

FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
UNIVERSIDAD NACIONAL DE MAR DEL PLATA

*“Incidencia de los factores psico-sociales en el inicio y  
curso del cáncer”*

INFORME FINAL DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
CORRESPONDIENTE AL REQUISITO CURRICULAR  
CONFORME O.C.S (143/89)

Apellido y Nombre del alumno: Giraldo María Valeria

Matrícula y Año: 4442/98

DNI: 27019534

Supervisor: Lic. Llull Darío

Cátedra de radicación: Biología Humana

Seminario de Orientación: “Abordaje psicológico de pacientes con  
enfermedades físicas”



Mar de Plata; Julio del 2005.

TPG 6	
	AUMENTADO
	938.

“Este Informe Final corresponde al requisito curricular de Investigación y como tal es propiedad exclusiva de la alumna María Valeria Giraldo de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional de Mar del Plata y no puede ser publicado en un todo o en sus partes o resumirse, sin el previo consentimiento escrito de la autora”.

“ El que suscribe manifiesta que el presente Informe Final ha sido elaborado por la alumna María Valeria Giraldo matrícula N° 4442/98, conforme los objetivos y el plan de trabajo oportunamente pautado, aprobando en consecuencia la totalidad de sus contenidos, a los 28 días del mes de Julio del año 2005”.



Darío Martín Llull  
LIC. EN PSICOLOGIA  
M.P. 45.993

Mar del Plata, 27/07/05.-

En la presente expreso mi evaluación del trabajo de investigación de la alumna Valeria Giraldo titulado "Incidencia de los factores psico-sociales en el inicio y curso del cáncer".

Se evidencia en la alumna un interés por la temática, manifestado en la continuidad de su preocupación en la psico-oncología a lo largo de los dos últimos años; como alumna del seminario de orientación y en su propuesta del presente proyecto de investigación.

Todo el proceso de trabajo, desde el diseño de la propuesta y la efectivización de la misma, ha implicado una instancia de aprendizaje significativa para la alumna en cuanto a: la rigurosidad del trabajo científico, la profundidad en la búsqueda de publicaciones psicológicas, el modo de procesar la información y la autenticidad en dejar en claro lo que es producción propia y lo que pertenece a otros autores. Todos estos aspectos fueron lográndose a partir de las orientaciones a través del tiempo de trabajo.

Valeria ha mostrado avances en la actitud científica al abordar el tema y le ha permitido incorporar criterios para el trabajo que previamente no disponía, mostrando disponibilidad a desarrollar las tareas propuestas para solucionar los inconvenientes que se le fueron presentando en la tarea. Esto condujo a que los tiempos previstos iniciales se extendieran más allá de lo previsto. El informe final es el fruto de ese recorrido y tiene mi aprobación satisfactoria. Dejo a consideración de los profesionales correspondientes, la evaluación del mismo.



Lic. Darío M. Llull

Darío Martín Llull  
LIC. EN PSICOLOGIA  
M.P. 45.993

“Atento al cumplimiento de los requisitos prescritos en las normas vigentes, en el día de la fecha se procede a dar aprobación al Trabajo de Investigación presentado por la alumna María Valeria Giraldo matrícula N° 4442/98”.

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE MAR DEL PLATA**  
**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**  
**INVESTIGACIÓN DE PREGRADO. PLAN DE TRABAJO**  
**REQUISITO CURRICULAR DEL PLAN DE ESTUDIOS 1989 (O.C.S.143/89)**

**Apellido y Nombre del alumno:** Giraldo María Valeria.

**Matrícula y Año:** 4442/98.

**Cátedra de radicación:** Biología Humana.

Seminario de Orientación: "Abordaje psicológico de pacientes con enfermedades físicas".

**Supervisor:** Lic. Darío Llull.

**Título del proyecto:** "Incidencia de los factores psico-sociales en el inicio y curso del cáncer"

### **Descripción Resumida**

El siguiente trabajo de investigación abordará el "Modelo Bio-Psico-Social", comprendiendo sus orígenes, desarrollos y aportes al proceso de salud-enfermedad. Se analizará dicho modelo, articulando diferentes autores y disciplinas que dan cuenta del mismo.

Se profundizará sobre la multicausalidad e interrelación de los factores biológicos y psicosociales en la salud-enfermedad; investigando particularmente la incidencia de los factores psico-sociales en el inicio y curso del cáncer. Se realizará una búsqueda bibliográfica; consultando en bases de datos y bibliotecas disponibles. Se analizará la información obtenida, traduciendo la que corresponda y se presentará un panorama actual del estado del conocimiento en la temática.

### **Palabras clave**

Modelo Bio-Psico-Social, factores psico-sociales, cáncer, psico-oncología

## Motivo

El surgimiento de esta investigación se debe a interrogantes personales sobre la temática, que inquietan su lectura y comprensión: ¿por qué algunas personas enferman de cáncer?, ¿qué se entiende por cáncer?, ¿qué factores influyen en su surgimiento?, ¿es posible que factores psico-sociales (personalidad- estrés- emociones- sucesos vitales- factores de riesgo- etc) incidan en su aparición?, ¿cómo y porqué? Estos son algunos de los cuestionamientos que motivan la investigación aquí propuesta.

Considero que este trabajo de investigación permitirá responder a mencionados interrogantes; como así también ahondar sobre determinados conceptos, relaciones; permitiendo su entendimiento y reflexión; para lograr finalmente articular la información, realizando aportes personales críticos y creativos a la temática propuesta.

## Antecedentes

Diversos investigadores sugieren que la variabilidad de respuesta que presentan las personas expuestas a carcinógenos similares evidencia la importancia moduladora de las variables psicológicas en la aparición y desarrollo del cáncer (Bayés, 1985). Esta idea es tan antigua como la Historia de la Medicina (Rosch PJ. 1986): Galeno en su Tratado "De Tumoribus" (150 años a.d.C.) señaló que las mujeres melancólicas eran más susceptibles al cáncer; la Medicina rusa de los siglos XVII y XVIII consideró la pena prolongada como causa remota del cáncer; Snow en 1893 concluyó que "la pérdida de un pariente cercano era un factor importante en el desarrollo del cáncer de mama y útero"; entre otros autores. En el siglo XX, a pesar de atender preferentemente a los factores externos y genéticos, los estudios sobre Psicooncología se han multiplicado. El modelo Bio-Psico-Social y el enfoque Psicosomático integran y compatibilizan ambas perspectivas.

Biondi (1987), recogido por Nesci y cols. (1993), propone un modelo de riesgo trifactorial para el cáncer: A-riesgo celular B-riesgo ambiental C-riesgo por estrés. El riesgo sería mínimo con A, medio con A+B, y máximo con A+B+C.

Bayés (1987) relaciona los factores psicológicos con el nivel biológico a través de un modelo con tres vías fundamentales: cognitivas y emocionales, capaces de modular las respuestas neurológicas, endócrinas e inmunes, las cuales se hallan, a su vez, en permanente relación recíproca; conductuales, que traducen estilos de vida capaces de afectar al organismo de forma directa; influencias del medio ambiente físico y social.

El cáncer se ha asociado a una personalidad precancerosa caracterizada por inhibición emocional, negación, represión, vulnerabilidad a la pérdida afectiva, tendencia a la

depresión, perfeccionismo, laboriosidad, estoicismo, agresividad dirigida hacia sí mismo, etc. Se ha postulado una Personalidad Tipo C (Termoshock, 1986) como la constelación o constructo de estas dimensiones cognoscitivas, emocionales y conductuales

Los acontecimientos de la vida como la muerte o separación de seres queridos, la pérdida del trabajo o jubilación, el envejecimiento, etc. se han relacionado con mayor riesgo de cáncer en personas con estilos insuficientes para entenderse con ellos. Así, el psicoanalista Le Shan (1959) observó hace muchos años que los cancerosos tienen más dificultad para expresar sentimientos hostiles y sufren pérdidas de seres queridos con anterioridad al diagnóstico de cáncer, y que esto era importante en personas propensas a sentimientos de desesperanza, baja autoestima e introspección. Risquez (1978) sostiene que todo canceroso tiene en su biografía la pérdida brusca de un ser querido. Posteriormente, investigadores como Conti, Grasi, Geyer y otros (Nesci DA, Poliseno TA, Aversa S. y cols. 1983), también han observado pérdidas afectivas anteriores a la aparición de los síntomas del cáncer. Estas pérdidas se entienden en el sentido de privación de objeto y no tienen que ser siempre reales, pueden ser fantaseadas, temidas, esperadas o simbólicas.

Cox (1986) señala dos modos de relacionar estrés y cáncer. El estrés puede iniciar el cáncer (papel etiológico) induciendo cambios celulares y hormonales favorecedores de la transformación maligna. Este mecanismo se ha llamado "Carcinogénesis Psicobiológica".

El estrés puede colaborar en el progreso de la transformación maligna a través de la supresión de la vigilancia inmunológica (papel en el desarrollo del cáncer). Estos efectos pueden estar mediados por los glucocorticoides, la hormona del crecimiento y las catecolaminas. Este mecanismo se ha denominado "Inmunosupresión Psicobiológica".

Eysenck (1983) postuló el "efecto de inoculación", según el cual el estrés agudo aumenta la incidencia de tumores y el crónico tiene los efectos contrarios.

Las investigaciones retrospectivas y prospectivas analizan variables como personalidad previa, depresión, neuroticismo, psicoticismo, acontecimientos vitales estresantes, entre otras. La idea de una personalidad previa en el canceroso ha sido estudiada con los métodos más diversos y en localizaciones de cáncer diferentes, llegando a resultados no siempre concordantes. Estas convergencias y divergencias se profundizarán en el presente trabajo.

### **Objetivos generales**

- Profundizar sobre la concepción bio-psico-social del proceso salud- enfermedad.

- Abordar la multicausalidad e interrelación de los factores biológicos y psicosociales en el proceso de salud-enfermedad.

### Objetivos particulares

- Conocer el estado del arte de la incidencia de los factores psico-sociales en el inicio y curso del cáncer.

### Métodos y técnicas

El presente trabajo es de carácter bibliográfico. Se realizará una búsqueda bibliográfica (publicaciones en revistas y libros), para lo cual se consultarán bases de datos disponibles en la Facultad de Psicología y otras bibliotecas (ej. Biblioteca del Centro Médico) Se explorará en internet.

Se analizará la información obtenida, permitiendo su articulación. Se traducirá la que corresponda y se presentará un panorama actual reflejando el estado del arte de la temática en cuestión.

### Cronograma de actividades

Meses Actividades	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Búsqueda y recolección de información	•	•	•		
Traducción de textos	•	•	•		
Lectura y análisis de la literatura	•	•	•		
Organización y articulación del material bibliográfico		•	•	•	
Elaboración de conclusiones y síntesis			•	•	•
Redacción del informe final					•

## Bibliografía básica de referencia

Bayés R. (1985). Psicología Oncológica. Prevención y terapéuticas del cáncer. Ed. Martínez Roca. Barcelona.

Bayés R. (1985). La prevención del cáncer. Jano. 783, 45-55.

Bellock.A y Barreto, M.P. (1987). "Psicología clínica: Trastornos bio-psico-sociales" Promolibro. Valencia.

Borysenko JZ. (1982). Behavioral-physiological factors in the development and management of cancer. Gen. Hosp. Psychiatr. 4, 69-74.

Cox T. (1986). Estrés: un planteamiento psicofisiológico del cáncer. En: Estrés y Cáncer. Cooper CL. 181-206. Eds. Díaz de Santos. Madrid.

Engel, G (1980) The clinical application of the biopsychosocial model Am. J. Psychiatr.137, 535-544.

Eysenck HJ.(1983). Stress, disease and personality: the "inoculation" effect. In: Stress Research. Cooper CL.121-146 Ed. John Wiley & Sons. New York.

Guir J. (1983). Psicósomática y Cáncer. Ed. Paradiso, Barcelona

Le Shan L. (1959). Psychological states as factors in the development of malignant disease: a critical review. J. Nat. Cancer Inst. 22, 1-18.

Nesci DA, Poliseno TA, Aversa S. y cols. (1983). La consulta psiquiátrica en el campo oncológico: reflexiones metodológicas. En: XVII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Ed. ELA-ARAN. Madrid. 423-430

Risquez F. (1987). El enfermo canceroso. El impacto psicológico del cáncer. Ed. Galerna. Buenos Aires.

Rosch PJ. (1986). Cáncer y estrés. En: Estrés y Cáncer. 3-23 Cooper CL. Eds. Díaz de Santos. Madrid.

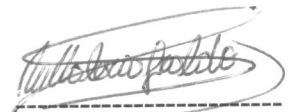
Sandín, B.; Santed, M. A.; Chorot, P. y Jimenez, M. P. (1995). Transtornos psicósomáticos En: Belloch, A.; Sandín, B. y Ramos, F. Manual de psicopatología Volumen 2, Ed. McGraw-Hill, p. 401-469, Madrid.

Termoshock L. and Heller BW.(1986). Sobre la comparación de manzanas, naranjas y ensalada de fruta: una vista de conjunto, metodológica, de los estudios de resultados médicos en Oncología Psicosocial. En: Estrés y Cáncer.281-319 Cooper, C.L. Eds. Díaz de Santos. Madrid.



Darío Martín Llull  
LIC. EN PSICOLOGIA  
M.P. 45.953

Firma del Supervisor



Firma del alumno

PI/Área de investigación

Resultado de la evaluación (aprobado/rehacer) *Aprobado -*

Fecha: *23/11/04*

*Liliana Bakker*  
Lic. Liliana Bakker

*Dr. Justo Zanier*  
*Médico*

Mar del Plata, 5 de Noviembre de 2004.

Sra. Decana de la Facultad de Psicología  
UNMdP

Lic. Alicia Zanghellini

S \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ D

De mi mayor consideración:

Por la presente me dirijo a Ud. con el objeto de avalar al Lic. Dario Lull, quien se ha desempeñado con idoneidad y responsabilidad como becario a mi cargo, en la tarea de supervisión de investigaciones de pre-grado de alumnos de la carrera, en particular frente al proyecto de la alumna María Valeria Giraldo.

La saluda muy atentamente



Dr. Justo Zanier  
Profesor Titular

Universidad Nacional de Mar del Plata  
Facultad de Psicología

ENTRADA	SALIDA
5/11/04	1/1/04

8817

**Consultorio:** AV. COLON 3853 - TEL/FAX: 54-223 475-0683 - 7600 Mar del Plata

E-mail: rpzanier@cybertech.com.ar

**Particular:** Olavarría 3394 - Tel. 54-223-451-0254 - 7600 Mar del Plata

## Índice General

<u>Contenidos</u>	<u>Páginas</u>
<b>Capítulo I. Aportes y concepciones del Modelo Bio-Psico-Social</b> .....	1
Hacia un enfoque integral del hombre .....	2
El cáncer: Una enfermedad Bio-Psico-Social.....	5
<b>Capítulo II. El Cáncer</b> .....	10
Reseña histórica .....	11
Conceptualización de la enfermedad.....	13
División celular normal.....	15
Origen de la enfermedad.....	19
Tipos de cáncer.....	23
Cáncer y herencia.....	27
<b>Capítulo III. Estadísticas</b> .....	33
Datos epidemiológicos.....	34
Tasas mundiales de incidencia y mortalidad por tipo de cáncer.....	35
Estadísticas de mortalidad por cáncer en la Argentina.....	37
Datos comparativos con Latinoamérica y el resto del mundo.....	38
<b>Capítulo IV. Etiología</b> .....	43
Factores endógenos.....	44
Factores químicos.....	45
Factores Físicos.....	46
Factores biológicos.....	48
Factores relacionados con el estilo de vida.....	49
Factores hormonales.....	52
Factores inmunológicos.....	53
Factores sexuales y reproductivos.....	53
Factores psicosociales.....	54
<b>Capítulo V. Psiconeuroinmunología y cáncer</b> .....	57
Evidencias que indican que diferentes mecanismos inmunitarios pueden influir en el desarrollo y/o progresión del cáncer.....	58
Evidencias que indican que los factores psicosociales pueden influir en el desarrollo y/o progresión del cáncer por modificaciones en la respuesta inmunitaria.....	63

<b>Capítulo VI. Desarrollo de las investigaciones sobre la incidencia de factores psicosociales en el inicio y curso del cáncer.....</b>	<b>64</b>
Variables psicológicas que se encuentran asociadas tanto a la aparición como al desarrollo el cáncer.....	65
Las primeras referencias que vincularon los factores psicológicos con el cáncer..	66
Conducta y cáncer.....	68
Estrés y cáncer.....	70
Personalidad y cáncer.....	77
Emociones y cáncer.....	85
Depresión y cáncer.....	87
Terapia psicológica y evolución de la enfermedad.....	89
<b>Reflexiones finales.....</b>	<b>94</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>97</b>

# **CAPÍTULO I**

## **Aportes y concepciones del Modelo Bio-Psico-Social**

## Hacia un enfoque integral del hombre

Desde distintas corrientes y disciplinas se habla del enfoque bio-psico-social en tanto las llamadas ciencias del hombre buscan en determinado momento histórico reconocerlo como unidad, es decir una totalidad en si misma. Esta época está signada por la producción de una mirada que se compone con el concurso de diversas disciplinas científicas que toman al hombre por objeto. Es así que en este período el hombre, en tanto objeto de estudio científico, es asumido en su "totalidad" y como resultado de este proceso de síntesis se produce una "mentalidad interdisciplinaria" que intenta dar cuenta de los procesos humanos mediante la articulación de los diversos saberes y cuya pretensión es alcanzar un enfoque "holístico". Es la noción de "hombre en situación" la que permitirá echar a andar dicho proyecto. La mencionada noción fue popularizada por el filósofo francés Jean Paul Sartre y amplificada en el Río de la Plata por Enrique Pichón Riviére y José Bleger. Es notorio, como ha planteado De Brasi, que si fue necesario plantearse una articulación, ello se debió a que cada dominio científico fue constituido mediante la operación que aisló su objeto de estudio (De Brasi, 1990) Se realizó, de este modo, un corte que desvinculó al objeto de otros dominios disciplinarios con el objetivo de aprenderlo. Cada corte corresponde a una disciplina específica, que conecta al objeto así construido con un discurso teórico que le es propio y este último viene a organizarse como una jerga con pretensión de lenguaje. Las articulaciones mencionadas quedan claramente señaladas por el guión que une lo bio-psico-social y que denota la intención de integrar saberes, a la vez que es signo de una "toma de consciencia" de lo que el hombre no es. El hombre no es solamente un ser biológico, ni un ser psíquico, ni un ser social, ni bastan los abordajes parciales para comprenderlo en su complejidad.

