciones de meditación a corto plazo para evaluar si hay un efecto dosis-respuesta de la meditación en estos cambios biológicos.

Por último, sería muy útil estudiar la posibilidad de un diseño longitudinal de personas que se inicien en la práctica y así estudiar el proceso de cambio, los tiempos necesarios, etc. De esta manera podríamos empezar a sacar conclusiones más claras sobre la causalidad de los cambios producidos por mindfulness.

Tras la presentación de la discusión de los resultados, de las limitaciones y posibles líneas futuras de trabajo, se da paso a un resumen de los puntos clave observados en forma de conclusiones de la investigación.

9 CONCLUSIONES / CONCLUSIONS

CONCLUSIONES

A continuación, se presentan las principales conclusiones derivadas de esta investigación

1. Los resultados sugieren que existe una asociación entre la práctica de meditación a largo plazo con el mantenimiento de la longitud de los telómeros. Los meditadores de larga duración tienen una MTL significativamente más larga que los no meditadores, así como un porcentaje significativamente más bajo de telómeros cortos en sus células.
2. Es posible que la aceptación esté jugando un papel clave en la prevención del envejecimiento de los telómeros, reduciendo la reactividad fisiológica asociada a la evitación experiencial.
3. La subescala de humanidad común de la escala de autocompasión parece ser una estrategia útil para la regulación emocional, actuando como factor protector de los telómeros.
4. Los resultados sugieren que existe una asociación consistente entre la práctica de meditación a largo plazo con una pérdida predominante de la metilación de CpG en distintas regiones genómicas.
5. Los procesos biológicos relacionados con el metabolismo de los lípidos o la insulina pueden verse afectados por la práctica de la atención plena a través de modificaciones epigenéticas.
6. A nivel molecular, el análisis funcional sugiere un papel crucial de la vía de señalización de TNF y NF- κ B en la respuesta a la práctica de la atención plena. Además, los cambios en la metilación tienden a ocurrir en las regiones genómicas donde se predice la unión de TF relacionados con el desarrollo cardíaco y neuronal, la respuesta al estrés oxidativo y la inflamación, la tumorigénesis y la respuesta inmune.
7. Este estudio respalda la noción de que se pueden producir algunas modificaciones epigenéticas en la interacción entre la meditación y un conjunto específico de genes que podrían mediar los efectos en condiciones de salud particulares, incluidos trastornos neurológicos y psiquiátricos, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

8. El presente estudio comienza a identificar los mecanismos moleculares subyacentes a los efectos de la práctica de la atención plena a largo plazo en la salud y la enfermedad humana, como la posible participación de la vía de señalización de TNF y NF- κ B.

CONCLUSIONS

The main conclusions derived from this research project will be presented below:

1. Results suggest that there is an association of long-term meditation practice with telomere length. The present data demonstrated that the expert meditators had a significantly longer MTL as well as lower percentages of short telomeres in their cells than the nonmeditator comparison group.
2. It is likely that acceptance is playing an essential role in preventing the aging of telomeres, reducing the physiological reactivity associated with experiential avoidance.
3. The subscale of common humanity of the self-compassion scale proves to be a useful strategy for emotional regulation, acting as a protective factor for telomeres length.
4. Results suggest that there is a consistent association of long-term meditation practice with a predominant loss of CpG methylation in distinct genomic regions.
5. Biological processes related to lipid or insulin metabolism may be affected by mindfulness through epigenetic modifications.
6. At the molecular level, the functional analysis suggests a crucial role of TNF and NF- κ B signaling pathway in the response to mindfulness practice. Moreover, methylation changes tend to occur in genomic regions where TFs related to cardiac and neural development, response to oxidative stress and inflammation, tumorigenesis, and immune response are predicted to bind.
7. This study supports the notion that there may be some epigenetic changes in the interplay between meditation and a specific set of genes that might mediate the effects on particular health conditions, including neurological and psychiatric disorders, cardiovascular diseases and cancer.
8. The present study begins to shed some light on the mechanisms underlying the effects of long-term mindfulness practice on human health and disease at the molecular level, such as the potential involvement of TNF and NF- κ B signaling pathway.

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chiesa A, Malinowski P. Mindfulness-based approaches: are they all the same? *J Clin Psychol* [Internet]. abril de 2011;67(4):404-24. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jclp.20776>
2. Ekman P, Davidson R. RJ, Ricard M, Wallace B., Alan Wallace B. Buddhist and Psychological Perspectives on Emotions and Well-Being. *Curr Dir Psychol Sci* [Internet]. 23 de abril de 2005;14(2):59-63. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.0963-7214.2005.00335.x>
3. Grossman P, Van Dam NT. Mindfulness, by any other name...: trials and tribulations of sati in western psychology and science. *Contemp Buddhism* [Internet]. mayo de 2011;12(1):219-39. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14639947.2011.564841>
4. Naranjo C. Entre meditación y psicoterapia. La Llave, editor. Vitoria-Gasteiz: La Llave; 1999.
5. Wallace BA, Shapiro SL. Mental balance and well-being: Building bridges between Buddhism and Western psychology. *Am Psychol* [Internet]. 2006;61(7):690-701. Disponible en: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0003-066X.61.7.690>
6. Walsh R, Shapiro SL. The meeting of meditative disciplines and western psychology: A mutually enriching dialogue. *Am Psychol* [Internet]. 2006;61(3):227-39. Disponible en: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0003-066X.61.3.227>
7. Eifring H. Meditation in Judaism, Christianity and Islam Cultural Histories. Academic B, editor. London; 2013. 3-10 p.
8. Fell J, Axmacher N, Haupt S. From alpha to gamma: Electrophysiological correlates of meditation-related states of consciousness. *Med Hypotheses* [Internet]. agosto de 2010;75(2):218-24. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987710000903>
9. Vishvapani. Buddhism and the mindfulness movement: Friends or foes? 2012.
10. Sharf R. Buddhist Modernism and the Rhetoric of Meditative Experience. *Numen* [Internet]. 1 de enero de 1995;42(3):228-83. Disponible en: https://brill.com/abstract/journals/nu/42/3/article-p228_2.xml
11. Sharf RH. Is mindfulness Buddhist? (and why it matters). *Transcult Psychiatry* [Internet]. 31 de agosto de 2015;52(4):470-84. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1363461514557561>

12. Samuel G. The contemporary mindfulness movement and the question of nonself. *Transcult Psychiatry* [Internet]. 5 de agosto de 2015;52(4):485-500. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1363461514562061>
13. Campayo JG DM. *Manual práctico mindfulness: curiosidad y aceptación*. Siglantana, editor. 2014.
14. Lutz A, Slagter HA, Dunne JD, Davidson RJ. Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends Cogn Sci* [Internet]. abril de 2008;12(4):163-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1364661308000521>
15. Ospina MB, Bond K, Karkhaneh M, Tjosvold L, Vandermeer B, Liang Y, et al. Meditation practices for health: state of the research. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* [Internet]. junio de 2007;(155):1-263. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764203>
16. Sedlmeier P, Eberth J, Schwarz M, Zimmermann D, Haarig F, Jaeger S, et al. The psychological effects of meditation: A meta-analysis. *Psychol Bull* [Internet]. 2012;138(6):1139-71. Disponible en: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0028168>
17. Almendro M. *Psicología y psicoterapia transpersonal*. Kairós, editor. Barcelona: Kairós; 1994.
18. Dürckheim K. *Hacia la vida iniciática. Meditar, porqué y cómo*. Mensajero, editor. Bilbao: Mensajero; 1984.
19. Eliade M. *El yoga. Inmortalidad y libertad*. Económica. F de C, editor. México, D.F: Fondo de Cultura Económica; 1991.
20. Iyengar BK. *Luz sobre los Yoga Sutras de Patanjali*. Kairós, editor. Barcelona: Kairós; 2003.
21. Lao-Tsé. *Tao Te King*. Sirio, editor. Málaga: Sirio; 2009.
22. Sekida K. *Za zen*. Kairós, editor. Barcelona: Kairós; 1992.
23. Sessa. *Vedanta advaita. No-dualidad, estados de consciencia, practica meditativa y cosmologia Vedanta*. Gaia, editor. Madrid: Gaia; 2005.
24. Britton WB, Lindahl JR, Cahn BR, Davis JH, Goldman RE. Awakening is not a metaphor: the effects of Buddhist meditation practices on basic wakefulness. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. enero de 2014;1307(1):64-81. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/nyas.12279>

25. Dahl CJ, Lutz A, Davidson RJ. Reconstructing and deconstructing the self: cognitive mechanisms in meditation practice. *Trends Cogn Sci* [Internet]. septiembre de 2015;19(9):515-23. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1364661315001527>
26. Hasenkamp W, Wilson-Mendenhall CD, Duncan E, Barsalou LW. Mind wandering and attention during focused meditation: A fine-grained temporal analysis of fluctuating cognitive states. *Neuroimage* [Internet]. enero de 2012;59(1):750-60. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811911007695>
27. Jha AP, Krompinger J, Baime MJ. Mindfulness training modifies subsystems of attention. *Cogn Affect Behav Neurosci* [Internet]. 1 de junio de 2007;7(2):109-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17672382>
28. Lutz A, Jha AP, Dunne JD, Saron CD. Investigating the phenomenological matrix of mindfulness-related practices from a neurocognitive perspective. *Am Psychol* [Internet]. octubre de 2015;70(7):632-58. Disponible en:
<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0039585>
29. Brefczynski-Lewis JA, Lutz A, Schaefer HS, Levinson DB, Davidson RJ. Neural correlates of attentional expertise in long-term meditation practitioners. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 3 de julio de 2007;104(27):11483-8. Disponible en:
<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0606552104>
30. Killingsworth MA, Gilbert DT. A Wandering Mind Is an Unhappy Mind. *Science* (80-) [Internet]. 12 de noviembre de 2010;330(6006):932-932. Disponible en:
<http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1192439>
31. García-Campayo J, Demarzo MMP. *Mindfulness y compasión: La nueva revolución*. Barcelona: Siglantana; 2015.
32. Olendzki A. The construction of mindfulness. *Contemp Buddhism* [Internet]. mayo de 2011;12(1):55-70. Disponible en:
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14639947.2011.564817>
33. Karr A. *Contemplating Reality: A Practitioner's Guide to the View in Indo-Tibetan Buddhism*. Shambhala Publications, editor. 2007.
34. Dunne J. Toward an understanding of non-dual mindfulness. *Contemp Buddhism* [Internet]. mayo de 2011;12(1):71-88. Disponible en:
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14639947.2011.564820>

35. Richard F. Gombrich. *Theravada Buddhism: A Social History from Ancient Benares to Modern Colombo*. Abingdon: Routledge; 2006.
36. Williams P. *Buddhism: Critical Concepts in Religious Studies*. Abingdon: Routledge; 2004.
37. Montero-Marin J, Puebla-Guedea M, Herrera-Mercadal P, Cebolla A, Soler J, Demarzo M, et al. Psychological effects of a 1-month meditation retreat on experienced meditators: The role of non-attachment. *Front Psychol*. 2016;7(DEC).
38. Lutz A, Greischar LL, Rawlings NB, Ricard M, Davidson RJ. Long-term meditators self-induce high-amplitude gamma synchrony during mental practice. *Proc Natl Acad Sci [Internet]*. 16 de noviembre de 2004;101(46):16369-73. Disponible en: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0407401101>
39. Stanley S. Intimate distances: William James' introspection, Buddhist mindfulness, and experiential inquiry. *New Ideas Psychol [Internet]*. agosto de 2012;30(2):201-11. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732118X11000699>
40. Bodhi B. What does mindfulness really mean? A canonical perspective. *Contemp Buddhism [Internet]*. mayo de 2011;12(1):19-39. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14639947.2011.564813>
41. Gethin R. On some definitions of mindfulness. *Contemp Buddhism [Internet]*. mayo de 2011;12(1):263-79. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14639947.2011.564843>
42. Sauer S, Walach H, Schmidt S, Hinterberger T, Lynch S, Büssing A, et al. Assessment of Mindfulness: Review on State of the Art. *Mindfulness (N Y) [Internet]*. 21 de marzo de 2013;4(1):3-17. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12671-012-0122-5>
43. Germer CK. *What is it: What does it matter?* En: *Mindfulness and psychotherapy*. New York: Guilford Press; 2005.
44. Vallejo Pareja MÁ. Mindfulness. *Papeles del Psicol*. 2006;27(2):92-9.
45. Martín Asuero A, García de la Banda G, Benito Oliver E. Reducción de estrés mediante atención plena: la técnica MBSR en la formación de profesionales de la salud. *Análisis y Modif Conduct*. 2005;31(139):557-71.
46. Pérez MA, Botella L. Conciencia Plena (Mindfulness) y psicoterapia: concepto, evaluación y aplicaciones clínicas. *Rev Psicoter*. 2007;17:77-120.
47. Blasco J, Martínez-Raga J, Carrasco E, Didia-Attas J. Atención y craving o ganas

- compulsivas. Avances en su conceptualización y su implicación en la prevención de recaídas. *Adicciones* [Internet]. 1 de diciembre de 2008;20(4):365-76. Disponible en: <http://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/259>
48. García Campayo J. La práctica del «estar atento» (mindfulness) en medicina. Impacto en pacientes y profesionales [Internet]. Vol. 40, *Atencion Primaria. Atención Primaria*; 2008. 363-366 p. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B94RY-4V0M88J-9/2/82c5b4105524590a5be985a530e68a22>
 49. Benito Oliver, E., Arranz Carrillo de Albornoz, P. & Cancio López H. Herramientas para el autocuidado del profesional que atiende a personas que sufren. *FMC*, 18(2); 2011. 59-65 p.
 50. Boddhi Bhikku. *The connected discourses of the Buddha: A translation of the Samyutta Nikaya*. Wisdom Publications, editor. Boston, MA; 2000.
 51. Watts AW. *The Way of Zen*. Pantheon Books Inc., editor. Nueva York; 1957.
 52. Thera N. *The heart of Buddhist meditation: A handbook of mental training based on the Buddha's way of mindfulness*. Company R and, editor. Londres; 1962.
 53. Thich Nhat Hanh. *The Miracle of Mindfulness*. Beacon Books, editor. 1975.
 54. Langer EJ. *Mindfulness*. Addison-Wesley Publishing, editor. Nueva York; 1989.
 55. Kabat-Zinn J. *Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness*. Delacorte Press, editor. Nueva York; 1990.
 56. Segal Z V., Williams JMG, Teasdale JD. *Mindfulness-based cognitive therapy for depression*. New York: Guilford Press; 2002.
 57. Gunaratana BH. *Mindfulness in Plain English*. Wisdom Publications, editor. Boston; 2002.
 58. Brown KW, Ryan RM. The benefits of being present: mindfulness and its role in psychological well-being. *J Pers Soc Psychol* [Internet]. abril de 2003;84(4):822-48. Disponible en: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0022-3514.84.4.822>
 59. Kabat-Zinn J. *Mindfulness-Based Interventions in Context: Past, Present, and Future*. *Clin Psychol Sci Pract* [Internet]. 1 de mayo de 2003;10(2):144-56. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1093/clipsy/bpg016>
 60. Bishop SR, Lau M, Shapiro S, Carlson L, Anderson ND, Carmody J, et al. *Mindfulness: A Proposed Operational Definition*. *Clin Psychol Sci Pract* [Internet]. 11 de mayo de

- 2006;11(3):230-41. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1093/clipsy.bph077>
61. Baer RA. Mindfulness Training as a Clinical Intervention: A Conceptual and Empirical Review. *Clin Psychol Sci Pract* [Internet]. 11 de mayo de 2006;10(2):125-43. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1093/clipsy.bpg015>
 62. Vallejo MA. Atención Plena. EduPsykhé, editor. *Revista de psicología y psicopedagogía*; 2006. 231-54 p.
 63. Simón V. Mindfulness y Neurobiología. *Rev Psicoter*. 2008;17(65):5-31.
 64. Cardaciotto L, Herbert JD, Forman EM, Moitra E, Farrow V. The Assessment of Present-Moment Awareness and Acceptance. *Assessment* [Internet]. junio de 2008;15(2):204-23. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1073191107311467>
 65. Grossman P. Defining mindfulness by how poorly I think I pay attention during everyday awareness and other intractable problems for psychology's (re)invention of mindfulness: Comment on Brown et al. (2011). *Psychol Assess* [Internet]. 2011;23(4):1034-40. Disponible en: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0022713>
 66. Baer RA, Smith GT, Hopkins J, Krietemeyer J, Toney L. Using Self-Report Assessment Methods to Explore Facets of Mindfulness. *Assessment* [Internet]. 26 de marzo de 2006 [citado 3 de agosto de 2016];13(1):27-45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443717>
 67. Buchheld N, Grossman P, Walach H. Measuring mindfulness in insight meditation (Vipassana) and meditation-based psychotherapy: The development of the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI). *J Medit Medit Res*. 2001;1:11-34.
 68. Walach H, Buchheld N, Buttenmüller V, Kleinknecht N, Schmidt S. Measuring mindfulness—the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI). *Pers Individ Dif* [Internet]. junio de 2006;40(8):1543-55. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0191886906000262>
 69. Kohls N, Sauer S, Walach H. Facets of mindfulness – Results of an online study investigating the Freiburg mindfulness inventory. *Pers Individ Dif* [Internet]. enero de 2009;46(2):224-30. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0191886908003747>
 70. Soler Ribaudi J, Tejedor R, Feliu-Soler A, Pascual Segovia JC, Cebolla i Martí AJ, Soriano

- J, et al. Propiedades psicométricas de la versión española de la escala Mindful Attention Awareness Scale (MAAS). *Actas Españolas Psiquiatr.* 2012;40(1):19–26.
71. Hayes AM, Feldman G. Clarifying the Construct of Mindfulness in the Context of Emotion Regulation and the Process of Change in Therapy. *Clin Psychol Sci Pract* [Internet]. 1 de agosto de 2006;11(3):255-62. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1093/clipsy/bph080>
72. Feldman G, Hayes A, Kumar S, Greeson J, Laurenceau J. Mindfulness and emotion regulation: The development and initial validation of the Cognitive and Affective Mindfulness Scale-Revised (CAMS-R). *J Psychopathol Behav Assess.* 2007;29(3):177–190.
73. Baer RA, Smith GT, Allen KB. Assessment of Mindfulness by Self-Report. *Assessment* [Internet]. 26 de septiembre de 2004;11(3):191-206. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1073191104268029>
74. Lau MA, Bishop SR, Segal Z V., Buis T, Anderson ND, Carlson L, et al. The toronto mindfulness scale: Development and validation. *J Clin Psychol* [Internet]. diciembre de 2006;62(12):1445-67. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jclp.20326>
75. Cebolla A, García-Palacios A, Soler J, Guillen V, Baños R, Botella C, et al. Psychometric properties of the Spanish validation of the Five Facets of Mindfulness Questionnaire (FFMQ). *Eur J Psychiatry* [Internet]. junio de 2012 [citado 3 de agosto de 2016];26(2):118-26. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-61632012000200005&lng=en&nrm=iso&tlng=en
76. Chadwick P, Hember M, Symes J, Peters E, Kuipers E, Dagnan D. Responding mindfully to unpleasant thoughts and images: Reliability and validity of the Southampton mindfulness questionnaire (SMQ). *Br J Clin Psychol* [Internet]. noviembre de 2008;47(4):451-5. Disponible en: <http://doi.crossref.org/10.1348/014466508X314891>
77. Kabat-Zinn J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. abril de 1982;4(1):33-47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7042457>
78. García-Campayo J. Mindfulness __Nuevo Manual Práctico. El camino de la atención plena. Barcelona: Siglantana; 2019.

79. Williams JMG, Teasdale J, Segal Z V., Kabat-Zinn J. *The Mindful Way through Depression: Freeing Yourself from Chronic Unhappiness*. New York: Guilford Publications; 2007.
80. Kabat-Zinn J. *Coming to Our Senses*. New York: Hyperion; 2005.
81. Sauer-Zavala SE, Walsh EC, Eisenlohr-Moul TA, Lykins ELB. Comparing Mindfulness-Based Intervention Strategies: Differential Effects of Sitting Meditation, Body Scan, and Mindful Yoga. *Mindfulness (N Y)* [Internet]. 12 de diciembre de 2013;4(4):383-8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12671-012-0139-9>
82. Kok BE, Singer T. Phenomenological Fingerprints of Four Meditations: Differential State Changes in Affect, Mind-Wandering, Meta-Cognition, and Interoception Before and After Daily Practice Across 9 Months of Training. *Mindfulness (N Y)* [Internet]. 19 de febrero de 2017;8(1):218-31. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12671-016-0594-9>
83. García-Campayo J, Demarzo MMP. *¿Qué sabemos del Mindfulness?* Barcelona: Kairós; 2018.
84. Hanley AW, Warner AR, Dehili VM, Canto AI, Garland EL. Washing Dishes to Wash the Dishes: Brief Instruction in an Informal Mindfulness Practice. *Mindfulness (N Y)* [Internet]. 5 de octubre de 2015;6(5):1095-103. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12671-014-0360-9>
85. Salmon PG, Santorelli SF, Sephton SE, Kabat-Zinn J. Intervention elements promoting adherence to mindfulness-based stress reduction (MDSR) programs in a clinical behavioral medicine setting. En: Shumaker ISA, Ockene JK, Riekert KA, editores. *The handbook of health behavior change*. New York: Springer; 1998. p. 239-66.
86. Hayes SC, Smith S. *Get out of your mind and into your life: The new acceptance and commitment therapy*. Oakland, CA: New Harbinger Publications; 2005.
87. Marsha Linehan. *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. New York, NY: Guilford Press; 1993.
88. Roemer L, Orsillo SM. *Mindfulness- and Acceptance-Based Behavioral Therapies in Practice*. New York, NY: Guilford Press; 2010.
89. Van Gordon W, Shonin E, Griffiths MD. Towards a second generation of mindfulness-based interventions. *Aust New Zeal J Psychiatry* [Internet]. 23 de julio de 2015;49(7):591-2. Disponible en:

- <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867415577437>
90. Kabat-Zinn J. Mindfulness en la vida cotidiana. Donde quiera que vayas, ahí estás. Barcelona: Paidós; 2009.
 91. Santorelli S, Kabat-Zinn J. Mindfulness-based Stress Reduction. Professional Training Resource Manual. Massachusetts: Center for Mindfulness in Medicine, Health Care and Society; 2011.
 92. Pérez Álvarez M. Third-Generation Therapies: Achievements and challenges. *Int J Clin Heal Psychol*. 2012;12(2):291-310.
 93. Hayes SC. Acceptance and Commitment Therapy and the New Behavior Therapies: Mindfulness, Acceptance, and Relationship. En: Hayes SC, Follette VM, Linehan MM, editores. *Mindfulness and acceptance: Expanding the cognitive-behavioral tradition*. New York, NY: Guilford Press; 2004. p. 1-29.
 94. Dimidjian S, Arch JJ, Schneider RL, Desormeau P, Felder JN, Segal Z V. Considering Meta-Analysis, Meaning, and Metaphor: A Systematic Review and Critical Examination of "Third Wave" Cognitive and Behavioral Therapies. *Behav Ther* [Internet]. noviembre de 2016;47(6):886-905. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000578941630048X>
 95. Hayes SC. Acceptance and commitment therapy, relational frame theory, and the third wave of behavioral and cognitive therapies. *Behav Ther* [Internet]. enero de 2004;35(4):639-65. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005789404800133>
 96. Kohlenberg RJ, Tsai M. *Functional Analytic Psychotherapy* [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1991. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-70855-3>
 97. Martell CR, Addis ME, Jacobson NS. *Depression in Context: Strategies for Guided Action*. New York, NY: Norton & Co.; 2001.
 98. McCullough JP. Treatment for chronic depression using Cognitive Behavioral Analysis System of Psychotherapy (CBASP). *J Clin Psychol* [Internet]. agosto de 2003;59(8):833-46. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jclp.10176>
 99. Gilbert P. Introducing compassion-focused therapy. *Adv Psychiatr Treat* [Internet]. 2 de mayo de 2009;15(3):199-208. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1355514600005654/type/jour>

- nal_article
100. Bowen S, Chawla N, Collins SE, Witkiewitz K, Hsu S, Grow J, et al. Mindfulness-Based Relapse Prevention for Substance Use Disorders: A Pilot Efficacy Trial. *Subst Abuse* [Internet]. 27 de octubre de 2009;30(4):295-305. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08897070903250084>
 101. Kristeller JL, Hallett CB. An Exploratory Study of a Meditation-based Intervention for Binge Eating Disorder. *J Health Psychol* [Internet]. mayo de 1999;4(3):357-63. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/135910539900400305>
 102. Wells A. Meta-Cognition and Worry: A Cognitive Model of Generalized Anxiety Disorder. *Behav Cogn Psychother* [Internet]. 16 de julio de 1995;23(3):301-20. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifiier/S1352465800015897/type/journal_article
 103. Christensen A, Jacobson NS. *Acceptance and change in couple therapy: A therapist's guide to transforming relationships*. New York, NY: W. W. Norton & Company; 1998.
 104. Siegel D. *Cerebro y mindfulness*. Paid Ibérica, editor. Barcelona; 2010.
 105. Gotink RA, Chu P, Busschbach JJ V., Benson H, Fricchione GL, Hunink MGM. Standardised Mindfulness-Based Interventions in Healthcare: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses of RCTs. *Veves A*, editor. *PLoS One* [Internet]. 16 de abril de 2015;10(4):e0124344. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0124344>
 106. Khoury B, Sharma M, Rush SE, Fournier C. Mindfulness-based stress reduction for healthy individuals: A meta-analysis. *Veves A*, editor. *J Psychosom Res* [Internet]. 16 de junio de 2015;78(6):519-28. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0124344>
 107. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, Whalley B, Crane C, Bondolfi G, et al. Efficacy of Mindfulness-Based Cognitive Therapy in Prevention of Depressive Relapse: An Individual Patient Data Meta-analysis From Randomized Trials. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 1 de junio de 2016;73(6):565. Disponible en: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2016.0076>
 108. Kristeller JL, Baer RA, Quillian-Wolever R. *Mindfulness-Based Approaches to Eating*