El **hombre** debe ser comprendido y abordado como un **ser bio-psico-social**. Su componente **bio** se refiere a que es un organismo vivo que pertenece a la naturaleza. Su componente **psico** se refiere a que además de ser un organismo vivo tiene mente, lo que le permite estar consciente de su existencia.

El hombre además es un ente **social** porque recibe influencias favorables y desfavorables como resultado de la interacción con la sociedad (constituida por semejantes a él) que lo rodea y con el medio ambiente físico, en el cual lleva a cabo su vida. Por lo tanto, se establecen interrelaciones complejas de los seres humanos con los seres humanos y con su entorno, dando como resultado que el hombre es un elemento más de la comunidad social y de un ecosistema. Esta concepción del hombre permite enmarcar a la salud como la correcta aptitud para dar respuestas armónicas que sean acordes y ajustadas a los estímulos del ambiente (físico y la comunidad) y que garanticen una vida activa, creadora y una progenie viable, lo que conlleve al hombre a manifestarse en el óptimo de su capacidad.

Los profesionales que trabajan con una perspectiva psicosocial contemplan al individuo como persona que piensa, siente y actúa.

Lo psicosocial es pensar y creer que las enfermedades y los problemas son individuales pero también grupales, es pensar que el grupo puede enfermar a las personas y que también las puede mejorar.

El **enfoque biopsicosocial** ayuda a situar los problemas de salud en su complejidad y multicausalidad (Irizabal, 1997).

Se parte de la consideración de que la **salud** y la **enfermedad** son procesos en los que se interrelacionan factores biológicos, sociales, culturales, económicos, familiares, personales y del propio sistema sanitario.

En el presente trabajo, se propone hacer un abordaje de la enfermedad cancerosa desde el modelo bio-psico-social, comprendiendo así la

interrelación de los factores biológicos, psicológicos y sociales, y la incidencia de los mismos en el inicio y curso del cáncer.

## **El cáncer**

### **Una enfermedad Bio-Psico-Social**

Las relaciones entre Psicología y cáncer son antiguas. De forma frecuente se cita a Galeno como antecedente remoto de las mismas. Pero éstas cobran un nuevo auge en la actualidad debido, fundamentalmente, a que los nuevos tratamientos médicos para la resolución de los problemas oncológicos han supuesto la aparición de una serie de efectos secundarios, relacionados más con los aspectos psicológicos del enfermo que con la entidad biológica de la que está siendo tratado. Así, por ejemplo, la aparición de náuseas y vómitos anticipatorios, producidos por mero condicionamiento clásico, hizo necesario que los psicólogos, principalmente los que tenían una orientación conductual, se preocupasen del tratamiento de este tipo de enfermos. (Solomon, 2001)

Por otro lado, el hecho de que los enfermos ante el conocimiento del diagnóstico de cáncer reaccionasen con ansiedad y depresión, también motivó la necesidad del psicólogo en los servicios de Oncología. Por tanto, las primeras aportaciones de la Psicología al campo de la Oncología se producen ante la necesidad que tienen los propios médicos de que se le facilite tratamiento psicológico al enfermo oncológico.

Junto a ello, la Psicología ha ido modificando sus planteamientos a medida que ha ido evolucionando como ciencia, y esta evolución ha repercutido, claramente en el campo de la Psico-oncología. Así, mientras que en la década de los 50 sus aportaciones estaban presididas por el Psicoanálisis y, por tanto, por la Medicina Psicosomática, lo que se buscaba era el simbolismo escondido en la localización de la enfermedad. De este modo se consideraba, por ejemplo, que el cáncer de útero era consecuencia de una

maternidad frustrada o el de mama un rechazo a la propia feminidad (Chiozza, 1976). Al mismo tiempo, figuras como Reich afirmaban la "falta de vitalidad" de los enfermos con cáncer, personas que han perdido la esperanza y la vitalidad, en definitiva individuos abocados a la muerte al haber "traicionado" su cuerpo a las emociones y sentimientos. Junto a ello, el hecho de que el cáncer se considerase una enfermedad mortal y no curable, llevó a que los psicólogos se centrasen en la ansiedad ante la muerte y buscasen métodos que ayudasen a los enfermos a superar este trance.

En la década de los 60 continúa el interés por la muerte. El enfermo terminal se convierte en protagonista y los principales esfuerzos de la investigación psicológica se centran en conseguir entender el proceso por el que pasa el enfermo al saber que va a morir, o bien a intentar ayudarlo a tener una "buena muerte". Junto a ello, aparecen los primeros estudios en animales, sobre vulnerabilidad y supervivencia al cáncer tras manipulación ambiental, lo que va a poner de manifiesto la importancia del estrés y de los estilos de vida en la aparición de dicha enfermedad. El tema de la información al enfermo acompaña, inevitablemente, al hecho de su muerte. ¿Tiene derecho, una persona, a saber que va a morir?, ¿qué reacciones provoca en el enfermo de cáncer el conocer su diagnóstico? Los médicos, hasta ahora, seguían el denominado principio de beneficencia, según el cual se debe evitar hacer daño al enfermo, y convencidos, más por experiencia personal que por conocimiento científico, de que saber el diagnóstico de cáncer podía tener consecuencias graves para la evolución del enfermo, su actividad estaba presidida por la "no información" a la persona que tenía un diagnóstico de cáncer (Barcia y Rodado, 2001) Aparecen así las primeras encuestas, realizadas a médicos en general y a oncólogos en particular, acerca de si se debe proporcionar o no información al enfermo.

La década de los 70 fue rica en aportaciones psicológicas. No es ajeno a ello los cambios habidos en la concepción médica del cáncer, la enfermedad

pasa de ser considerada loco-regional a ser vista como patología sistemática crónica. Debido a ello la quimioterapia sustituye, cada vez más, a la antigua radioterapia -no quiere esto decir que este tipo de tratamiento no se utilice en la actualidad- y aparecen los efectos secundarios, citados anteriormente. La hegemonía lograda por el Conductismo hace que la medicina Comportamental entre en acción y aparezcan las primeras terapias Psicológicas para el tratamiento de los enfermos oncológicos (Lexander, Furst, Rotstein, Hursti, Fredrikson, 1997), la relajación, la desensibilización sistemática e incluso la hipnoterapia van a aplicarse, con cierto éxito, para el tratamiento de las náuseas y vómitos anticipatorios. Junto a ello, comienzan a aparecer estudios, tanto a nivel experimental, como a nivel clínico, acerca de la influencia que tiene el estrés sobre la aparición y desarrollo de las neoplasias al actuar directamente sobre el sistema inmunitario (Spiegel, 1998). Se analiza, también, la respuesta psicoendocrina ante las situaciones de cirugía y duelo, y comienza a estudiarse qué tipo de variables psicosociales y conductuales pueden influir en la iniciación, progresión, recurrencia y supervivencia al cáncer.

El enfermo con cáncer empieza a ser un paciente potencialmente curable. Para ello debe someterse a unos tratamientos que conllevan unos efectos secundarios desagradables, por lo que es necesaria la colaboración y adherencia del enfermo al tratamiento. Para ello debe tener información acerca de su enfermedad, su pronóstico y su tratamiento. No es raro que aparezca así en 1.977 en E.E.U.U. la "Ley de los Derechos de los enfermos", donde el consentimiento informado para ser sometido a cualquier tipo de tratamiento médico se convierte en requisito obligado. Pero la información tiene efectos positivos y negativos, además de que no afecta a todo el mundo por igual, por lo que el análisis de las repercusiones de ésta sobre los enfermos así como sobre las características de los enfermos que quieren tener información se convierte en un campo de estudio obligatorio en todos los países.

A pesar de las distintas áreas de investigación en el campo de la Psico-Oncología, los psicólogos no tenían un marco de trabajo sólido en el que interpretar los distintos resultados que estaban obteniendo. El psicoanálisis no sólo había sido criticado desde un punto de vista científico, sino que además había demostrado su incapacidad para proporcionar tratamientos eficaces que aliviasen el malestar del enfermo oncológico. Por su parte, el conductismo, si bien había servido en un primer momento para mejorar los problemas psíquicos que se derivaban de los efectos secundarios de los tratamientos, carecía de poder explicativo suficiente para enfrentarse a las relaciones que podían existir entre aspectos psicológicos y enfermedad oncológica. Por otro lado, la psicología había adoptado como paradigma el procesamiento humano de la información y la Medicina se enfrentaba al reto planteado por Engel en 1977 de la necesidad de un nuevo modelo médico que se enfrentase al enfermo y a la enfermedad como un hecho Bio-Psico-Social. No es raro, pues, con estos antecedentes, que la década de los 80 se caracterice por la aparición de los principales modelos interpretativos del papel que juegan las variables psicológicas en la iniciación, progresión y recurrencia del cáncer. (Solomon, 2001)

Los modelos de Greer, Levy, Temoshock y Eysenck ponen de manifiesto cómo se interrelacionan algunas variables psicológicas -neuroticismo, extroversión, apoyo social, estrategias de afrontamiento- con el sistema neuroendocrino e inmunológico para favorecer o retardar la evolución de la enfermedad cancerosa una vez esta ya iniciada. Comienza a hablarse de un Patrón de Conducta Tipo C (Sandín, Santed, Chorot y Jiménez, 1995) que podría señalar la personalidad proclive al cáncer y comienza a distinguirse, en los trabajos de investigación acerca de cómo los aspectos psicológicos pueden influir sobre el enfermo. Se considera así que los problemas psicológicos -fundamentalmente la depresión y distintos acontecimientos vitales estresantes-, pueden ser una condición antecedente o un consecuente del diagnóstico de cáncer, y se intenta analizar el papel mediador o modulador que pueden tener distintas variables psicológicas -

personalidad, estrategias de afrontamiento, apoyo social y un largo etcétera- sobre la iniciación, progresión y recurrencia de la enfermedad oncológica.

A partir de los distintos modelos y, principalmente, de los trabajos de investigación realizados para su contrastación empírica aparece, en la década de los 90, una nueva área de investigación: la psiconeuroinmunología (Solomon, 1968, 1993; Ader y Cohen, 1982). El descubrimiento de que el sistema inmune puede ser modificado por condicionamiento, el hecho de que se haya comprobado empíricamente que tanto la "Depresión" como la "Evitación Cognitiva" disminuyen la actividad de las células Natural Killer (NK) (Spiegel 1998), la comprobación de que las personas con un apoyo social de calidad tengan una mayor actividad de las NK (Broadhead y Kaplan, 1991) y una serie de hechos similares, llevan a pensar en el tipo de conexiones que se establecen entre factores psicológicos, biológicos y sociales para considerar al cáncer una enfermedad auténticamente BIO-PSICO-SOCIAL.

## **CAPÍTULO II**

### **El Cáncer**

## Reseña histórica

EL cáncer parece ser una enfermedad tan antigua como lo es la vida en nuestro planeta. Son testimonio de ello los tumores encontrados en los huesos de fósiles de dinosaurios o en las momias humanas descubiertas en Egipto y Perú. Su estudio y tratamiento ha sido objeto de gran interés desde épocas remotas en distintas culturas, lo cual ha quedado asentado en documentos en los que se describe el avance del conocimiento, y que permiten ver el talento y capacidad de observación y deducción de nuestros antepasados. Documentos que datan de 2000 a 1500 años a.c., como el “Ramayana” de la India o el papiro egipcio Ebers, por ejemplo, hacen referencia a este padecimiento. En tanto que su nombre, **cáncer**, se inspiró en la observación de los tumores de mama, que, al crecer, toman la forma de un cangrejo, según explica Galeno (131-203 d.c.) en su tratado “Definitiones Medicae” (Cortinas, 1997)

La cirugía y el tratamiento con determinadas sustancias son recursos adoptados ya desde hace cientos de años para combatir esta mortal enfermedad; en el año 2000 a.c. se practicaba en la India la extirpación de los tumores y alrededor del año 180 d.C. se inició el empleo de ungüentos a base de arsénico y plomo para el tratamiento de tumores.

El posible origen ambiental del cáncer fue sugerido también hace ya más de doscientos años por los estudios realizados en Inglaterra en deshollinadores, en los que se descubrió una forma rara de tumor que se asoció con el contacto continuo durante años con el hollín. Este hallazgo en particular abrió la posibilidad de adoptar medidas para prevenir el cáncer, identificando y controlando la exposición a los agentes cancerígenos.

Por su parte, las observaciones que dan cuenta de una posible relación del cáncer con trastornos hereditarios datan de hace más de cien años.

Todo lo cual hace ver que las bases del conocimiento actual de esta enfermedad, que aún presenta grandes incógnitas, fueron asentadas por un gran número de individuos talentosos en distintas épocas y regiones del mundo.

## Conceptualización de la enfermedad

“El cáncer es el resultado de un crecimiento desordenado e incontrolable de las células del organismo. Todas las células están programadas genéticamente para reproducirse, aunque también existe una programación idéntica para detener dicha reproducción. En condiciones normales, las células que constituyen cada uno de los tejidos del cuerpo humano se van perdiendo debido al uso y al desgaste al que se ven sometidas. Por esta razón, las células inservibles se sustituyen, siguiendo unas condiciones de estricto control, por las células nuevas que se han ido generando. Sin embargo, las células de un cáncer se dividen y crecen de forma aleatoria, espontánea e incontrolada debido a la existencia de una alteración en el mecanismo que inhibe la reproducción celular. Además del crecimiento excesivamente rápido, otra característica de las células tumorales es que son incapaces de organizarse y autorregularse adecuadamente por sí mismas, de tal modo que la masa de tejido que forman no se parece a un tejido normal” (Sandín, Santed, Chorot, y Jiménez, 1995, p.422).

El tumor, de forma similar a lo que ocurre con los parásitos, obtiene la energía necesaria para nutrirse del portador y, además, carece de funcionalidad fisiológica. Las interacciones entre el tumor y el huésped pueden influenciar el proceso clínico de la enfermedad. Es posible que no sólo el sistema inmune, sino que también el ambiente hormonal jueguen una parte en estas interacciones y es también posible que la respuesta endócrina al estrés haga una contribución significativa a dicho ambiente.

Es decir, que se puede considerar el sistema inmunitario y el ambiente hormonal como los dos mediadores entre el estrés tanto externo como interno (en forma de tensión psíquica) y la evolución de la enfermedad.

Los tumores benignos tienden a comprimir a los tejidos normales que los rodean, pero no crecen penetrando en su interior. Las células de un tumor maligno penetran y se extienden en el interior de los tejidos normales del organismo, pasando posteriormente, a través de la corriente sanguínea o los canales linfáticos, a otras áreas corporales en donde establecen nuevos tumores.

Con amplio conocimiento del tema a tratar, la doctora Cristina Cortinas\* (1997) explica que "...bajo la denominación de cáncer se engloban, en realidad, distintas enfermedades que varían en sus manifestaciones clínicas y en su respuesta a las medidas terapéuticas, pero que comparten mecanismos desencadenantes comunes". Estos aspectos se verán con más detalle en los apartados siguientes.

\*Cristina Cortinas, autora del libro "Cáncer: Herencia y Ambiente". (1997). Fondo de Cultura Económica. México) es licenciada en biología por la UNAM. Realizó estudios, investigaciones Biomédicas de la UNAM: investigadora nacional del SNI (Sistema Nacional de Investigadores), directora general de Salud Ambiental de la Secretaría de Salud, y actualmente es asesora del Instituto Nacional de Ecología del doctorado en la Facultad de Ciencias de la Universidad de París. En la Clínica de Genética Médica del Hospital Infantil de París, trabajó más de veinte años haciendo investigaciones sobre genética y cáncer.

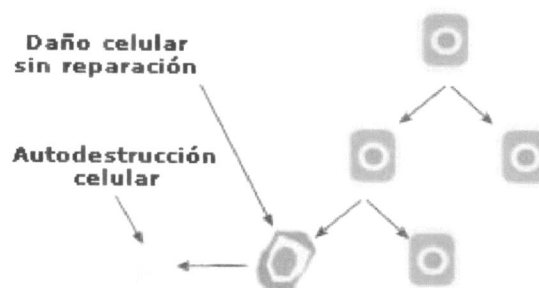
## División celular normal

Según la Asociación Española contra el cáncer (2005) “nuestro organismo está constituido por un conjunto de **células**, sólo visibles a través de un microscopio, que se dividen periódicamente y de forma regular con el fin de reemplazar a las ya envejecidas o muertas, y mantener así la integridad y el correcto funcionamiento de los distintos órganos”

(Los gráficos que aquí se presentan fueron extraídos de la página Web de la Asociación)

### Gráfico 1

#### División celular normal

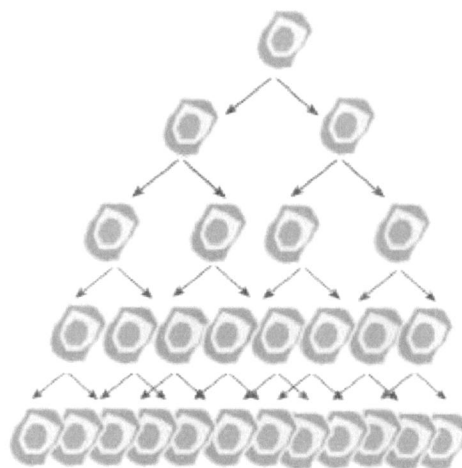


“El proceso de división de las células está regulado por una serie de mecanismos de control que indican a la célula cuando comenzar a dividirse y cuando permanecer estática. Cuando estos mecanismos de control se

alteran en una célula, ésta y sus descendientes inician una división incontrolada, que con el tiempo dará lugar a un **tumor o nódulo**”

## Gráfico 2

### **División sin control de células cancerosas**



Cuando las células que constituyen dicho tumor no poseen la capacidad de invadir y destruir otros órganos, se habla de **tumores benignos**. Pero cuando estas células además de crecer sin control sufren nuevas alteraciones y adquieren la facultad de invadir tejidos y órganos de alrededor (infiltración), y de trasladarse y proliferar en otras partes del organismo (metástasis), se denomina **tumor maligno**, que es a lo que se llama **cáncer**.