- Disorders. En: Mindfulness-based treatment approaches: Clinician's guide to evidence base and applications [Internet]. Cambridge, MA: Elsevier Academic Press; 2006. p. 75-91. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780120885190500058>
109. Kristeller JL, Wolever RQ. Mindfulness-Based Eating Awareness Training for Treating Binge Eating Disorder: The Conceptual Foundation. *Eat Disord* [Internet]. 28 de diciembre de 2010;19(1):49-61. Disponible en:
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10640266.2011.533605>
110. Kristeller J, Wolever RQ, Sheets V. Mindfulness-Based Eating Awareness Training (MB-EAT) for Binge Eating: A Randomized Clinical Trial. *Mindfulness (N Y)* [Internet]. 1 de junio de 2014;5(3):282-97. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12671-012-0179-1>
111. McBee L. Mindfulness-based elder care: A CAM model for frail elders and their caregivers. New York, NY: Springer Publishing Co.; 2008.
112. McBee L. 'A special feeling': mindfulness-based elder care. *Nurs Resid Care* [Internet]. febrero de 2012;14(2):90-2. Disponible en:
<http://www.magonlineibrary.com/doi/10.12968/nrec.2012.14.2.90>
113. Epstein-Lubow G, McBee L, Darling E, Armev M, Miller IW. A Pilot Investigation of Mindfulness-Based Stress Reduction for Caregivers of Frail Elderly. *Mindfulness (N Y)* [Internet]. 8 de junio de 2011;2(2):95-102. Disponible en:
<http://link.springer.com/10.1007/s12671-011-0047-4>
114. Bardacke N. Mindful birthing. Training the mind, body and heart for childbirth and beyond. New York, NY: Harper Collins; 2012.
115. Veringa IK, de Bruin EI, Bardacke N, Duncan LG, van Steensel FJA, Dirksen CD, et al. 'I've Changed My Mind', Mindfulness-Based Childbirth and Parenting (MBCP) for pregnant women with a high level of fear of childbirth and their partners: study protocol of the quasi-experimental controlled trial. *BMC Psychiatry* [Internet]. 7 de diciembre de 2016;16(1):377. Disponible en:
<http://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-016-1070-8>
116. Duncan L, Cohn M, Chao M, Cook J, Riccobono J, Bardacke N. Mind in Labor: Effects of Mind/Body Training on Childbirth Appraisals and Pain Medication Use During Labor. *J Altern Complement Med* [Internet]. mayo de 2014;20(5):A17-A17. Disponible en:

- <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2014.5040.abstract>
117. Zeidan F, Vago DR. Mindfulness meditation-based pain relief: a mechanistic account. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. junio de 2016;1373(1):114-27. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/nyas.13153>
 118. Goyal M, Singh S, Sibinga EMS, Gould NF, Rowland-Seymour A, Sharma R, et al. Meditation Programs for Psychological Stress and Well-being. *JAMA Intern Med* [Internet]. 1 de marzo de 2014;174(3):357. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2013.13018>
 119. Keng S-L, Smoski MJ, Robins CJ. Effects of mindfulness on psychological health: A review of empirical studies. *Clin Psychol Rev* [Internet]. agosto de 2011;31(6):1041-56. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027273581100081X>
 120. Khoury B, Lecomte T, Fortin G, Masse M, Therien P, Bouchard V, et al. Mindfulness-based therapy: A comprehensive meta-analysis. *Clin Psychol Rev* [Internet]. agosto de 2013;33(6):763-71. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272735813000731>
 121. Allen M, Bromley A, Kuyken W, Sonnenberg SJ. Participants' Experiences of Mindfulness-Based Cognitive Therapy: "It Changed Me in Just about Every Way Possible". *Behav Cogn Psychother* [Internet]. 10 de julio de 2009;37(4):413-30. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S135246580999004X/type/journal_article
 122. Chiesa A, Serretti A. A systematic review of neurobiological and clinical features of mindfulness meditations. *Psychol Med* [Internet]. 27 de agosto de 2010;40(8):1239-52. Disponible en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291709991747/type/journal_article
 123. Hofmann SG, Grossman P, Hinton DE. Loving-kindness and compassion meditation: Potential for psychological interventions. *Clin Psychol Rev* [Internet]. noviembre de 2011;31(7):1126-32. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272735811001115>
 124. Mason O, Hargreaves I. A qualitative study of mindfulness-based cognitive therapy for

- depression. *Br J Med Psychol* [Internet]. junio de 2001;74(2):197-212. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1348/000711201160911>
125. Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and health benefits. *J Psychosom Res* [Internet]. julio de 2004;57(1):35-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15256293>
126. Manocha R, Black D, Wilson L. Quality of Life and Functional Health Status of Long-Term Meditators. *Evidence-Based Complement Altern Med* [Internet]. 2012;2012:1-9. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/350674/>
127. Chiesa A, Serretti A, Jakobsen JC. Mindfulness: Top-down or bottom-up emotion regulation strategy? *Clin Psychol Rev* [Internet]. febrero de 2013;33(1):82-96. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272735812001584>
128. Chiesa A, Calati R, Serretti A. Does mindfulness training improve cognitive abilities? A systematic review of neuropsychological findings. *Clin Psychol Rev* [Internet]. abril de 2011;31(3):449-64. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S027273581000173X>
129. Chiesa A. The Difficulty of Defining Mindfulness: Current Thought and Critical Issues. *Mindfulness (N Y)* [Internet]. 29 de septiembre de 2013;4(3):255-68. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12671-012-0123-4>
130. Bishop SR. What do we really know about mindfulness-based stress reduction? *Psychosom Med* [Internet]. 2002;64(1):71-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11818588>
131. Dimidjian S, Linehan MM. Defining an Agenda for Future Research on the Clinical Application of Mindfulness Practice. *Clin Psychol Sci Pract* [Internet]. 11 de mayo de 2006;10(2):166-71. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1093/clipsy.bpg019>
132. Salmon P, Sephton S, Weissbecker I, Hoover K, Ulmer C, Studts JL. Mindfulness meditation in clinical practice. *Cogn Behav Pract* [Internet]. septiembre de 2004;11(4):434-46. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1077722904800609>
133. Lazar SW, Kerr CE, Wasserman RH, Gray JR, Greve DN, Treadway MT, et al. Meditation experience is associated with increased cortical thickness. *Neuroreport* [Internet]. 28 de noviembre de 2005;16(17):1893-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16272874>

134. Hayes SC, Luoma JB, Bond FW, Masuda A, Lillis J. Acceptance and Commitment Therapy: Model, processes and outcomes. *Behav Res Ther* [Internet]. enero de 2006;44(1):1-25. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005796705002147>
135. Allen NB, Chambers R, Knight W, Group MAMI, Academic Mindfulness Interest Group M, Academic Mindfulness Interest Group M, et al. Mindfulness-Based Psychotherapies: A Review of Conceptual Foundations, Empirical Evidence and Practical Considerations. *Aust New Zeal J Psychiatry* [Internet]. 26 de abril de 2006;40(4):285-94. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1080/j.1440-1614.2006.01794.x>
136. Toneatto T, Nguyen L. Does Mindfulness Meditation Improve Anxiety and Mood Symptoms? A Review of the Controlled Research. *Can J Psychiatry* [Internet]. 23 de abril de 2007;52(4):260-6. Disponible en:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/070674370705200409>
137. Hervás G, Cebolla A, Soler J. Intervenciones psicológicas basadas en mindfulness y sus beneficios: estado actual de la cuestión. *Clínica y Salud* [Internet]. noviembre de 2016;27(3):115-24. Disponible en:
<http://journals.copmadrid.org/clysa/articulo.php?id=ccb1d45fb76f7c5a0bf619f979c6cf36>
138. Shapero BG, Greenberg J, Pedrelli P, de Jong M, Desbordes G. Mindfulness-Based Interventions in Psychiatry. *Focus (Madison)* [Internet]. enero de 2018;16(1):32-9. Disponible en: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.focus.20170039>
139. Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA, Oh D. The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 2010;78(2):169-83. Disponible en:
<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0018555>
140. Khoury B, Lecomte T, Gaudiano BA, Paquin K. Mindfulness interventions for psychosis: A meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. octubre de 2013;150(1):176-84. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996413004337>
141. Vøllestad J, Sivertsen B, Nielsen GH. Mindfulness-based stress reduction for patients with anxiety disorders: Evaluation in a randomized controlled trial. *Behav Res Ther* [Internet]. abril de 2011;49(4):281-8. Disponible en:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005796711000246>
142. Pascoe MC, Thompson DR, Jenkins ZM, Ski CF. Mindfulness mediates the physiological markers of stress: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* [Internet]. diciembre de 2017;95:156-78. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395617301462>
 143. Norton AR, Abbott MJ, Norberg MM, Hunt C. A Systematic Review of Mindfulness and Acceptance-Based Treatments for Social Anxiety Disorder. *J Clin Psychol* [Internet]. abril de 2015;71(4):283-301. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jclp.22144>
 144. Bluett EJ, Homan KJ, Morrison KL, Levin ME, Twohig MP. Acceptance and commitment therapy for anxiety and OCD spectrum disorders: An empirical review. *J Anxiety Disord* [Internet]. agosto de 2014;28(6):612-24. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887618514000917>
 145. Hilton L, Maher AR, Colaiaco B, Apaydin E, Sorbero ME, Booth M, et al. Meditation for posttraumatic stress: Systematic review and meta-analysis. *Psychol Trauma Theory, Res Pract Policy* [Internet]. julio de 2017;9(4):453-60. Disponible en:
<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/tra0000180>
 146. Wahbeh H, Senders A, Neuendorf R, Cayton J. Complementary and Alternative Medicine for Posttraumatic Stress Disorder Symptoms: A Systematic Review. *J Evid Based Complementary Altern Med* [Internet]. 27 de julio de 2014;19(3):161-75. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2156587214525403>
 147. Kim SH, Schneider SM, Kravitz L, Mermier C, Burge MR. Mind-Body Practices for Posttraumatic Stress Disorder. *J Investig Med* [Internet]. 1 de junio de 2013;61(5):827-34. Disponible en:
<http://jim.bmj.com/lookup/doi/10.2310/JIM.0b013e3182906862>
 148. Banks K, Newman E, Saleem J. An Overview of the Research on Mindfulness-Based Interventions for Treating Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review. *J Clin Psychol* [Internet]. octubre de 2015;71(10):935-63. Disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1002/jclp.22200>
 149. Boyd JE, Lanius RA, McKinnon MC. Mindfulness-based treatments for posttraumatic stress disorder: a review of the treatment literature and neurobiological evidence. *J Psychiatry Neurosci* [Internet]. 1 de enero de 2018;43(1):7-25. Disponible en:
<http://jpn.ca/43-1-7/>

150. McManus F, Surawy C, Muse K, Vazquez-Montes M, Williams JMG. A randomized clinical trial of mindfulness-based cognitive therapy versus unrestricted services for health anxiety (hypochondriasis). *J Consult Clin Psychol* [Internet]. octubre de 2012;80(5):817-28. Disponible en:
<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0028782>
151. Smits JAJ, Hofmann SG. A meta-analytic review of the effects of psychotherapy control conditions for anxiety disorders. *Psychol Med* [Internet]. 9 de febrero de 2009;39(2):229-39. Disponible en:
https://www.cambridge.org/core/product/identifi er/S0033291708003498/type/journal_ article
152. D'Silva S, Poscablo C, Habousha R, Kogan M, Kligler B. Mind-Body Medicine Therapies for a Range of Depression Severity: A Systematic Review. *Psychosomatics* [Internet]. septiembre de 2012;53(5):407-23. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033318212000758>
153. Strauss C, Cavanagh K, Oliver A, Pettman D. Mindfulness-Based Interventions for People Diagnosed with a Current Episode of an Anxiety or Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. Laks J, editor. *PLoS One* [Internet]. 24 de abril de 2014;9(4):e96110. Disponible en:
<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0096110>
154. Wang Y-Y, Li X-H, Zheng W, Xu Z-Y, Ng CH, Ungvari GS, et al. Mindfulness-based interventions for major depressive disorder: A comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* [Internet]. marzo de 2018;229:429-36. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503271731371X>
155. Chiesa A, Serretti A. Mindfulness based cognitive therapy for psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* [Internet]. mayo de 2011;187(3):441-53. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165178110005196>
156. Kuyken W, Hayes R, Barrett B, Byng R, Dalgleish T, Kessler D, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): a randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. julio de 2015;386(9988):63-73. Disponible en:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614622224>
157. Bojic S, Becerra R. Mindfulness-based treatment for Bipolar Disorder: A systematic review of the literature. *Eur J Psychol* [Internet]. 31 de agosto de 2017;13(3):573-98. Disponible en: <https://ejop.psychopen.eu/article/view/1138>
 158. Perich T, Manicavasagar V, Mitchell PB, Ball JR, Hadzi-Pavlovic D. A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. mayo de 2013;127(5):333-43. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/acps.12033>
 159. Wanden-Berghe RG, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. The Application of Mindfulness to Eating Disorders Treatment: A Systematic Review. *Eat Disord* [Internet]. 28 de diciembre de 2010;19(1):34-48. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10640266.2011.533604>
 160. Ruffault A, Czernichow S, Hagger MS, Ferrand M, Erichot N, Carette C, et al. The effects of mindfulness training on weight-loss and health-related behaviours in adults with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* [Internet]. septiembre de 2017;11(5):90-111. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871403X16300837>
 161. Campayo JG, Morillo H, Demarzo M, López-Montoyo A. *Mindful eating: El sabor de la atención*. Barcelona: Siglantana; 2017.
 162. Katterman SN, Kleinman BM, Hood MM, Nackers LM, Corsica JA. Mindfulness meditation as an intervention for binge eating, emotional eating, and weight loss: A systematic review. *Eat Behav* [Internet]. abril de 2014;15(2):197-204. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471015314000191>
 163. Mason AE, Epel ES, Kristeller J, Moran PJ, Dallman M, Lustig RH, et al. Effects of a mindfulness-based intervention on mindful eating, sweets consumption, and fasting glucose levels in obese adults: data from the SHINE randomized controlled trial. *J Behav Med* [Internet]. 12 de abril de 2016;39(2):201-13. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10865-015-9692-8>
 164. Lyzwinski LN, Caffery L, Bambling M, Edirippulige S. A Systematic Review of Electronic Mindfulness-Based Therapeutic Interventions for Weight, Weight-Related Behaviors, and Psychological Stress. *Telemed e-Health* [Internet]. marzo de 2018;24(3):173-84. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/tmj.2017.0117>

165. Karyadi KA, VanderVeen JD, Cyders MA. A meta-analysis of the relationship between trait mindfulness and substance use behaviors. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. octubre de 2014;143:1-10. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871614009867>
166. Li W, Howard MO, Garland EL, McGovern P, Lazar M. Mindfulness treatment for substance misuse: A systematic review and meta-analysis. *J Subst Abuse Treat* [Internet]. abril de 2017;75:62-96. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0740547216302409>
167. Louise S, Fitzpatrick M, Strauss C, Rossell SL, Thomas N. Mindfulness- and acceptance-based interventions for psychosis: Our current understanding and a meta-analysis. *Schizophr Res* [Internet]. febrero de 2018;192:57-63. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996417302980>
168. Davis L, Kurzban S. Mindfulness-Based Treatment for People With Severe Mental Illness: A Literature Review. *Am J Psychiatr Rehabil* [Internet]. abril de 2012;15(2):202-32. Disponible en:
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15487768.2012.679578>
169. Helgason C, Sarris J. Mind-Body Medicine for Schizophrenia and Psychotic Disorders. *Clin Schizophr Relat Psychoses* [Internet]. octubre de 2013;7(3):138-48. Disponible en: <http://clinicalschizophrenia.org/doi/abs/.10.3371/CSRP.HESA.020813>
170. Hwang Y-S, Kearney P. A systematic review of mindfulness intervention for individuals with developmental disabilities: Long-term practice and long lasting effects. *Res Dev Disabil* [Internet]. enero de 2013;34(1):314-26. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891422212002144>
171. Ó Donnchadha S. Stress in caregivers of individuals with intellectual or developmental disabilities: A systematic review of mindfulness-based interventions. *J Appl Res Intellect Disabil* [Internet]. marzo de 2018;31(2):181-92. Disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1111/jar.12398>
172. Gong H, Ni C-X, Liu Y-Z, Zhang Y, Su W-J, Lian Y-J, et al. Mindfulness meditation for insomnia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychosom Res* [Internet]. octubre de 2016;89:1-6. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022399916303579>
173. Cairncross M, Miller CJ. The Effectiveness of Mindfulness-Based Therapies for ADHD. *J*

- Atten Disord [Internet]. 2 de febrero de 2016;108705471562530. Disponible en:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087054715625301>
174. Zylowska L, Ackerman DL, Yang MH, Futrell JL, Horton NL, Hale TS, et al. Mindfulness Meditation Training in Adults and Adolescents With ADHD. *J Atten Disord* [Internet]. 10 de mayo de 2008;11(6):737-46. Disponible en:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1087054707308502>
175. Mitchell JT, Zylowska L, Kollins SH. Mindfulness Meditation Training for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adulthood: Current Empirical Support, Treatment Overview, and Future Directions. *Cogn Behav Pract* [Internet]. mayo de 2015;22(2):172-91. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S107772291400128X>
176. Sng AAH, Janca A. Mindfulness for personality disorders. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. enero de 2016;29(1):70-6. Disponible en:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001504-201601000-00012>
177. Jackson W, Kulich R, Malacarne A, Lapidow A, Vranceanu A. Physical functioning and mindfulness based interventions in chronic pain: a systematic review. *J Pain* [Internet]. abril de 2016;17(4):S99. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590016003345>
178. Glombiewski JA, Sawyer AT, Gutermann J, Koenig K, Rief W, Hofmann SG. Psychological treatments for fibromyalgia: A meta-analysis. *Pain* [Internet]. noviembre de 2010;151(2):280-95. Disponible en:
<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006396-201011000-00011>
179. Smith JE, Richardson J, Hoffman C, Pilkington K. Mindfulness-Based Stress Reduction as supportive therapy in cancer care: systematic review. *J Adv Nurs* [Internet]. noviembre de 2005;52(3):315-27. Disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2648.2005.03592.x>
180. Ott MJ, Norris RL, Bauer-Wu SM. Mindfulness Meditation for Oncology Patients: A Discussion and Critical Review. *Integr Cancer Ther* [Internet]. 25 de junio de 2006;5(2):98-108. Disponible en:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534735406288083>

181. Shennan C, Payne S, Fenlon D. What is the evidence for the use of mindfulness-based interventions in cancer care? A review. *Psychooncology* [Internet]. julio de 2011;20(7):681-97. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/pon.1819>
182. Younge JO, Gotink RA, Baena CP, Roos-Hesselink JW, Hunink MM. Mind–body practices for patients with cardiac disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 16 de noviembre de 2015;22(11):1385-98. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2047487314549927>
183. Abbott RA, Whear R, Rodgers LR, Bethel A, Thompson Coon J, Kuyken W, et al. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction and mindfulness based cognitive therapy in vascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Psychosom Res* [Internet]. mayo de 2014;76(5):341-51. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022399914000543>
184. Bohlmeijer E, Prenger R, Taal E, Cuijpers P. The effects of mindfulness-based stress reduction therapy on mental health of adults with a chronic medical disease: A meta-analysis. *J Psychosom Res* [Internet]. junio de 2010;68(6):539-44. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022399909004152>
185. Merkes M. Mindfulness-based stress reduction for people with chronic diseases. *Aust J Prim Health* [Internet]. 2010;16(3):200. Disponible en: <http://www.publish.csiro.au/?paper=PY09063>
186. Senders A, Wahbeh H, Spain R, Shinto L. Mind-Body Medicine for Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Autoimmune Dis* [Internet]. 2012;2012:1-12. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ad/2012/567324/>
187. Ulrichsen KM, Kaufmann T, Dørum ES, Kolskår KK, Richard G, Alnæs D, et al. Clinical Utility of Mindfulness Training in the Treatment of Fatigue After Stroke, Traumatic Brain Injury and Multiple Sclerosis: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Front Psychol* [Internet]. 23 de junio de 2016;7. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpsyg.2016.00912/abstract>
188. Wood K, Lawrence M, Jani B, Simpson R, Mercer SW. Mindfulness-based interventions in epilepsy: a systematic review. *BMC Neurol* [Internet]. 20 de diciembre de 2017;17(1):52. Disponible en: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-017-0832-3>
189. Paudyal P, Jones C, Grindey C, Dawood R, Smith H. Meditation for asthma: Systematic

- review and meta-analysis. *J Asthma* [Internet]. 3 de julio de 2018;55(7):771-8. Disponible en:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02770903.2017.1365887>
190. Crowe M, Jordan J, Burrell B, Jones V, Gillon D, Harris S. Mindfulness-based stress reduction for long-term physical conditions: A systematic review. *Aust New Zeal J Psychiatry* [Internet]. 29 de enero de 2016;50(1):21-32. Disponible en:
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867415607984>
191. Clonan SM, Chafouleas SM, McDougal JL, Riley-Tillman TC. Positive psychology goes to school: Are we there yet? *Psychol Sch* [Internet]. enero de 2004;41(1):101-10. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/pits.10142>
192. Klingbeil DA, Fischer AJ, Renshaw TL, Bloomfield BS, Polakoff B, Willenbrink JB, et al. Effects of mindfulness-based interventions on disruptive behavior: A meta-analysis of single-case research. *Psychol Sch* [Internet]. enero de 2017;54(1):70-87. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/pits.21982>
193. Klingbeil DA, Renshaw TL, Willenbrink JB, Copek RA, Chan KT, Haddock A, et al. Mindfulness-based interventions with youth: A comprehensive meta-analysis of group-design studies. *J Sch Psychol* [Internet]. agosto de 2017;63:77-103. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022440517300341>
194. Galante J, Dufour G, Vainre M, Wagner AP, Stochl J, Benton A, et al. A mindfulness-based intervention to increase resilience to stress in university students (the Mindful Student Study): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet Public Heal* [Internet]. febrero de 2018;3(2):e72-81. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468266717302311>
195. Geiger PJ, Boggero IA, Brake CA, Caldera CA, Combs HL, Peters JR, et al. Mindfulness-Based Interventions for Older Adults: a Review of the Effects on Physical and Emotional Well-Being. *Mindfulness (N Y)* [Internet]. 14 de abril de 2016;7(2):296-307. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12671-015-0444-1>
196. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job Burnout. *Annu Rev Psychol* [Internet]. febrero de 2001;52(1):397-422. Disponible en:
<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.psych.52.1.397>
197. Burton A, Burgess C, Dean S, Koutsopoulou GZ, Hugh-Jones S. How Effective are Mindfulness-Based Interventions for Reducing Stress Among Healthcare

- Professionals? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stress Heal* [Internet]. febrero de 2017;33(1):3-13. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/smi.2673>
198. Querstret D, Croy M. Assessing treatments used to reduce rumination and/or worry: A systematic review. *Clin Psychol Rev* [Internet]. diciembre de 2013;33(8):996-1009. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272735813001207>
199. Lao S-A, Kissane D, Meadows G. Cognitive effects of MBSR/MBCT: A systematic review of neuropsychological outcomes. *Conscious Cogn* [Internet]. octubre de 2016;45:109-23. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053810016302513>
200. Pascoe MC, Thompson DR, Ski CF. Yoga, mindfulness-based stress reduction and stress-related physiological measures: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. diciembre de 2017;86:152-68. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453017300409>
201. Thayer JF, Åhs F, Fredrikson M, Sollers JJ, Wager TD. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. febrero de 2012;36(2):747-56. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763411002077>
202. Geisler FCM, Vennewald N, Kubiak T, Weber H. The impact of heart rate variability on subjective well-being is mediated by emotion regulation. *Pers Individ Dif* [Internet]. noviembre de 2010;49(7):723-8. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0191886910003168>
203. Kashdan TB, Rottenberg J. Psychological flexibility as a fundamental aspect of health. *Clin Psychol Rev* [Internet]. noviembre de 2010;30(7):865-78. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272735810000413>
204. DuBois CM, Beach SR, Kashdan TB, Nyer MB, Park ER, Celano CM, et al. Positive Psychological Attributes and Cardiac Outcomes: Associations, Mechanisms, and Interventions. *Psychosomatics* [Internet]. julio de 2012;53(4):303-18. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033318212000734>
205. Tang Y-Y, Ma Y, Fan Y, Feng H, Wang J, Feng S, et al. Central and autonomic nervous system interaction is altered by short-term meditation. *Proc Natl Acad Sci* [Internet].

- 2 de junio de 2009;106(22):8865-70. Disponible en:
<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0904031106>
206. Demarzo M, Oliveira JMR, Silva AFD, Lessa-Moreno I, Barceló A, Garcia-Campayo J. Mindfulness applied to high performance athletes: a case report. *Actas Españolas Psiquiatr.* 2015;43(1):1-90.
207. Kodituwakku S, Lazar SW, Indic P, Chen Z, Brown EN, Barbieri R. Point process time–frequency analysis of dynamic respiratory patterns during meditation practice. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. 21 de marzo de 2012;50(3):261-75. Disponible en:
<http://link.springer.com/10.1007/s11517-012-0866-z>
208. Wielgosz J, Schuyler BS, Lutz A, Davidson RJ. Long-term mindfulness training is associated with reliable differences in resting respiration rate. *Sci Rep* [Internet]. 7 de junio de 2016;6(1):27533. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/srep27533>
209. Daubenmier J, Sze J, Kerr CE, Kemeny ME, Mehling W. Follow your breath: Respiratory interoceptive accuracy in experienced meditators. *Psychophysiology* [Internet]. agosto de 2013;50(8):777-89. Disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1111/psyp.12057>
210. Boccia M, Piccardi L, Guariglia P. The Meditative Mind: A Comprehensive Meta-Analysis of MRI Studies. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015;2015:1-11. Disponible en:
<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/419808/>
211. Young KS, van der Velden AM, Craske MG, Pallesen KJ, Fjorback L, Roepstorff A, et al. The impact of mindfulness-based interventions on brain activity: A systematic review of functional magnetic resonance imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. enero de 2018;84:424-33. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763417301719>
212. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The Brain's Default Network. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. marzo de 2008;1124(1):1-38. Disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1196/annals.1440.011>
213. Hasenkamp W, Barsalou LW. Effects of Meditation Experience on Functional Connectivity of Distributed Brain Networks. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2012;6. Disponible en:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2012.00038/abstract>
214. Brewer JA, Worhunsky PD, Gray JR, Tang Y-Y, Weber J, Kober H. Meditation

- experience is associated with differences in default mode network activity and connectivity. *Proc Natl Acad Sci [Internet]*. 13 de diciembre de 2011;108(50):20254-9. Disponible en: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1112029108>
215. Taylor VA, Daneault V, Grant J, Scavone G, Breton E, Roffe-Vidal S, et al. Impact of meditation training on the default mode network during a restful state. *Soc Cogn Affect Neurosci [Internet]*. enero de 2013;8(1):4-14. Disponible en: <https://academic.oup.com/scan/article-lookup/doi/10.1093/scan/nsr087>
216. Sanada K, Montero-Marin J, Alda Díez M, Salas-Valero M, Pérez-Yus MC, Morillo H, et al. Effects of Mindfulness-Based Interventions on Salivary Cortisol in Healthy Adults: A Meta-Analytical Review. *Front Physiol [Internet]*. 19 de octubre de 2016;7. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2016.00471/full>
217. Klatt MD, Buckworth J, Malarkey WB. Effects of Low-Dose Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR-ld) on Working Adults. *Allegante JP, Barry MM, editores. Heal Educ Behav [Internet]*. 9 de junio de 2009;36(3):601-14. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1090198108317627>
218. Oken BS, Fonareva I, Haas M, Wahbeh H, Lane JB, Zajdel D, et al. Pilot Controlled Trial of Mindfulness Meditation and Education for Dementia Caregivers. *J Altern Complement Med [Internet]*. octubre de 2010;16(10):1031-8. Disponible en: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2009.0733>
219. Jensen CG, Vangkilde S, Frokjaer V, Hasselbalch SG. Mindfulness training affects attention—Or is it attentional effort? *J Exp Psychol Gen [Internet]*. 2012;141(1):106-23. Disponible en: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0024931>
220. Flook L, Goldberg SB, Pinger L, Bonus K, Davidson RJ. Mindfulness for Teachers: A Pilot Study to Assess Effects on Stress, Burnout, and Teaching Efficacy. *Mind, Brain, Educ [Internet]*. septiembre de 2013;7(3):182-95. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/mbe.12026>
221. Rosenkranz MA, Davidson RJ, MacCoon DG, Sheridan JF, Kalin NH, Lutz A. A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. *Brain Behav Immun [Internet]*. enero de 2013;27:174-84. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159112004758>
222. Lindsay EK, Young S, Smyth JM, Brown KW, Creswell JD. Acceptance lowers stress

- reactivity: Dismantling mindfulness training in a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. enero de 2018;87:63-73. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453017304109>
223. Lau WKW, Leung M-K, Chan CCH, Wong SSY, Lee TMC. Can the neural–cortisol association be moderated by experience-induced changes in awareness? *Sci Rep* [Internet]. 18 de diciembre de 2015;5(1):16620. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/srep16620>
224. Popa C, Netea MG, van Riel PLCM, van der Meer JWM, Stalenhoef AFH. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res* [Internet]. abril de 2007;48(4):751-62. Disponible en: <http://www.jlr.org/lookup/doi/10.1194/jlr.R600021-JLR200>
225. Lengacher CA, Kip KE, Barta M, Post-White J, Jacobsen PB, Groer M, et al. A Pilot Study Evaluating the Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction on Psychological Status, Physical Status, Salivary Cortisol, and Interleukin-6 Among Advanced-Stage Cancer Patients and Their Caregivers. *J Holist Nurs* [Internet]. 21 de septiembre de 2012;30(3):170-85. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0898010111435949>
226. Sanada K, Alda Díez M, Salas Valero M, Pérez-Yus MC, Demarzo MMP, Montero-Marín J, et al. Effects of mindfulness-based interventions on biomarkers in healthy and cancer populations: a systematic review. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 23 de diciembre de 2017;17(1):125. Disponible en: <http://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-017-1638-y>
227. Bower JE, Crosswell AD, Stanton AL, Crespi CM, Winston D, Arevalo J, et al. Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Cancer* [Internet]. 15 de abril de 2015;121(8):1231-40. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.29194>
228. Carlson LE, Speca M, Faris P, Patel KD. One year pre–post intervention follow-up of psychological, immune, endocrine and blood pressure outcomes of mindfulness-based stress reduction (MBSR) in breast and prostate cancer outpatients. *Brain Behav Immun* [Internet]. noviembre de 2007;21(8):1038-49. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159107000852>

229. Black DS, Slavich GM. Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2016;1373(1):13-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799456>
230. Kaliman P, Alvarez-López MJ, Cosín-Tomás M, Rosenkranz MA, Lutz A, Davidson RJ. Rapid changes in histone deacetylases and inflammatory gene expression in expert meditators. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2014;40:96-107. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24485481>
231. Acevedo BP, Pospos S, Lavretsky H. The Neural Mechanisms of Meditative Practices: Novel Approaches for Healthy Aging. *Curr Behav Neurosci Reports* [Internet]. 18 de diciembre de 2016;3(4):328-39. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40473-016-0098-x>
232. Luders E. Exploring age-related brain degeneration in meditation practitioners. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. enero de 2014;1307(1):82-8. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/nyas.12217>
233. Regnault B, Fagny M, Lemee L, Kaliman P, Chaix R, Lutz A, et al. Epigenetic clock analysis in long-term meditators. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;85(May):210-4.
234. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* [Internet]. 2013;14(10):R115. Disponible en: <http://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/gb-2013-14-10-r115>
235. Hannum G, Guinney J, Zhao L, Zhang L, Hughes G, Sada S, et al. Genome-wide Methylation Profiles Reveal Quantitative Views of Human Aging Rates. *Mol Cell* [Internet]. enero de 2013;49(2):359-67. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1097276512008933>
236. Horvath S, Pirazzini C, Bacalini MG, Gentilini D, Di Blasio AM, Delledonne M, et al. Decreased epigenetic age of PBMCs from Italian semi-supercentenarians and their offspring. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 15 de diciembre de 2015;7(12):1159-70. Disponible en: <http://www.aging-us.com/article/100861>
237. Horvath S, Erhart W, Brosch M, Ammerpohl O, von Schonfels W, Ahrens M, et al. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 28 de octubre de 2014;111(43):15538-43. Disponible en: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1412759111>
238. Horvath S, Ritz BR. Increased epigenetic age and granulocyte counts in the blood of

- Parkinson's disease patients. *Aging* (Albany NY) [Internet]. 9 de diciembre de 2015;7(12):1130-42. Disponible en: <http://www.aging-us.com/article/100859>
239. Perna L, Zhang Y, Mons U, Holleccek B, Saum K-U, Brenner H. Epigenetic age acceleration predicts cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German case cohort. *Clin Epigenetics* [Internet]. 3 de diciembre de 2016;8(1):64. Disponible en: <http://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-016-0228-z>
240. Christiansen L, Lenart A, Tan Q, Vaupel JW, Aviv A, McGue M, et al. DNA methylation age is associated with mortality in a longitudinal Danish twin study. *Aging Cell* [Internet]. febrero de 2016;15(1):149-54. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/accel.12421>
241. Marioni RE, Shah S, McRae AF, Chen BH, Colicino E, Harris SE, et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol* [Internet]. 30 de diciembre de 2015;16(1):25. Disponible en: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-015-0584-6>
242. Zannas AS, Arloth J, Carrillo-Roa T, Iurato S, Röh S, Ressler KJ, et al. Lifetime stress accelerates epigenetic aging in an urban, African American cohort: relevance of glucocorticoid signaling. *Genome Biol* [Internet]. 17 de diciembre de 2015;16(1):266. Disponible en: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-015-0828-5>
243. Blackburn EH. Telomere states and cell fates. *Nature* [Internet]. noviembre de 2000;408(6808):53-6. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/35040500>
244. Wolkowitz OM, Mellon SH, Epel ES, Lin J, Dhabhar FS, Su Y, et al. Leukocyte Telomere Length in Major Depression: Correlations with Chronicity, Inflammation and Oxidative Stress - Preliminary Findings. Kiechl S, editor. *PLoS One* [Internet]. 23 de marzo de 2011;6(3):e17837. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0017837>
245. Demissie S, Levy D, Benjamin EJ, Cupples LA, Gardner JP, Herbert A, et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell* [Internet]. agosto de 2006;5(4):325-30. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1474-9726.2006.00224.x>
246. Samani NJ, Boulby R, Butler R, Thompson JR, Goodall AH. Telomere shortening in atherosclerosis. *Lancet* [Internet]. agosto de 2001;358(9280):472-3. Disponible en:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673601056331>
247. Sampson MJ, Winterbone MS, Hughes JC, Dozio N, Hughes DA. Monocyte Telomere Shortening and Oxidative DNA Damage in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 1 de febrero de 2006;29(2):283-9. Disponible en:
<http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1715>
248. Zee RYL, Castonguay AJ, Barton NS, Germer S, Martin M. Mean leukocyte telomere length shortening and type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Transl Res* [Internet]. abril de 2010;155(4):166-9. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524409002990>
249. Willeit P, Willeit J, Mayr A, Weger S, Oberhollenzer F, Brandstätter A, et al. Telomere Length and Risk of Incident Cancer and Cancer Mortality. *JAMA* [Internet]. 7 de julio de 2010;304(1):69. Disponible en:
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2010.897>
250. Epel E, Daubenmier J, Moskowitz JT, Folkman S, Blackburn E. Can Meditation Slow Rate of Cellular Aging? Cognitive Stress, Mindfulness, and Telomeres. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. agosto de 2009;1172(1):34-53. Disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2009.04414.x>
251. Epel ES, Merkin SS, Cawthon R, Blackburn EH, Adler NE, Pletcher MJ, et al. The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 4 de diciembre de 2008;1(1):81-8. Disponible en: <http://www.aging-us.com/article/100007>
252. Martin-Ruiz C, Dickinson HO, Keys B, Rowan E, Kenny RA, Von Zglinicki T. Telomere length predicts poststroke mortality, dementia, and cognitive decline. *Ann Neurol* [Internet]. agosto de 2006;60(2):174-80. Disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1002/ana.20869>
253. Nettleton JA, Diez-Roux A, Jenny NS, Fitzpatrick AL, Jacobs Jr DR. Dietary patterns, food groups, and telomere length in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*. 2008;88(5):1405-12.
254. Valdes A, Andrew T, Gardner J, Kimura M, Oelsner E, Cherkas L, et al. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* [Internet]. agosto de 2005;366(9486):662-4. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605666305>

255. Prather AA, Puterman E, Lin J, O'Donovan A, Krauss J, Tomiyama AJ, et al. Shorter Leukocyte Telomere Length in Midlife Women with Poor Sleep Quality. *J Aging Res* [Internet]. 2011;2011:1-6. Disponible en:
<http://www.hindawi.com/journals/jar/2011/721390/>
256. Pavanello S, Hoxha M, Dioni L, Bertazzi PA, Snenghi R, Nalesso A, et al. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. *Int J Cancer* [Internet]. 15 de agosto de 2011;129(4):983-92. Disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.25999>
257. Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, Surdulescu GL, et al. The Association Between Physical Activity in Leisure Time and Leukocyte Telomere Length. *Arch Intern Med* [Internet]. 28 de enero de 2008;168(2):154. Disponible en:
<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinternmed.2007.39>
258. O'Donovan A, Lin J, Dhabhar FS, Wolkowitz O, Tillie JM, Blackburn E, et al. Pessimism correlates with leukocyte telomere shortness and elevated interleukin-6 in post-menopausal women. *Brain Behav Immun* [Internet]. mayo de 2009;23(4):446-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159108004273>
259. Lindqvist D, Epel ES, Mellon SH, Penninx BW, Révész D, Verhoeven JE, et al. Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: Underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. agosto de 2015;55:333-64. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763415001335>
260. Shalev I, Entringer S, Wadhwa PD, Wolkowitz OM, Puterman E, Lin J, et al. Stress and telomere biology: A lifespan perspective. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. septiembre de 2013;38(9):1835-42. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453013001054>
261. Puterman E, Lin J, Blackburn E, O'Donovan A, Adler N, Epel E. The Power of Exercise: Buffering the Effect of Chronic Stress on Telomere Length. Vina J, editor. *PLoS One* [Internet]. 26 de mayo de 2010;5(5):e10837. Disponible en:
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0010837>
262. Sun Q, Shi L, Prescott J, Chiuve SE, Hu FB, De Vivo I, et al. Healthy Lifestyle and Leukocyte Telomere Length in U.S. Women. Kiechl S, editor. *PLoS One* [Internet]. 31 de mayo de 2012;7(5):e38374. Disponible en:

- <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0038374>
263. O'Donnell CJ, Demissie S, Kimura M, Levy D, Gardner JP, White C, et al. Leukocyte Telomere Length and Carotid Artery Intimal Medial Thickness: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. junio de 2008;28(6):1165-71. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.107.154849>
264. Paul L. Diet, nutrition and telomere length. *J Nutr Biochem* [Internet]. octubre de 2011;22(10):895-901. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955286311000052>
265. Hoge EA, Chen MM, Orr E, Metcalf CA, Fischer LE, Pollack MH, et al. Loving-Kindness Meditation practice associated with longer telomeres in women. *Brain Behav Immun* [Internet]. agosto de 2013;32:159-63. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159113001736>
266. Hoge EA, Hölzel BK, Marques L, Metcalf CA, Brach N, Lazar SW, et al. Mindfulness and Self-Compassion in Generalized Anxiety Disorder: Examining Predictors of Disability. *Evidence-Based Complement Altern Med* [Internet]. 2013;2013:1-7. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/576258/>
267. Schutte NS, Malouff JM. A meta-analytic review of the effects of mindfulness meditation on telomerase activity. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. abril de 2014;42:45-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453013004538>
268. Holliday R. Epigenetics: A Historical Overview. *Epigenetics* [Internet]. 5 de abril de 2006;1(2):76-80. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/epi.1.2.2762>
269. Akbarian S, Beerli MS, Haroutunian V. Epigenetic Determinants of Healthy and Diseased Brain Aging and Cognition. *JAMA Neurol* [Internet]. 1 de junio de 2013;70(6):711. Disponible en: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2013.1459>
270. Pulido Fontes L, Quesada Jimenez P, Mendioroz Iriarte M. Epigenética y epilepsia. *Neurología* [Internet]. marzo de 2015;30(2):111-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485314000954>
271. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci*

- [Internet]. 26 de julio de 2005;102(30):10604-9. Disponible en:
<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0500398102>
272. Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet* [Internet]. 4 de febrero de 2012;13(2):97-109. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrg3142>
273. Feil R. Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutat Res Mol Mech Mutagen* [Internet]. agosto de 2006;600(1-2):46-57. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0027510706001722>
274. Mendioroz Iriarte M, Pulido Fontes L, Méndez-López I. Neuroepigenética: metilación del ADN en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Med Clin (Barc)* [Internet]. mayo de 2015;144(10):457-64. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907105>
275. Creswell JD, Myers HF, Cole SW, Irwin MR. Mindfulness meditation training effects on CD4+ T lymphocytes in HIV-1 infected adults: a small randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2009;23(2):184-8. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18678242>
276. Creswell JD, Irwin MR, Burklund LJ, Lieberman MD, Arevalo JMG, Ma J, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction training reduces loneliness and pro-inflammatory gene expression in older adults: A small randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* [Internet]. octubre de 2012;26(7):1095-101. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159112001894>
277. Fayed N, Lopez Del Hoyo Y, Andres E, Serrano-Blanco A, Bellón J, Aguilar K, et al. Brain changes in long-term zen meditators using proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging: a controlled study. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado 7 de agosto de 2017];8(3):e58476. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23536796>
278. Fox KCR, Nijeboer S, Dixon ML, Floman JL, Ellamil M, Rumak SP, et al. Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. junio de 2014;43:48-73. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763414000724>
279. Hernández SE, Suero J, Barros A, González-Mora JL, Rubia K. Increased Grey Matter

- Associated with Long-Term Sahaja Yoga Meditation: A Voxel-Based Morphometry Study. *PLoS One* [Internet]. 2016 [citado 7 de agosto de 2017];11(3):e0150757. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26938433>
280. Kang DH, Jo HJ, Jung WH, Kim SH, Jung YH, Choi CH, et al. The effect of meditation on brain structure: cortical thickness mapping and diffusion tensor imaging. *Soc Cogn Affect Neurosci* [Internet]. 2013;8(1):27-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569185>
281. Luders E, Thompson PM, Kurth F, Hong JY, Phillips OR, Wang Y, et al. Global and regional alterations of hippocampal anatomy in long-term meditation practitioners. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2013;34(12):3369-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22815233>
282. Tang Y-YY, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 18 de abril de 2015;16(4):213-25. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrn3916>
283. Huang F, Shang Y, Luo Y, Wu P, Huang X, Tan X, et al. Lower Prevalence of Alzheimer's Disease among Tibetans: Association with Religious and Genetic Factors. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2016;50(3):659-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26757186>
284. Loizzo J. Meditation research, past, present, and future: perspectives from the Nalanda contemplative science tradition. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. enero de 2014;1307(1):43-54. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/nyas.12273>
285. Thomas JW, Cohen M. A Methodological Review of Meditation Research. *Front Psychiatry* [Internet]. 1 de julio de 2014;5. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2014.00074/abstract>
286. Vago DR. Mapping modalities of self-awareness in mindfulness practice: a potential mechanism for clarifying habits of mind. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. enero de 2014;1307(1):28-42. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/nyas.12270>
287. Zeidan F. The Neurobiology of Mindfulness Meditation. En: Guilford Press, editor. *Handbook of Mindfulness Meditation*. Nueva York: Guilford Press; 2015. p. 171-89.
288. Grabovac AD, Lau MA, Willett BR. Mechanisms of Mindfulness: A Buddhist Psychological Model. *Mindfulness (N Y)* [Internet]. 6 de septiembre de 2011;2(3):154-66. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12671-011-0054-5>

289. Teasdale JD. Metacognition, mindfulness and the modification of mood disorders. *Clin Psychol Psychother* [Internet]. mayo de 1999;6(2):146-55. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/%28SICI%291099-0879%28199905%296%3A2%3C146%3A%3AAID-CPP195%3E3.0.CO%3B2-E>
290. Fresco DM, Moore MT, van Dulmen MHM, Segal Z V., Ma SH, Teasdale JD, et al. Initial Psychometric Properties of the Experiences Questionnaire: Validation of a Self-Report Measure of Decentering. *Behav Ther* [Internet]. septiembre de 2007;38(3):234-46. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005789407000147>
291. Safran JD SZ. *Interpersonal process in cognitive therapy*. Basic Books, editor. Nueva York; 1990.
292. Soler J, Franquesa A, Feliu-Soler A, Cebolla A, García-Campayo J, Tejedor R, et al. Assessing Decentering: Validation, Psychometric Properties, and Clinical Usefulness of the Experiences Questionnaire in a Spanish Sample. *Behav Ther* [Internet]. noviembre de 2014;45(6):863-71. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000578941400077X>
293. Soler J, Cebolla A, Feliu-Soler A, Demarzo MMP, Pascual JC, Baños R, et al. Relationship between Meditative Practice and Self-Reported Mindfulness: The MINDSENS Composite Index. Zhang N, editor. *PLoS One* [Internet]. 22 de enero de 2014;9(1):e86622. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0086622>
294. Raes F, Dewulf D, Van Heeringen C, Williams JMG. Mindfulness and reduced cognitive reactivity to sad mood: Evidence from a correlational study and a non-randomized waiting list controlled study. *Behav Res Ther* [Internet]. julio de 2009;47(7):623-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005796709000813>
295. Mira A, Campos D, Etchemendy E, Baños RM, Cebolla A. Access to autobiographical memory as an emotion regulation strategy and its relation to dispositional mindfulness. *Mindfulness & Compassion* [Internet]. enero de 2016;1(1):39-44. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S244540791630009X>
296. Luethcke CA, McDaniel L, Becker CB. A comparison of mindfulness, nonjudgmental, and cognitive dissonance-based approaches to mirror exposure. *Body Image* [Internet]. junio de 2011;8(3):251-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1740144511000441>
297. Treanor M. The potential impact of mindfulness on exposure and extinction learning

- in anxiety disorders. *Clin Psychol Rev* [Internet]. junio de 2011;31(4):617-25.
Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272735811000286>
298. Delgado LC, Guerra P, Perakakis P, Vera MN, Reyes del Paso G, Vila J. Treating chronic worry: Psychological and physiological effects of a training programme based on mindfulness. *Behav Res Ther* [Internet]. septiembre de 2010;48(9):873-82. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005796710001087>
299. Coffey KA, Hartman M, Fredrickson BL. Deconstructing Mindfulness and Constructing Mental Health: Understanding Mindfulness and its Mechanisms of Action. *Mindfulness (N Y)* [Internet]. 29 de diciembre de 2010;1(4):235-53. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12671-010-0033-2>
300. Shapiro SL, Carlson LE, Astin JA, Freedman B. Mechanisms of mindfulness. *J Clin Psychol* [Internet]. marzo de 2006;62(3):373-86. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jclp.20237>
301. Vago DR, Silbersweig DA. Self-awareness, self-regulation, and self-transcendence (S-ART): a framework for understanding the neurobiological mechanisms of mindfulness. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2012;6. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2012.00296/abstract>
302. Uusberg H, Uusberg A, Talpsep T, Paaver M. Mechanisms of mindfulness: The dynamics of affective adaptation during open monitoring. *Biol Psychol* [Internet]. julio de 2016;118:94-106. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301051116301831>
303. Hölzel BK, Lazar SW, Gard T, Schuman-Olivier Z, Vago DR, Ott U. How Does Mindfulness Meditation Work? Proposing Mechanisms of Action From a Conceptual and Neural Perspective. *Perspect Psychol Sci* [Internet]. 14 de noviembre de 2011;6(6):537-59. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1745691611419671>
304. Philip N SH. *Buddhism: A concise introduction*. Harper, editor. San Francisco; 2004.
305. Farb NAS, Segal Z V., Mayberg H, Bean J, McKeon D, Fatima Z, et al. Attending to the present: mindfulness meditation reveals distinct neural modes of self-reference. *Soc Cogn Affect Neurosci* [Internet]. diciembre de 2007;2(4):313-22. Disponible en: <https://academic.oup.com/scan/article-lookup/doi/10.1093/scan/nsm030>
306. Garland EL, Gaylord SA, Fredrickson BL. Positive Reappraisal Mediates the Stress-

- Reductive Effects of Mindfulness: An Upward Spiral Process. *Mindfulness* (N Y) [Internet]. 5 de marzo de 2011;2(1):59-67. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12671-011-0043-8>
307. Hart W. *The art of living: Vipassana meditation as taught by SN Goenka*. Pariyatti, editor. 1987.
308. Linehan MM, Heard HL, Armstrong HE. Naturalistic follow-up of a behavioral treatment for chronically parasuicidal borderline patients. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. diciembre de 1993;50(12):971-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8250683>
309. Cebolla A, Campos D. Enseñar Mindfulness: Contextos de Instrucción y Pedagogía. *Rev Psicoter* [Internet]. 1 de marzo de 2016;27(103):103-18. Disponible en: <http://ojs.revistadepsicoterapia.com/index.php/rdp/article/view/107>
310. Cebolla A, Galiana L, Campos D, Oliver A, Soler J, Demarzo M, et al. How Does Mindfulness Work? Exploring a Theoretical Model Using Samples of Meditators and Non-meditators. *Mindfulness* (N Y) [Internet]. 5 de junio de 2018;9(3):860-70. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12671-017-0826-7>
311. Britton WB, Brown A-C, Kaplan CT, Goldman RE, DeLuca M, Rojiani R, et al. *Contemplative Science: An Insider Prospectus*. *New Dir Teach Learn* [Internet]. junio de 2013;2013(134):13-29. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/tl.20051>
312. Josipovic Z. Duality and nonduality in meditation research. *Conscious Cogn* [Internet]. diciembre de 2010;19(4):1119-21. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105381001000070X>
313. Tomasino B, Chiesa A, Fabbro F. Disentangling the neural mechanisms involved in Hinduism- and Buddhism-related meditations. *Brain Cogn* [Internet]. octubre de 2014;90:32-40. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278262614000578>
314. Sheehan D V., Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1998;59(SUPPL. 20):22-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9881538>
315. Ferrando L, Franco AL, Soto M, Bobes J, Soto O, Franco L, et al. MINI Entrevista