“No en todos los cánceres aparece un nódulo. En las leucemias las células alteradas crecen e invaden la médula ósea (tejido que se encarga de la formación de las células de la sangre). Con el tiempo, las células salen al exterior e invaden la sangre y otros órganos.

No se puede comparar el proceso por el que pueden estar pasando dos personas que tienen un mismo diagnóstico de cáncer. Sus síntomas, tratamientos y evolución pueden ser totalmente diferentes.

La evolución de cada cáncer está sujeta a múltiples factores que van a interactuar entre sí. Estos factores varían dependiendo tanto del tumor como del paciente.

Las características de las células de un tumor maligno son:

1. **Displasia:** los mecanismos reguladores que mantienen el equilibrio de las células son incapaces de controlar su división, produciendo un cúmulo de células. Normalmente da lugar a un bulto o tumor.

2. **Neoplasia:** las células presentan variaciones en su forma, tamaño y función. Estas células dejan de actuar como deben y adquieren nuevas propiedades que configuran el carácter maligno (cáncer).

3. **Capacidad de invasión:** el cáncer puede extenderse por el organismo, utilizando para ello diferentes vías. Las más comunes son:

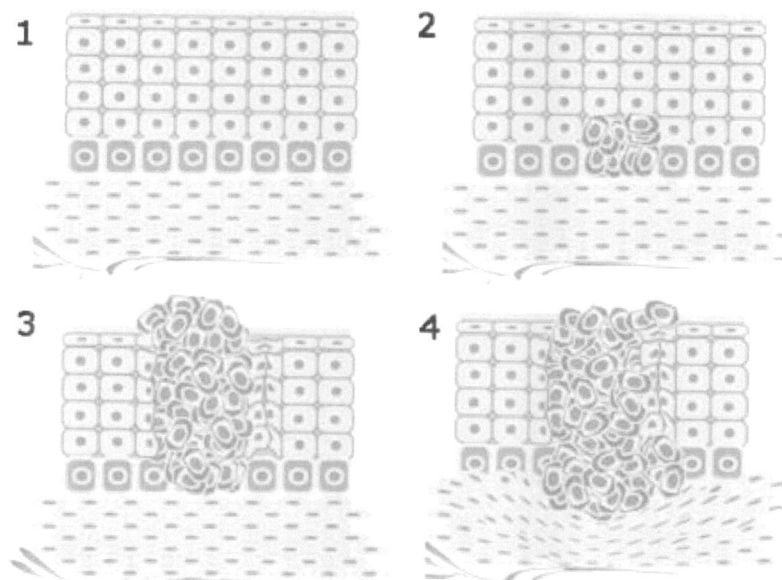
- La **propagación local.** Las células tumorales invaden los tejidos vecinos, infiltrándose en ellos.
- La **propagación a distancia.** Ocurre cuando algún grupo de células malignas se desprende del tumor original donde se generó para trasladarse a otros lugares del organismo. Fundamentalmente, se propagan por los vasos sanguíneos y linfáticos, para después desarrollar tumores malignos secundarios.

La malignidad de un tumor viene determinada por la agresividad de sus células, que le confiere una mayor o menor capacidad de invasión”.

## Origen de la enfermedad

“El cáncer se origina cuando las células normales se transforman en cancerígenas, es decir, adquieren la capacidad de multiplicarse descontroladamente e invadir tejidos y otros órganos. Este proceso se denomina **carcinogénesis**”. (Asociación Española contra el cáncer, 2005)

Gráfico 3



La carcinogénesis dura años y pasa por diferentes fases. Las sustancias responsables de producir esta transformación se llaman **agentes**

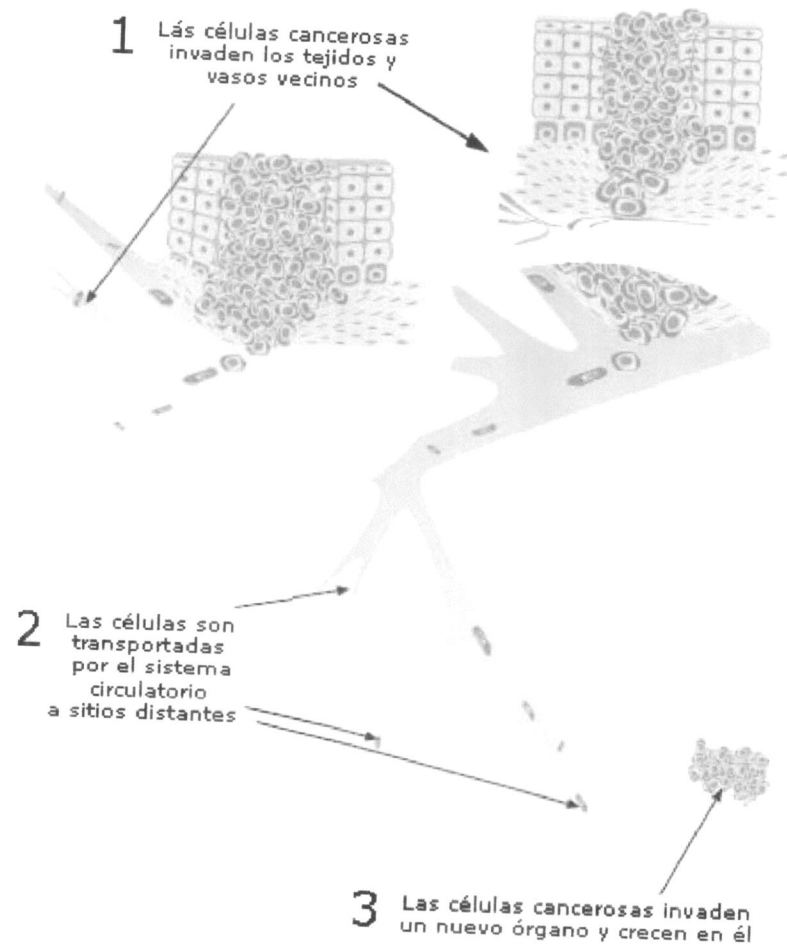
**carcinógenos.** Un ejemplo de ellos son las radiaciones ultravioleta del sol, el asbesto o el virus del papiloma humano.

La **primera fase** comienza cuando estos agentes actúan sobre la célula alterando su material genético (mutación). Una primera mutación no es suficiente para que se genere un cáncer, pero es el inicio del proceso. La condición indispensable es que la célula alterada sea capaz de dividirse. Como resultado, las células dañadas comienzan a multiplicarse a una velocidad ligeramente superior a la normal, transmitiendo a sus descendientes la mutación. A esto se le llama **fase de iniciación tumoral** y las células involucradas en esta fase se llaman **células iniciadas**. La alteración producida es irreversible, pero insuficiente para desarrollar el cáncer.

Si sobre las células iniciadas actúan de nuevo y de forma **repetida**, los agentes carcinógenos, la multiplicación celular comienza a ser más rápida y la probabilidad de que se produzcan nuevas mutaciones aumenta. A esto se le llama **fase de promoción** y las células involucradas en esta fase se denominan **células promocionadas**. Actualmente conocemos muchos factores que actúan sobre esta fase, como el tabaco, la alimentación inadecuada, el alcohol, etc...

Por último, las células iniciadas y promocionadas sufren nuevas mutaciones. Cada vez se hacen más anómalas en su crecimiento y comportamiento. Adquieren la capacidad de invasión, tanto a nivel local infiltrando los tejidos de alrededor, como a distancia, originando las metástasis. Es la **fase de progresión**.

**Gráfico 4**



Para que se produzca un cáncer es necesario que de forma acumulativa y continuada se produzcan alteraciones celulares durante un largo periodo de tiempo, generalmente años.

Como resultado las células están aumentadas en su número, presentan alteraciones de forma, tamaño y función y poseen la capacidad de invadir otras partes del organismo.

El crecimiento en etapas de los tumores cancerosos ofrece alternativas para interferir en su crecimiento, aliviar a los pacientes y evitar su muerte. Tal ocurre si se vigila periódicamente el cuello del útero mediante la toma de muestras y la observación del tejido que se descama (prueba de Papanicolau), lo que permite detectar, vigilar y tratar con éxito a mujeres en las que se observan los cambios antes señalados. Lo mismo sucede si las mujeres se efectúan por lo menos cada tres años una mamografía (radiografía de senos), y se autoexaminan regularmente los pechos para detectar oportunamente la aparición de pequeños nódulos que pudieran representar el crecimiento temprano de un cáncer, ya que, en esa fase, el padecimiento es curable". En la actualidad se calcula que el 50% de los pacientes con cáncer que reciben tratamiento oportuno y adecuado en las etapas iniciales del proceso se cura, por lo que se recomienda mantener una vigilancia constante del cuerpo, alertando cambios inexplicables para dar señal al médico.

## Tipos de cáncer

Para confirmar el diagnóstico de un cáncer es preciso tomar una muestra del tumor (biopsia). La valoración de esta muestra, no sólo permite determinar si la lesión es un cáncer o no, sino que, además, estudiándolo al microscopio, permite conocer las células que lo componen (**estudio anatomopatológico**).

Este estudio permite etiquetar y saber cuál o cuáles son los tejidos y células de las que proviene el tumor y, cuáles son las características de las mismas. Estos factores son fundamentales para determinar el tratamiento más adecuado en cada caso.

Existen una serie de alteraciones benignas y /o premalignas de las células:

- **Hiperplasia:** Incremento en el número de células (se dividen más rápido de lo normal) de un tejido en un área específica. El resultado es el agrandamiento del órgano como por ejemplo la hiperplasia benigna de próstata o la aparición de un nódulo benigno.
- **Metaplasia:** Sustitución de un tipo de célula por otra de otra localización. Con el tiempo puede aparecer una displasia sobre estas células cambiadas de lugar.
- **Displasia:** Se trata de un desarrollo anormal del tejido, debido a un crecimiento de células alteradas. Si se deja evolucionar sin tratamiento en algunos casos la displasia puede evolucionar a un cáncer, por tanto se trata de una lesión premaligna o precancerosa.

Estas alteraciones pueden dar lugar a un cáncer.

Existen muchas denominaciones de cáncer según su anatomía patológica, y no sería posible elaborar un listado completo, con la clasificación estricta, de todas las posibilidades.

Algunos de los términos aplicados a los **tipos de cáncer más comunes** son los siguientes:

**Carcinoma:** Es el tumor maligno que se origina en la capa que recubre (células epiteliales) los órganos. Aproximadamente el 80% de los tumores cancerosos son carcinomas.

Algunas de estas células tienen diferentes características y por tanto su nombre puede ser algo distinto:

- **Adenocarcinoma:** Se denomina adenocarcinoma al cáncer que se origina en el tejido glandular (glándulas), por ejemplo, en los conductos o lobulillos de la mama o en la próstata.
- **Carcinoma de células escamosas o epidermoide:** Cáncer que se origina en las células no glandulares, por ejemplo esófago, cuello de útero, etc.
- **Carcinoma de células basales:** Es el cáncer de la piel más común. Se origina en la capa más profunda de la epidermis (piel), llamada la capa de células basales. Por lo general se origina en áreas expuestas al sol, especialmente la cabeza y el cuello. El cáncer de células basales crece lentamente y es poco probable que se propague a partes distantes del cuerpo.
- **Melanoma:** Es un tumor maligno que se origina en las células que producen la coloración de la piel (melanocitos). El melanoma es casi siempre curable en sus primeras etapas. Sin embargo, es probable que se propague a otras partes del cuerpo.

**Sarcoma:** Se trata de un tumor maligno que se origina en los tejidos conectivos, tales como los cartílagos, la grasa, los músculos o los huesos. Dependiendo de la célula que lo origina pueden recibir diferentes nombres, siendo los más conocidos:

- **Osteosarcoma:** (Osteo = hueso) Sarcoma que deriva del hueso.
- **Liposarcoma:** (lipo = grasa) Sarcoma que deriva de la grasa.
- **Condrosarcoma:** (Condro = cartílago) Sarcoma que deriva del cartílago.
- **Angiosarcoma:** (Angio = Vaso) Sarcoma que deriva de los vasos sanguíneos.

**Leucemia:** Popularmente conocido como cáncer de la sangre. Las personas con leucemia presentan un aumento notable en los niveles de glóbulos blancos o leucocitos (células presentes en la sangre, encargadas de defendernos de las infecciones).

En las leucemias no existe tumoración, sino que se afecta la sangre y la médula ósea (zona interna de los huesos, donde se originan las células sanguíneas).

Las leucemias se pueden clasificar en función del tipo de célula alterada en:

- **Leucemia mieloide**
- **Leucemia linfoide**

Asimismo, se clasifican según el estado de maduración de las células leucémicas, pudiendo ser:

- **Leucemias agudas:** formado por células inmaduras.
- **Leucemias crónicas:** las células están en el último paso de la maduración.

Las leucemias agudas son más frecuentes en niños.

**Linfoma:** Se denomina así al cáncer del sistema linfático. El sistema linfático es una red de ganglios y vasos finos que existe en todo el cuerpo, su función es combatir las infecciones. El linfoma afecta a un grupo de glóbulos blancos llamados linfocitos.

Los dos tipos principales de linfomas son la **enfermedad de Hodgkin** y el **linfoma no Hodgkin**. (Asociación Española contra el cáncer, 2005)

## Cáncer y herencia

Uno de los grandes secretos de la vida es la forma en la que se ha generado, conservado, diversificado y transmitido la información que permite el surgimiento de los seres vivos —y su extraordinaria diversidad—, y que asegura además la constancia de las características que definen a cada especie en particular (o sea, cómo se ha estructurado y funciona la información hereditaria).

Los seres vivos, cualquiera que sea su naturaleza, poseen información hereditaria contenida en los ácidos nucleicos, los cuales constituyen el material genético. Estos ácidos nucleicos son el ácido desoxirribonucleico (**ADN**), el de la mayoría de los seres vivos, y el ácido ribonucleico (**ARN**), el de ciertos virus. Los componentes fundamentales de dichos ácidos son los nucleótidos, constituidos por cuatro bases nitrogenadas: adenina, guanina, citosina y timina (que en el **ARN** es remplazada por uracilo), más un azúcar (desoxirribosa en el **ADN** y ribosa en el **ARN**) y un ácido fosfórico. Dichos nucleótidos son como las letras del alfabeto con el que se construye el código genético donde se almacena la información hereditaria.

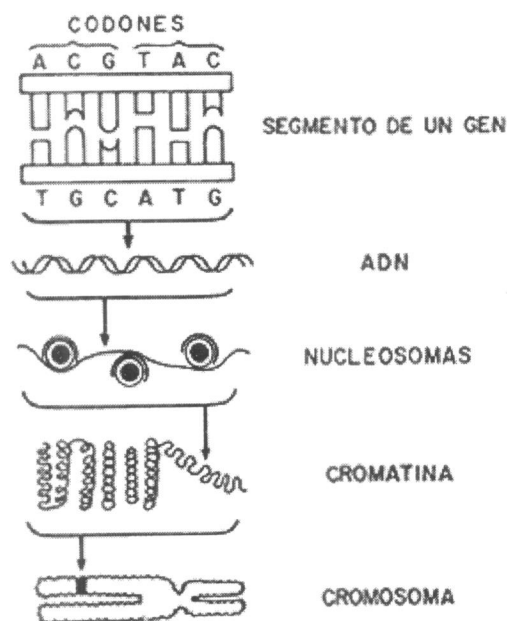
El **ADN** adopta la forma de dos cadenas que se enrollan en forma similar a la de una escalera de caracol, en la que los peldaños están representados por el apareamiento de dos bases nitrogenadas (siempre adenina frente a timina, y guanina frente a citosina). El **ADN** de las células humanas se encuentra superenrollado, compactado y repartido en 23 pares de estructuras que se conocen como cromosomas y contiene segmentos con combinaciones específicas de las cuatro bases, las cuales constituyen unidades de información conocidas como genes (ver figura). Se sospecha que el hombre posee alrededor de 100 000 genes en lo que se llama el genoma humano; dichos genes controlan la síntesis de otras tantas proteínas (o de las cadenas de aminoácidos de los polipéptidos que las

forman), las cuales caracterizan a las células y desempeñan un papel importante en su estructura y funcionamiento (Cortinas, 1997)

Los siguientes gráficos fueron extraídos de la versión Web del libro: "Cáncer: Herencia y Ambiente", cuya autora ya fue mencionada anteriormente.

### Gráfico 5

#### Organización del material genético.



En la regulación de la lectura del mensaje hereditario contenido en los genes parece estar encerrada la clave del secreto de la vida al que hacíamos referencia. Ésta podría ser una forma de interpretar la observación de que nunca en la vida de una célula se leen simultáneamente todos sus genes, sino que, por el contrario, su lectura es dosificada de tal modo que permita

esa maravillosa diversidad de formas y funciones de las células que nos conforman. La regulación de la información hereditaria se parece a la elaboración y lectura de un texto en donde es importante tanto el orden y combinación de las palabras como las pausas y silencios al leer las frases y obedecer las puntuaciones.

Esta misma forma de regulación se aplica a los procesos que llevan a la célula a dividirse y diferenciarse, y en los que las moléculas proteicas clave que participan en ellos también están sujetas a los mecanismos de control que determinan cuándo y cuánto deben leerse los genes que contienen la información para su síntesis. Hoy en día se sabe que diversas moléculas proteicas a las que se hace referencia están codificadas por los llamados protooncogenes, o precursores de los genes del cáncer u oncogenes.