- Neuropsiquiátrica Internacional (Versión en español 5.0. 0.) DSM-IV. Madrid: Instituto IAP; 1998.
316. Bond FW, Hayes SC, Baer RA, Carpenter KM, Guenole N, Orcutt HK, et al. Preliminary Psychometric Properties of the Acceptance and Action Questionnaire–II: A Revised Measure of Psychological Inflexibility and Experiential Avoidance. *Behav Ther* [Internet]. diciembre de 2011;42(4):676-88. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005789411000888>
317. Ruiz FJ, Langer Herrera AI, Luciano C, Cangas AJAJ, Beltrán I. Measuring experiential avoidance and psychological inflexibility: The Spanish version of the Acceptance and Action Questionnaire-II. *Psicothema* [Internet]. febrero de 2013 [citado 3 de agosto de 2016];25(1):123-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23336554>
318. Neff KD. The Development and Validation of a Scale to Measure Self-Compassion. *Self Identity* [Internet]. julio de 2003;2(3):223-50. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15298860309027>
319. Garcia-Campayo J, Navarro-Gil M, Andrés E, Montero-Marin J, López-Artal L, Demarzo MMP. Validation of the Spanish versions of the long (26 items) and short (12 items) forms of the Self-Compassion Scale (SCS). *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2014 [citado 3 de agosto de 2016];12:4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24410742>
320. Campbell-Sills L, Stein MB. Psychometric analysis and refinement of the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC): Validation of a 10-item measure of resilience. *J Trauma Stress* [Internet]. diciembre de 2007 [citado 3 de agosto de 2016];20(6):1019-28. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18157881>
321. Notario-Pacheco B, Solera-Martínez M, Serrano-Parra MD, Bartolomé-Gutiérrez R, García-Campayo J, Martínez-Vizcaíno V. Reliability and validity of the Spanish version of the 10-item Connor-Davidson Resilience Scale (10-item CD-RISC) in young adults. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2011 [citado 3 de agosto de 2016];9:63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21819555>
322. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. junio de 1983 [citado 3 de agosto de 2016];67(6):361-70. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

323. Herrero MJJ, Blanch J, Peri JMM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. julio de 2003;25(4):277-83. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163834303000434>
324. Diener E, Emmons RA, Larsen RJ, Griffin S. The Satisfaction With Life Scale. *J Pers Assess* [Internet]. febrero de 1985 [citado 3 de agosto de 2016];49(1):71-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16367493>
325. Vázquez C, Duque A, Hervás G. Satisfaction with Life Scale in a Representative Sample of Spanish Adults: Validation and Normative Data. *Span J Psychol* [Internet]. 14 de octubre de 2013 [citado 3 de agosto de 2016];16:E82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24230945>
326. Lyubomirsky S, Lepper HS. A measure of subjective happiness: preliminary reliability and construct validation. *Soc Indic Res* [Internet]. 1999 [citado 3 de agosto de 2016];46(2):137-55. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1023/A:1006824100041>
327. Extremera N, Fernández-Berrocal P. The Subjective Happiness Scale: Translation and Preliminary Psychometric Evaluation of a Spanish Version. *Soc Indic Res* [Internet]. 7 de octubre de 2014 [citado 3 de agosto de 2016];119(1):473-81. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11205-013-0497-2>
328. Martínez-González M, Palma S, Toledo E. Correlación y regresión. En: Martínez-González M, editor. *Bioestadística Amigable*. Madrid: Díaz de Santos; 2006. p. 851-73.
329. Lippelt DP, Hommel B, Colzato LS. Focused attention, open monitoring and loving kindness meditation: effects on attention, conflict monitoring, and creativity - A review. *Front Psychol* [Internet]. 23 de septiembre de 2014;5. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2014.01083/abstract>
330. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 1988;16(3):1215. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3344216>
331. Sandoval J, Heyn H, Moran S, Serra-Musach J, Pujana MA, Bibikova M, et al. Validation of a DNA methylation microarray for 450,000 CpG sites in the human genome. *Epigenetics*. 2011;6(6):692-702.
332. Yan L, Ma C, Wang D, Hu Q, Qin M, Conroy JM, et al. OSAT: a tool for sample-to-batch

- allocations in genomics experiments. *BMC Genomics* [Internet]. 2012;13:689.
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228338>
333. Pidsley R, CC YW, Volta M, Lunnon K, Mill J, Schalkwyk LC. A data-driven approach to preprocessing Illumina 450K methylation array data. *BMC Genomics*. 2013;14:293.
334. Chen YA, Lemire M, Choufani S, Butcher DT, Grafodatskaya D, Zanke BW, et al. Discovery of cross-reactive probes and polymorphic CpGs in the Illumina Infinium HumanMethylation450 microarray. *Epigenetics* [Internet]. 2013;8(2):203-9.
Disponibile en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23314698>
335. Price ME, Cotton AM, Lam LL, Farré P, Emberly E, Brown CJ, et al. Additional annotation enhances potential for biologically-relevant analysis of the Illumina Infinium HumanMethylation450 BeadChip array. *Epigenetics Chromatin* [Internet]. 2013;6(1):4. Disponible en:
<http://epigeneticsandchromatin.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-8935-6-4>
336. Li LC, Dahiya R. MethPrimer: designing primers for methylation PCRs. *Bioinformatics* [Internet]. 2002;18(11):1427-31. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12424112>
337. Kumaki Y, Oda M, Okano M. QUMA: quantification tool for methylation analysis. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2008;36(Web Server issue):W170-5. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18487274>
338. Jaffe AE, Murakami P, Lee H, Leek JT, Fallin MD, Feinberg AP, et al. Bump hunting to identify differentially methylated regions in epigenetic epidemiology studies. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2012;41(1):200-9. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422453>
339. Peters TJ, Buckley MJ, Statham AL, Pidsley R, Samaras K, V Lord R, et al. De novo identification of differentially methylated regions in the human genome. *Epigenetics Chromatin* [Internet]. 27 de diciembre de 2015;8(1):6. Disponible en:
<https://epigeneticsandchromatin.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-8935-8-6>
340. Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, Mukherjee S, Ebert BL, Gillette MA, et al. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 25 de octubre de 2005;102(43):15545-50. Disponible en:

- <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0506580102>
341. Elsenbruch S, Langhorst J, Popkirowa K, Müller T, Luedtke R, Franken U, et al. Effects of Mind-Body Therapy on Quality of Life and Neuroendocrine and Cellular Immune Functions in Patients with Ulcerative Colitis. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2005;74(5):277-87. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/86318>
 342. Conklin Q, King B, Zanesco A, Pokorny J, Hamidi A, Lin J, et al. Telomere lengthening after three weeks of an intensive insight meditation retreat. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. noviembre de 2015;61:26-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453015006964>
 343. Jacobs TL, Epel ES, Lin J, Blackburn EH, Wolkowitz OM, Bridwell DA, et al. Intensive meditation training, immune cell telomerase activity, and psychological mediators. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. junio de 2011;36(5):664-81. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030645301000243X>
 344. Lengacher CA, Reich RR, Kip KE, Barta M, Ramesar S, Paterson CL, et al. Influence of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) on Telomerase Activity in Women With Breast Cancer (BC). *Biol Res Nurs* [Internet]. 30 de octubre de 2014;16(4):438-47. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1099800413519495>
 345. Salzberg S. *Loving-kindness: the revolutionary art of happiness*. Boston, MA: Shambhala Publications; 1995.
 346. Shaku F, Tsutsumi M, Goto H, Arnoult D Saint. Measuring the Effects of Zen Training on Quality of Life and Mental Health Among Japanese Monk Trainees: A Cross-Sectional Study. *J Altern Complement Med* [Internet]. mayo de 2014;20(5):406-10. Disponible en: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2013.0209>
 347. Chiesa A. Zen Meditation: An Integration of Current Evidence. *J Altern Complement Med* [Internet]. mayo de 2009;15(5):585-92. Disponible en: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2008.0416>
 348. Mahagita C. Roles of meditation on alleviation of oxidative stress and improvement of antioxidant system. *J Med Assoc Thai* [Internet]. noviembre de 2010;93 Suppl 6:S242-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21280542>
 349. Bhasin MK, Dusek JA, Chang B-H, Joseph MG, Denninger JW, Fricchione GL, et al. Relaxation Response Induces Temporal Transcriptome Changes in Energy Metabolism, Insulin Secretion and Inflammatory Pathways. Bai Y, editor. *PLoS One*

- [Internet]. 1 de mayo de 2013;8(5):e62817. Disponible en:
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0062817>
350. Wolgast M. What Does the Acceptance and Action Questionnaire (AAQ-II) Really Measure? *Behav Ther* [Internet]. noviembre de 2014;45(6):831-9. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0005789414001026>
351. Ravnik-Glavač M, Hrašovec S, Bon J, Dreo J, Dreu J, Glavač D. Genome-wide expression changes in a higher state of consciousness. *Conscious Cogn* [Internet]. 2012;21(3):1322-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742996>
352. Saatcioglu F. Regulation of gene expression by yoga, meditation and related practices: a review of recent studies. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2013;6(1):74-7. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23380323>
353. Black DS, Cole SW, Irwin MR, Breen E, St Cyr NM, Nazarian N, et al. Yogic meditation reverses NF- κ B and IRF-related transcriptome dynamics in leukocytes of family dementia caregivers in a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2013;38(3):348-55. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22795617>
354. De Jager PL, Srivastava G, Lunnon K, Burgess J, Schalkwyk LC, Yu L, et al. Alzheimer's disease: early alterations in brain DNA methylation at ANK1, BIN1, RHBDF2 and other loci. *Nat Neurosci* [Internet]. 17 de septiembre de 2014;17(9):1156-63. Disponible en:
<http://www.nature.com/articles/nn.3786>
355. Graves M, Benton M, Lea R, Boyle M, Tajouri L, Macartney-Coxson D, et al. Methylation differences at the HLA-DRB1 locus in CD4+ T-Cells are associated with multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2013;20(8):1033-41. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24336351>
356. Jo B-S, Koh I-U, Bae J-B, Yu H-Y, Jeon E-S, Lee H-Y, et al. Methylome analysis reveals alterations in DNA methylation in the regulatory regions of left ventricle development genes in human dilated cardiomyopathy. *Genomics* [Internet]. agosto de 2016;108(2):84-92. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0888754316300702>
357. Masliah E, Dumaop W, Galasko D, Desplats P. Distinctive patterns of DNA methylation associated with Parkinson disease: Identification of concordant epigenetic changes in brain and peripheral blood leukocytes. *Epigenetics* [Internet]. 2013;8(10). Disponible

- en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23907097>
358. Rhead B, Holingue C, Cole M, Shao X, Quach HL, Quach D, et al. Rheumatoid Arthritis Naive T Cells Share Hypermethylation Sites With Synoviocytes. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. marzo de 2017;69(3):550-9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.39952>
359. Urdinguio RG, Bayón GF, Dmitrijeva M, Toraño EG, Bravo C, Fraga MF, et al. Aberrant DNA methylation patterns of spermatozoa in men with unexplained infertility. *Hum Reprod* [Internet]. mayo de 2015;30(5):1014-28. Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/dev053>
360. Jankovic J, Chen S, Le WD. The role of Nurr1 in the development of dopaminergic neurons and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* [Internet]. septiembre de 2005;77(1-2):128-38. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301008205001024>
361. Sleiman PMA, Healy DG, Muqit MMK, Yang YX, Van Der Brug M, Holton JL, et al. Characterisation of a novel NR4A2 mutation in Parkinson's disease brain. *Neurosci Lett* [Internet]. junio de 2009;457(2):75-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394009002912>
362. Buervenich S, Carmine A, Arvidsson M, Xiang F, Zhang Z, Sydow O, et al. NURR1 Mutations in cases of schizophrenia and manic-depressive disorder. *Am J Med Genet* [Internet]. 4 de diciembre de 2000;96(6):808-13. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/1096-8628%2820001204%2996%3A6%3C808%3A%3AAID-AJMG23%3E3.O.CO%3B2-E>
363. Liu H, Fu Y, Ren J, Yu S, Liu H, Jiang P, et al. Association between NR4A2 genetic variation and schizophrenia: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett* [Internet]. junio de 2015;598:85-90. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394015003675>
364. Won HY, Hwang ES. Transcriptional modulation of regulatory T cell development by novel regulators NR4As. *Arch Pharm Res* [Internet]. 25 de noviembre de 2016;39(11):1530-6. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12272-016-0803-z>
365. Saini A, Mahajan S, Gupta P. Nuclear receptor expression atlas in BMDCs: Nr4a2 restricts immunogenicity of BMDCs and impedes EAE. *Eur J Immunol* [Internet].

- agosto de 2016;46(8):1842-53. Disponible en:
<http://doi.wiley.com/10.1002/eji.201546229>
366. Melé M, Ferreira PG, Reverter F, DeLuca DS, Monlong J, Sammeth M, et al. The human transcriptome across tissues and individuals. *Science* (80-) [Internet]. 8 de mayo de 2015;348(6235):660-5. Disponible en:
<http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.aaa0355>
367. Fung H-C, Scholz S, Matarin M, Simón-Sánchez J, Hernandez D, Britton A, et al. Genome-wide genotyping in Parkinson's disease and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data. *Lancet Neurol* [Internet]. noviembre de 2006;5(11):911-6. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442206705786>
368. Do C, Lang CF, Lin J, Darbary H, Krupska I, Gaba A, et al. Mechanisms and Disease Associations of Haplotype-Dependent Allele-Specific DNA Methylation. *Am J Hum Genet* [Internet]. mayo de 2016;98(5):934-55. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002929716300623>
369. Pickut BA, Van Hecke W, Kerckhofs E, Mariën P, Vanneste S, Cras P, et al. Mindfulness based intervention in Parkinson's disease leads to structural brain changes on MRI. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. diciembre de 2013;115(12):2419-25. Disponible en:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846713004083>
370. Reitz C. Dyslipidemia and the Risk of Alzheimer's Disease. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 18 de marzo de 2013;15(3):307. Disponible en:
<http://link.springer.com/10.1007/s11883-012-0307-3>
371. Walsh E, Eisenlohr-Moul T, Baer R. Brief mindfulness training reduces salivary IL-6 and TNF- α in young women with depressive symptomatology. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. octubre de 2016;84(10):887-97. Disponible en:
<http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/ccp0000122>
372. Panday A, Inda ME, Bagam P, Sahoo MK, Osorio D, Batra S. Transcription Factor NF- κ B: An Update on Intervention Strategies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* [Internet]. 28 de diciembre de 2016;64(6):463-83. Disponible en:
<http://link.springer.com/10.1007/s00005-016-0405-y>
373. Domcke S, Bardet AF, Adrian Ginno P, Hartl D, Burger L, Schübeler D. Competition between DNA methylation and transcription factors determines binding of NRF1.

Nature [Internet]. 16 de diciembre de 2015;528(7583):575-9. Disponible en:
<http://www.nature.com/articles/nature16462>

11 ANEXOS

11.1 ANEXO I. Dictamen favorable del Comité Ético de Aragón



Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica

C.P. - C.I. PI13/0056

8 de mayo de 2013

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 08/05/2013, Acta Nº CP09/2013 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: PRACTICA DE MINDFULNESS (MEDITACIÓN) DE LARGA DURACIÓN Y ASOCIACION CON VARIABLES EPIGENETICAS Y PSICOLOGICAS: UN ESTUDIO CONTROLADO.

Investigador Principal: Rosa Magallón Botaya. CS Arrabal

Versión Protocolo: abril/2013

Versión hoja de información al participante: V2 de 04/04/2013

1º. Considera que .

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Zaragoza, a 8 de mayo de 2013

Fdo:



Dña. María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

11.2 ANEXO II. Consentimiento informado de los participantes

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PRACTICA DE MINDFULNESS (MEDITACIÓN) DE LARGA DURACIÓN Y ASOCIACION CON VARIABLES EPIGENETICAS Y PSICOLOGICAS: UN ESTUDIO CONTROLADO.

Yo, _____
(Nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio y una copia de la hoja de información.
He hablado con la Dra. Rosa Magallón Botaya y/o personal del equipo investigador:

Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

- LAS MUESTRAS SANGUINEAS EXTRAIDAS NO SE ALMACENARAN. SERAN EXCLUSIVAMENTE UTILIZADAS PARA ESTE ESTUDIO, SIENDO POSTERIORMENTE DESTRUIDAS.

Firma del participante:

Firma del investigador:

Nombre y fecha:

Nombre y fecha:

11.3 ANEXO III. Artículo derivado del estudio de la longitud de los telómeros

Mindfulness (2016) 7:651–659
DOI 10.1007/s12671-016-0500-5



ORIGINAL PAPER

Zen meditation, Length of Telomeres, and the Role of Experiential Avoidance and Compassion

Marta Alda^{1,2} · Marta Puebla-Guedea² · Baltasar Rodero³ · Marcelo Demarzo⁴ · Jesus Montero-Marin² · Miquel Roca^{2,5} · Javier Garcia-Campayo^{1,2,6}

Published online: 22 February 2016
© The Author(s) 2016. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract Mindfulness refers to an awareness that emerges by intentionally focusing on the present experience in a nonjudgmental or evaluative manner. Evidence regarding its efficacy has been increasing exponentially, and recent research suggests that the practice of meditation is associated with longer leukocyte telomere length. However, the psychological mechanisms underlying this potential relationship are unknown. We examined the telomere lengths of a group of 20 Zen meditation experts and another 20 healthy matched comparison participants who had not previously meditated. We also measured multiple psychological variables related to meditation practice. Genomic DNA was extracted for telomere measurement using a Life Length proprietary program. High-throughput quantitative fluorescence in situ hybridization (HT-Q-FISH) was used to measure the telomere length distribution and the median telomere length (MTL). The meditators group had a longer MTL ($p = 0.005$) and a lower percentage of

short telomeres in individual cells ($p = 0.007$) than those in the comparison group. To determine which of the psychological variables contributed more to telomere maintenance, two regression analyses were conducted. In the first model, which applied to the MTL, the following three factors were significant: age, absence of experiential avoidance, and Common Humanity subscale of the Self Compassion Scale. Similarly, in the model that examined the percentage of short telomeres, the same factors were significant: age, absence of experiential avoidance, and Common Humanity subscale of the Self Compassion Scale. Although limited by a small sample size, these results suggest that the absence of experiential avoidance of negative emotions and thoughts is integral to the connection between meditation and telomeres.

Keywords Telomere length · Mindfulness · Experiential avoidance · Compassion

✉ Javier Garcia-Campayo
jgarcamp@gmail.com

- ¹ Miguel Servet University Hospital, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain
- ² Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Red de Investigación en Atención Primaria (REDIAPP), Zaragoza, Spain
- ³ Centro Rodero: Clínica de Neurociencias, Santander, Spain
- ⁴ University Federal of Sao Paulo (UNIFESP), Sao Paulo, Brazil
- ⁵ Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut, Palma de Mallorca, Illes Balears Red de Activitats Preventives y Promoción de la Salud en Atención Primaria (RediAPP), Universitat de les Illes Balears, Illes Balears, Spain
- ⁶ Miguel Servet University Hospital, Avda Isabel La Católica 1, 50009 Zaragoza, Spain

Introduction

Telomeres are DNA and protein complexes that are located at the end of linear chromosomes and are necessary for the complete replication of DNA as well as chromosome stability. Intact telomeres protect chromosomes from nuclease degradation, end-to-end fusion, and cellular senescence (Blackburn 2000). In general, telomeres shorten with age and can serve as an early predictor of the onset of several diseases, including hypertension (Demissie et al. 2006), atherosclerosis (Samani, Boulty, Butler, Thompson, and Goodall 2001), type 2 diabetes mellitus (Sampson, Winterbone, Hughes, Dozio, and Hughes 2006; Zee, Castonguay, Barton, Germer, and Martin 2010), cancer mortality (Willeit et al. 2010), cardiovascular disease (Epel et al. 2009a, b), and cognitive decline and dementia (Martin-Ruiz et al. 2006).

Springer

Interestingly, from a psychological perspective, telomere shortening can be accelerated by several behavioral factors, including poor diet (Nettleton, Diez-Roux, Jenny, Fitzpatrick, and Jacobs 2008; Valdes et al. 2005), poor sleep (Prather et al. 2011), cigarette smoking (Valdes et al. 2005), excessive alcohol consumption (Pavanello et al. 2011), sedentary lifestyle (Cherkas et al. 2008), and several psychological factors, such as personality characteristics (O'Donovan et al. 2009), psychiatric disorders (Lindqvist et al. 2015), and psychological distress (Shalev et al. 2013). For example, a reference study (Epel et al. 2004) compared the lengths of the telomeres in the white blood cells of mothers of chronically ill children with the telomere lengths of mothers of healthy children. The longer a woman had been the primary caregiver for her ill child (the children's conditions ranged from gut disorders to autism), the shorter were her telomeres. Moreover, in both groups, the more severe a woman's psychological stress was, the shorter her telomeres were. The reduction in telomere lengths of the most stressed mothers (compared with the reduction in the least stressed mothers) was equivalent to that caused by at least a decade of ageing.

It has been suggested that healthy lifestyle factors can promote telomerase (the cellular enzyme that adds telomeric repeat sequences to the ends of chromosomal DNA, preserving not only telomere length but also healthy cell function and long-term immune function), telomere maintenance or even lengthening. These factors include physical exercise (Puterman et al. 2010), a body mass index <25 kg/m² (Sun et al. 2012), not smoking (O'Donnell et al. 2008), and healthy diet (Paul 2011).

Meditation has also been proposed to be a healthy lifestyle factor that affects telomere length. Recent empirical studies have shown a positive association between meditation and longer telomeres (Hoge et al. 2013a, b) as well as an increase in telomerase (Schutte and Malouff 2014), suggesting that meditation may play an important role in preventing illnesses. However, one of the most challenging questions to answer is how the practice of meditation is related to telomere dynamics.

The aim of this study was first to replicate and strengthen the hypothesis that meditation is associated with longer telomeres. Only a few studies have demonstrated this relationship (Schutte and Malouff 2014; Epel et al. 2009a, b; Conklin et al. 2015; Jacobs et al. 2011). Second, to elucidate the psychological mechanisms underlying this potential relationship, we compared a group of expert meditators with a matched comparison group and used several questionnaires to assess different psychological constructs related to meditation that could be involved in delaying the ageing process. To measure telomere length, we employed the HT Q FISH technique, a unique method that not only determines the MTL but also the percentage of short telomeres in individual cells, which indicates the extent of cellular ageing.

Method

Participants The group of expert meditators ($N=20$) was recruited from the Soto Zen Spanish Buddhist community. The healthy matched comparison group ($N=20$) was recruited from healthy relatives and friends of the meditators who had a similar lifestyle and were matched by gender, age (± 2 years) and ethnic group. Participants in both groups had to be aged between 18 and 65 years of age and be fluent in Spanish (to answer the study questionnaires) to be included in the study. Individuals were excluded from the study if they had history or current diagnosis of a psychiatric disorder based on the MINI interview, were receiving pharmacological or psychological treatment, or were suffering from severe medical disorders that could affect telomerase activity (such as any type of cancer or AIDS). Additionally, the meditators were required to have practiced continuous meditation for more than 10 years before the start of the study (including the last 10 years) with a mean of at least 60 min/day of formal practice during the entire period. Soto Zen meditation is a sitting meditation that focuses on the act of breathing. Zen meditation is a form of open monitoring meditation. The study was approved by the Aragon Ethics Committee and was performed in accordance with the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki. All of the participants provided their written informed consent before participating in the study.

Procedures The two groups were selected and provided their signed consent upon arriving at the first study visit. In the morning, all of the subjects submitted their blood samples for telomere measurements. They then completed a battery of sociodemographic, psychological, and health-related questionnaires.

Measurements

Telomere Measurement In brief, cells were plated in 384-well plates, fixed with methanol/acetic acid (3/1, v/v), treated with pepsin to digest the cytoplasm and the nuclei were then processed for hybridisation in situ with a fluorescent Peptide Nucleic Acid probe (PNA) that recognizes telomere repeats (sequence: Alexa488-OO-CCCTAACCCCTAACCCCTAA, Panagene). After several washing steps, as described by standard DAPI incubation procedures for DNA staining, the wells were filled with mounting medium, and the plate was stored overnight at 4 °C.

Quantitative image acquisition and analysis was performed on a High Content Screening Opera System (Perkin Elmer) using the Acapella software, version 1.8 (Perkin Elmer, Waltham, MA, USA). Images were captured using a $\times 40$ 0.95 NA water immersion objective. UV and 488-nm excitation wavelengths

were used to detect the DAPI and A488 signals, respectively. The results of the intensity of each foci identified were exported from the Acapella software (Perkin Elmer). The telomere length distribution and median telomere length were calculated with a proprietary program from Life Length.

Blood was obtained by venipuncture from the antecubital vein and collected into Sodium Heparin tubes. The blood samples were processed within 24 h of extraction to isolate peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) by a Ficoll-Hypaque gradient. The PBMCs were rinsed in phosphate buffer solution, counted and resuspended at 10 million cells per milliliter in a freezing medium. Aliquots were frozen at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ and placed in liquid nitrogen for storage.

Health-Related and Psychological Variables Labco has developed a comprehensive health questionnaire that is mandatory for all of the participants included in telomere studies. It is available from Labco upon request. The questionnaire includes questions on the following variables: cardiovascular disorders, neurodegenerative disorders, infectious disorders, autoimmune disorders, and other disorders. Other topics assessed in the questionnaire include the use of different medications and characteristics of the participant's diet.

Sociodemographic Characteristic and Meditation Data Information on participant's gender, age, ethnic group, marital and socioeconomic status, and years of education were collected. Experience with meditation was also assessed. The mean weekly meditation time was homogeneous in the Zen group with a median of 90 min per day. Therefore, we assessed the number of months that the participants had practiced meditation over their lifetime, noting the periods in which their practice had been discontinued.

The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (Sheehan et al. 1998). The MINI is a short, structured diagnostic interview that is used for the diagnosis of DSM-IV and ICD-10 psychiatric disorders. With an administration time of approximately 15 min, the MINI was designed to provide a short but accurate structured psychiatric interview for multicenter clinical trials and epidemiology studies. The MINI has a validated Spanish version (Ferrando et al. 1998).