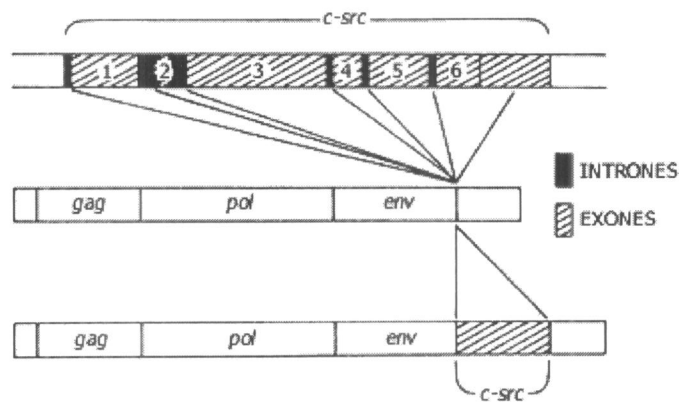
### **El descubrimiento de los oncogenes**

La historia del descubrimiento de los oncogenes está ligada con la de la identificación del agente viral que causa el llamado sarcoma de Rous en las aves. Hace cerca de 80 años el patólogo Francis Peyton Rous decidió inyectar a docenas de gallinas con el filtrado que obtuvo al tamizar, a través de una malla muy fina, una suspensión de células de un tumor obtenido por autopsia de una gallina de la misma raza. Con este procedimiento logró reproducir el tumor y sospechó que el agente causal debería ser de menor tamaño que las células y que las bacterias, por lo que podría corresponder a un virus, aunque no lo designó así sino como un agente tumoral. Cabe mencionar que el doctor Rous recibió el premio Nobel de Medicina por sus descubrimientos en 1966.

Más recientemente el doctor J. Michael Bishop, galardonado en 1989 también con el Premio Nobel de Medicina, informó que el gen v-src, el cual permite al virus causante del sarcoma de Rous inducir el tumor, también está contenido en las células normales no tan sólo de la gallina sino de algunos vertebrados, incluyendo al ser humano. Logró este descubrimiento gracias al empleo de las nuevas tecnologías de la llamada ingeniería genética, que permitieron, en primer lugar, copiar al gen v-src mediante una enzima que puede generar una versión de **ADN** a partir de la hebra de **ARN** del genoma viral (transcriptasa reversa). El siguiente paso consistió en multiplicar el número de copias del gen v-src, marcándolas con un isótopo radioactivo para poder seguir su destino. Finalmente las puso en contacto con el **ADN** desnaturalizado (separado en sus dos hebras) extraído de los distintos tipos celulares. Esto trajo como resultado la formación de algunas cadenas híbridas (que contenían una hebra de **ADN** marcado, la copiada del genoma viral, y otra sin marcar, proveniente de la célula donadora), que revelaron zonas de homología y descubrieron la misma secuencia en las células normales.

El estudio de la secuencia de nucleótidos del gen src permitió, además, descubrir que, por su organización (presencia de secuencias conocidas como *exones* e *intrones* típicas de los genes animales pero no virales), ese gen no pertenecía al virus, sino que debió ser arrastrado por éste después de unirse y desprenderse del material genético de alguna célula hospedera (Figura). Más aún, sus homólogos en las células normales resultaron ser genes activos y fue también el grupo del doctor Bishop quien descubrió la proteína codificada por el gen src (llamado c-src porque corresponde a la versión celular de ese gen), a la que denominaron pp60c-src, y que, sorprendentemente, resultó ser una proteína fuertemente unida a la superficie interior de la membrana celular y capaz de fosforilar a las tirosinas.

**Gráfico 6**



### **Incorporación del oncogén src al genoma viral.**

Hoy se sabe que en las células cancerosas que contienen activo el oncogén c-src: está presente una proteína pp60c-src a la que, curiosamente, le falta, en un sitio peculiar, una tirosina, que en su versión normal es fosforilada, como mecanismo para bloquear la propia actividad fosforilante de la proteína pp60c-src. Tal parece ser la explicación por la cual esa proteína está permanentemente funcionando e introduciendo grupos fosfato en otras proteínas, en el caso de las células tumorales.

Ciertos virus pueden secuestrar porciones del material genético de las células a las que infectan llevándolo consigo de una célula a otra como si fuera propio.

Obviamente el descubrimiento de la existencia de los oncogenes produjo gran entusiasmo y una búsqueda activa de su presencia en las células cancerosas, que aún no termina y ha dado lugar a una multitud de datos no del todo fáciles de descifrar. Se piensa que pronto se requerirá elaborar

diagramas con casillas y redes de comunicación, como los que se emplean para describir circuitos electrónicos, sistemas telefónicos o de computación, para lograr establecer los vínculos entre oncogenes, sus productos proteicos, las cadenas bioquímicas que regulan la división y proliferación celular, los cambios en el comportamiento celular y los cánceres resultantes. A pesar de que todavía no se cuenta con esta información, ya ahora destacan ciertos elementos que se repiten y permiten inferir algunos de los papeles que desempeñan oncogenes y sus consecuencias.

Además, en la actualidad, se conoce que la activación de oncogenes puede ser inducida tanto por la exposición a agentes físicos, químicos y virales, como probablemente por la intervención de factores endógenos que hacen a algunos individuos más propensos a desarrollar espontáneamente cáncer.

## **CAPÍTULO III**

### **Estadísticas**

## Datos epidemiológicos

Los estudios epidemiológicos sobre las enfermedades neoplásicas suelen basarse en estadísticas de incidencia y mortalidad. Para proporcionar esta información se establecen registros del cáncer para una población definida mediante recogida y anotación precisa de datos sobre cada nuevo caso de cáncer diagnosticado en personas que viven en el territorio cubierto por dicho registro. En países como Canadá, Nueva Zelanda y países nórdicos funcionan registros nacionales que cubren a toda la población, mientras que en muchos países hay registros regionales que cubren una proporción pequeña de la población (Francia, Estados Unidos).

Los datos epidemiológicos relativos a las tasas de incidencia y mortalidad tienden a confirmar que en la actualidad el cáncer produce aproximadamente el 23 por 100 de las tasas de defunción, considerándose la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares.

El cáncer es una enfermedad que se da mayormente en los países desarrollados, probablemente debido a la longevidad y al estilo de vida, que facilitan la exposición de la población a sustancias cancerígenas.

La incidencia y mortalidad por cáncer en los países industrializados es superior a las de los países del tercer mundo o en vías de desarrollo, a pesar de poseer un sistema sanitario desarrollado y moderno.

El único tumor cuya incidencia y mortalidad es superior en los países subdesarrollados es el cáncer de cérvix, a pesar de ser un tumor que se puede prevenir y/o detectar en fases precoces.

## **Tasas mundiales de incidencia y mortalidad por tipo de cáncer**

Según la Asociación Española contra el cáncer (2005) la incidencia y mortalidad por cáncer en el mundo es superior en varones que en mujeres. (Estos datos pertenecen a la fuente: IARC, 2000)

### **Incidencia:**

#### **Hombres:**

El tumor más frecuente es el cáncer de pulmón seguido por el de estómago y por el de próstata.

#### **Mujeres:**

El cáncer más frecuente es el de mama seguido por el de cérvix y en tercer lugar por el cáncer colorrectal.

### **Mortalidad:**

#### **Hombres:**

El cáncer de pulmón es el tumor que causa un mayor número de defunciones (en el 90% de los casos este tumor se debe al consumo de tabaco, por lo que la prevención del tabaquismo lograría una disminución de

la mortalidad por este tumor). El segundo tumor que más mortalidad causa es el gástrico.

### **Mujeres:**

El cáncer de mama es el que causa un mayor número de defunciones, seguido por el cáncer de pulmón y el de cérvix.

El cáncer de mama se puede diagnosticar precozmente y por consiguiente disminuir su mortalidad.

## Estadísticas de mortalidad por cáncer en la Argentina

Una publicación del mes de junio del año 2002, del ministerio de salud de la República Argentina da a conocer las tasas específicas de mortalidad por cáncer en este país, en dos períodos: 1993-96 y 1997-2000. Los datos allí presentados se confrontan con los reportados para el mismo país para 1988-89 en una publicación internacional, compilada por la American Cancer Society en 1994, en base a datos provistos por el mismo ministerio (Politi, 2003)

Las tablas aquí graficadas fueron extraídas de la página Web de mencionado autor: "Estadísticas de mortalidad por cáncer en la Argentina" (2003).

**Tabla 1**

Categoría y sitio tumoral	Período 1988-89	1993-1996	1997-2000
<b>Ambos sexos</b>			
Todos los sitios	.....	144.18	145.46
Pulmón		23.68	23.20
Colon		11.76	12.64
Desconocido		11.65	11.13
<b>Varones</b>			
Todos los sitios	151.8	160.32	162.13
Pulmón	39.2	39.03	37.61
Próstata	13.1	16.94	19.24
Colon	13.7 ^	12.36	13.48
Recto	.....	2.76	2.45
Desconocido	.....	12.33	11.78
<b>Mujeres</b>			
Todos los sitios	97.6	126.36	126.67
Pulmón	5.8	8.36	9.18
Mama	20.9	26.63	26.70
Colon	9.3 ^	10.94	11.75
Recto	.....	2.27	1.84
Cuello de útero	4.6	4.88	4.90
Útero - no especificado**		5.63	5.86
Desconocido	.....	1.69 +	10.41

\* expresadas como número de muertes por 100.000 habitantes, por año.

\*\* Esta categoría se obtuvo por exclusión de los casos de cáncer de cuello de útero, y de los de cuerpo del útero, los que se reportan separadamente. Se considera que en su enorme mayoría debería tratarse de casos de cáncer de cuello de útero incorrectamente reportados - con la posible excepción de los relativamente infrecuentes sarcomas uterinos.

^ Incluye colon y recto combinados en una única categoría.

+ Probablemente represente un error de transcripción

## Datos comparativos con Latinoamérica y resto del mundo

### Mortalidad por cáncer de mama

Las tasas de mortalidad por cáncer de mama femenino (en el varón, la incidencia es 200-300 veces inferior que en la mujer) reportadas para la Argentina mostraron un incremento sostenido durante más de una década:

**Tabla 2**

<b>Mortalidad por cáncer de mama. Argentina.</b>			
Período	1988-89	1993-1996	1997-2000
Mortalidad Por cáncer de mama	20.9	26.63	26.70

En contraste, los datos de mortalidad anual por cáncer de mama reportados por diversos países de Latinoamérica y del resto del mundo, fueron:

**Tabla 3**

País	período 1988-1991	año 2000
Estados Unidos	22.4	24.2*
Canadá	23.9	18.0**
Argentina	20.9	26.7
Uruguay	26.4	
Chile	12.5	
Ecuador	5.6	
Costa Rica	12.6	
Cuba	14.8	
México	8.1	
Puerto Rico	14.2	
Venezuela	9.6	
Dinamarca	27.7	
Francia	19.7	
Alemania	21.9	
Italia	20.8	
Holanda	26.8	
España	17.1	
Suecia	18.2	
Inglaterra y Gales	28.7	
Noruega	19.2	
Suiza	24.3	
Grecia	15.2	
China	4.6	
Japón	6.3	
Israel	23.0	
Rusia	13.6	
Australia	20.9	

\* tasa de mortalidad promedio, 1994-1998 (4).  
 \*\* Departamento de Oncología, Mc Gill University, Montreal, Canadá.

En general, los países industrializados tienden a registrar tasas de mortalidad superiores a las de otros países. Algunos investigadores han

intentado establecer una conexión entre la ingesta promedio de grasas y la incidencia y mortalidad por cáncer de mama. (Politi, 2003) Cabe considerar el efecto de otras causas de muerte, particularmente en naciones menos desarrolladas. Aún en Sudamérica, la mortalidad por cáncer de mama varía ampliamente: es cinco veces superior en Uruguay que en Ecuador.

### **Cáncer de cuello de útero**

Los tumores malignos más frecuentes en el útero son el cáncer de cuello uterino (cérvix) y el de endometrio. Los sarcomas uterinos son infrecuentes. A menudo, los registros son imprecisos, y la categoría "cáncer de útero - no especificado" incorpora un número importante de casos. Es muy probable que la gran mayoría de estos últimos represente cáncer de cervix, incorrectamente reportado. En ese caso, la verdadera tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino podría ubicarse en los dos dígitos en buena parte de Latinoamérica.

**Tabla 4**

<b>Mortalidad por cáncer de útero. Argentina.</b>			
Período	1988-89	1993-1996	1997-2000
Cuello de útero	4.6	4.88	4.90
Útero - no especificado**	6.5	5.63	5.86

**Tabla 5**

País	período 1988-1991	
	Cuello uterino	Utero - no especificado
Estados Unidos	2.6	2.6
Canadá	2.3	2.5
Argentina	4.6	6.5
Chile	12.5	2.4
Ecuador	5.8	13.7
Costa Rica	10.4	3.5
Cuba	6.2	7.3
México	15.9	2.6
Puerto Rico	2.6	3.5
Venezuela	9.7	7.9
Uruguay	5.2	4.4
Dinamarca	5.3	3.5
Francia	1.8	4.0
Alemania	3.6	3.2
Italia	0.9	5.1
Holanda	2.5	2.5
España	1.7	3.8
Suecia	2.2	2.7
Inglaterra y Gales	4.4	2.5
Noruega	4.3	2.8
Suiza	4.7	6.4
Grecia	1.3	3.0
China	4.2	---
Japón	1.8	2.4
Israel	1.4	2.2
Rusia	5.2	4.4
Australia	3.1	1.7

Las tasas de mortalidad por cáncer de cuello de útero suelen ser aproximadamente 10 veces menores que las correspondientes a cáncer de mama, para los países industrializados. En Latinoamérica, lamentablemente, el cáncer de cuello de útero se ubica entre las primeras causas de muerte por cáncer en la mujer, superando eventualmente al cáncer de mama - cuya mortalidad es sustancialmente menor que en América del Norte y Europa.

La muerte por cáncer de cuello de útero revela que la mujer no ha tenido acceso a la medicina preventiva, según estándares disponibles hoy, relativamente sencillos y económicos en su implementación.

## **CAPÍTULO IV**

### **Etiología**

## Factores etiológicos del cáncer

El concepto de causa en oncología suele sustituirse por conceptos como el de **factor de riesgo** o **determinantes** de una enfermedad. Se observa también la actuación de múltiples factores en la aparición de algunos tumores y la inespecificidad de algunos carcinógenos.

Salvá (2002) en su artículo "Problemas crónicos de salud oncológicos" publicado en la Web explica que los principales factores conocidos de la enfermedad cancerosa son:

### Factores endógenos

Factores Genéticos.

Los factores cancerígenos se cree que actúan sobre un sustrato genético que favorece el comienzo del fenómeno canceroso. Como ya se mencionó previamente, se han identificado fragmentos de ADN denominados protooncogenes y bajo la acción de diversos factores sufren pequeñas alteraciones que los transforma en oncogenes, que dan comienzo al fenómeno canceroso. Los oncogenes identificados pertenecen, en su gran mayoría, a la familia de oncogenes celulares denominados ras (H-ras, K-ras, N-ras).

Se conoce también la asociación de algunos síndromes hereditarios que condicionan una mayor posibilidad de desarrollar cáncer:

- Neurofibromatosis: cerebro y leucemia
- Síndrome de Down: leucemia.

Factor Racial.

La distribución del cáncer varía según las razas, aunque para ello se acepta

la influencia simultánea de factores ambientales y hábitos sociales. Por ejemplo, en la raza negra disminuyen los melanomas y aumentan los hematomas. Los japoneses tienen una baja incidencia de cáncer de colon, que aumenta cuando emigran a Occidente en la 21 o 31 generación.

Factor Sexual.

En general, en casi todas las localizaciones anatómicas, la incidencia del cáncer es mayor en hombres que en mujeres.

Factor Edad.

Según las edades hay una mayor o menor incidencia de unos tipos de cáncer. Los tipos de tumor en edades pediátricas son distintos a los del adulto. El orden de frecuencia de los tumores pediátricos es el siguiente:

1. Leucemias (30%)
2. Tumores del sistema nervioso central (15%)
3. Tumores óseos y sarcomas (14%)
4. Linfomas (10%)
5. Neuroblastoma (7%)
6. Tumor de Wilms (6%)
7. Retinoblastoma (6%)

En los ancianos son más frecuentes el mieloma, cáncer de próstata, etc.

### **Factores químicos**

El creciente avance de la industrialización ha producido un gran aumento de sustancias químicas sintéticas. Se estima que existen en el mundo más de 6

millones de productos químicos registrados. La mayor parte de estas sustancias no han sido sometidas a ninguna prueba para determinar si pueden producir cáncer.

Pott en 1775 identificó el epiteloma de escroto en los deshollinadores, constituyendo el primer cáncer profesional que se definía. A finales del siglo XIX, se advirtieron casos de cáncer de vejiga en trabajadores que manipulaban anilinas (componente de colorantes).

En 1965 se fundó la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), organismo dependiente de la OMS. En 1969 realizaron una recopilación de sustancias químicas potencialmente cancerígenas en seres humanos. Estas sustancias, que se actualizan periódicamente, se clasifican en los siguientes grupos:

- Grupo 1: cancerígenos para el hombre.
- Grupo 2 A: probables cancerígenos para el hombre.
- Grupo 2 B: posibles cancerígenos para el hombre.
- Grupo 3: posiblemente no cancerígeno para el hombre.
- Grupo 4: no cancerígeno para el hombre.

Algunas sustancias químicas más claramente relacionadas con el cáncer son:

- Anilinas: cáncer de vejiga.
- Asbesto (amianto): mesotelioma pleural.
- Dietil-estilbestrol: cáncer de vagina en hijas.
- Alquitrán: cáncer próstata y vejiga.
- Benceno: leucemia.

## **Factores físicos**

Radiación.

Radiaciones ultravioletas:

Los rayos ultravioletas de la luz solar son carcinógenos (rayos UV-B,

responsables de la síntesis de vitamina D, quemaduras, envejecimiento de la piel y carcinogénesis). La exposición a esta radiación aumenta la incidencia de carcinoma vasocelular y espinocelular de piel y melanoma maligno. El factor de riesgo mejor establecido son los episodios de quemaduras solares durante la infancia o la adolescencia. La disminución de la capa de ozono de la atmósfera ha aumentado la incidencia de Estos tumores, se estima que un descenso de un 1% de la capa de ozono puede originar un aumento del 4% de estos tumores.

Radiaciones ionizantes:

Las radiaciones ionizantes son utilizadas como tratamiento de tumores localizados y algunos sistemáticos, aunque también tienen efecto cancerígeno. Los cánceres que tienen relación con esta radiación son:

- Cáncer de piel.- por exposición a rayos X (mano del radiólogo).

- Hemopatías malignas: leucemias agudas, crónicas y linfomas. La exposición puede ser profesional (radiólogos), accidental (supervivientes de Hiroshima y Nagasaki, Chernobil, la incidencia de leucemia aumenta 20 veces), iatrógena (personas que han sufrido radioterapia por espondilitis anquilopoyética, hipertrofia de timo, etc.)

- Osteosarcomas: pintores de esferas luminosas de relojes que utilizaban pinturas que contenían radio y torio y que sostenían el pincel entre los dientes les aparecía osteosarcoma en los maxilares.

- Cáncer de tiroides: en personas irradiadas por amigdalitis, hiperplasia de tiroides o timo, tiña capitis, y en supervivientes de accidentes nucleares. Se ha comunicado un aumento importante de la incidencia del cáncer de tiroides en recién nacidos y niños residentes en el área de Chernobil después del accidente.

- Cáncer de pulmón: aumenta la incidencia en mineros de minas de uranio.
- Cáncer de mama: mujeres tratadas por mastitis postparto o a las que se realizaron filuoroscopias de control por tuberculosis pulmonar.
- Angiosarcoma hepático: utilización de Thorotrast (dióxido de torio) para realizar radiografías de conductos biliares (antes de 1951). Es un emisor de partículas a.

Cicatrices, Quemaduras.

Las quemaduras por ingestión de cáusticos aumentan la frecuencia de cáncer de esófago.

### **Factores biológicos**

Virus.

La capacidad oncogénica de los virus está totalmente demostrada en animales y en el laboratorio. Su papel en la especie humana se está estudiando. Los virus con capacidad oncogénica se dividen en virus ADN y virus ARN.

Los virus ADN más importantes son:

- Virus de Ebstein-Barr.- se ha relacionado con el linfoma africano de Burkitt (puede actuar como cofactor el paludismo endémico) y el carcinoma nasofaríngeo.
- Virus de la hepatitis B: aparece estrechamente vinculado con el carcinoma hepatocelular, sobre todo en pacientes portadores crónicos de HbsAg.
- Virus del herpes simple 11 o tipo genital.- se relaciona intensamente con el cáncer de cuello de útero.

- Virus del papiloma: se relaciona con el cáncer de cuello de útero.

Los virus ARN con poder cancerígeno son:

- Retrovirus: el HTLV-1 y el HTLLV-11 se relacionan con la leucemia y el linfoma, el HIV con el sarcoma de Kaposi.

Parásitos.

- Clamydías: cáncer de cuello de útero.

- Schístosoma: cáncer de vejiga, cáncer de colon, hepatoma primitivo.

### **Factores relacionados con el estilo de vida**

Tabaco.

La asociación causal entre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón ha sido probada en diferentes estudios. Se acepta que, aproximadamente, el tabaco es responsable del 35% de todos los tumores en varones y de 10-15% de los que aparecen en mujeres.

El hábito tabaquero se asocia con la aparición de otros cánceres. El riesgo relativo para estos cánceres en fumadores es el siguiente:

- Pulmón: 10 %

- Laringe: 8%

- Cavidad bucal: 4%

- Faringe: 4%

- Esófago: 3%

- Vejiga: 2%

- Páncreas: 2%

- Riñón: 1,5%

- Estomago: 1,5%

- Cérvix: 1,5%

El riesgo para los diferentes tumores asociados con el consumo de tabaco depende de la duración del hábito, de su intensidad (número de cigarrillos al día, paquetes-año), frecuencia y profundidad de la inhalación, del uso de filtro y del tipo de tabaco fumado. Se considera que la forma de consumo menos peligrosa es fumar en pipa, mientras que fumar cigarrillos es la más peligrosa, excepto para el cáncer de labio, que es mucho más frecuente entre los fumadores de pipa. A igualdad de consumo, los fumadores de tabaco negro presentan un riesgo 2-3 veces mayor que los de tabaco rubio. Las exposiciones, incluso moderadas, al humo de tabaco incrementan el riesgo. Se introduce el concepto de "fumador pasivo" como aquella persona que inhala involuntariamente el humo que se acumula en el ambiente donde hay uno o más fumadores.

Alcohol.

El consumo de bebidas alcohólicas está asociado con varios tumores malignos: hígado, cavidad bucal, faringe, esófago y laringe. La influencia del alcohol es independiente del tipo de bebida. Su participación en la etiología del cáncer de mama, colon y recto (consumo de cerveza) es controvertida. Hay estudios que encuentran un incremento del riesgo.

Las bebidas alcohólicas, además del etanol, pueden contener otras sustancias carcinógenas como hidrocarburos aromáticos, policíclicos y nitrosaminas. El etanol no es carcinógeno por sí mismo, pero sí potencia el efecto carcinogénico de otras sustancias. La exposición conjunta al tabaco y bebidas alcohólicas produce un efecto sinérgico en algunos cánceres. La alta incidencia de cáncer de laringe en hombres en España, país con las tasas de incidencia más altas del mundo, es atribuida al consumo conjunto de alcohol y tabaco negro en la población.

Se han realizado estudios que parecían demostrar los beneficios del consumo de vino por su contenido en resveratrol. El resveratrol es una sustancia que se ha encontrado en muchas especies de plantas, por ejemplo

moras, cacahuetes y uvas. Parece que se encuentra en mayor cantidad en la piel de las uvas. Se ha visto su capacidad como antioxidante y antiagregante plaquetario, por lo que tiene efecto protector contra la arterioesclerosis. En un estudio de 1998 realizado en la Universidad de Illinois sobre ratones con cáncer, se ha visto que el resveratrol es un agente quimiopreventivo contra el cáncer. El estudio concluye con la necesidad de realizar futuras investigaciones en seres humanos, añadiendo que dado los efectos adversos para la salud que se derivan del consumo de alcohol, determinados alimentos y bebidas no alcohólicas con origen en las uvas deberían ser consideradas como alternativas dietéticas.

#### Dieta.

A pesar de la existencia de decenas de estudios epidemiológicos, la evidencia sobre la asociación de la dieta con la neoplasia es todavía ambigua. Se cree que la dieta es responsable del 35% de los cánceres humanos.

La dieta puede influir en la aparición de los tumores por varias vías:

- Contaminación de alimentos con sustancias cancerígenas preformadas: sería el caso de las aflatoxinas, sustancias producidas por el hongo *aspergillus flavus* que contamina los cereales en climas cálidos y que se asocia con la aparición de cáncer de hígado.

- Incorporación de sustratos que en el organismo son transformados en cancerígenos: por ejemplo, nitritos y nitratos (remolacha, espinacas, lechuga, conservantes de carnes curadas) que interactúan con aminos formando nitrosaminas que son cancerígenas.

Componentes normales de la dieta:

- . Fibra: la presencia de grandes cantidades de fibra en la dieta diluye cualquier carcinógeno y acelera el tránsito intestinal. Se ha asociado con una disminución de cáncer de colon.

- . Grasa: hay estudios que muestran una fuerte correlación entre el consumo de grasas (fundamentalmente saturadas) y los cánceres de colon, mama y próstata.
- . Vitaminas: las vitaminas A, B2 y C y los minerales cinc y selenio tienen una acción antioxidante que bloquea la formación endógena de carcinógenos.
- . Ahumados: los alimentos ahumados parecen relacionarse con el cáncer de estomago.
- . Agua: se ha encontrado asociación de las aguas cloradas con el cáncer de colon, recto y vejiga, con un riesgo relativo de 1,2 - 2.
- . Obesidad: se ha señalado la relación de sobrepeso y los tumores de vesícula biliar, de endometrio y de mama.

### **Factores hormonales**

Hay tumores relacionados con factores hormonales.

Pueden ser:

Hormonodependientes:

Las hormonas favorecen su desarrollo por lo que hay que tratarlos dando hormona contraria o produciendo la castración. Se utiliza en el cáncer de mama (ablación de ovario o antiestrógenos, tamoxifeno) y en el cáncer de próstata (ablación de testículo).

Hormonosecretantes:

Hay tumores que secretan hormonas. Puede ser un tumor de una glándula que secrete su propia hormona (ej. adenoma de hipófisis que produce

alguna hormona hipofisaria) o un tumor no glandular que produce una secreción hormonal ectópica (cáncer de pulmón tipo "oat celi" que produce ACTH desencadenando un síndrome de Cushing, síndrome paraneoplásico).

### **Factores inmunológicos**

La transformación de células normales en malignas es relativamente común. Estas nuevas células son antigénicamente diferentes y son reconocidas como tales por el sistema inmunitario del organismo. Si se inicia la reacción inmunitaria, la célula maligna será destruida. La existencia de este sistema de vigilancia inmunitaria es apoyada por los siguientes datos:

- Los dos picos de incidencia de tumores humanos se dan en la infancia y en la vejez.
- En las inmunodeficiencias con defecto de la inmunidad celular aumenta el número de neoplasias.

En tratamientos inmunosupresores en pacientes trasplantados aumenta el número de neoplasias.

### **Factores sexuales y reproductivos**

Hay una serie de factores relacionados con la conducta sexual y reproductiva que favorecen el desarrollo de algunos tumores:

- Carcinoma de cuello de útero: es más frecuente en mujeres con primeras relaciones sexuales tempranas, múltiples parejas y múltiples embarazos, compañeros sexuales no circuncisos.
- Carcinoma de pene: es prácticamente desconocido en los hombres circuncidados.
- Cáncer de mama: está favorecido por embarazos tardíos o no embarazos.

La lactancia es un factor protector. El cáncer de mama no se conoce entre las mujeres esquimales y es relativamente raro entre las japonesas. Se explica por ser culturas en las que se practica el amamantamiento.

### **Factores psicosociales**

La alta prevalencia de cáncer ha determinado que las personas se estén revelando contra diversas limitaciones en la forma de pensar sobre la enfermedad y como tratarla. Por ello, en los últimos años ha habido un interés creciente en aproximaciones holísticas al problema del cáncer. La ciencia ha demostrado que la malignidad clínica ocurre no solo por un factor causal, sino que está relacionada tanto con disminución de la resistencia del hospedador como con aumentos en la producción de células anormales (Hranicky, 2000). Además de los agentes etiológicos comúnmente aceptados (mencionados anteriormente), que incluyen factores hereditarios, carcinógenos químicos, virus oncogénicos, irradiación y trauma crónico, existe en la literatura diversas evidencias que indican la importancia de múltiples factores psicológicos en el desarrollo de cáncer. Entre los factores psicológicos frecuentemente citados están el estrés, la depresión, cambios en la vida, pérdida de seres queridos, la alteración de las emociones, etc. Numerosas investigaciones dan cuenta que el estrés altera el sistema inmunitario del cuerpo, dejando al individuo más susceptible al cáncer.

Se ha propuesto, que el efecto de tratar estos factores mediante intervención psicosocial, sumado al manejo médico estándar seguido para la enfermedad, integrado por cirugía, quimioterapia y radioterapia, optimizará el proceso de recuperación (Hranicky, 2000).

Durante los últimos quince años ha habido un interés creciente en la comunicación que existe entre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema inmune (SI). Los resultados de estas investigaciones integran el área

científica multidisciplinaria de la Psiconeuroinmunología (PNI) (Solomon, 1968, 1993). Una abundante investigación interdisciplinaria ha documentado los efectos de los procesos psicológicos y neurales sobre las actividades del SI, y recíprocamente los efectos del sistema inmune sobre el SNC. De hecho, en años recientes se han elucidado las bases científicas de estas interacciones, indicando una comunicación bi-direccional entre estos sistemas (Castés, 1997). La evidencia de que el SNC regula las actividades del sistema inmune, trae consigo la posibilidad de que los factores psicológicos tengan impacto en los procesos de control, modificando así a la función inmune.

Diferentes estudios han indicado que el SI es afectado por diferentes actitudes y reacciones emocionales de las personas, siendo el sistema límbico-hipotalámico del cerebro, el principal mediador en la modulación de las respuestas del SI y de los sistemas nervioso autónomo y el endocrino, en respuesta a sugerencias mentales y creencias (Rossi, 1994). También se ha demostrado que la conducta influye en la fisiopatología, ya que procesos relacionados con el estrés, pueden exacerbar problemas tales como enfermedades arteriales, hipertensión, y vulnerabilidad a la infección (Steptoe, 1998).

Todo esto ha llevado a la conclusión que la PNI va a tener implicaciones en la Oncología, ya que los factores psicosociales pueden afectar el desarrollo y/o la progresión del cáncer, donde el mecanismo de esa acción, enfocado desde un punto de vista convencional, sería a través de las influencias psicológicas que actuarían sobre el sistema inmunitario (Castés, 2002)

El aumento en el interés de la potencial relevancia de la PNI, en la investigación del cáncer y en su tratamiento, se ha debido a la evidencia acumulada que indica, por un lado, que los factores psicológicos pueden alterar la función inmune y por el otro, que las intervenciones y el apoyo psicosocial, pueden modificar estas alteraciones y contribuir con la sobrevivencia; encontrándose resultados que apoyan la existencia de una

relación entre estos factores y la incidencia o progresión de varias enfermedades neoplásicas. Sin embargo, existen resultados contradictorios (Bleiker, Ploeg ;1999).

## **CAPÍTULO V**

### **Psiconeuroinmunología y cáncer**

## **Evidencias que indican que diferentes mecanismos inmunitarios pueden influir en el desarrollo y/o progresión del cáncer.**

### **Teoría de la vigilancia inmunológica:**

Asegura que el sistema inmune es capaz de proteger contra células tumorales recién formadas y contra el crecimiento tumoral (Turner-Cobb y col., 2001). Esta teoría propone que las células cancerosas surgen frecuentemente en el cuerpo, pero son reconocidas como extrañas y eliminadas por la rama celular del SI, que ha evolucionado para patrullar el cuerpo y eliminar a las células tumorales. Así, el tumor surgirá solo si las células cancerosas son capaces de escapar a esa vigilancia, sea reduciendo la expresión de antígenos tumorales o por una alteración en la respuesta inmunitaria contra esas células. Apoyan a esta teoría, las observaciones en pacientes con trasplantes que reciben drogas inmunosupresoras en los cuales hay una incidencia aumentada de cáncer. Sin embargo, contrario a lo que la teoría predice, en estos individuos solo está aumentada la frecuencia de cánceres del sistema inmune y no la de otros tipos de cáncer común (cáncer de pulmón, mama o colon).

### **Mecanismos inmunitarios de defensa antitumoral:**

Los antígenos tumorales inducen respuesta inmunitarias tanto celulares como humorales, reportándose para prácticamente cada mecanismo efector, que incluyen respuestas específicas para el antígeno por parte de células T citotóxicas y de células B productoras de anticuerpos así como respuestas no específicas por parte de otros tipos celulares. (Castés, 2002).

Inmunidad específica contra tumores: Requiere que el tumor tenga un antígeno propio de ellas capaz de inducir una respuesta inmunitaria. Si además, las células tumorales expresan también antígenos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC, del inglés Major Histocompatibility Complex), las células inmunes serán más capaces de reconocerlas y matarlas, el problema es que algunos tumores tienen baja expresión de moléculas MHC clase I.

### **Inmunidad celular mediada por células T.**

Esta respuesta es de importancia crítica en el rechazo de tumores sólidos. Esto ha sido demostrado claramente contra tumores inducidos por virus (Castés, 2002). Asimismo, se cree que las células T citotóxicas (CTL; del inglés Cytotoxic lymphocyte ) son críticas en el rechazo de tumores, ya que éstas células reconocen antígenos MHC clase I, presentes en todas las células nucleadas del organismo (Crowley, 1990). Las CTL median su acción por lisis de la célula diana. Las evidencias de la acción de CTL incluyen respuestas mediadas por las clásicas células CD8+ restringidas por moléculas MHC I así como las mediadas por la subpoblación de células T gamma/delta que reconocen algunos determinantes antigénicos tumorales independientemente del MHC I. (Castés, 2002). Las CTL pueden inhibir la diseminación de las células cancerosas reconociendo antígenos tumorales y lisando a las células tumorales en el sitio de la metástasis (Turner-Cobb y col., 2001). Por otro lado, los linfocitos T también pueden mediar inmunidad anti-tumoral a través de la liberación de citocinas como las interleucinas (IL) 1,2,4,6,7,10 y 12, el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y los interferones (IFN)- $\mu$ , $\beta$  ,  $\gamma$ .

### **Inmunidad humoral mediada por anticuerpos.**

La unión específica de anticuerpos puede afectar a la célula cancerosa por varios mecanismos como son la lisis celular mediada por el Complemento, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y por interferencia con procesos de crecimiento celular (Lloyd, 1991).

### **Inmunidad no específica contra tumores:**

Las células mediadoras de este efecto son las células citotóxicas naturales (NK; del inglés Natural killer) y los macrófagos así como granulocitos, que actúan mediante mecanismos de lisis no específica.