The Mindful Attention Awareness Scale (MAAS) (Brown and Ryan 2003). The MAAS is a 15-item scale designed to assess a core characteristic of dispositional mindfulness, namely open or receptive awareness of and attention to what is occurring in the present. The scale has strong psychometric properties and has been validated with college, community, and cancer patient samples. There is a Spanish version of the

MAAS that has displayed adequate psychometric properties (Soler Ribaudi et al. 2012) (Cronbach's $\alpha = 0.89$).

The Five Facet Mindfulness Questionnaire (FFMQ) (Baer, Smith, Hopkins, Krietemeyer, and Toney 2006). This questionnaire consists of 39 items that assess five facets of mindfulness. The items are rated using a Likert scale ranging from 1 (never or very rarely true) to 5 (very often or always true), with higher scores meaning higher self-reported mindfulness skills. The five facets assessed are observing (noticing or attending to internal and external experiences, such as sensations, thoughts, or emotions); describing (labeling internal experiences with words); acting with awareness (focusing on one's activities at a given moment as opposed to behaving mechanically); nonjudging of inner experience (taking a nonevaluative stance towards thoughts and feelings); and nonreactivity to inner experience (allowing thoughts and feelings to come and go without getting caught up in them or being carried away by them). The Spanish version of the FFMQ has been validated and shows good psychometric properties (Cebolla et al. 2012). The Cronbach's α of the five subscales was 0.81 for observing, 0.91 for describing, 0.89 for acting with awareness, 0.91 for nonjudging, and 0.80 for nonreactivity.

Experiential Avoidance (AAQ-II) (Bond et al. 2011). The second version of the Acceptance and Action Questionnaire was used to measure experiential avoidance. The AAQ-II contains seven items that assess experiential avoidance. The items examine one's unwillingness to experience emotions and thoughts (e.g., "I am afraid of my feelings") and the inability to be in the present moment and engage in valued behavior when unwanted emotions or thoughts are present (e.g., "My painful memories prevent me from having a fulfilling life"). The participants indicated their response to each question using a seven-point scale (1 = never true to 7 = always true). The AAQ-II is scored by summing all of the items, and higher scores correspond to greater experiential avoidance. Previous research has demonstrated that the AAQ-II has good psychometric properties. This instrument also has a translated and validated Spanish version (Ruiz et al. 2013) (Cronbach's $\alpha = 0.75\text{--}0.93$).

The Self-Compassion Scale (SCS) (Neff 2003). The SCS has 26 items measuring six components of self-compassion (negative aspects are reverse coded): Self-kindness (e.g., "When I'm going through a very hard time, I give myself the caring and tenderness I need"), self-judgment (e.g., "I'm disapproving and judgmental about my own flaws and inadequacies"), common humanity (e.g., "I try to see my failings as part of the human condition"), isolation (e.g., "When I fail at something that's important to me, I tend to feel alone in my failure"), mindfulness (e.g., "When something upsets me, I try to keep my emotions in balance"), and over-identification (e.g., "When I'm feeling down, I tend to obsess and fixate on

everything that's wrong") (Ruiz et al. 2013). Adequate psychometric properties have been reported for this scale (Ruiz et al. 2013). The items are rated on a five-point response scale ranging from 1 (almost never) to 5 (almost always). A Spanish version of the scale has also been developed (García-Campayo et al. 2014). The Cronbach's α of the 26-item SCS was 0.87 (95 % CI=0.85–0.90) and ranged between 0.72 and 0.79 for the six subscales.

Resilience was evaluated using the ten-item Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC) (Campbell-Sills and Stein 2007), a self-administered questionnaire that is designed as a Likert type additive scale with five response options (0=never to 4=almost always), which has a single dimension in the original version. The final score on the questionnaire is the sum of the responses obtained from each item (range, 0–40), and the highest score indicates the highest level of resilience. The Spanish version of the scale has been recently validated and showed appropriate psychometric parameters (Notario-Pacheco et al. 2011) (Cronbach's α =0.85).

The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond and Snaith 1983). The HADS is a 14-item questionnaire with seven items measuring anxiety (HAD-A) and seven measuring depression (HAD-D). The ratings are totaled to obtain a score ranging from 0 to 21 for anxiety and depression, with higher scores indicating greater depression or anxiety. Scores between 8 and 10 represent possible cases of anxiety or depression, and scores that are ≥ 11 correspond to probable cases. The validity and reliability of the Spanish version of the HADS have been shown to be good (Herrero et al. 2003) (The Cronbach's α of the anxiety and depression subscales was, respectively, α =0.84 and α =0.85).

Life satisfaction was measured using the Satisfaction with Life Scale (SWLS) (Diener et al. 1985). The scale consists of five statements (e.g., "In most ways, my life is close to my ideal"), and the participants rate whether they agree or disagree with each statement using a five-point Likert scale. Overall life satisfaction (using a scale from 5 to 25) is calculated as the sum of the responses to all of the items; a higher score indicates a higher level of life satisfaction. Previous studies have consistently demonstrated a high reliability and a single-factor structure of SWLS items. This instrument has a translated and validated Spanish version that has shown adequate parameters (Vázquez et al. 2013) (Cronbach's α =0.86).

Subjective happiness was measured using the SHS (Lyubomirsky and Lepper 1999), which is a four-item measure of subjective global happiness rated on a seven-point Likert scale. The current study used the Spanish version of the SHS, which has established validity (Extremera and Fernández-Berrocal 2014). A single SHS score is the mean of the responses to the four items. The SHS scores can range from 1 to 7, where a higher score indicates a higher level of happiness (Cronbach's α =0.68–72).

Data Analyses

First, depending on their nature, all of the variables were described using either mean and standard deviation (SD) values or percentages. The comparisons between groups were performed using Student's *t* test and a chi-squared test. The effect sizes on telomere length between meditators and nonmeditators were assessed using Cohen's *d*. The descriptive statistics and raw Pearson correlations (*r*) between the sociodemographics, the psychological variables, and the two telomere measurements were calculated considering the total sample. The sociodemographic and psychological variables that showed significant results in the raw analysis were included in two multivariate linear regression models that assessed the adjusted relationships between the telomere measurements and psychological outcomes. We used the stepwise method to introduce the variables into the regression models and to assess the adjusted relationships between the telomere measurements and psychological outcomes because of the small sample size ($n=40$) and the subsequent problems with statistical power. Standardized coefficients (beta) were used to assess the individual contribution of the variables in explaining the telomere length, and the Wald test was used to evaluate the significance of the variables. The adjusted multiple determination coefficients ($\text{adj-}R^2$) were also calculated to observe their grouped explanatory power, and their significance was assessed using analysis of variance (Martínez-González et al. 2006). The partial correlation coefficients (*R*) were calculated, which indicated the correlation between two variables when the effects of the other variables in the equation were removed. The Kolmogorov-Smirnov (KS) test was used to determine whether the conditional distribution of the residuals met the assumption of normality. Finally, it was confirmed that the Durbin-Watson values (DW) approached a value of approximately 2.00 to rule out autocorrelation problems in the errors. All of the tests used were bilateral, and the significance level was $\alpha < 0.05$. SPSS-19 statistical software package was used.

Results

One meditator was excluded from the analyses because he had prostate cancer, and two individuals in the comparison group were excluded because they were being treated with antidepressants. The sociodemographic and health characteristics of the sample are summarized in Table 1. There was a predominance of middle-aged elderly European men. Gender, age, and ethnic group variables were matched to avoid significant differences. There were no differences between the samples in other sociodemographic variables (living with a partner and years of education), most health habits (tobacco, alcohol and medication consumption and vegetarian diet), and several chronic medical

Table 1 Sociodemographic and health characteristics of the sample

Variables	Meditators	Nonmeditators	Significance
Sociodemographics			
Gender (male) ^a	14/20 (70 %)	14/20 (70 %)	$\chi^2 = 0.0$; $df = 1$; $p = 1$
Age (mean, SD) ^a	48.55 (8.05)	48.30 (8.76)	$t = 0.094$; $df = 38$; $p = 0.926$
Ethnic group (white) ^a	20/20 (100 %)	20/20 (100 %)	$\chi^2 = 0$; $df = 1$; $p = 1$
Live with partner (%)	17/20 (85 %)	18/20 (90 %)	$\chi^2 = 0.229$; $df = 1$; $p = 0.663$
Years of education (mean, SD)	14.25 (4.37)	12.60 (3.11)	$t = 1.37$; $df = 38$; $p = 0.178$
Healthy habits			
Tobacco (>10 cigarettes/day)	3/20 (15 %)	5/20 (25 %)	$\chi^2 = 0.625$; $df = 1$; $p = 0.429$
Alcohol ^b	0/20 (0 %)	0/20 (0 %)	$\chi^2 = 0$; $df = 1$; $p = 1$
Medications	0/20 (0 %)	0/20 (0 %)	$\chi^2 = 0$; $df = 1$; $p = 1$
Vegetarian diet	0/20 (0 %)	0/20 (0 %)	$\chi^2 = 0$; $df = 1$; $p = 1$
Body mass index (mean, SD)	25.25 (1.50)	23.79 (1.96)	$t = 2.63$; $df = 38$; $p = 0.012^*$
Exercise (>3 h/week)	1/20 (5 %)	7/20 (35 %)	$\chi^2 = 5.65$; $df = 1$; $p = 0.048^*$
Medical disorders			
Diabetes	1/20 (5 %)	3/20 (15 %)	$\chi^2 = 1.111$; $df = 1$; $p = 0.292$
Hypertriglyceridemia	1/20 (5 %)	3/20 (15 %)	$\chi^2 = 1.111$; $df = 1$; $p = 0.292$
Hypercholesterolemia	1/20 (5 %)	3/20 (15 %)	$\chi^2 = 1.111$; $df = 1$; $p = 0.292$
Hypertension	3/20 (15 %)	4/20 (20 %)	$\chi^2 = 0.173$; $df = 1$; $p = 0.677$
Arthrosis	1/20 (5 %)	3/20 (15 %)	$\chi^2 = 1.111$; $df = 1$; $p = 0.292$

* $p < 0.05$ ^a Matched variables^b >4 units/day for men or >3 units/day for women

disorders. The only differences between the groups were in the average body mass index (BMI), which was significantly higher in the meditators and showed mild overweight (BMI >25), and the amount of physical exercise, which was lower in the meditators. The mean period of daily meditation reported by the meditators was 75 min with a standard deviation of 15 min. The mean length of time that the participants had practiced meditation over their lifetime was 180 months with a standard deviation of 12 months. Both of the measures were rounded by the participants because it was difficult to provide more accurate data, resulting in quite homogenous data.

The other health variables included in the Labco health questionnaire were not summarized in the table due to space constraints; however, they did not show significant differences between the groups. These variables included the prevalence of cardiovascular disorders (heart infarction, atherosclerosis, arrhythmia, and varicose veins), neurodegenerative disorders (Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, and lateral amyotrophic sclerosis), infectious disorders (syphilis, hepatitis B and C, mononucleosis, toxoplasmosis, and cytomegalovirus), autoimmune disorders (psoriasis, rheumatoid arthritis, and lupus erythaematosus), and other disorders (osteoporosis, chronic obstructive pulmonary disease, lung fibrosis, congenital dyskeratosis, progeria, aplastic anaemia, asthma, and allergies). Other variables assessed were the use of different medications (such as oestrogens, thyroid hormone agents, and antioxidants)

and characteristics of the participant's diet (such as consumption of fruits, vegetables, red meat, and fat).

Telomere Measurement

A *t* test showed that the expert meditators group (mean = 10.82 kb; SEM = 0.23; SD = 1.03) had a significantly longer MTL ($t = 2.97$; $df = 38$; $p = 0.005$; Cohen's $d = 0.94$) compared with the comparison group (mean = 9.94 kb; SEM = 0.19; SD = 0.84).

The data concerning the 20th percentile were similar, showing that the prevalence of short telomeres in the cells of the expert meditators group (mean = 5.22 kb; SEM = 0.11; SD = 0.48) was significantly lower ($t = 2.84$; $df = 38$; $p = 0.007$; Cohen's $d = 0.91$) than the comparison group (mean = 4.80 kb; SEM = 0.10; SD = 0.44).

Mindfulness Variables

As expected, the expert meditators showed significantly better results in the measurements that were related to mindfulness abilities, such as attention and awareness, observing, describing, nonjudging, resilience, self-compassion, and satisfaction with life and subjective happiness. Moreover, the expert meditators reported significantly lower experiential avoidance, anxiety, and depression (Table 2).

Table 2 Psychological variables in meditators ($n=20$) and nonmeditators ($n=20$)

Variable	Meditators, mean (SD)	MTL (r)	20th (r)	Nonmeditators, mean (SD)	MTL (r)	20th (r)	t (df)	MTL (r) ^a	20th (r) ^a
MAAS	4.50 (0.16)	0.09	0.15	3.39 (0.26)	0.44	0.43	15.79 (38)***	0.49**	0.49**
FFMQ Observing	28.65 (1.42)	0.29	0.11	23.95 (0.99)	-0.10	-0.05	12.08 (38)***	0.45**	0.39*
FFMQ Describing	26.90 (1.33)	-0.46*	-0.42	29.25 (1.29)	-0.13	-0.05	-5.66 (38)***	-0.50**	-0.45**
FFMQ Acting aware	32.55 (1.50)	-0.35	-0.28	27.75 (1.44)	-0.01	0.12	10.28 (38)***	0.46**	0.40*
FFMQ Nonjudging	31.65 (1.46)	0.20	0.23	26.85 (4.46)	-0.15	-0.06	4.57 (38)***	0.23	0.26
FFMQ Nonreacting	22.95 (2.50)	-0.35	-0.29	21.35 (2.41)	-0.07	-0.06	2.05 (38)*	-0.05	-0.02
AAQ2	14.75 (2.82)	-0.41	-0.41	22.60 (1.69)	-0.23	-0.09	-10.64 (38)***	-0.53***	-0.49**
HADS Anx	0.75 (0.63)	0.30	0.30	4.05 (0.75)	-0.48*	-0.47*	-14.87 (38)***	-0.43**	-0.42**
HADS Dep	0.40 (0.59)	0.12	0.27	4.05 (0.99)	0.15	0.20	-14.02 (38)***	-0.35*	-0.30
CD-RISC	31.10 (1.11)	-0.01	-0.08	24.45 (1.50)	-0.28	-0.26	15.86 (38)***	0.36*	0.33*
SWLS	29.30 (2.55)	0.07	-0.03	23.00 (1.89)	-0.06	-0.13	8.85 (38)***	0.37*	0.31
SHS	27.20 (2.21)	0.31	0.33	21.10 (1.74)	0.14	0.18	9.67 (38)***	0.48**	0.48**
SCS Self-kindness	5.40 (0.68)	0.27	0.19	4.45 (0.82)	0.05	0.19	3.97 (38)***	0.36*	0.37*
SCS Humanity	5.35 (1.08)	0.40	0.37	3.90 (0.71)	0.09	0.13	4.97 (38)***	0.47**	0.46**
SCS Mindfulness	4.80 (1.10)	0.08	0.12	3.75 (0.63)	-0.18	-0.19	3.67 (38)***	0.22	0.23

SD standard deviation, r Pearson's coefficient, $t(df)$ t -contrast and degrees of freedom, MTL median telomere length, 20th telomere length below which 20% of the observed telomeres fall, MAAS Mindful Attention Awareness Scale, FFMQ Five Facet Mindfulness Questionnaire, AAQ-2 Acceptance and Action Questionnaire, HADS Hospital Anxiety Depression Scale, Anx anxiety, Dep depression, CD-RISC Connor-Davidson Resilience Scale, SWLS Satisfaction with Life Scale, SHS Subjective Happiness Scale, SCS Self-Compassion Scale

* $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$ (bilateral)

^a Total sample

Telomeres and Mindfulness Variables

Regarding the sociodemographic variables, only age showed significant relationships with MTL ($r=0.66$; $p<0.001$) and 20th percentile ($r=0.64$; $p<0.001$). The raw correlations between the two references of telomere measurements and the psychological variables supported the study's hypothesis, as these variables were associated in the expected direction (Table 2). Of particular importance was the high correlation shown between telomere length and experiential avoidance ($r=-0.53$; $p<0.001$). Notably, only three mindfulness subscales did not show a significant association with telomeres: nonjudging, nonreactivity, and self-compassion mindfulness. To determine which of the mindfulness variables was responsible for the telomere maintenance, we computed a regression analysis with regard to MTL (Table 3). We used a stepwise regression model (because of the limited statistical power) with the following variables: group (Zen/comparator), age (the only sociodemographic variable with a significant association with telomere length) and all of the psychological variables that showed a significant association with telomere length. As a result, only the variables that best explained the variability in telomere length were included in the final model, as the variables that did not add new information to the variables introduced in previous steps were removed.

Surprisingly, the components that measured mindfulness skills in the MAAS and FFMQ scales did not contribute to the final model. However, the following three factors made significant contributions: age ($\beta=-0.67$; $p<0.001$),

experiential avoidance ($\beta=-0.35$; $p=0.004$), and the common humanity subscale from the self-compassion scale ($\beta=0.27$; $p=0.024$). Next, a second regression model was conducted using the 20th percentile telomere values as the reference. The results were similar to those shown in the first model. Age ($\beta=-0.65$; $p<0.001$), experiential avoidance ($\beta=-0.29$; $p=0.024$) and the common humanity subscale of the self-compassion scale ($\beta=0.29$; $p=0.029$) contributed significantly (Table 3).

Discussion

The present data demonstrated that the expert meditators had a significantly longer MTL as well as lower percentages of short telomeres in their cells than the nonmeditator comparison group. This finding extends a small but growing body of literature showing longer telomeres (Schutte and Malouff 2014; Epel et al. 2009a, b; Conklin et al. 2015; Jacobs et al. 2011) and increases in telomerase (Lengacher et al. 2014) related to the practice of mindfulness. The ability to maintain longer telomeres through practicing meditation has many implications on health. The possible pathway between meditation and telomere length seems to be that (Schutte and Malouff 2014) mindfulness leads to individuals experiencing less stress, anxiety, and depression, which are all thought to be associated with cortisol level, and this association seems to be associated with telomerase activity.

Table 3 Regression models regarding the MTL and the 20th percentile ($N=40$)

Variables	Adj- R^2	$F (df_1/df_2) p^a$	Se	DW	p^b
MTL	0.73	35.78 (1/36) <0.001	0.54	2.03	0.923
	R	$B (95 \% CI)$	Se	Beta	p^c
Intercept		14.73 (12.77 to 16.69)	0.97		<0.001
Age	-0.80	-0.08 (-0.10 to -0.06)	0.01	-0.67	<0.001
AAQ-II	-0.46	-0.08 (-0.13 to -0.03)	0.03	-0.35	0.004
SCS Humanity	0.37	0.23 (0.03 to 0.44)	0.10	0.27	0.024
Variables	Adj- R^2	$F (df_1/df_2) p^a$	Se	DW	p^b
20th percentile	0.67	26.85 (1/36) <0.001	0.29	2.02	0.596
	R	$B (95 \% CI)$	Se	Beta	p^c
Intercept		6.94 (5.88 to 8.00)	0.52		<0.001
Age	-0.76	-0.04 (-0.05 to -0.03)	0.01	-0.65	<0.001
AAQ-II	-0.37	-0.03 (-0.06 to -0.01)	0.01	-0.29	0.024
SCS Humanity	0.36	0.12 (0.01 to 0.23)	0.05	0.29	0.029

Method: stepwise

Method: stepwise; $Adj-R^2$ adjusted coefficient of multiple determination, Se standard error, DW Dubin-Watson value, R partial correlation coefficient, B regression slope, CI confidence interval, $Beta$ standardized slope, $AAQ-2$ Acceptance and Action Questionnaire, SCS : Self-Compassion Scale

^a p Value for variance analysis associated with the regression

^b p Value for K-S test for normality contrast on residuals

^c p Value of Wald test result

Previous research has utilized the qPCR method for telomere measurement, which only provides the mean (not median) telomere length value per cell or per sample. However, a unique aspect of our study is that we applied the HT Q FISH method and were able to measure not only the MTL but also the abundance of short telomeres, which is an important parameter for assessing telomere functionality. Moreover, previous studies have shown similar results for the practice of Loving Kindness Meditation (Salzberg 1995), a type of meditation practice that focuses on developing a positive intention, unselfish kindness and warmth toward all people (Shaku et al. 2014). However, this study assessed a Zen Buddhism practice. Thus, it seems that mindfulness is a protective factor for telomere length regardless of the type of meditation practiced. These results might also be expected because Zen meditation has already been related not only to improvements in quality of life, better mental health (Shaku et al. 2014), and alpha and theta activity in many brain regions (generally related to relaxation) (Chiesa 2009) but also to decreases in oxidative stress (Mahagita 2010) and the resiliency of mitochondria (Bhasin et al. 2013), which may help prevent the process of ageing.

However, the exact drivers of mindfulness and their relationship to telomere length remain unclear. According to our results, it is likely that acceptance (measured as the absence of experiential avoidance by the AAQ-2), a process that is specifically promoted by mindfulness in general and Zen meditation in particular, plays a key role. However, there is still debate over which concept the AAQ-2 truly measures; some

authors believe (Wolgast 2014) that it assesses distress and not avoidance/acceptance.

Acceptance has been found to predict a wide range of quality of life outcomes, such as depression, anxiety, and general mental health. It has been successfully applied to several specific topics, such as pain, smoking, diabetes management, tinnitus, weight, and coping with epilepsy and psychotic symptoms (Bond et al. 2011). However, this study is one of the first to show that acceptance is related to telomere length. Undoubtedly, from a cellular perspective, our results strengthen the idea that mental health and behavioural effectiveness are influenced more by how people relate to their thoughts and feelings than by the form of those thoughts or feelings (e.g., how negative they are).

Another factor that seems to play an essential role at the cellular level is one of the components of the self-compassion scale: common humanity. Persons with high anxiety have low mindfulness and compassion scores, and in these populations, mindfulness is a better predictor of disability than anxiety symptoms. This suggests that mindfulness can help protect against the feeling of being disabled by an anxiety disorder (Hoge et al. 2013a, b). Common humanity can also be viewed as a useful emotional regulation strategy in which painful or distressing feelings are not avoided but are held in awareness with kindness, understanding, and a sense of shared humanity.

Finally, it is necessary to emphasize that nearly all of the psychological variables (MAAS, AAQ, FFMQ, HADS, CD-RISC, SCS) were correlated with the telomere measures. No particular psychological variable had an association with

telomere length that was clearly stronger than that of the others. Socioeconomic status did not show any relationship with telomere length despite being considered a relevant variable. In our sample, the meditators had a significantly lower salary than the comparison group because some of them were Buddhist monks who had taken vows of poverty; this fact may have biased the data.

This study has a number of limitations that suggest a cautious interpretation of the results. The most significant limitation of this research was its small sample size. Second, the processes examined are technically complex to measure, and in many ways, the instruments used are recent developments. Additional experience may lead us to refine these instruments, and different or improved instruments may reveal a different pattern of results. In addition, the participants were not randomly assigned to groups; thus, causality is unclear. Finally, telomere research is still in its early stages and potential variables that are difficult to measure and are currently unknown may alter the results.

Acknowledgments We thank Zen Master Dokusho Villalba and the Spanish Soto Zen Community for their support and collaboration throughout the study, as well as Life Length for technical assistance. We thank also to Elena Casao and laboratory Labco for their collaboration. The project has received funding from the Network for Prevention and Health Promotion in primary Care (RD12/0005) grant from the Instituto de Salud Carlos III of the Ministry of Economy and Competitiveness (Spain), co-financed with European Union ERDF funds. The funding source did not have any influence on the design of the study, data collection and analysis or writing of the manuscript.

Compliance with Ethical Standards The study was approved by the Aragon Ethics Committee and was performed in accordance with the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki. All of the participants provided their written informed consent before participating in the study.

Conflict of Interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

- Baer, R. A., Smith, G. T., Hopkins, J., Krietemeyer, J., & Toney, L. (2006). Using self-report assessment methods to explore facets of mindfulness. *Assessment, 13*(1), 27–45.
- Bhasin, M. K., Dusek, J. A., Chang, B. H., Joseph, M. G., Denninger, J. W., Fricchione, G. L., Benson, H., & Libermann, T. A. (2013). Relaxation response induces temporal transcriptome changes in energy metabolism, insulin secretion and inflammatory pathways. *Plos One, 8*(5), e62817.
- Blackburn, E. H. (2000). Telomere states and cell fates. *Nature, 408*(6808), 53–56.
- Bond, F. W., Hayes, S. C., Baer, R. A., Carpenter, K. M., Guenole, N., Orcutt, H. K., Waltz, T., & Zettle, R. D. (2011). Preliminary psychometric properties of the Acceptance and Action Questionnaire-II: a revised measure of psychological inflexibility and experiential avoidance. *Behavior Therapy, 42*(4), 676–688.
- Brown, K. W., & Ryan, R. M. (2003). The benefits of being present: mindfulness and its role in psychological well-being. *Journal of Personality and Social Psychology, 84*(4), 822.
- Campbell-Sills, L., & Stein, M. B. (2007). Psychometric analysis and refinement of the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC): validation of a 10-item measure of resilience. *Journal of Traumatic Stress, 20*(6), 1019.
- Cebolla, A., Garcia-Palacios, A., Soler, J., Guillen, V., Baños, R., & Botella, C. (2012). Psychometric properties of the Spanish validation of the Five Facets of Mindfulness Questionnaire (FFMQ). *European Journal of Psychiatry, 26*(2), 118–126.
- Cherkas, L. F., Hunkin, J. L., Kato, B. S., Richards, J. B., Gardner, J. P., Surdulescu, G. L., Kimura, M., Lu, X., Spector, T. D., & Aviv, A. (2008). The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Archives of Internal Medicine, 168*(2), 154–158.
- Chiesa, A. (2009). Zen meditation: an integration of current evidence. *Journal of Alternative and Complementary Medicine, 15*(5), 585–592.
- Conklin, Q., King, B., Zanesco, A., Pokorny, J., Hamidi, A., Lin, J., Epel, E., Blackburn, E., & Saron, C. (2015). Telomere lengthening after three weeks of an intensive insight meditation retreat. *Psychoneuroendocrinology, 61*, 26–27.
- Demissie, S., Levy, D., Benjamin, E. J., Cupples, L. A., Gardner, J. P., Herbert, A., Kimura, M., Larson, M. G., Meigs, J. B., Keaney, J. F., & Aviv, A. (2006). Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. *Aging Cell, 5*(4), 325–330.
- Diener, E. D., Emmons, R. A., Larsen, R. J., & Griffin, S. (1985). The satisfaction with life scale. *Journal of Personality Assessment, 49*(1), 71–75.
- Epel, E. S., Blackburn, E. H., Lin, J., Dhabhar, F. S., Adler, N. E., Morrow, J. D., & Cawthon, R. M. (2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 101*(49), 17312–17315.
- Epel, E., Daubenmier, J., Moskowitz, J. T., Folkman, S., & Blackburn, E. (2009a). Can meditation slow rate of cellular aging? Cognitive stress, mindfulness, and telomeres. *Annals of the New York Academy of Sciences, 1172*(1), 34–53.
- Epel, E. S., Merkin, S. S., Cawthon, R., Blackburn, E. H., Adler, N. E., Pletcher, M. J., & Seeman, T. E. (2009b). The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men. *Aging (Albany NY), 1*(1), 81.
- Extremera, N., & Fernández-Berrocal, P. (2014). The Subjective Happiness Scale: translation and preliminary psychometric evaluation of a Spanish version. *Social Indicators Research, 119*(1), 473–481.
- Ferrando, L., Franco, A. L., Soto, M., Bobes, O., Franco, L., & Gibert, J. (1998). *Mini International Neuropsychiatric Interview. Versión en español 5.0.0*. Madrid: Instituto IAP.
- García-Campayo, J., Navarro-Gil, M., Andrés, E., Montero-Marín, J., López-Artal, L., & Demarzo, M. M. P. (2014). Validation of the Spanish versions of the long (26 items) and short (12 items) forms of the Self-Compassion Scale (SCS). *Health and Quality of Life Outcomes, 12*, 4.

- Herrero, M. J., Blanch, J., Peri, J. M., De Pablo, J., Pintor, L., & Bulbena, A. (2003). A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *General Hospital Psychiatry*, 25(4), 277–283.
- Hoge, E. A., Chen, M. M., Orr, E., Metcalf, C. A., Fischer, L. E., Pollack, M. H., De Vivo, I., & Simon, N. M. (2013a). Loving-Kindness Meditation practice associated with longer telomeres in women. *Brain, Behavior, and Immunity*, 32, 159–163.
- Hoge, E. A., Hölzel, B. K., Marques, L., Metcalf, C. A., Brach, N., Lazar, S. W., & Simon, N. M. (2013). Mindfulness and self-compassion in generalized anxiety disorder: Examining predictors of disability. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013.
- Jacobs, T. L., Epel, E. S., Lin, J., Blackburn, E. H., Wolkowitz, O. M., Bridwell, D. A., & Saron, C. D. (2011). Intensive meditation training, immune cell telomerase activity, and psychological mediators. *Psychoneuroendocrinology*, 36(5), 664–681.
- Lengacher, C. A., Reich, R. R., Kip, K. E., Barta, M., Ramesar, S., Paterson, C. L., Moscoso, M. S., Carranza, I., Budhrani, P. H., Kim, S. J., Park, H. Y., Jacobsen, P. B., Schell, M. J., & Jim, H. S. (2014). Post-on telomerase activity in women with breast cancer (BC). *Biological Research for Nursing*, 16(4), 438–447.
- Lindqvist, D., Epel, E. S., Mellon, S. H., Penninx, B. W., Révész, D., Verhoeven, J. E., Reus, V. I., Lin, J., Mahan, L., Hough, C. M., Rosser, R., Bersani, F. S., Blackburn, E. H., & Wolkowitz, O. M. (2015). Psychiatric disorders and leukocyte telomere length: underlying mechanisms linking mental illness with cellular aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 55, 333–364.
- Lyubomirsky, S., & Lepper, H. S. (1999). A measure of subjective happiness: preliminary reliability and construct validation. *Social Indicators Research*, 46(2), 137–155.
- Mahagita, C. (2010). Roles of meditation on alleviation of oxidative stress and improvement of antioxidant system. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 93, S242–S254.
- Martínez-González, M., Palma, S., & Toledo, E. (2006). Correlación y regresión [Correlation and regression]. In M. A. Martínez-González (Ed.), *Bioestadística Amigable [Friendly Biostatistics]* (5th ed., pp. 851–873). Madrid: Díaz de Santos.
- Martin-Ruiz, C., Dickinson, H. O., Keys, B., Rowan, E., Kenny, R. A., & Von Zglinicki, T. (2006). Telomere length predicts poststroke mortality, dementia, and cognitive decline. *Annals of Neurology*, 60(2), 174–180.
- Neff, K. D. (2003). The development and validation of a scale to measure self-compassion. *Self and Identity*, 2(3), 223–250.
- Nettleton, J. A., Diez-Roux, A., Jenny, N. S., Fitzpatrick, A. L., & Jacobs, D. R. (2008). Dietary patterns, food groups, and telomere length in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(5), 1405–1412.
- Notario-Pacheco, B., Solera-Martínez, M., Serrano-Parra, M. D., Bartolomé-Gutiérrez, R., García-Campayo, J., & Martínez-Vizcaíno, V. (2011). Reliability and validity of the Spanish version of the 10-item Connor-Davidson Resilience Scale (10-item CD-RISC) in young adults. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9(63), b38.
- O'Donnell, C. J., Demissie, S., Kimura, M., Levy, D., Gardner, J. P., White, C., & Aviv, A. (2008). Leukocyte telomere length and carotid artery intimal medial thickness the Framingham heart study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28(6), 1165–1171.
- O'Donovan, A., Lin, J., Dhabhar, F. S., Wolkowitz, O., Tillie, J. M., Blackburn, E., & Epel, E. (2009). Pessimism correlates with leukocyte telomere shortness and elevated interleukin-6 in postmenopausal women. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(4), 446–449.
- Paul, L. (2011). Diet, nutrition and telomere length. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 22(10), 895–901.
- Pavanello, S., Hoxha, M., Dioni, L., Bertazzi, P. A., Snenghi, R., Nalesso, A., & Baccarelli, A. (2011). Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. *International Journal of Cancer*, 129(4), 983–992.
- Prather, A. A., Puterman, E., Lin, J., O'Donovan, A., Krauss, J., Tomiyama, A. J., Epel, E. S., & Blackburn, E. H. (2011). Shorter leukocyte telomere length in midlife women with poor sleep quality. *Journal of Aging Research*, 2011, 721390.
- Puterman, E., Lin, J., Blackburn, E., O'Donovan, A., Adler, N., & Epel, E. (2010). The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length. *PLoS One*, 5(5), e10837.
- Ruiz, F. J., Langer, A. I., Luciano, C., Cangas, A. J., & Beltrán, I. (2013). Measuring experiential avoidance and psychological in flexibility: the Spanish version of the Acceptance and Action Questionnaire-II. *Psicothema*, 25, 123–129.
- Salzberg, S. (1995). *Loving-kindness: the revolutionary art of happiness*. Boston: Shambhala Publications.
- Samani, N. J., Boulby, R., Butler, R., Thompson, J. R., & Goodall, A. H. (2001). Telomere shortening in atherosclerosis. *The Lancet*, 358(9280), 472–473.
- Sampson, M. J., Winterbone, M. S., Hughes, J. C., Dozio, N., & Hughes, D. A. (2006). Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29(2), 283–289.
- Schutte, N. S., & Malouff, J. M. (2014). A meta-analytic review of the effects of mindfulness meditation on telomerase activity. *Psychoneuroendocrinology*, 42, 45–48.
- Shaku, F., Tsutsumi, M., Goto, H., & Arnoult, D. S. (2014). Measuring the effects of Zen training on quality of life and mental health among Japanese monk trainees: a cross-sectional study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 20(5), 406–410.
- Shalev, I., Entringer, S., Wadhwa, P. D., Wolkowitz, O. M., Puterman, E., Lin, J., & Epel, E. S. (2013). Stress and telomere biology: a lifespan perspective. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1835–1842.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 22–33.
- Soler Ribaudi, J., Tejedor, R., Feliu-Soler, A., Pascual Segovia, J. C., Cebolla i Martí, A. J., Soriano, J., Enric, A., & Pérez, V. (2012). Propiedades psicométricas de la versión española de la escala Mindful Attention Awareness Scale (MAAS). *Actas Españolas de Psiquiatría*, 40, 1.
- Sun, Q., Shi, L., Prescott, J., Chiuve, S. E., Hu, F. B., De Vivo, I., Stampfer, M. J., Franks, P. W., Manson, J. E., & Rexrode, K. M. (2012). Healthy lifestyle and leukocyte telomere length in US women. *PLoS One*, 7(5), e38374.
- Valdes, A. M., Andrew, T., Gardner, J. P., Kimura, M., Oelsner, E., Cherkas, L. F., & Spector, T. D. (2005). Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *The Lancet*, 366(9486), 662–664.
- Vázquez, C., Duque, A., & Hervás, G. (2013). Satisfaction with life scale in a representative sample of Spanish adults: validation and normative data. *The Spanish Journal of Psychology*, 16, E82.
- Willeit, P., Willeit, J., Mayr, A., Weger, S., Oberhollenzer, F., Brandstätter, A., & Kiechl, S. (2010). Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 304(1), 69–75.
- Wolgast, M. (2014). What Does the Acceptance and Action Questionnaire (AAQ-II) Really Measure? *Behavior Therapy*, 45(6), 831–839.
- Zee, R. Y., Castonguay, A. J., Barton, N. S., Gemmer, S., & Martin, M. (2010). Mean leukocyte telomere length shortening and type 2 diabetes mellitus: a case-control study. *Translational Research*, 155(4), 166–169.
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370.

11.4 ANEXO IV. Artículo derivado del estudio de metilación del ADN

Mindfulness (2018) 9:1146–1159
<https://doi.org/10.1007/s12671-017-0851-6>



ORIGINAL PAPER

Epigenetic Response to Mindfulness in Peripheral Blood Leukocytes Involves Genes Linked to Common Human Diseases

Javier García-Campayo^{1,2} · Marta Puebla-Guedea² · Alberto Labarga³ · Amaya Urdániz⁴ · Miren Roldán⁴ · Laura Pulido^{4,5} · Xabier Martínez de Morentin³ · Álvaro Perdonés-Montero³ · Jesús Montero-Marín² · Maite Mendioroz^{4,5}

Published online: 1 December 2017
© Springer Science+Business Media, LLC 2017

Abstract The benefits of mindfulness on human health are well-documented, but the mechanisms underlying these effects are not well-understood. Our aim was to identify molecular alterations related to mindfulness by profiling the epigenetic response in long-term meditators. We performed a genome-wide screen of DNA methylation by using the Illumina HumanMethylation450 platform in peripheral blood leukocytes from 17 long-term meditators and 17 matched controls. Top-ranked genes were validated by bisulfite cloning sequencing. Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery and Ingenuity Pathways Analysis bioinformatic tools were used to characterize key processes underlying the methylation changes. We found 64 differentially methylated regions (DMRs) in meditators compared to controls, corresponding to 43 genes. Most of the mindfulness-

related DMRs (70.3%) were hypomethylated in meditators, and 23.4% of mindfulness-related DMRs clustered in telomeric chromosomal regions. Notably, almost half of the mindfulness-related DMRs (48.4%) involved genes linked to common human diseases, such as neurological and psychiatric disorders, cardiovascular diseases, and cancer. Lipid metabolism and atherosclerosis signaling pathway were significantly enriched in our set of DMRs. Functional in silico analysis also revealed tumor necrosis factor (TNF) and NF-κB signaling as crucial regulators of the mindfulness-related genes. Our study suggests that there is a consistent epigenetic response to long-term meditation practice in blood leukocytes with predominant loss of cytosine-phosphate-guanine methylation in distinct genomic regions, such as telomeres. Further research is warranted to confirm that the molecular response to mindfulness practice involves crucial transcriptional regulators related to a wide range of human common diseases, such as TNF and NF-κB.

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s12671-017-0851-6>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Marta Puebla-Guedea
martapueblag@gmail.com

- ¹ Miguel Servet University Hospital, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain
- ² Instituto de Investigación Sanitaria Aragón, Red de Investigación en Atención Primaria (REDIAPP), Zaragoza, Spain
- ³ Bioinformatics Unit, Navarrabiomed Biomedical Research Center, Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), 31008 Pamplona, Navarra, Spain
- ⁴ Neuroepigenetics Laboratory, Navarrabiomed Biomedical Research Center, Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), 31008 Pamplona, Navarra, Spain
- ⁵ Department of Neurology, Complejo Hospitalario de Navarra, 31008 Pamplona, Navarra, Spain

Keywords Mindfulness · DNA methylation · Epigenetics · TNF · NF-κB

Mindfulness in the west has been used as a psychological therapy aimed at reducing stress by learning a structured, non-religious program that uses techniques based on meditation to develop a greater awareness of experience and thought processes. Mindfulness has been described as an awareness focused on the present moment, non-elaborative and non-judgmental, in which each thought, feeling, or sensation that arises in the attentional field is acknowledged and accepted as it is (Bishop et al. 2004; Segal et al. 2002; Shapiro and Schwartz 2000).

It is well-known that mindfulness improves mental and physical health, reduces negative affect, and enhances

Springer

adaptation to adverse or stressful situations (Grossman et al. 2004; Keng et al. 2011). An example of the effect of mindfulness on biological mechanisms and functions is the observation of immune changes in the blood and leukocytes after mindfulness meditation practicing, which has been systematically reviewed (Black and Slavich 2016). Among these changes, the 1970s Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) program is related to a buffered CD4+ T lymphocyte decline (Creswell et al. 2009). In addition, some circulating proteins seem to be or show a trend to be decreased after a MBSR program, as is the case of C-protein reactive (CPR) (Creswell et al. 2012), or after mindful awareness practices (MAPs), such as interleukin 6 (IL-6) (Bower et al. 2015). However, these studies have been carried out after short-term mindfulness programs so long-term meditation effects on immunity need to be assessed.

Recently, it has been observed that practicing mindfulness and other meditation methods produces lasting morphological changes in the brain, such as an increase in region-specific cortical gray thickness, larger hippocampal dimensions, or white matter connectivity changes, among others (Fayed et al. 2013; Fox et al. 2014; Hernández et al. 2016; Kang et al. 2013; Luders et al. 2013; Tang et al. 2015). In addition, meditation has been negatively associated with neurodegenerative conditions, such as Alzheimer's disease (Huang et al. 2016). Nevertheless, biological and molecular mechanisms underlying these effects remain largely unknown (Black and Slavich 2016).

Epigenetics may underlie some of these beneficial changes. Epigenetics is defined as the set of heritable biochemical modifications that regulate gene expression without changing the DNA sequence (Akbarian et al. 2013). Indeed, epigenetic modifications are the basis for gene-environment interactions, which in turn modulate the diversity of human phenotypes. Major epigenetic mechanisms of gene regulation include DNA methylation, histone post-translational modifications, and silencing action of non-coding RNAs. DNA methylation refers to the addition of a methyl group to the 5-carbon position of the cytosine-phosphate-guanine (CpG) sites, which are grouped in the genome forming the so-called CpG islands, mainly located at regulatory elements. Methylation status of CpG islands is associated with the transcriptional status of nearby or related genes (Suzuki and Bird 2008). DNA methylation patterns have an impact on gene expression in the human brain and blood (Horvath et al. 2012). On the other hand, aberrant DNA methylation patterns are involved in an increasing number of common diseases (Bergman and Cedar 2013; Heyn and Esteller 2012), including neurological and mental disorders. Genome-wide DNA screening is a helpful approach to identify DNA methylation alterations in the genome with no previous hypothesis. This approach may be achieved using different strategies and technologies (Bock 2012), the bisulfite microarrays, such as Infinium

HumanMethylation450 BeadChip array from Illumina, being one of the most widely used technologies. This array explores more than 485,000 CpG sites in the genome, and once the data are processed and analyzed, it may reveal regulatory regions in the genome relevant to the issue or disease under study.

So far, little is known about epigenetic modifications induced by mindfulness practice. A recent study has shown that meditation decreases the expression of histone deacetylase genes, which are involved in chromatin remodeling and gene expression (Kaliman et al. 2014). Nevertheless, no studies have reported on how meditation influences DNA methylation patterns.

The aim of the present study was to profile genome-wide DNA methylation patterns in peripheral blood leukocytes (PBLs), isolated from long-term mindfulness practitioners compared to controls, in order to identify differentially methylated regions related to mindfulness practice and discover candidate molecular pathways underlying the biological effects of mindfulness. This kind of genome-wide approach is characteristically non-hypothesis-driven and allows the discovering of novel regions that do not need a previous knowledge to be tested.

Method

Participants

The study was designed as an observational, transversal case-control study. A collection of 17 long-term mindfulness meditators (MMs) was recruited from the Spanish Associations of Mindfulness and from the Master of Mindfulness of the University of Zaragoza. The comparison group, 17 control subjects, was recruited among healthy relatives and friends of the mindfulness meditators (MMs) who had a similar lifestyle. Controls were matched by gender, age (± 2 years), and ethnic group, with a predominance of middle-age European men. Participants in both groups had to be aged between 18 and 65 years and be fluent in Spanish to be included in the study. The exclusion criteria for participation were the following: having a history or current diagnosis of a psychiatric disorder based on the MINI interview, receiving pharmacological or psychological treatment, or suffering from severe medical disorders. Additionally, the long-term meditators were required to have practiced meditation continuously for more than 10 years before the start of the study (including the last 10 years) with a mean of at least 60 min/day of formal practice during the entire period. The type of meditation practiced is open-monitoring meditation (OM). During OM, the attentional scope is expanded, and the meditator remains attentive to any experience that might arise (perceptions, thoughts, emotional content, and/or subjective awareness), without selecting, over-identifying, judging, or focusing on

any particular object (Dahl et al. 2015; Lippelt et al. 2014). Information on participant's meditation experience was also assessed, including the number of months that the participants had practiced meditation over their lifetime.

The general characteristics of subjects included in the study are shown in Table 1. Gender, age, and ethnic group variables were matched to avoid significant differences between groups.

Procedure

From each subject, a peripheral blood sample was obtained by venous puncture in EDTA tubes. Blood samples were centrifuged at 4500 rpm for 15 min at 4 °C. Buffy coat was preserved with RNAlater™ stabilization solution (Sigma-Aldrich, St Louis, MO) and stored at –80 °C until further use. DNA was isolated by standardized methods (Miller et al. 1988). Next, genome-wide DNA methylation data was generated using Infinium HumanMethylation450 BeadChip array (Illumina, Inc., San Diego, CA, USA) (Sandoval et al. 2011), which was performed at the Roswell Park Cancer Institute Genomics Shared Resource (Buffalo, NY, USA).

Briefly, 500 ng of genomic DNA from each PBL sample was bisulfate-treated and hybridized to the BeadChip according to the manufacturer's protocol. A total of 485,577 cytosine positions were interrogated throughout the human genome, covering the 99% of RefSeq genes and 96% of CpG islands. The percentage of methylation (β value) at each interrogated CpG site was calculated after normalization and quality control were performed.

In order to minimize the potential bias introduced by batch effects, we performed samples-to-batch allocation using the OSAT tool (Yan et al. 2012). Microarray image processing was carried out using the GenomeStudio methylation module (Illumina, Inc.). Background was corrected, and adjustment was performed to avoid type I/II assay chemistry bias. So as to minimize technical variation and improve data quality, we used the Dasen method (Pidsley et al. 2013) as a normalization tool.

Before performing differential methylation analysis, we removed probes overlapping common single nucleotide polymorphisms (SNPs) along with those probes classified as internal controls of the Illumina microarray. Additionally, probes

Table 1 Characteristics of study participants

	Range	Total sample (<i>n</i> = 34)	Controls (<i>n</i> = 17)	Meditators (<i>n</i> = 17)	<i>p</i> value
Age, Md (SD)		49.47 (8.16)	48.59 (9.91)	50.35 (6.11)	0.536
Sex, male		24 (70.60)	11 (64.70)	13 (76.50)	0.452
Education, university		18 (52.9%)	10 (58.8%)	8 (47.1%)	0.492
BMI, Md (SD)		24.32 (1.94)	23.73 (2.13)	24.91 (1.58)	0.078
Months of practice		106.47 (123.06)	0.00 (0.00)	212.94 (84.54)	< 0.001
MAAS, Md (SD)	1–6	3.93 (0.60)	3.42 (0.25)	4.43 (0.38)	< 0.001
FFMQ observing, Md (SD)	8–40	26.38 (2.76)	23.94 (1.03)	28.82 (1.43)	< 0.001
FFMQ describing, Md (SD)	8–40	27.44 (2.06)	26.00 (1.12)	28.88 (1.76)	< 0.001
FFMQ acting, Md (SD)	8–40	30.35 (2.89)	27.88 (1.50)	32.82 (1.43)	< 0.001
FFMQ non-judging, Md (SD)	8–40	29.29 (4.08)	26.41 (3.81)	32.18 (1.47)	< 0.001
FFMQ non-reacting, Md (SD)	7–35	24.00 (2.58)	22.88 (2.47)	25.12 (2.23)	0.009
HADS anxiety, Md (SD)	0–21	1.74 (1.52)	3.06 (0.90)	0.41 (0.51)	< 0.001
HADS depression, Md (SD)	0–21	2.50 (2.02)	4.12 (1.05)	0.88 (1.32)	< 0.001
CDRISC resilience, Md (SD)	0–100	27.91 (3.68)	24.53 (1.59)	31.29 (1.05)	< 0.001
SHS happiness, Md (SD)	4–28	23.77 (3.65)	21.00 (1.80)	26.53 (2.83)	< 0.001
SCS common humanity, Md (SD)	2–8	5.00 (1.16)	4.47 (1.01)	5.53 (1.07)	0.006
SCS mindfulness, Md (SD)	2–8	4.97 (1.53)	3.71 (0.77)	6.24 (0.90)	< 0.001
SCS self-kindness, Md (SD)	2–10	4.88 (0.91)	4.47 (0.88)	5.29 (0.77)	0.007
SLWS satisfaction, Md (SD)	5–35	28.15 (2.36)	26.71 (2.20)	29.59 (1.50)	< 0.001
AAQ-II avoidance, Md (SD)	7–49	18.65 (4.44)	22.41 (1.58)	14.88 (2.83)	< 0.001

Figures represent means, standard deviations (SD), and the *p* value associated with a *t* contrast between the control group and the meditator group, except for sex and education, where the figures represent frequencies and percentages (in parentheses) and the *p* value is associated with a χ^2 contrast. Range indicates the bounds of the scales for each psychological variable

located on the X and Y chromosomes were discarded along with probes that hybridized to multiple locations in the genome (Chen et al. 2013; Price et al. 2013). Probes that technically did not pass the Illumina quality threshold (1567 probes with bead count < 3 in > 5% of samples and 535 probes having 1% of samples with a detection p value > 0.05) were also removed. In the end, a total of 263,495 probes (representing CpG sites) were further analyzed for differential methylation (Supplemental Fig. S1). To identify major patterns of variation in methylation profiles, principal component analysis (PCA) of overall DNA methylation was applied to the dataset (Supplemental Fig. S2).

Some bisulfite sequencing validations of differentially methylated regions (DMRs) were performed. Genomic DNA (500 ng) was bisulfate-converted using the EpiTect bisulfite kit (QIAGEN, Redwood City, CA, USA) according to the manufacturer's instructions. Primer pair sequences were designed by MethPrimer (Li and Dahiya 2002) and are listed in Supplemental Table S3. PCR products were cloned using the TopoTA cloning system (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), and a minimum of 12 independent clones was sequenced for each examined subject and region. Methylation graphs were obtained by using QUMA software (Kumaki et al. 2008).

Measures

Methylation levels for each CpG and subject (β values/ M values) were obtained from the array results. Participants also completed a battery of socio-demographics (age, sex, education, body mass index, total months of mindfulness practice) and health-related psychological questionnaires (Supplementary Material 1).

Data Analyses

Differential methylation analysis was performed by using several R /Bioconductor packages that compared methylation levels (β values/ M values) between mindfulness meditators and controls. Our aim was to identify DMRs, defined as loci, containing concordant and significant changes for neighboring CpGs (two or more CpGs) (Jaffe et al. 2012). In order to increase the statistical power of the study, we applied recent methods that detect concordant and significant changes for neighboring CpGs to identify DMRs (Peters et al. 2015). Methylation differences were prioritized by the lowest p values to ensure the most consistent DMRs between MM and controls were included. These analyses identified sets of candidate loci with consistent differences in methylation in MM versus controls.

In addition, functional analysis in silico of DMRs was carried out. First, we performed a systematic, manual curation of the literature and databases (Genetic Association Database, CDC HuGE Published Literatur, and

MalaCards database) to identify those genes related to diseases, including immune, neurological, and neuropsychiatric disorders along with other traits and biologically relevant functions among our set of DMRs.

In order to determine the biological significance of DMRs, gene-based enrichment analysis was performed using the Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery (DAVID v.6.7; <http://david.abcc.ncifcrf.gov>) functional annotation tool (Subramanian et al. 2005). We report all gene ontology (GO) terms with a nominal p value less than 0.1.