Células NK: Son activas en la vigilancia inmunológica anti-tumoral, matando células tumorales de diferentes tipos, reacción que es dramáticamente aumentada por la presencia de citocinas (ej: IFN) (Herberman, 1985). Las células NK tienen la ventaja de reconocer y matar células diana tanto autólogas como alogénicas sin una sensibilización previa (Trinchieri, 1989) y como su reconocimiento de las células tumorales no tiene restricción por MHC, su actividad no está comprometida por la expresión disminuida de MCH en algunos tumores. Como tienen receptores para inmunoglobulinas, en algunos casos pueden unirse a células tumorales recubiertas de anticuerpos y así mediar ADCC (Goldsby, Kindt y Osborne, 2000). Cabe destacarse que los estudios de células NK son particularmente importantes ya que se ha demostrado que existe una reducción en la actividad de células NK con la progresión del tumor. Las células NK tienen un papel importante en dotar de protección natural contra neoplasmas e infecciones virales. Anormalidades en el número y función de células NK se han asociado con una amplia variedad de enfermedades en humanos que incluyen riesgos

aumentados para varios tipos de cáncer, ya que las células NK destruyen células tumorales de diferentes tipos, tal como lo han demostrado estudios in vitro y en modelos animales (Spiegel, 1998).

### **Macrófagos:**

Los macrófagos activados pueden tener un papel importante en la inmunidad antitumoral. Al igual que las células NK no están restringidos por MHC y tienen receptores para anticuerpos por lo que median ADCC. La actividad antitumoral de los macrófagos activados puede ser por la secreción de enzimas lisosomales sobre la membrana celular del tumor y por fagocitosis de las células opsonizadas por los anticuerpos (Rosemberg, 1990); (Mantovani y col. 1992). Donde el mecanismo de la muerte tumoral es mediada por enzimas líticas, intermediarios reactivos de oxígeno y nitrógeno, así como por la secreción de TNF- $\alpha$ , que tiene potente actividad antitumoral, induciendo necrosis del mismo. Los macrófagos no son citotóxicos hasta que son activados, por agentes que incluyen endotoxinas, complejos inmunes y citocinas como el INF- $\gamma$ . Se ha observado que los macrófagos se agrupan alrededor de los tumores y su presencia frecuentemente se correlaciona con regresión del tumor (Goldsby, Kindt y Osborne, 2000). Asimismo, los macrófagos asociados al tumor son el principal componente del infiltrado de varios tumores de humanos (Mantovani y col. 1992).

### **Evasión del tumor a los mecanismos inmunitarios:**

Las células tumorales para poder sobrevivir tienen varios mecanismos por los cuales evaden y anulan los mecanismos inmunes, determinando así, que a pesar de que el sistema inmunitario claramente responda contra células tumorales, la respuesta que se desarrolla en muchos casos no sea efectiva. Entre los diferentes mecanismos de evasión descritos se encuentran: A.-

*Pobre inmunogenicidad.* Los antígenos tumorales son proteínas de membrana de las células tumorales que pueden ser reconocidas por el sistema inmunitario. Como las células tumorales son variantes transformadas de células del hospedador, las células cancerosas en muchos casos no expresan antígenos únicos que les permitan ser reconocidas por el sistema inmunitario como "no propias". *B.- Modulación de antígenos tumorales.* Ciertos antígenos específicos de tumor desaparecen de la superficie de células tumorales cuando hay anticuerpos específicos en suero, y luego reaparecen cuando no se detecta el anticuerpo. *C.- Falta de señales co-estimuladoras.* La activación de linfocitos T requiere dos señales, una dada por el reconocimiento de un complejo péptido-MHC, presente en la célula presentadora de antígeno (CPA), a través del receptor de células T y otra co-estimuladora dada por la interacción de moléculas de superficie. La pobre inmunogenicidad de muchas células tumorales se debe a que carecen de moléculas co-estimuladoras. Por otro lado, si no hay suficientes CPA en la vecindad del tumor, las células T solo recibirán señales parciales de activación lo que conducirá a una anergia clonal o incapacidad de reaccionar contra el antígeno. *D.- Reducción en la expresión de moléculas MHC clase I.* La transformación maligna está asociada con una reducción (o aún la pérdida completa) de moléculas MHC clase I. Las moléculas MHC son necesarias para la presentación de antígeno a las células inmunes, y su pérdida puede determinar que el tumor sea relativamente indetectable a las células inmunes. Además, como las CTL CD8+ solo reconocen el antígeno asociado con moléculas MHC I, cualquier cambio en su expresión determina alteraciones en la respuesta inmune mediada por CTL. La disminución en MHC I puede acompañarse por el crecimiento progresivo del tumor siendo la ausencia de moléculas MHC I indicación de pobre prognosis (Goldsby, Kindt y Osborne, 2000).

**Evidencias que indican que los factores psicosociales pueden influir en el desarrollo y/o progresión del cáncer por modificaciones en la respuesta inmunitaria.**

Existen numerosos estudios que han demostrado los efectos que tienen, diferentes factores psicosociales (depresión, el estrés crónico, los factores emotivos como el duelo y el divorcio, etc.), sobre la inmunidad. En general, los resultados han sido muy consistentes, encontrándose la mayoría de las veces disminución de los parámetros inmunológicos medidos (Castés, y Canelones, 2002), siendo el número y actividad de las células NK, y los niveles de Inmunoglobulina A secretora los más sensibles a estos factores.

Así, por ejemplo bajos números en NK se han asociado con estados de ánimo deprimido y una menor citotoxicidad con ansiedad. Estas observaciones han llevado al concepto que aquellos individuos que experimentan cambios en su vida reciente tienen mayor riesgo de contraer diferentes enfermedades. Así, se ha encontrado que las personas viudas, divorciadas o separadas tienen mayor incidencia de desordenes depresivos, infartos de miocardio y otras enfermedades somáticas que incluyen el cáncer ( Baltrausch, 1991).

Estos estudios y otros, apoyan el nexo entre los factores psicosociales y alteraciones en la función inmune. Sin embargo, los mecanismos que determinan que estas alteraciones conduzcan a enfermedad no están totalmente aclarados. Diferentes trabajos han indicado que las células NK pudieran ser el eslabón entre los factores psicosociales y la progresión de la enfermedad (Kiecolt-Glaser y col., 1998).

## **CAPÍTULO VI**

**Desarrollo de las investigaciones sobre la  
incidencia de factores psicosociales en el  
inicio y curso del cáncer**

## **Variables psicológicas que se encuentran asociadas tanto a la aparición como al desarrollo del cáncer.**

Desde el inicio de la historia de la medicina, el "padre de la medicina", Hipócrates, menciona en sus escritos la influencia del cuerpo sobre la parte anímica, y la del alma sobre el cuerpo, señalándose una atención especial al medio ambiente social como factor etiológico de la enfermedad. Galeno fue el primer autor que consideró la influencia de la personalidad en el cáncer. En su tratado sobre los tumores "De tumoribus" señaló que las mujeres "melancólicas" eran más propensas que las "sanguíneas" a tener un cáncer de mama (Derogatis, Abeloff, Melisaratis; 1979) Desde entonces la relación y vinculación clínica entre tres variables, personalidad-estrés-cáncer es frecuente en los tratados de medicina.

La psicooncología es una disciplina que aplica la psicología en una enfermedad como el cáncer y se desarrolla en diferentes áreas: prevención, asistencia, docencia e investigación. El modelo "biopsicosocial" de salud se está aplicando tanto en la investigación como en la asistencia. Son múltiples las investigaciones, dentro de la psicooncología, que intentan demostrar la influencia de aspectos psicológicos en la aparición y desarrollo del cáncer. El contenido de estas investigaciones suele ser personalidad y cáncer, estrés y cáncer, terapia psicológica y mayor supervivencia. A pesar de los problemas metodológicos que tienen muchas de estas investigaciones y que los resultados obtenidos todavía no son concluyentes, los datos señalan cada vez con mayor rigor que diferentes variables psicológicas se encuentran asociadas tanto en la aparición como en el desarrollo del cáncer.

Asimismo está aceptado que el comportamiento humano determina un gran número de cánceres, de forma que en un 80% de ellos se da una contribución ambiental que determina su aparición o curso. El cáncer podría evitarse en gran medida si se modificaran los patrones de conducta.

## Las primeras referencias que vincularon los factores psicológicos con el cáncer

“Durante el siglo XIX, Snow, observó que en un total de 250 historias clínicas de pacientes con cáncer, que había analizado en el Cancer Hospital de Londres, en 156 casos había precedentes de problemas afectivos, relacionados específicamente con pérdidas, en la aparición del trastorno” (Sandín, Santed, Chorot, y Jiménez, 1995, p.424).

A comienzos del siglo XX, en el libro de Evans de 1926 sobre “Un estudio psicológico del cáncer” se señala nuevamente que una de las causas principales de la enfermedad cancerosa era la pérdida de un motivo de amor o de una relación emocional importante.

Las observaciones clínicas y las investigaciones empíricas de autores posteriores: Cooper en 1988; Eysenck, 1987; Holland, 1990; Lezna, 1959; Levenson y Bemis, 1991; Levy y Heiden, 1990; Stoll, 1986; han permitido corroborar nuevamente la implicación de los factores psicológicos y conductuales en el cáncer (Sandín y col., 1995)

Según explica este mismo autor; Holland en 1990 y Levy en 1985 han propuesto dos vías complementarias a través de las cuales los factores comportamentales y psicosociales afectan al cáncer. Por una parte, determinadas conductas específicas pueden incrementar **indirectamente** el riesgo a padecer cáncer, al exponer a los sujetos a carcinógenos potenciales (por ejemplo, tabaco, alcohol, dieta, exposiciones al sol, carcinógenos ocupacionales, etc.), o alterar la supervivencia (por ejemplo, la demora en buscar tratamiento médico o la falta de adherencia hacia éste). Por otra parte, las variables emocionales, las estrategias de afrontamiento y el estrés

afectan **directamente** al medio interno, influyendo sobre el riesgo y la supervivencia (progresión del cáncer).

Levy en 1985 estableció así una separación entre los efectos psicosociales que diferencian el **inicio** del trastorno, de la **progresión** del mismo; también entre los efectos directos y los indirectos. A diferencia de Levy, otros autores, tales como Fox en 1983, manifestaron que los factores psicológicos influyen más en el curso que en el inicio del trastorno.

## Conducta y cáncer

La prevención del cáncer cobra cada día mayor importancia. El control de hábitos de riesgo y la adopción de estilos de vida saludables pueden salvar más vidas que todos los procedimientos de quimioterapia existentes (Bayés, 1990). Entre los hábitos de conducta relacionados con el cáncer se encuentran: la exposición ambiental a carcinógenos, tales como el tabaco, el alcohol, la ingesta de dietas ricas en grasas y bajas en fibras, exposiciones solares, así como la combinación de estos factores. En concreto, el tabaco causa el 30% de todos los cánceres -80% de los cánceres de pulmón- (González, Gonzalez y García, 1994).

La educación para la salud es fundamental para la adquisición de hábitos de salud que prevengan la aparición del cáncer. Es popular el decálogo europeo contra el cáncer promovido dentro del programa Europeo contra el cáncer -ver Tabla 6- (Arbizu, 2000).

Este programa comenzó durante la cumbre de la Comunidad Europea celebrada en Milán en el año 1985. Uno de sus objetivos principales es educar a la población en hábitos de salud y reducir la incidencia de cáncer.

**Tabla 6**

Decálogo europeo contra el cáncer.
1-No fume. Fumador: deje de fumar lo antes posible y no fume delante de otros.
2- Sea moderado en el consumo de bebidas alcohólicas.
3- Evite la exposición excesiva al sol.
4- Respete las instrucciones profesionales de seguridad durante la producción, manipulación o utilización de toda sustancia cancerígena.
5- Coma frecuentemente frutas y verduras frescas y cereales de alto contenido en fibra.
6- Evite el exceso de peso y limite el consumo de grasas.
7- Consulte a su médico en el caso de evolución anormal: cambio de aspecto de un lunar, un bulto o una cicatriz anormal
8- Consulte a su médico en caso de trastornos persistentes, como tos, ronquera, cambio en hábitos intestinales o pérdida de peso no justificada.
9- Para las mujeres: hágase frecuentemente frotis vaginal.
10- Para las mujeres: vigile los senos regularmente y, si es posible, hágase una mamografía a intervalos regulares a partir de los 50 años.

El apoyo social también va a ser un predictor del estado de salud y de la mortalidad, así como de la adaptación ante acontecimientos estresantes, ya que las personas que tienen pocos o escasos lazos sociales presentan menor frecuencia de conductas preventivas, llegan con un nivel más avanzado de enfermedad, presentan menos adherencia al tratamiento y el impacto de la enfermedad es mucho más estresante. (House, Landis y Umberson; 1998)

## Estrés y cáncer

Los eventos externos que experimentamos como estresantes son aquellos que por lo general son considerados como indeseables, amenazantes y/o demandantes, y estimulan una reacción emocional y fisiológica (Ehlert y Straub, 1998). El factor central que determina la magnitud de la respuesta de estrés parece ser la evaluación que se hace al estrés y a la percepción de control sobre la situación, más que las características objetivas del agente estresante. Numerosas investigaciones han indicado que los agentes estresantes influyen ampliamente en determinar la susceptibilidad o resistencia al cáncer, así como el curso de la enfermedad y su recuperación mediante modificaciones de la capacidad inmune y endocrina (Hranicky, 2000). En base a los diferentes efectos biológicos reportados como consecuencia del estrés psicológico, se ha propuesto que el estrés puede aumentar el riesgo al cáncer a través de diferentes mecanismos que pudieran actuar solos o de manera combinada como sería, por alteración de la actividad de células NK, por alteración de los mecanismos reparadores del ADN y por alteraciones en la apoptosis o muerte celular programada (Castés y Canelones, 2002).

Según explica Sandín, Santed, Chorot, y Jiménez (1995), los estudios con animales han demostrado que el estrés puede acelerar el comienzo del cáncer de origen viral. Otras investigaciones con animales han constatado que ciertas condiciones experimentales causantes de estrés pueden inhibir el desarrollo de tumores mamarios en roedores. De ello parece desprenderse que los diferentes tipos de estresores pueden tener diferentes efectos.

En cuanto a la duración del estrés, Sklar y Anisman (1981) indican que el estrés agudo lleva a un descenso de catecolaminas, aumento de acetilcolina y hormonas, e inmunosupresión. En el estrés crónico habría una adaptación. En esta línea, Eysenck (1983) postuló el "efecto de inoculación", según el

cual el estrés agudo aumenta la incidencia de tumores y el crónico tiene los efectos contrarios. Sin embargo, Borysenko (1982) relaciona el estrés crónico con el desarrollo del cáncer a través de cambios endocrinos crónicos.

Se ha descrito que el estrés en la vida diaria, en conexión con otros factores psicológicos que influyen en el manejo adecuado del estrés, son elementos esenciales en la predicción de la tumorigenicidad (Baltrausch, 1991). Diferentes estudios en humanos han demostrado una incidencia incrementada de eventos estresantes en la vida de las personas, que preceden al diagnóstico de cáncer de pulmón, cervical, gástrico, pancreático, colorectal y de mama (Castés y Canelones, 2002). Otras investigaciones han asociado el estrés con recurrencia y progresión del cáncer. Algunos acontecimientos adversos, particularmente el divorcio y la muerte de una persona querida, ocurridos durante el período postoperatorio de una intervención de cáncer de mama provocan un rebrote del tumor. Incluso se ha apuntado que el tiempo promedio entre la aparición del último suceso estresante y la recurrencia del cáncer de mama podría ser aproximadamente de un año y medio (Ramírez y col. 1989).

El estrés severo debido a eventos adversos en la vida, está significativamente asociado con riesgo aumentado a la recidiva de cáncer de mama, así como de algunos otros tipos de cáncer (Funch y Marshall, 1983), donde la disminución de la actividad NK es un fuerte factor predictivo de la recurrencia de la enfermedad, relacionándose una alta citotoxicidad con intervalos más largos sin enfermedad (Spiegel 1998).

Utilizando diseños de tipo cuasi-prospectivos, Cooper y Faragher (1989) y Cheang y Cooper (1985) señalaron que los eventos relacionados con la pérdida (muerte del cónyuge o de un amigo íntimo) y la enfermedad (hospitalización de un miembro de la familia, problemas quirúrgicos, enfermedad de un familiar) tienden a asociarse de forma consistente con el cáncer de mama.

Los sucesos difíciles de la vida parecen incrementar los riesgos de cáncer de pecho (Chen, David, Nunnerley, Michell, Dawson, Berry, Dobbs, Fahy;1995).

Sin embargo, existen algunas ciertas excepciones (Reed, 1994, Barraclough y col. 1992). Puede pensarse que problemas inherentes a las estrategias retrospectivas (por ejemplo, inapropiados grupos de control, escasa validez de las medidas autoinforme, las respuestas de los pacientes están afectadas por el diagnóstico) podrían explicar la falta de conclusiones firmes en algunas de las investigaciones (Sandín, Chorot, Santed, Jiménez; 1995)

Autores como Chorot y Sandín (1994); Horne y Picard (1979); aplicando una metodología retrospectiva, constataron que un incremento en la incidencia de sucesos estresantes había precedido el comienzo del cáncer. La categoría de sucesos vitales relativa a las pérdidas emocionales, incluyendo la muerte de amigos o familiares y el desempleo, suelen ser las más relevantes para predecir el trastorno en niños y adultos

En la investigación de Chorot y Sandín de 1994, sobre estrés psicosocial, cáncer, cardiopatía coronaria y trastornos de ansiedad se encontraron importantes diferencias al separar los sucesos vitales en independientes (muerte de un familiar) y dependientes (ascenso laboral) de la conducta del sujeto. Las mujeres con cáncer de mama habían percibido más estrés por sucesos vitales independientes, durante el año anterior a la aparición de la enfermedad, que los pacientes con cardiopatía coronaria (infarto) o trastornos de ansiedad. En contraste, estos dos últimos tipos de alteraciones se asociaban a sucesos vitales de tipo dependiente. Las diferencias encontradas sugieren que “el cáncer, a diferencia del infarto, podría relacionarse a factores que facilitan el desarrollo de reacciones de indefensión y desesperanza, ausencia de control y en general formas pasivas de afrontamiento (este tipo de reacciones son más frecuentes ante eventos independientes)” (Sandín, 1995, pp. 426).