Ingenuity Pathways Analysis (IPA) software from Ingenuity Systems® (Qiagen, Redwood City, California, USA) was used to expand the functional in silico analysis of the set of DMRs. IPA determined the most significantly enriched biological functions and/or related diseases by calculating the p value using Fisher's exact test. Analysis was performed to identify gene networks, canonical pathways, and functions enriched within our results. In addition, the "upstream regulator analysis" was also applied to predict upstream molecules potentially able to regulate the set of differentially methylated genes. The goal of this IPA tool is to identify upstream transcriptional regulators that may help to uncover new biological activities in our data.

To test whether DMRs were preferentially associated with specific transcription factor-binding motifs, we used the Hypergeometric Optimization of Motif Enrichment (HOMER) motif discovery tool (<http://biowhat.ucsd.edu/homer/ngs/index.html>). Searches for de novo motif were performed with the default settings: background selection matched on the percentage of guanine-cytosine (GC) content, the percentage of GC content normalization, oligo auto-normalization, regions for motif finding set as 200-bp windows centered on CpG sites. Motif enrichment (target versus background) was calculated using the cumulative binomial distribution.

Results

Socio-demographic and Psychological Features of Participants

Socio-demographic data were equally distributed between groups, but compared to controls, meditators showed a healthier profile in terms of psychological variables (Table 1).

Identification of Differentially Methylated Regions Between Mindfulness Meditators and Controls

We found 64 DMRs that passed our statistical threshold (β difference ≥ 0.05 and minimum p value ≤ 0.05), corresponding to 43 genes (Table 2). The mean length of

Table 2 Differentially methylated regions (DMRs) in PBL samples from long-term mindfulness meditators and controls analyzed by 450K Illumina BeadChip array

Genes	Chr	DMR-start	DMR-end	no.probes	Min. <i>p</i> value	beta.diff
NR4A2	chr2	157184401	157187204	13	4.15117E - 13	- 0.063
KBTBD11	chr8	1954777	1955196	4	3.90054E - 08	- 0.053
TYW3,CRYZ	chr1	75198403	75199117	8	8.36204E - 07	0.062
TRABD2B	chr1	48452465	48452740	3	1.29883E - 05	0.075
ZSCAN12L1	chr6	28058715	28058856	5	0.00012719	- 0.094
SERPINB9	chr6	2891973	2892050	2	0.00012719	0.062
MIR10B,HOXD4	chr2	177013630	177015044	12	0.000127669	- 0.056
UNCX	chr7	1266180	1267228	4	0.000393945	- 0.114
NA	chr11	67383377	67383802	6	0.000478885	- 0.092
C10orf11	chr10	77542302	77542585	7	0.000594424	- 0.059
WNK4	chr17	40934398	40934907	2	0.000632099	- 0.089
RPS6KA2	chr6	166876490	166877038	7	0.000731957	- 0.065
HTRA4	chr8	38831508	38832728	6	0.000798404	- 0.052
LZTS1	chr8	20112175	20112813	4	0.000944855	0.057
CLEC11A	chr19	51225848	51226849	7	0.001400841	- 0.058
MADCAM1	chr19	495355	495737	2	0.001456746	- 0.081
C8orf73	chr8	144654887	144655484	4	0.002101627	- 0.058
LAMA2	chr6	129251071	129251445	3	0.00210634	- 0.063
NA	chr12	114107712	114107765	2	0.00210634	0.071
MLPH	chr2	238406108	238406478	3	0.003007912	- 0.056
RTKN	chr2	74668976	74669387	4	0.003786336	- 0.072
ADAM32	chr8	38964500	38965492	10	0.004423946	- 0.053
SRXN1	chr20	633418	634604	4	0.004924204	- 0.062
ZNF385D	chr3	22412385	22413680	5	0.005558229	- 0.103
TACR3	chr4	104641319	104641548	2	0.007012852	- 0.069
EVPLL	chr17	18286412	18286644	2	0.007191908	0.052
TRPC3	chr4	122853464	122854336	6	0.007613165	0.054
NR4A2	chr2	157183013	157183291	2	0.008188896	- 0.076
MYL5,MFSD7	chr4	675137	675827	3	0.008481849	0.126
NA	chr1	149144820	149145243	5	0.008751084	- 0.118
NA	chr1	149162430	149162518	3	0.008912857	- 0.083
NA	chr4	1514317	1514621	2	0.008962804	- 0.086
NA	chr3	14615444	14615956	4	0.009026339	0.060
RPS6KA2	chr6	167070053	167070616	3	0.009173941	0.081
HIST1H3D	chr6	26195488	26195995	4	0.009726208	0.068
APOB	chr2	21267113	21267334	4	0.010026859	- 0.051
DNAH7	chr2	196933546	196933852	6	0.010215384	0.071
NA	chr8	101348456	101348501	3	0.011525051	- 0.051
C19orf60	chr19	18698825	18699118	2	0.012018869	- 0.066
WNK4	chr17	40936078	40937270	7	0.012659477	- 0.059
ODZ4	chr11	78614359	78614522	2	0.013522189	0.076
LHX8	chr1	75590483	75591353	5	0.014181112	- 0.108
PACRG,PARK2	chr6	163149167	163149674	5	0.014516207	- 0.055
NCOR2	chr12	125002007	125002474	3	0.016301777	- 0.059
PRSS21	chr16	2867773	2868001	2	0.021467194	0.064
GPR31	chr6	167571172	167571803	5	0.023259942	- 0.071
ZNF385D	chr3	21792248	21792991	8	0.023373579	0.053
NAV1	chr1	201617847	201618209	4	0.027339757	- 0.051
NA	chr5	154026371	154026979	4	0.02840663	- 0.076

Table 2 (continued)

Genes	Chr	DMR-start	DMR-end	no.probes	Min. <i>p</i> value	beta.diff
NA	chr16	51671357	51671563	2	0.028596197	− 0.066
LOC150197	chr22	20192371	20192485	2	0.028596197	0.074
PTCH1	chr9	98279753	98280076	2	0.028716062	− 0.051
CTS2, TUBB1	chr20	57582706	57583076	7	0.02952523	− 0.051
RUFY1	chr5	178986131	178986728	7	0.029542821	− 0.063
HRH1	chr3	11267020	11267525	4	0.031293469	− 0.061
GSTA4	chr6	52858998	52859107	3	0.033941429	− 0.051
VHL	chr3	10184319	10184584	2	0.036129484	0.075
ERICH1-AS1	chr8	709576	709692	2	0.036605753	− 0.059
PRR25	chr16	857454	857863	3	0.036715428	0.106
LOC149837	chr20	5485245	5485294	5	0.037797935	− 0.090
C13orf45	chr13	76444798	76444831	3	0.039364018	− 0.051
NA	chr6	28446794	28447107	4	0.041039298	− 0.071
APOC2	chr19	45449297	45449301	2	0.041719648	0.062
NA	chr10	102381293	102381344	2	0.046623988	− 0.082

The table shows 64 DMRs prioritized by the lowest *p* value criteria

PBL peripheral blood leukocytes, *NA* not applicable, *Chr* Chromosome, *DMR-start* coordinates of the beginning of each DMR annotated by the UCSC hg19 build, *DMR-end* coordinates of the end of each DMR annotated by the UCSC hg19 build, *No. probes* total number of differentially methylated probes within each DMR, *beta.diff* difference in average methylation between mindfulness practitioners and controls for each DMR

mindfulness-related DMRs was 499.6 bp. Mindfulness-related DMRs encompassed an average of 4.3 differentially methylated CpG sites per region, and 3 DMRs contained 10 or more differentially methylated CpG sites, corresponding to *NR4A2*, *HOXD4*, and *ADAM32* genes, respectively (Table 2). Most of the DMRs, specifically 45 DMRs (70.3%), were hypomethylated in MM while only 19 DMRs (29.7%) were hypermethylated in MM compared to control subjects (Fig. 1). Differential methylation between MM and control subjects showed a mild to moderate effect size, since the average absolute β difference was 0.070 for the 64 DMRs related to mindfulness practice (Fig. 1). The maximum

absolute β difference (0.126) was observed for a CpG island overlapping the 3'untranslated region (3'UTR) of *MYL5* and *MFS7* genes within the subtelomeric region of the short arm of chromosome 4 (Supplemental Fig. S3).

Of note, DMRs were not randomly distributed throughout the genome; instead, they tended to cluster at specific hot spots, as it is shown by the CIRCOS plot (Fig. 2). Up to 9 out of 64 DMRs were placed within telomere-proximal regions of chromosomes 4, 5, 7, 8, 16, 19, and 20. Moreover, additional six DMRs were located near the subtelomeric region of chromosomes 2, 6, and 8. On the whole, 23.4% of mindfulness-related DMRs were found nearby telomere regions (Fig. 3).

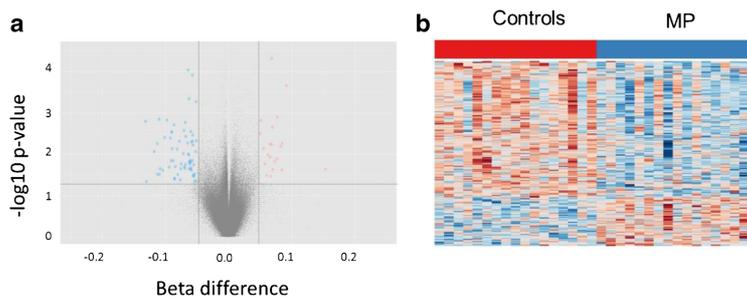


Fig. 1 a The volcano plot shows the results of differentially methylated CpGs between long-term meditators and controls based on beta difference versus statistical significance. Red dots correspond to hypermethylated CpGs while blue dots correspond to hypomethylated CpGs. Gray dots represent CpGs that did not pass the statistical thresholds. b Heat map of methylation values (beta values) shows differentially

methylated CpGs in meditation practitioners (MPs) and controls. Increase in methylation levels is shown as red boxes, while decrease in methylation is shown as blue boxes. Columns correspond to subjects, and lines correspond to CpGs. Hypomethylated CpGs are more abundant within the MP group than in the control group (Color figure online)

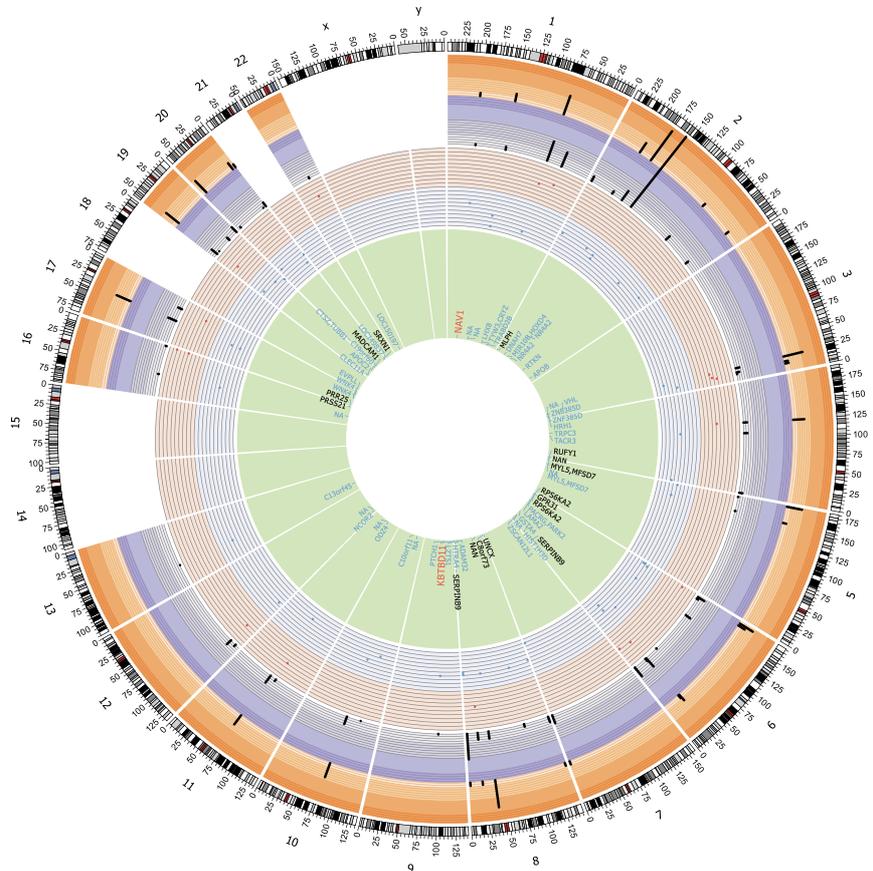


Fig. 2 The CIRCOS plot shows differentially methylated regions (DMRs) between meditation practitioners and controls across the autosomes. X and Y chromosomes were excluded from the analysis. Only those chromosomes harboring differentially methylated regions are represented in the colored circles. The perimeter of the circular figure represents the human chromosomes, showing the cytogenetic bands and centromeres (in red). The orange circle represents the minimum p value for probes in a particular DMR, while the violet circle shows the mean p

value for all the probes in a particular DMR. Red and blue circles represent the results of the differential analysis with each of the DMRs, including gains in methylation (red dots) and losses in methylation (blue dots). The inner green circle reports the names of the genes associated to each of the DMRs. In red font, those genes that passed the genome-wide significance threshold are shown. In black font, those genes located within telomere regions (Color figure online)

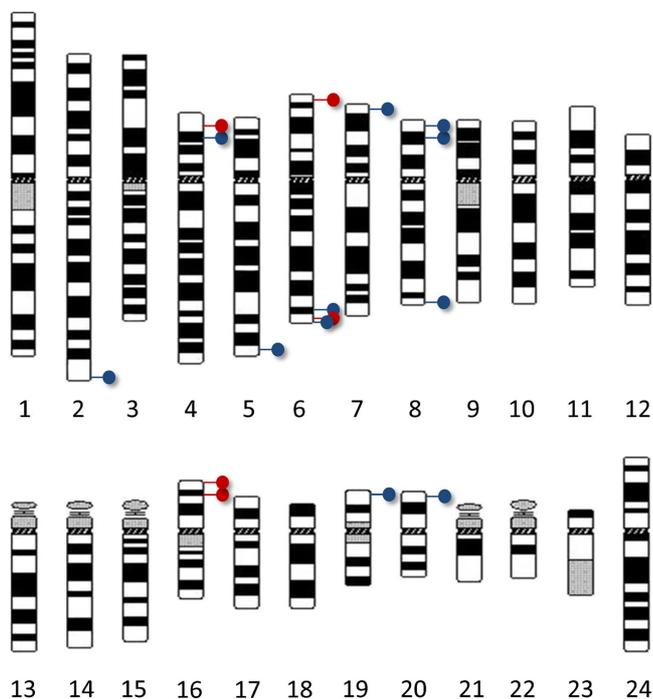
In addition, two DMRs showed p values below genome-wide significance threshold (nominal p value $< 5E - 08$). One of these DMRs was located within the *NR4A2* gene and showed up to 13 differentially methylated CpGs spanning the 5'UTR region and the gene body (absolute β difference = 0.063; p value = $4.15E - 13$) (Table 2, Fig. 4). This region was successfully validated by bisulfite cloning sequencing confirming that the *NR4A2* gene is hypomethylated in MM peripheral leukocytes (Fig. 4). The second DMR with p value below the genome-wide significance threshold was placed at the 3' UTR of the *KBTBD11* gene and contained four differentially

methylated CpGs (absolute β difference = 0.053; p value = $4.90E - 08$) (Table 2, Supplemental Fig. S4).

Mindfulness-Related DMRs Are Preferentially Associated with Brain and Cardiovascular Human Diseases

We also wanted to know if these 64 DMRs were preferentially related to specific human diseases or traits, so we performed a systematic manual curation of the literature and databases to assess this particular question (see the “Methods” section). Out of the 64 DMRs, 31 DMRs (48.4%) showed association

Fig. 3 DMRs located in subtelomeric loci. The graph shows a human ideogram with the mindfulness-related DMRs that are located within or nearby telomeric regions. In red, gain in methylation DMRs, and in blue, loss in methylation (Color figure online)



with diseases and human traits (Supplemental Table S1), some of these DMRs overlapping several diseases or traits.

We found 16 DMRs (25%) located in genes associated with psychiatric (bipolar disorder, schizophrenia, autism, major depressive disorder, and attention deficit disorder) or neurological conditions, including 9 DMRs (14%) in genes related to neurodegenerative diseases (Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and amyotrophic lateral sclerosis). In addition, 15 DMRs (23.4%) were placed in genes related to vascular risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus, and lipid levels or genes directly associated with cardiovascular disease, such as stroke and coronary or peripheral artery disease. Moreover, nine DMRs (14%) were related to cancer, such as leukemia and colorectal, prostate, and breast cancers. Finally, we only found five DMRs (7.8%) in genes associated with immune diseases, such as multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, atopic dermatitis, or sclerosing cholangitis.

Functional Analysis In Silico of Mindfulness-Related DMRs

We further asked whether the set of mindfulness-related DMRs was enriched for genes involved in specific functions, so we performed GO annotation using the DAVID tool. In the biological process category, we found that GO terms most strongly

enriched in our set of 64 DMRs included cellular response to unfolded protein, regulation of dopamine, protein catabolic processes, or regulation of synaptic plasticity, among others (Table 3). Regarding the cellular component category, the GO terms enriched involved a set of different lipoprotein particles, while the most strongly associated GO term within the molecular function category was the phospholipase binding (Table 3).

Next, we used the IPA tool to better characterize our set of DMRs and seek for new relationships. The analysis confirmed that our set of mindfulness-related DMRs was enriched in genes with a functional role in neurological and psychiatric disorders, cardiovascular diseases, and cancer (p value range = $4.82E - 02 - 3.67E - 04$) (Supplemental Fig. S5). Lipid metabolism and related functions were highly enriched in our set of differentially methylated genes (p value = $3.67E - 04$) (Fig. 5), *APOB*, *APOC2*, *HRHI*, *PTCHI*, *CLEC11A* and *NCOR* being the main genes involved in these functions. Consistent with this result, the top canonical pathways overrepresented in our set of differential genes were LXR/RXR and FXR/RXR, which are crucial to regulate cholesterol, fatty acid, and glucose homeostasis, along with the atherosclerosis signaling pathway (Supplemental Fig. S6).

In addition, to gain insight into upstream regulators of the 43 mindfulness-related differentially methylated genes, we used the Upstream Analysis tool from the IPA software. Eight predicted upstream regulators were identified prioritized

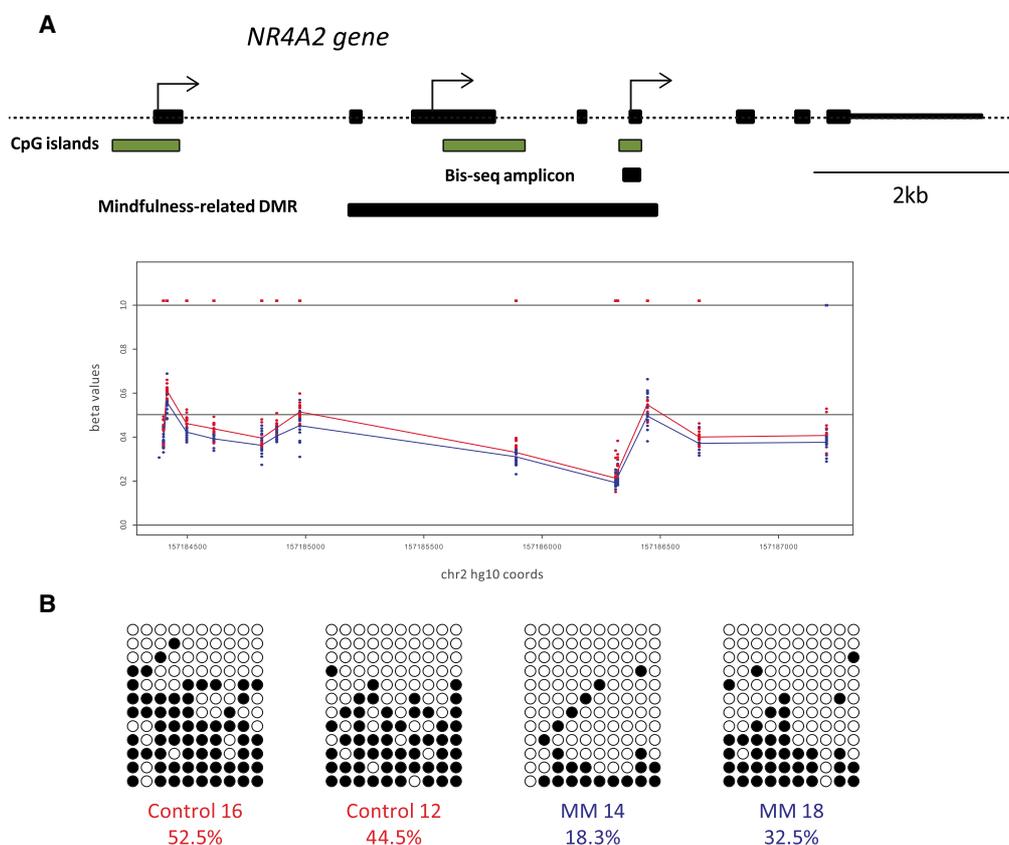


Fig. 4 DNA methylation levels within the *NR4A2* gene are decreased in peripheral blood leukocytes (PBLs) from meditators compared to controls. **a** The upper graph shows the genomic map of *NR4A2* and the position of the mindfulness-related DMR that overlaps this gene. Arrows denote transcription start sites for different transcripts. Black boxes represent exons; green boxes correspond to CpG islands. The amplicon designed to perform bisulfite sequencing cloning is also shown. The graph below shows the 450K methylation values (beta values) for controls (red) and meditators (blue) across the DMR partially overlapping the

NR4A2 gene. **B**. The picture shows the result of validation of the *NR4A2* DMR by bisulfite cloning sequencing (Bis-seq). The methylation pattern at the CpG site resolution for the Bis-seq amplicon within the *NR4A2* gene is shown in four different samples. Black and white circles represent methylated and unmethylated cytosines, respectively. Each column symbolizes a unique CpG site in the examined amplicon, and each line represents an individual DNA clone. Global percentage of methylation for each analyzed sample (control or meditator) at this particular amplicon is indicated at the bottom of each sample (Color figure online)

by *p* value, with the cytokine TNF showing the highest number of relationships (Fig. 5). None of them had been previously linked to mindfulness with the exception of TNF (Elsenbruch et al. 2005; Rosenkranz et al. 2013) which encodes tumor necrosis factor alpha, a cytokine involved in a wide range of human diseases, including neurological, psychiatric, cardiovascular, cancer, and immune disorders. Supporting the relevance of TNF as a crucial regulator of the mindfulness-related genes, the main network associated to our set of data (focused molecules 14, score 30) illustrates the central role of TNF in the set of mindfulness-related DMRs (Supplemental Fig. S7). Moreover, the second network related

to our set of DMRs (focused molecules 10, score 19) reveals the central role of NF- κ B signaling in the epigenetic response to mindfulness practice (Supplemental Fig. S8).

Finally, we found by using the HOMER tool that DMRs were enriched in TFB (transcription factor-binding) motifs for transcription factors such as Meis3 or Mafk, both linked to the survival of pancreatic beta cells and insulin metabolism. Other functions overrepresented in the TFB motifs related to the DMRs were neural and heart development, oxidative stress and hypoxia, proliferation and differentiation of hematopoietic progenitor cells, immune Th2-helper response, and DNA repair (Supplemental Table S2).

Table 3 Gene ontology (GO) enrichment analysis

GO category	GO term	Description	Percent of genes found	Fold enrichment	<i>p</i> value
Biological process	34620	Cellular response to unfolded protein	4.167	190.761	0.010
Biological process	42053	Regulation of dopamine metabolic process	6.250	114.457	0.000
Biological process	44257	Cellular protein catabolic process	4.167	44.885	0.043
Biological process	33344	Cholesterol efflux	4.167	29.348	0.065
Biological process	48167	Regulation of synaptic plasticity	4.167	24.614	0.076
Biological process	42157	Lipoprotein metabolic process	4.167	19.565	0.095
Biological process	32355	Response to estradiol	6.250	9.230	0.040
Biological process	10628	Positive regulation of gene expression	8.333	5.938	0.028
Biological process	6508	Proteolysis	12.500	4.749	0.007
Cellular component	34363	Intermediate-density lipoprotein particle	4.167	216.690	0.009
Cellular component	42627	Chylomicron	4.167	61.912	0.031
Cellular component	34362	Low-density lipoprotein particle	4.167	61.912	0.031
Cellular component	34361	Very-low-density lipoprotein particle	4.167	43.338	0.044
Molecular function	43274	Phospholipase binding	4.167	43.156	0.044
Molecular function	30544	Hsp70 protein binding	4.167	25.058	0.075
Molecular function	8270	Zinc ion binding	14.583	2.279	0.076
Molecular function	31072	Heat-shock protein binding	4.167	18.947	0.098

GO gene ontology, *Hsp* heat-shock protein

Discussion

We showed that a gene-specific epigenetic response to mindfulness practice occurs in peripheral blood leukocytes in long-term meditators. We also highlighted underlying biological processes that might be influenced by mindfulness through changes in DNA methylation patterns.