Como puede observarse el estrés puede afectar al inicio o curso del cáncer, generando cambios biológicos propios de la respuesta de estrés y con cambios en las conductas de salud o estilos de vida que pueden predisponer a la enfermedad. Ante los efectos del estrés las personas pueden llevar a cabo conductas altamente perjudiciales para la salud como el tabaco, el alcohol, los patrones de alimentación inadecuados, la disminución del ejercicio y del sueño, el rechazo de tratamientos médicos, etc.

El efecto supresor del estrés emocional en la función inmunológica y en la susceptibilidad a la enfermedad es uno de los aspectos más estudiados de la psiconeuroinmunología. Como se describió en capítulos anteriores, las células neoplásicas se desarrollan y proliferan con una estructura diferente a la normal, mostrando en su organización histológica una serie de características que las hace claramente distintas del resto y patológicas. Un posible papel del sistema inmunológico, en la defensa contra el cáncer, sería precisamente la capacidad de reconocer estas células anormales en las cuales han ocurrido esta serie de cambios y eliminarlas antes de que el tumor pueda desarrollarse. Las células llamadas NK (natural killer) cuya actividad citotóxica se manifiesta ante diferentes tumores son importantes dentro del mecanismo de destrucción tumoral. Investigaciones sobre humanos ofrecen la evidencia de factores psicosociales y medioambientales, incluidas las experiencias de estrés agudo y crónico, como inductores o asociados con funciones inmunes alteradas. Como acción determinante, el estrés modifica la dinámica neuroendocrina y, por tanto, puede afectar las condiciones y comportamiento inmunes del organismo.

Varios autores han analizado los efectos de la relajación en el sistema inmune de pacientes oncológicos, concluyendo que un entrenamiento continuado en relajación afecta positivamente a parámetros inmunológicos en un grupo de pacientes con cáncer de ovario que reciben quimioterapia (Lexander, Furst, Rotstein, Hursti, Fredrikson; 1997). En un grupo de pacientes con cáncer metastásico, el entrenamiento en técnicas de

relajación durante un año produce cambios significativos en varias medidas de inmunocompetencia. (Gruber, Hall, Hersh, Dubois; 1988)

Además determinadas células del sistema inmune secretan ellas mismas péptidos, algunos de los cuales son precursores de neurotransmisores, con lo que se establece una comunicación bidireccional entre el Sistema Nervioso Central y el Sistema Inmune. Algunos autores (Faller, Bulzebruck, Drings, Lang; 1999) han encontrado relación entre niveles altos de estrés y menor supervivencia.

Sklar y Anisman (1981) en una completa revisión sobre estrés y cáncer concluyen que el estrés no es la causa del cáncer sino más bien que el estrés, como acontecimiento ambiental con profundos efectos sobre el funcionamiento fisiológico, puede influir el curso de la enfermedad neoplásica.

En efecto, el estrés se traduce en cambios biológicos compensatorios para hacer frente a las demandas a las que se ve sometido el organismo. Sin embargo, la movilización focalizada de recursos o su potencial agotamiento incapacita en alguna medida al organismo para luchar con eficacia con las células cancerosas. Dada la relación existente entre los sistemas neuroquímico, hormonal e inmunitario, una perturbación en cualquiera de estos procesos podría incrementar ostensiblemente la proliferación de células cancerosas.

Cox (1986) señala dos modos de relacionar estrés y cáncer:

El estrés puede iniciar el cáncer (papel etiológico) induciendo cambios celulares y hormonales favorecedores de la transformación maligna. Este mecanismo se ha llamado "Carcinogénesis Psicobiológica".

El estrés puede colaborar en el progreso de la transformación maligna a través de la supresión de la vigilancia inmunológica (papel en el desarrollo del cáncer). Estos efectos pueden estar mediados por los glucocorticoides, la hormona del crecimiento y las catecolaminas. Este mecanismo se ha

denominado "Inmunosupresión Psicobiológica". Se piensa que el valor real del estrés podría estar en su incidencia en una personalidad predispuesta al cáncer (en los términos actuales que considera la Oncología).

En el sistema inmunitario, investigadores como Monjan (1977), Riley (1981) (37), Borysenko (1982), Levy (1991), entre otros, refieren varios hechos fundamentales que acontecen tras el suceso estresante:

- La disminución de la función de las células T, mediada por el aumento de los glucocorticoides o por la hormona del crecimiento, que interactúan con los factores tímicos.
- La disminución de la actividad de las células supresoras naturales (células Natural Killer).
- La disminución de la actividad de los macrófagos.
- La disminución de la síntesis de anticuerpos.

Herbert y Cohen (1993) realizan una revisión sobre estrés e inmunidad en humanos, encontrando que el estrés guarda una relación:

- Inversa con la respuesta linfoproliferativa a la fito-hemaglutinina y a la concanavalina A.
- Directa con el número de leucocitos circulantes.
- Inversa con el número de linfocitos B, T, T cooperadores, T supresores-citotóxicos y linfocitos grandes granulares (entre ellos están las células NK).
- Inversa con los niveles séricos de Ig M y de Ig A salivar.
- Directa con los títulos de anticuerpos frente al virus Herpes Simplex tipo I y al antígeno VCA del virus de Epstein-Barr.

Se había observado ( Bartrop, Lazarus , Luckhurst; 1977) que la función de los linfocitos T está deprimida, sin cambios numéricos en los mismos, durante el duelo por la muerte del cónyuge en comparación con grupos control. Zissook y cols. (1994) en estudios inmunológicos en mujeres a las 2-3 semanas de fallecer el esposo, han encontrado que las viudas con síndrome depresivo mayor (criterios DSM-III R) presentaban una menor

concentración de linfocitos T8, una menor actividad de las células NK y una menor linfoproliferación ante la estimulación con concanavalina A. Cervera y cols. (1994) han encontrado un déficit generalizado en la función del sistema monocito-macrófago en pacientes deprimidos (criterios RDC).

En la actualidad, todo parece indicar que el factor principal que afecta al crecimiento del cáncer no es la presencia del estresor en sí, sino la capacidad individual de afrontarlo, es decir, la habilidad para manejar el estrés modula la fuerza de su efecto. Hay estudios (Schlesinger y Yodfat; 1991) que demuestran que la neurosis de ansiedad y la baja capacidad de la persona para enfrentarse a eventos estresantes se acompañan de una actividad citolítica NK débil, concretamente su subpoblación más madura (las que poseen el fenotipo Leu 11+ Leu 7-).

En definitiva, para explicar las relaciones entre la exposición al estrés y las alteraciones inmunes se han propuesto mecanismos neuroendocrinos y conductuales. Actualmente, como se ha explicado con anterioridad, se sabe que el estrés activa varios sistemas neuroendocrinos, incluido el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema nervioso simpático, con el aumento consiguiente de cortisol y de catecolaminas, hormonas para las que las células inmunes poseen receptores. Los acontecimientos estresantes interpersonales tienen más probabilidades de producir respuestas afectivas, y estas pueden desencadenar alteraciones inmunológicas.

## Personalidad y cáncer

Los rasgos de personalidad también pueden tener un papel importante en el desarrollo y evolución del cáncer. Los individuos predispuestos al cáncer se han descrito a menudo como personas apaciguadoras, no asertivas, altamente cooperativas, defensivas y extremadamente pacientes. En 1885 el médico norteamericano Willard Parker refirió que la aflicción aparece con especial frecuencia en el historial de pacientes con cáncer de mama. (Sandín, Santed, Chorot y Jiménez; 1995)

Diferentes trabajos indican que los pacientes con cáncer de mama muestran estilos de manejo del estrés más represivos que los controles, siendo la extroversión y la actividad social predictivos de una mayor sobrevivencia. Mujeres con diagnóstico maligno en biopsias de mama, son menos expresivas a la ira que aquellas con lesiones benignas, y tienen tasas menores de ansiedad, indicando altos niveles de negación (Reed y cols., 1994).

Bacon y cols. (1952), por el estudio de las historias psicoanalíticas de mujeres con cáncer de mama, proporcionaron seis características de conducta en estas mujeres:

- Estructura de carácter masoquista.
- Sexualidad inhibida.
- Maternidad inhibida.
- Incapacidad de descargar apropiadamente la cólera.
- Conflicto hostil con la madre, manejado con sacrificio.
- Retraso en conseguir el tratamiento.

Se ha encontrado (Pauli y Schmid, 1972; Beck, 1975; Greer y Morris ,1975; Cansen y Muez ,1984) que las mujeres con cáncer de mama tienen más represión emocional, más conductas de descarga anormal de las emociones con menor agresividad manifiesta, más rasgos depresivos, relatan pérdidas afectivas en los 3 años anteriores al comienzo del carcinoma mamario, y en el M.M.P.I. están elevadas las escalas de hipocondriasis, depresión, histeria y paranoia, y disminuida la hostilidad. Predominan los mecanismos de defensa de negación y traslación, al igual que en el cáncer de cuello de útero.

En un estudio sobre la ansiedad, ira y depresión (emocionalidad negativa) en pacientes con cáncer de mama (Sirgo, Díaz- Ovejero, Cano Vindel, Pérez-Manga; 2001) se realizó una investigación con 240 mujeres, divididas en dos grupos, previamente equiparados en las variables demográficas más importantes: a) grupo clínico constituido por 120 mujeres, en tratamiento por cáncer de mama; b) grupo control formado por 120 mujeres de la población general. Los resultados mostraron que las pacientes con cáncer presentan: 1) niveles más bajos de ansiedad (rasgo, sistema cognitivo y motor, ansiedad ante situaciones de evaluación e interpersonales), medidos por el ISRA; 2) niveles más bajos de ira (rasgo, temperamento, estado, y expresión externa), junto con niveles más altos de control de ira (control y expresión interna), todos ellos medidos por el STAXI; 3) niveles más altos de depresión, medidos por el BDI. En general estos resultados dan cuenta que pacientes con cáncer presentan un cierto estilo represivo de afrontamiento, caracterizado por baja ansiedad en los autoinformes y alta deseabilidad social.

En un estudio prospectivo (Lillberg, Verkasalo, Kaprio, Teppo, Helenius, Koskenvuo; 2002) sobre satisfacción de la vida, neuroticismo y riesgos de cáncer mama; se concluyó que este tipo de cáncer se daría más en mujeres infelices, insatisfechas y preocupadas. El estudio se compuso de unas 12.032 mujeres de Finlandia, con un seguimiento de 21 años, durante los

cuales se aplicaron cuestionarios que evaluaron la satisfacción de la vida (satisfecho-medianamente-insatisfecho) y el neuroticismo (bajo-mediano-alto).

En otros estudios en cáncer de mama (Matías y cols., 1990) han encontrado una disminución de la agresividad general con aumento de la autoagresividad. En el M.M.P.I. también se aprecia elevación de las escalas hipocondriasis, depresión, histeria, masculinidad-feminidad e introversión social, con disminución de la desviación psicopática, el psicoticismo y la fuerza del Yo.

Otros autores ( Booth, 1964; Kissen ,1967) evidencian una relación directa entre cáncer de pulmón y bajo neuroticismo, baja emotividad y tendencia (algo más débil) a la extroversión. Además, encuentran que dirigen su hostilidad, frustración y fracaso al interior, y son más vulnerables a la pérdida de un vínculo importante. Cabe afirmar que al menos hay un grupo de fumadores que fuma en situaciones de excitación o estrés, con el fin de reducir la ansiedad y la tensión emocional.

En el cáncer de laringe, Coy y cols. (1989) con el Cuestionario 16 PF de Cattell encuentran perfiles de personalidad dentro de la normalidad, aunque destacan los rasgos de fuerza del Yo, atrevimiento, astucia, conservadurismo, autosuficiencia y dureza, con gran control de sus emociones y dificultad para expresar sentimientos.

Dentro de las investigaciones prospectivas (realizadas en personas sanas, valorando la incidencia de cáncer en revisiones hechas al cabo de 10-15 años), Hagnell (1966) observó que las personas que presentaron cáncer habían sido calificadas inicialmente como poseedoras de una personalidad "subestable", descrita como "cálida, cordial, concreta, pesada, industriosa, interesada en la gente, sociable, con tendencia a las interrelaciones sociales e inhibición".

Bucher y cols. (1986) han observado en pacientes con cáncer de mama una estructura de personalidad de tipo psicossomático, con rígida negación de sus conflictos en relación al sexo, identificación, violencia y agresión. Dentro del enfermar psicossomático se encuentran los conceptos de "Alexitimia" de Sigfeos y de "Pensamiento Operatorio" de P. Marthy, de forma que la noción más íntimamente relacionada con este enfermar son las diferencias individuales en la susceptibilidad.

En un trabajo que compara sobrevivientes de cáncer a corto o largo plazo, se demostró que los pacientes que mostraban espíritu de lucha o una mayor expresión de ira, y negaban la enfermedad vivían más, que aquellas con una aceptación estoica o que expresaban depresión y desesperanza (Greer y col., 1979). Por ello, hay un gran interés en los potenciales efectos de estados de ánimo positivos, sobre sistemas fisiológicos reguladores como el endocrino y/o el inmune. Los resultados más consistentes son aquellos que indican que las mujeres con cáncer de mama son más propensas a controlar los sentimientos de rabia que aquellas con enfermedades benignas de mama o aquellas del grupo control normal pareado. Debido a esto, se ha implicado al control emocional como un factor que influye en la prognosis del cáncer. Sin embargo, a pesar que el control de la rabia parece ser central, también se han identificado un cierto número de atributos relacionados, entre ellos: la tendencia hacia una complacencia social y la falta de asertividad presente en pacientes con cáncer, que se ha definido como estilo conductual Tipo "C", que es el polo opuesto a la conducta Tipo "A" que está asociada con riesgo aumentado de enfermedades de corazón. Por otro lado, Watson en 1992, ha indicado una clara asociación entre el control de la rabia y la tendencia a adoptar bien sea respuestas fatalistas o de desamparo después del diagnóstico de cáncer. Así, aquellas pacientes con cáncer de mama analizadas tres meses después de la cirugía, que mostraron actitudes estoicas o desamparadas frente a su enfermedad, tuvieron mayor probabilidad de estar muertas tras un seguimiento de diez a trece años que aquellas que inicialmente mostraron un espíritu de lucha (Castés, 2002).

Las investigaciones científicas, han puesto de relieve fundadamente dos tipos de características psicológicas como factores precursores del cáncer. Por una parte, la inhibición, represión y negación de las reacciones emocionales, especialmente la inhibición de las expresiones agresivas y de la ira. La otra característica psicológica se ha asociado a la dificultad para hacer frente de forma activa a las situaciones de estrés, vinculándose a sentimientos de indefensión, desesperanza y depresión. Este tipo de variables contribuyó al desarrollo del constructo denominado personalidad tipo C.

Autores como Morris, Greer (1980) y Temoshock (1987) explican este constructo (tipo C), como un patrón de conducta contrapuesto al tipo A (predispuesto a la enfermedad coronaria) y diferente al tipo B (tipo saludable).

Los elementos que definen más especialmente al *Tipo C* son la inhibición y negación de las reacciones emocionales negativas como la ansiedad, agresividad e ira, y la expresión acentuada de emociones y conductas consideradas positivas y deseables socialmente, tales como, excesiva tolerancia, extrema paciencia, aceptación estoica de los problemas y actitudes de conformismo en general, en todos los ámbitos de la vida. Algunos autores (Kune, Kune, Watson, Bahnson, 1991) retratan a esta personalidad como la típica buena persona que está deseando siempre complacer y buscar la armonía en las relaciones interpersonales, así como evitar expresar actitudes y reacciones que puedan ofender a otros, incluso en perjuicio de sus propios derechos y necesidades, con el fin último de no propiciar un conflicto.

Grossarth-Maticek y Eysenck (1990) han propuesto un modelo psicosomático en el cual postulan dos tipos de personalidad (formas de reaccionar al estrés interpersonal) que podrían asociarse de forma positiva al cáncer:

-Tipo 1. Predisposición al cáncer. El sujeto tipo 1 se caracteriza por presentar elevado grado de dependencia conformista respecto a algún objeto o persona con valor emocional destacado para él, e inhibición para establecer intimidad o proximidad con las personas queridas. Son personas que ante las situaciones estresantes suelen reaccionar con sentimientos de desesperanza, indefensión y tendencia a reprimir las reacciones emocionales abiertas. La pérdida del objeto se mantiene como fuente de estrés.

-Tipo 5. Racional-antiemocional. Se define por la tendencia a emitir reacciones racionales y antiemocionales. Este tipo de personas suele suprimir o negar las manifestaciones afectivas, encontrando dificultad para expresar las emociones. Debería denotar predisposición a la depresión y al cáncer. Hay predominio de lo racional sobre lo emocional.

Estos autores han constatado que la capacidad predictiva del tipo 1 se incrementa notablemente cuando se asocia a la presencia del estrés psicosocial. De esta manera, Eysenck (1991) formuló un modelo causal explicando que la personalidad (tipo1) y el estrés interactúan produciendo sentimientos de desesperanza, indefensión y depresión, los cuales, a su vez, inducen cambios hormonales manifestados principalmente por un incremento en el nivel de cortisol. El aumento de cortisol disminuye la competencia inmunológica favoreciendo el desarrollo del tumor.

Kissen (1963), analizando pacientes con cáncer de pulmón, observó que exhibían dificultades para descargar sus emociones y, además, tendían a ocultar sus problemas emocionales. Siguiendo un procedimiento cuasi-prospectivo y aplicando instrumentos de recogida de información previamente al conocimiento del diagnóstico, este autor constató que los sujetos con puntuaciones bajas en la dimensión de neuroticismo tenían una probabilidad seis veces mayor de contraer cáncer de pulmón que los sujetos con puntuaciones altas. Curiosamente, también se observó que en los

sujetos no fumadores diagnosticados con cáncer de pulmón se confirmaban puntuaciones extremadamente bajas en dicha variable de personalidad

Eysenck (1987) consideró que las bajas puntuaciones en la variable de neuroticismo podrían estar reflejando la ausencia de emociones más que la inhibición o la supresión de éstas. La represión de las emociones podría estar relacionada con el constructo de racionalidad/antiemocionalidad. Las puntuaciones elevadas en la escala de este constructo se han asociado con un mayor número de casos observados de diferentes tipos de cáncer.