The beneficial effects of mindfulness on human health and disease have been documented, but the mechanisms underlying these effects are yet not well-understood. Our study suggested that epigenetic modifications, in particular DNA methylation changes in a set of specific genes, could contribute in part to explain these effects. DNA methylation is one of the epigenetic mechanisms regulating gene expression under environmental

and behavioral influences. Mindfulness-related DNA methylation changes may involve alterations of specific transcriptional networks in long-term meditators. Indeed, it has been previously shown that yoga and mindfulness practice reduce the expression of pro-inflammatory genes in blood cells (Creswell et al. 2012; Kaliman et al. 2014; Ravnik-Glavač et al. 2012; Saatcioglu 2013), including reduced pro-inflammatory nuclear factor NF- κ B signaling and increased activity of interferon response factors (IRF), which are molecular patterns previously linked to stress (Black et al. 2013). Despite these observations on gene transcriptional changes, no data regarding DNA methylation patterns in response to long-term mindfulness practice has been previously described to our knowledge. We have identified a set of 64 genomic regions, corresponding to 43

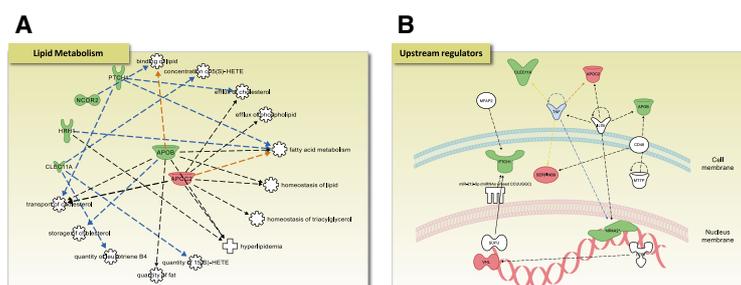


Fig. 5 IPA analysis of mindfulness-related differentially methylated genes. **a** The graph shows functions and diseases related to lipid metabolism which are enriched in our results. **b** The diagram shows the eight upstream regulators of our set of differentially methylated genes (in

white) along with the predicted regulated genes (red upregulated, green downregulated) distributed across cell compartments. TNF was the molecules with the highest number of relationships and is represented in pale blue (Color figure online)

genes, which showed differential methylation in long-term meditators compared to controls.

These epigenetic modifications were not limited to individual CpG sites. On the contrary, they have been found to involve several CpG sites (array probes) in confined genomic regions with an average of 4.3 differentially methylated CpGs per region. In addition, our bisulfite cloning sequencing validation experiments proved that differential methylation affects multiple contiguous CpGs, as it was shown in the case of *NR4A2* and *KBTBD11* genes. Most of the DMRs were hypomethylated in long-term meditators compared to controls. Notably, the abundance of hypomethylated regions in the differential analysis contrasts with results from other Infinium 450K methylation arrays performed in pathologic conditions (De De Jager et al. 2014; Graves et al. 2014; Jo et al. 2016; Masliah et al. 2013; Rhead et al. 2017; Urdinguio et al. 2015), where a predominance of gene-specific hypermethylation is usually observed.

Among those genes showing differential methylation between long-term mindfulness practitioners and controls, we found two hits that passed the genome-wide significance threshold. A DMR containing up to 13 differentially methylated CpGs overlaps the *NR4A2* gene, which encodes a nuclear transcriptional regulator that is crucial to neuronal development, particularly to the maintenance of the dopaminergic system (Jankovic et al. 2005). *NR4A2* has shown a protective effect in neurons against apoptotic stress (Sleiman et al. 2009), and mutations in this gene have been associated with disorders related to dopaminergic dysfunction, including Parkinson disease, schizophrenia, and manic depression (Buervenich et al. 2000; Liu et al. 2015; Sleiman et al. 2009). Most recently, the orphan nuclear receptor 4A proteins (NR4A), including *NR4A2*, have been reported to modulate regulatory T cells (Treg), which in turn are crucial for maintaining immune homeostasis, pointing to a therapeutic potential of NR4A proteins in treating immune disorders (Won and Hwang 2016). Indeed, *NR4A2* provides protection in a murine model of multiple sclerosis, by promoting an increase in Treg and limiting effector T cells (Saini et al. 2016). The second gene, *KBTBD11*, encodes a protein highly expressed in the brain according to data obtained from the Genotype-Tissue Expression (GTEx) portal (Melé et al. 2015) and was also related to Parkinson's disease in a genome-wide association study (Fung et al. 2006). A nearby region to the *KBTBD11* gene has been reported to be a strong haplotype-related allele-specific DMR in T cells (Do et al. 2016). The latter region does not overlap our mindfulness-related DMR, but both results point to the potential significance that differential methylation within the *KBTBD11* genomic region may have in human health.

Mindfulness-related DMRs were not randomly distributed throughout the genome, since up to 23.4% of mindfulness-related DMRs were found to be placed close to telomere regions. This result added evidence to the idea that mindfulness

practice is somehow related to telomere biology. Accordingly, our group previously showed a positive relationship between meditation practice and telomere length (Alda et al. 2016) in long-term meditators. Nevertheless, further studies are necessary to better understand this intriguing association.

An interesting result of our study was that almost half of the mindfulness-related DMRs (48.4%) were directly linked to common human diseases, brain and cardiovascular disorders being the most common associations, followed by cancer and immune conditions. Among brain diseases, neurodegenerative disorders seemed to be particularly associated to the mindfulness-related DMRs, including Alzheimer's and Parkinson's diseases. This is in accordance with previous reports showing larger hippocampal dimensions in meditation practitioners (Luders et al. 2013) and structural brain changes in patients with Parkinson's disease who received a mindfulness-based intervention (Pickut et al. 2013). Our study supports the idea that long-term mindfulness practice might affect human health and pathogenic processes through, at least in part, distinct epigenetic mechanisms. Even though a stable DNA modification, DNA methylation is potentially modifiable and may underlie some of the transcriptional or structural changes that are observed in meditation practitioners.

DNA methylation changes affected sets of genes that are related to specific biological, cellular, and molecular functions. In particular, lipid metabolism emerged as a consistent biological process that could drive some of the mindfulness effects, since cholesterol and lipoprotein transport along with several lipoprotein particles were found in our functional in silico analysis and were the most enriched functions in the IPA analysis. This is in agreement with the fact that mindfulness-related DMRs are highly associated with cardiovascular diseases, since lipid metabolism alterations are well-known risk factors for cardiovascular events. In addition, altered lipid metabolism has also been related to brain disorders, such as Alzheimer's disease (Reitz 2013). Notably, our results highlighted the relevance of TNF and NF- κ B signaling in the epigenetic response to mindfulness practice. Indeed, previous results of biomarkers and gene expression studies support this notion. For instance, TNF was reduced in the saliva of women with depressive symptomatology after mindfulness training (Walsh et al. 2016). Likewise, mindfulness practice reduced pro-inflammatory nuclear factor NF- κ B signaling in blood cells (Black et al. 2013), as we mentioned above. Indeed, both molecules were intrinsically associated since TNF is a potent inducer of the NF- κ B signaling pathway. This is most significant, since dysregulation of NF- κ B signaling pathway mediates the pathogenesis of multiple human diseases and, therefore, has become a major therapeutic target (Panday et al. 2016).

Finally, as a number of transcription factors (TFs) seemed to bind their sequence motifs in a methylation-sensitive manner (Domcke et al. 2015) in the genome, we explored which

TFs may bind within or nearby the mindfulness-related DMRs and, therefore, be affected by changes in DNA methylation. By using the HOMER tool, we observed that mindfulness-related DMRs were enriched in motifs for certain TFs such as Meis3 and Marf (Supplemental Table S2), which are both related to insulin metabolism and survival of pancreatic beta cells. Most of the motifs were for TFs that show a link with neural development or neuroprotection and cardiac development. Among these TFs emerges Nrf2, which plays a key role in the response to oxidative stress and has anti-inflammatory and neuroprotective properties. The strongest enriched motifs correspond to MZF1 and HBP1 TFs, which are involved in cardiogenesis, hematopoiesis, and neuronal differentiation along with cell senescence and tumorigenesis. On the whole, mindfulness-related DMRs seem to localize close to regulatory regions for certain biological and molecular processes consistent with their disease pathological associations.

In conclusion, our results suggest that there is a consistent association of long-term meditation practice with a predominant loss of CpG methylation in distinct genomic regions. Biological processes related to lipid or insulin metabolism may be affected by mindfulness through epigenetic modifications. At the molecular level, our functional analysis suggests a crucial role of TNF and NF- κ B signaling pathway in the response to mindfulness practice. Moreover, methylation changes tend to occur in genomic regions where TFs related to cardiac and neural development, response to oxidative stress and inflammation, tumorigenesis, and immune response are predicted to bind. Our study supports the notion that there may be some epigenetic changes in the interplay between meditation and a specific set of genes that might mediate the effects on particular health conditions, including neurological and psychiatric disorders, cardiovascular diseases, and cancer. The present study begins to shed some light on the mechanisms underlying the effects of long-term mindfulness practice on human health and disease at the molecular level, such as the potential involvement of TNF and NF- κ B signaling pathway. Further studies in other groups of meditators, particularly in short-term meditation interventions, are warranted to test whether there is a dose-response effect of meditation on these methylation changes.

Limitations

The main limitation of the present work was related to the design used, a retrospective case-control study, which makes it difficult to establish clear lines of causality. This problem is not easy to tackle, unless we use panel studies with medium- or long-term longitudinal data. However, the comparison groups that were used showed significant differences in health-related psychological outcomes, favoring the meditation group, which is expected and is probably due to long-term

meditative practice. This does not completely save the previously referred limitation but permits sustaining causality at least from a heuristic or hypothetical point of view. The reduced size and relative homogeneity of the sample, combined with the multiple testing procedures, were also limitations which could lead to find spurious findings, but the used approach analyzed differences in regions in which changes in CpGs went in the same direction, rather than only individual CpGs, reducing the possibility of false positives (Peters et al. 2015). Another limitation may arise from the fact that 450K Illumina arrays do not cover all the CpGs in the genome, in contrast to other technologies such as whole-genome bisulfite sequencing. Therefore, methylation modifications at different genomic loci not included in the array may be missed. Nevertheless, the arrays are designed to cover the 99% of RefSeq genes and 96% of CpG islands so most parts of the cis-regulatory regions are covered by the assay. They also provide base pair-resolution DNA methylation measurements, and what is more important is they have been successfully used to reveal interesting regulatory regions and biological pathways in a consistent manner for the last decade.

Acknowledgments We are very grateful to the subjects that generously donated their samples to our study.

Author Contributions JGC contributed to the study design, obtaining of funding, acquisition of data, analysis and interpretation of data, supervising of the study, and drafting/revising of the manuscript for content. MPG contributed to the acquisition of data, analysis and interpretation of data, and drafting/revising of the manuscript for content. AL contributed to the analysis and interpretation of data, statistical analysis, figure design, and drafting/revising of the manuscript for content. AU contributed to the analysis and interpretation of data, bisulfite experiments, figure design, and drafting/revising of the manuscript for content. MR contributed to bisulfite experimental work, figure design, and drafting/revising of the manuscript for content. XMM contributed to the analysis and interpretation of data, figure design, and drafting/revising of the manuscript for content. LP contributed to the acquisition of data, experimental work, and drafting/revising of the manuscript for content. AP contributed to the analysis and interpretation of data and drafting/revising of the manuscript for content. JMM contributed to the analysis and interpretation of data and drafting/revising of the manuscript for content. MM contributed to the study design, obtaining of funding, acquisition of epigenomic data, analysis and interpretation of data, statistical analysis, supervising of the study, and drafting/revising of the manuscript for content.

Funding Information The project has received funding from the Network for Prevention and Health Promotion in Primary Care (RD12/0005/0006) grant from the Instituto de Salud Carlos III of the Ministry of Economy and Competitiveness (Spain), co-financed with European Union ERDF funds (FEDER “Una manera de hacer Europa”). The funding source did not have any influence on the design of the study, data collection and analysis, or writing of the manuscript.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of Interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethics Approval All procedures performed in this study (number P113/0056) involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Aragon Ethics Regional Committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed Consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Akbarian, S., Beeri, M. S., & Haroutunian, V. (2013). Epigenetic determinants of healthy and diseased brain aging and cognition. *JAMA Neurology*, *70*, 711–718.
- Alda, M., Puebla-Guedea, M., Rodero, B., Demarzo, M., Montero-Marín, J., Roca, M., & Garcia-Campayo, J. (2016). Zen meditation, length of telomeres, and the role of experiential avoidance and compassion. *Mindfulness*, *7*, 651–659.
- Bergman, Y., & Cedar, H. (2013). DNA methylation dynamics in health and disease. *Nature Structural & Molecular Biology*, *20*(3), 274–281.
- Bishop, S. R., Lau, M., Shapiro, S., Carlson, L., Anderson, N. D., Carmody, J., Segal, Z. V., Abbey, S., Speca, M., Velting, D., & Devins, G. (2004). Mindfulness: a proposed operational definition. *Clinical Psychology: Science and Practice*, *11*(3), 230–241.
- Black, D. S., & Slavich, G. M. (2016). Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1373*(1), 13–24.
- Black, D. S., Cole, S. W., Irwin, M. R., Breen, E., Cyr, N. M. S., Nazarian, N., et al. (2013). Yogic meditation reverses NF- κ B and IRF-related transcriptome dynamics in leukocytes of family dementia caregivers in a randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(3), 348–355.
- Bock, C. (2012). Analysing and interpreting DNA methylation data. *Nature reviews. Genetics*, *13*(10), 705–719.
- Bower, J. E., Crosswell, A. D., Stanton, A. L., et al. (2015). Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer*, *121*(8), 1231–1240.
- Buervenich, S., Carmine, A., Arvidsson, M., Xiang, F., Zhang, Z., Sydow, O., et al. (2000). NURR1 mutations in cases of schizophrenia and manic-depressive disorder. *American Journal of Medical Genetics*, *96*(6), 808–813.
- Chen, Y., Lemire, M., Choufani, S., Butcher, D. T., Grafodatskaya, D., Zanke, B. W., et al. (2013). Discovery of cross-reactive probes and polymorphic CpGs in the Illumina Infinium HumanMethylation450 microarray. *Epigenetics*, *8*(2), 203–209.
- Creswell, J. D., Myers, H. F., Cole, S. W., & Irwin, M. R. (2009). Mindfulness meditation training effects on CD4+ T lymphocytes in HIV-1 infected adults: a small randomized controlled trial. *Brain Behavior and Immunity*, *23*(2), 184–188.
- Creswell, J. D., Irwin, M. R., Burklund, L. J., Lieberman, M. D., Arevalo, J. M. G., Ma, J., et al. (2012). Mindfulness-based stress reduction training reduces loneliness and pro-inflammatory gene expression in older adults: a small randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, *26*(7), 1095–1101.
- Dahl, C. J., Lutz, A., & Davidson, R. J. (2015). Reconstructing and deconstructing the self: cognitive mechanisms in meditation practice. *Trends in Cognitive Sciences*, *19*(9), 515–523.
- De Jager, P., Srivastava, G., Lunnon, K., Burgess, J., Schalkwyk, L., Yu, L., et al. (2014). Alzheimer's disease pathology is associated with early alterations in brain DNA methylation at ANK1, BIN1, RHBDF2 and other loci. *Nature Neuroscience*, *17*(9), 1156–1163.
- Do, C., Lang, C. F., Lin, J., Darbary, H., Krupka, I., Gaba, A., et al. (2016). Mechanisms and disease associations of haplotype-dependent allele-specific DNA methylation. *American Journal of Human Genetics*, *98*(5), 934–955.
- Domcke, S., Bardet, A. F., Ginno, P. A., Hartl, D., Burger, L., & Schübeler, D. (2015). Competition between DNA methylation and transcription factors determines binding of NRF1. *Nature*, *528*(7583), 575–579.
- Elsenbruch, S., Langhorst, J., Popkirowa, K., et al. (2005). Effects of mind-body therapy on quality of life and neuroendocrine and cellular immune functions in patients with ulcerative colitis. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *74*(5), 277–287.
- Fayed, N., Lopez del Hoyo, Y., Andres, E., Serrano-Blanco, A., Bellón, J., Aguilar, K., et al. (2013). Brain changes in long-term Zen meditators using proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging: a controlled study. *PLoS One*, *8*(3), e58476.
- Fox, K. C., Nijeboer, S., Dixon, M. L., Floman, J. L., Ellamil, M., Rumak, S. P., et al. (2014). Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *43*, 48–73.
- Fung, H. C., Scholz, S., Matarin, M., Simón-Sánchez, J., Hernandez, D., Britton, A., et al. (2006). Genome-wide genotyping in Parkinson's disease and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data. *The Lancet Neurology*, *5*(11), 911–916.
- Graves, M. C., Benton, M., Lea, R. A., Boyle, M., Tajouri, L., MacArtney-Coxson, D., et al. (2014). Methylation differences at the HLA-DRB1 locus in CD4+ T-cells are associated with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, *20*(8), 1033–1041.
- Grossman, P., Niemann, L., Schmidt, S., & Walach, H. (2004). Mindfulness-based stress reduction and health benefits: a meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, *57*(1), 35–43.
- Hernández, S. E., Suero, J., Barros, A., González-Mora, J. L., & Rubia, K. (2016). Increased grey matter associated with long-term Sahaja yoga meditation: a voxel-based morphometry study. *PLoS One*, *11*(3), e0150757.
- Heyn, H., & Esteller, M. (2012). DNA methylation profiling in the clinic: applications and challenges. *Nature reviews. Genetics*, *13*(10), 679–692.
- Horvath, S., Zhang, Y., Langfelder, P., Kahn, R. S., Boks, M. P., van Eijk, K., et al. (2012). Aging effects on DNA methylation modules in human brain and blood tissue. *Genome Biology*, *13*(10), R97.
- Huang, F., Shang, Y., Luo, Y., Wu, P., Huang, X., Tan, X., et al. (2016). Lower prevalence of Alzheimer's disease among Tibetans: association with religious and genetic factors. *Journal of Alzheimer's Disease*, *50*(3), 659–667.
- Jaffe, A. E., Murakami, P., Lee, H., Leek, J. T., Fallin, M. D., Feinberg, A. P., & Irizarry, R. A. (2012). Bump hunting to identify differentially methylated regions in epigenetic epidemiology studies. *International Journal of Epidemiology*, *41*(1), 200–209.
- Jankovic, J., Chen, S., & Le, W. D. (2005). The role of Nurr1 in the development of dopaminergic neurons and Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, *77*(1–2), 128–138.
- Jo, B. S., Koh, I. U., Bae, J. B., Yu, H. Y., Jeon, E. S., Lee, H. Y., et al. (2016). Methylome analysis reveals alterations in DNA methylation in the regulatory regions of left ventricle development genes in human dilated cardiomyopathy. *Genomics*, *108*(2), 84–92.
- Kaliman, P., Álvarez-López, M. J., Cosin-Tomás, M., Rosenkranz, M. A., Lutz, A., & Davidson, R. J. (2014). Rapid changes in histone deacetylases and inflammatory gene expression in expert meditators. *Psychoneuroendocrinology*, *40*, 96–107.
- Kang, D. H., Jo, H. J., Jung, W. H., Kim, S. H., Jung, Y. H., Choi, C. H., et al. (2013). The effect of meditation on brain structure: cortical thickness mapping and diffusion tensor imaging. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *8*(1), 27–33.
- Keng, S. L., Smoski, M. J., & Robins, C. J. (2011). Effects of mindfulness on psychological health: a review of empirical studies. *Clinical Psychology Review*, *31*(6), 1041–1056.

- Kumaki, Y., Oda, M., & Okano, M. (2008). QUMA: quantification tool for methylation analysis. *Nucleic Acids Research*, 36(Web Server issue), W170–W175.
- Li, L. C., & Dahiya, R. (2002). MethPrimer: designing primers for methylation PCRs. *Bioinformatics*, 18(11), 1427–1431.
- Lippelt, D. P., Hommel, B., & Colzato, L. S. (2014). Focused attention, open monitoring and loving kindness meditation: Effects on attention, conflict monitoring, and creativity—a review. *Frontiers in Psychology*, 5, 1083.
- Liu, H., Fu, Y., Ren, J., Yu, S., Liu, H., Jiang, P., et al. (2015). Association between NR4A2 genetic variation and schizophrenia: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Neuroscience Letters*, 598, 85–90.
- Luders, E., Thompson, P. M., Kurth, F., Hong, J. Y., Phillips, O. R., Wang, Y., et al. (2013). Global and regional alterations of hippocampal anatomy in long-term meditation practitioners. *Human Brain Mapping*, 34(12), 3369–3375.
- Masliah, E., Dumaop, W., Galasko, D., & Desplats, P. (2013). Distinctive patterns of DNA methylation associated with Parkinson disease: identification of concordant epigenetic changes in brain and peripheral blood leukocytes. *Epigenetics*, 8(10), 1030–1038.
- Melé, M., Ferreira, P. G., Reverter, F., DeLuca, D. S., Monlong, J., Sammeth, M., et al. (2015). The human transcriptome across tissues and individuals. *Science*, 348(6235), 660–665.
- Miller, S. A., Dykes, D. D., & Polesky, H. F. (1988). A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research*, 16(3), 1215.
- Panday, A., Inda, M. E., Bagam, P., Sahoo, M. K., Osorio, D., & Batra, S. (2016). Transcription factor NF- κ B: an update on intervention strategies. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 64(6), 463–483.
- Peters, T. J., Buckley, M. J., Statham, A. L., Pidsley, R., Samarasinghe, K., Lord, R. V., Clark, S. J., & Molloy, P. L. (2015). De novo identification of differentially methylated regions in the human genome. *Epigenetics & Chromatin*, 8, 6.
- Pickut, B. A., Van Hecke, W., Kerckhofs, E., Mariën, P., Vanneste, S., Cras, P., & Parizel, P. M. (2013). Mindfulness based intervention in Parkinson's disease leads to structural brain changes on MRI: a randomized controlled longitudinal trial. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(12), 2419–2425.
- Pidsley, R., Y Wong, C. C., Volta, M., Lunnon, K., Mill, J., & Schalkwyk, L. C. (2013). A data-driven approach to preprocessing Illumina 450K methylation array data. *BMC Genomics*, 14, 293.
- Price, E. M., Cotton, A. M., Lam, L. L., Farré, P., Emberly, E., Brown, C. J., et al. (2013). Additional annotation enhances potential for biologically-relevant analysis of the Illumina Infinium HumanMethylation450 BeadChip array. *Epigenetics & Chromatin*, 6, 4.
- Ravnik-Glavač, M., Hrašovec, S., Bon, J., Dreu, J., & Glavač, D. (2012). Genome-wide expression changes in a higher state of consciousness. *Consciousness and Cognition*, 21(3), 1322–1344.
- Reitz, C. (2013). Dyslipidemia and the risk of Alzheimer's disease. *Current Atherosclerosis Reports*, 15(3), 307.
- Rhead, B., Holingue, C., Cole, M., Shao, X., Quach, H. L., Quach, D., et al. (2017). Rheumatoid arthritis naive T cells share hypermethylation sites with synoviocytes. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 69(3), 550–559.
- Rosenkranz, M. A., Davidson, R. J., Maccoon, D. G., Sheridan, J. F., Kalin, N. H., & Lutz, A. (2013). A comparison of mindfulness-based stress reduction and an active control in modulation of neurogenic inflammation. *Brain, Behavior and Immunity*, 27(1), 174–184.
- Saatcioglu, F. (2013). Regulation of gene expression by yoga, meditation and related practices: a review of recent studies. *Asian Journal of Psychiatry*, 6(1), 74–77.
- Saini, A., Mahajan, S., & Gupta, P. (2016). Nuclear receptor expression atlas in BMDCs: Nr4a2 restricts immunogenicity of BMDCs and impedes EAE. *European Journal of Immunology*, 46(8), 1842–1853.
- Sandoval, J., Heyn, H., Moran, S., Serra-Musach, J., Pujana, M. A., Bibikova, M., & Esteller, M. (2011). Validation of a DNA methylation microarray for 450,000 CpG sites in the human genome. *Epigenetics*, 6(6), 692–702.
- Segal, Z. V., Williams, J. M. G., & Teasdale, J. D. (2002). *Mindfulness-based cognitive therapy for depression: a new approach to preventing relapse*. New York: Guilford.
- Shapiro, S. L., & Schwartz, G. E. (2000). Intentional systemic mindfulness: an integrative model for self-regulation and health. *Advances in Mind-Body Medicine*, 16(2), 128–134.
- Sleiman, P. M. A., Healy, D. G., Muqit, M. M. K., Yang, Y. X., Van Der Brug, M., Holton, J. L., et al. (2009). Characterisation of a novel NR4A2 mutation in Parkinson's disease brain. *Neuroscience Letters*, 457(2), 75–79.
- Subramanian, A., Tamayo, P., Mootha, V. K., Mukherjee, S., Ebert, B. L., Gillette, M. A., et al. (2005). Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(43), 15545–15550.
- Suzuki, M. M., & Bird, A. (2008). DNA methylation landscapes: provocative insights from epigenomics. *Nature Reviews Genetics*, 9(6), 465–476.
- Tang, Y. Y., Hölzel, B. K., & Posner, M. I. (2015). The neuroscience of mindfulness meditation. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(4), 213–225.
- Urduingio, R. G., Bayón, G. F., Dmitrijeva, M., Toráño, E. G., Bravo, C., Fraga, M. F., et al. (2015). Aberrant DNA methylation patterns of spermatozoa in men with unexplained infertility. *Human Reproduction*, 30(5), 1014–1028.
- Walsh, E., Eisenlohr-Moul, T., & Baer, R. (2016). Brief mindfulness training reduces salivary IL-6 and TNF- α in young women with depressive symptomatology. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 84(10), 887–897.
- Won, H. Y., & Hwang, E. S. (2016). Transcriptional modulation of regulatory T cell development by novel regulators NR4As. *Archives of Pharmacal Research*, 39(11), 1530–1536.
- Yan, L., Ma, C., Wang, D., Hu, Q., Qin, M., Conroy, J. M., et al. (2012). OSAT: a tool for sample-to-batch allocations in genomics experiments. *BMC Genomics*, 13, 689.