En una investigación donde participaron 322 mujeres con cáncer de mama (Ruiz, Garde, Ascunce, del Moral; 1998) se identificaron rasgos del "Patrón de Conducta Tipo C": a- bajos niveles de ansiedad general y neuroticismo, b- defensividad emocional y cierto grado de control de emociones de ansiedad y tristeza, y c- tendencia a la armonía y a la racionalidad en el comportamiento interpersonal. Los estilos de afrontamiento, de espíritu de lucha, indefensión, preocupación ansiosa, fatalismo y negación fueron utilizados por todas las mujeres en distintos momentos y con distinta frecuencia. Sin embargo, los estilos de afrontamiento negativos de "indefensión/desesperanza" y "preocupación ansiosa" fueron utilizados por aquellas que presentaban niveles altos de ansiedad y depresión, mientras que el espíritu de lucha fue la estrategia fundamental en las mujeres con niveles bajos de ansiedad.

Variables psicológicas como la depresión, la desesperanza (hopelessness), la indefensión (helplessness), la incapacidad para expresar emociones (aceptación estoica), las estrategias de afrontamiento de la enfermedad (el espíritu de lucha, la negación y la agresión) y el apoyo social; han sido asociadas al fenómeno **progresión o curso del cáncer**

"El **apoyo social** puede influir sobre la evolución de un cáncer instaurado bien directamente, a través de la adherencia y otras conductas relacionadas con la salud, o bien indirectamente a través de los mismos mecanismos

psicológicos (coping y emoción) y biológicos (neuroendocrino-inmunológicos) implicados en el desarrollo” (Sandín, 1995, pág. 430).

De esta manera el apoyo social (real o percibido) operaría cognitivamente modelando y reforzando soluciones activas de afrontamiento durante las fases de la enfermedad.

El apoyo social y las relaciones interpersonales mitigan los efectos del estrés en las células NK (Kennedy y col., 1988).

El apoyo social también podría incrementar la adherencia al tratamiento, factor crucial en el campo de las enfermedades crónicas, disminuyéndose la recurrencia del trastorno.

## Emociones y cáncer

Los expertos han asegurado hace largo tiempo que hay una relación importante entre las emociones y el cáncer. Una amplia evidencia vincula la respuesta emocional del individuo, no solo con el desarrollo y curso del cáncer sino también con su respuesta al tratamiento. Se cree que el aprendizaje de como alterar las respuestas emocionales proporciona una herramienta, junto con los tratamientos médicos estándar, en la intervención del cáncer. El patrón emocional que frecuentemente caracteriza a los pacientes con cáncer es el de sentimiento crónico de desesperanza negada. Desde la perspectiva del tratamiento, es esencial cambiar esa actitud si se quiere mejorar su salud (Hranicky, 2000). Una emoción es una respuesta orgánica a un estímulo interno o externo. La respuesta emocional tiene bases biológicas y causa reacciones químicas a lo largo de todo el cuerpo. Estos cambios bioquímicos pueden medirse en la sangre y en la orina y son precisamente lo que distingue a las emociones de las percepciones. Las percepciones son sensaciones neurofisiológicas localizadas en la piel o el cuerpo, o pensamientos de larga duración, por ejemplo cognitivos, procesos de pensamiento consciente, mientras que las emociones son respuestas de todo el organismo, que afectan al sistema nervioso autonómico. Una emoción es una respuesta bioquímica de las adrenales y otros órganos endocrinos del cuerpo y los químicos que son producidos a través de la respuesta emocional, afectan cada parte del cuerpo (Hranicky, 2000). En el campo de la PNI se está estudiando como las emociones son traducidas en sustancias químicas (moléculas de información) que tienen impacto sobre el SI, sistema endocrino y otros sistemas de nuestro cuerpo. Existen numerosas maneras como las emociones se comunican a nivel físico, por ejemplo, los neuropéptidos actúan como químicos que reciben mensajes, y ellos son los mensajeros químicos que permiten que nuestras emociones "hablen" directamente con las células de defensa del SI ya que existen terminaciones nerviosas en su superficie, y así influyen sobre la actividad

celular y los mecanismos de división celular. Los diferentes reportes han conducido al concepto que las emociones pueden crear las respuestas fisiológicas que conducen al crecimiento del cáncer, y que para restaurar la salud sería conveniente modificar nuestras emociones (Hranicky, 2000). El control y/o la represión de las emociones puede representar un factor de riesgo, porque el grado de estrés experimentado puede volverse anormalmente prolongado. Los represores de emociones frecuentemente subestiman su nivel de activación fisiológica, lo que resulta en la supresión del SI por una actividad exagerada y crónica del sistema nervioso simpático. Esta represión de la emoción con efecto sobre el sistema simpático y luego sobre el SI, es un ejemplo de lo que se propone con la conexión entre estrés y cáncer. (Hranicky, 2000).

## Depresión y cáncer

La asociación entre síntomas depresivos y aumento del riesgo de cáncer se demostró en un estudio epidemiológico de 2020 empleados de la Western Electric, el cual reportó que síntomas depresivos, medidos mediante la prueba de MMPI ("Minnesota Multiphasic Personality Inventory") se asociaban con doble riesgo de morir de cáncer 17 años después, y con una incidencia mayor que lo normal en los primeros diez años (Shekelle y col. 1981). Este hecho persistía en el seguimiento realizado a los 20 años (Persky y col., 1987).

Bieliauskas y Garron (1982) en un análisis crítico sobre los datos del año 1981, señalaron que las puntuaciones altas en depresión no se consideraban dentro de un rango patológico. Agregando también que la evaluación llevada a cabo de la depresión se registró 17 años antes de que se examinaran los datos de mortalidad, por lo que no se disponía de información sobre los cambios que podían haber ocurrido en el estado psicológico de los individuos valorados.

Otros trabajos han demostrado que la depresión en algunos casos es el síntoma precedente del cáncer pancreático, apareciendo mucho antes de que los síntomas del tumor se hagan evidentes (Fras y col., 1967). Así mismo, otras investigaciones han confirmado que la depresión ocurre con mayor frecuencia y severidad en pacientes con cáncer pancreático, que en otros tipos de cánceres gastrointestinales. Sin embargo, algunos trabajos no reportan resultados similares (Hahn y Petitti, 1988). En este sentido, Kaplan y Reynolds (1988) estudiaron, en una población de 6848 personas libres de cáncer (quienes fueron seguidas desde 1965 a 1982, como parte de los estudios del Distrito de Alameda-California); la asociación entre la presencia de síntomas depresivos y la mortalidad-morbilidad del cáncer.

Estos autores no encontraron evidencias de asociación entre ambas variables.

Tanto la citotoxicidad como el número de células NK circulantes varían con factores psicosociales. Bajos números en NK se han asociado con estados de ánimo deprimido y una menor citotoxicidad con ansiedad. En pacientes con cáncer en etapas avanzadas se han observado disminuciones en células NK y aumento en los niveles de cortisol, cuando concomitantemente tenían depresión (Spiegel, 1998).

Schemale e Iker (1971) pudieron predecir, mediante un estudio, la presencia o ausencia de cáncer de cérvix uterino a partir de la presencia o ausencia de la experiencia de desesperanza como reacción ante un determinado evento.

Gallo, Armenian, Ford, Eaton y Khachaturian. (2000) no encontraron una verdadera asociación entre la depresión y el cáncer. Sin embargo, algunas mujeres con depresión mayor se asociaron con algún caso de cáncer de mama. El estudio se realizó mediante la aplicación de entrevistas sobre 2017 personas sanas de Baltimore (USA) durante 1981, con un seguimiento de 13 años. El objetivo era evaluar la relación entre la depresión mayor y el surgimiento de casos de cáncer.

En cuanto a la progresión del cáncer, Ciaramella y Poli (2001), evaluaron 100 pacientes utilizando dos métodos estructurados para medir un trastorno depresivo mayor (Entrevista clínica estructurada para el DSM-III-R /ECED/, y los criterios de Endicott) y una escala de depresión (Escala de Depresión de Hamilton, HAMD). Los pacientes que estaban deprimidos usando ambas evaluaciones de depresión tenían más metástasis y más dolor que los pacientes no deprimidos.

## Terapia psicológica y evolución de la enfermedad

Habitualmente las líneas de tratamiento de la psicooncología se desarrollan en las siguientes áreas: prevención, información al paciente, preparación a la hospitalización y al tratamiento, efectos secundarios al tratamiento, dolor, relaciones familiares, fase terminal, entrenamiento al personal sanitario y adaptación general a la enfermedad. Además de estas áreas, se puede buscar otros objetivos con la psicoterapia. Hay diversos estudios que intentan demostrar la influencia de la terapia psicológica en enfermos con cáncer con una mayor supervivencia.

Una creciente bibliografía demuestra que diferentes tipos de intervención psicosocial, como la terapia cognitivo-conductual, grupos de apoyo, relajación-visualización, hipnoterapia, o el "biofeedback," entre otras, puede afectar la calidad de vida y el ajuste psicosocial, y aún posiblemente mejorar el tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer ( Simonton y col 1981; Spiegel y col, 1989; Fawzy y col, 1990; 1993).

Diferentes publicaciones sobre estudios controlados, demuestran efectos beneficiosos de las intervenciones, entre ellos, los trabajos pioneros de Simonton y col. (1981), que reportan una supervivencia aumentada en personas con cánceres avanzados; así como algunos otros trabajos, que muestran reducción de los efectos colaterales de la quimioterapia, después de terapias como el "biofeedback" y la relajación (Morrow y Dobkin, 1988); y una mejoría en la capacidad de manejo del estrés después del uso de acercamientos psicoeducativos; así como una reducción significativa en morbilidad psicológica después del empleo de terapias cognitivo-conductuales (Fallowfield, 1995).

Otras investigaciones han sugerido que las intervenciones psicosociales no

sólo mejoran la calidad de vida de pacientes con cáncer (Simonton, Matthews-Simonton; 1981) sino que también extienden su sobrevivencia (Spiegel y col. 1989, Fawzy y col. 1993) y pueden mejorar algunos aspectos psicológicos y conductuales (Andersen, 1994). Meyer y Mark, (1995) condujeron un meta-análisis que es el primero que explícitamente examina los supuestos beneficios de las intervenciones psicosociales en adultos con cáncer y se concluyó que la intervención psicosocial ya no debería verse como algo opcional o extra, sino como una parte integral del plan de manejo de la enfermedad, en cada paciente de cáncer.

A pesar de que el apoyo social es un factor importante en la vida de los pacientes con cáncer, al presente no se comprende totalmente sus mecanismos. Diferentes líneas de investigación han indicado que el apoyo social atenúa la respuesta fisiológica al estrés (Ehlert y Straub, 1998), previniendo la inducción de respuestas biológicas y de comportamiento que son dañinas a la salud, así como suprimiendo las respuestas neuroendocrinas al estrés, con aumento de las conductas sanas y mejoras en el manejo de la situación con aumento de la función inmune y mantenimiento de la salud al determinar una evaluación benigna de los eventos estresantes (Cohen, 1988).

Diferentes estudios han encontrado marcados efectos psicológicos y biológicos (ej: inmune) o patológicos, algunos de los cuales vale la pena destacar. Así, Fawzy y col. (1990) estudiaron pacientes con melanoma estadio I ó II, que fueron randomizados en un grupo no intervenido o en un grupo estructurado de intervención psicosocial de corto plazo (6 sesiones de 1,5 horas cada uno). A los 6 meses del tratamiento, se observaron beneficios significativos, a nivel psicológico y en el manejo del estrés en los pacientes intervenidos, además, tuvieron aumentos en el porcentaje y actividad de células NK. Más aún, la correlación de los datos de cambios inmunes y afectivos indicaron que la actividad NK estimulada por IFN (interferones) aumentaba con reducciones concomitantes en la ansiedad y

en la depresión. Los resultados finales tras 6 años de seguimiento indican diferencias significativas entre los grupos, con 29% de los pacientes controles muertos en esos 6 años en relación con 9% de pacientes muertos en el grupo sometido a intervención. Los sobrevivientes reportaron una disminución significativa en "distrés" afectivo, aumentos en el manejo conductual activo del estrés, y aumentos en el número de y actividad células NK. Por el contrario, aquellos que murieron no mostraron cambios significativos en ninguna de estas variables (no hubo una mejoría en la calidad de vida o un incremento a nivel inmunitario) (Fawzy y col., 1993).

Por otro lado, en otro estudio realizado en pacientes con cáncer de mama Estadio I, con ganglios negativos, se han reportado diferencias significativas entre los grupos en tratamiento y los grupos control cuando el tratamiento consistió en un entrenamiento en relajación asistida por "biofeedback" electromiográfico. El grupo sometido a intervención mostró valores de contajes de glóbulos blancos estables, en contraste con el grupo control en que los valores fueron declinando (Andersen, 1994). Spiegel y col. (1989) separaron al azar a mujeres con cáncer metastásico de mama en grupos sin tratar o tratados con apoyo psicosocial (semanalmente por cuando menos un año). El grupo con intervención reportó un estrés emocional significativamente menor que el grupo no tratado y un mejor manejo del estrés. El seguimiento de 10 años reportó una sorprendente diferencia en la sobrevivencia entre los grupos, siendo 18,9 meses para el grupo control y 36,6 meses para el grupo sometido a intervención desde el momento de entrada al estudio hasta la muerte (Spiegel y col. 1989). La utilización de técnicas de relajación y visualización guiada, en un estudio controlado "randomizado" realizado en mujeres con cáncer de mama avanzado determinó un aumento en el número y porcentaje de células T activadas, disminución del nivel de TNF-a circulante y aumento de la actividad NK. Más aún, la citotoxicidad correlacionó con la frecuencia en la práctica de la relajación y de la visualización (Gruzelier y col., 1998).

Trijsburg y cols. (1992) han realizado una revisión de 22 estudios controlados sobre las intervenciones psicológicas en estos pacientes, encontrando que el asesoramiento no estructurado fue eficaz con respecto al concepto de sí mismo, al estrés psicológico, al control de la enfermedad, a la fatiga y a los problemas sexuales. Las variables afectadas positivamente con el asesoramiento estructurado fueron la depresión y el estrés. Las intervenciones conductuales y la hipnosis fueron eficaces respecto a la ansiedad, el dolor, las náuseas y los vómitos. En general, como señala Spiegel (1994) las diversas psicoterapias reducen la ansiedad y la depresión, mejoran el afrontamiento, aumentan la supervivencia y reducen costes innecesarios (consultas, pruebas e ingresos hospitalarios). (Bousoño, González, Pedregal y Bobes ;1993)

Según la localización y el tipo de cáncer, los tratamientos, el momento en que se valoran sus problemas psicológicos y los criterios utilizados para ello, un 20-70% de los pacientes oncológicos desarrollan trastornos emocionales, que precisarían de algún tipo de intervención psicológica. A medida que se clarifican estos problemas, se desarrolla una mayor sensibilidad hacia el paciente con cáncer y se entiende que mejorar su "**calidad de vida**" implica centrarse en los aspectos que incluyen los tres factores de este concepto: estado físico, bienestar emocional y funcionamiento socio-familiar-ocupacional.

Se puede concluir con el comentario que realiza Bayés sobre el tema que parece representar la línea de la psicooncología hoy en día: "En el momento actual: a) las intervenciones psicológicas tienen que usarse, siempre que se consideren oportunas, como tratamiento complementario y en ningún caso sustitutorio de las intervenciones biomédicas; b) el objetivo básico de las mismas debe ser siempre la mejora de la calidad de vida del paciente; y c) hay que admitir la posibilidad, tanto en la investigación como en la clínica, de que los factores psicológicos puedan afectar, directa o indirectamente,

positiva o negativamente, al curso biológico del proceso neoplásico y al tiempo de supervivencia del enfermo" (Bayés, 1990, págs.182-184).

## Reflexiones finales

A lo largo de la Historia los autores de diferentes disciplinas han ido configurando a través de sus aportaciones, una concepción de enfermedad o trastorno, multicausal, encuadrada en un modelo biopsicosocial que es aceptado en la actualidad por la mayoría de los investigadores. Se intenta así acabar con el dualismo mente-cuerpo, poniendo de manifiesto que el hombre es un ser bio-psico-social por definición. La salud y la enfermedad entonces han de ser consideradas como productos en la interacción de múltiples factores que siempre implica aspectos biológicos, psicológicos y sociales. De esta manera se torna imperiosa la necesidad de generar “conocimientos interdisciplinarios” para efectuar un abordaje integral del ser humano.

Los factores psicológicos (cognitivos, emocionales y motivacionales) producto de la historia individual de cada persona y del contexto sociocultural en el que esta se desenvuelve, influyen tanto en el proceso del enfermar humano como en la prevención de los trastornos y enfermedades, y en el mantenimiento de un nivel óptimo de salud. Las variables psicológicas inciden siempre, en alguna medida, de forma directa o indirecta, positiva o negativa, en todos los trastornos y enfermedades. Y a su vez, todos los trastornos y enfermedades, poseen repercusiones grandes o pequeñas, favorables o desfavorables en el ámbito psicológico.

La enfermedad cancerosa siempre ha ido acompañada de “causas” (genéticas, físicas, químicas, inmunológicas, biológicas, estilo de vida, hormonales, etc.) y “repercusiones psicológicas”. El reconocimiento de esta situación ha llevado al desarrollo de la Psico-oncología y otras áreas de investigación y desarrollo, tales como la Psiconeuroendocrinología, Psicoimmunología, investigación psicosocial del estrés, la depresión, etc.

Son abundantes, las investigaciones que intentan demostrar la relación entre el estrés, personalidad, acontecimientos estresantes y la aparición del cáncer y su evolución. Dentro de la etiología multifactorial (bio-psico-social) del cáncer, los resultados de estas investigaciones (algunas desarrolladas a lo largo de este trabajo), dan cuenta de la incidencia de los factores psico-sociales en el inicio y curso del cáncer.

Los aportes de estas investigaciones, han permitido comprender la interrelación de los múltiples factores que influyen en el cáncer, superando así visiones parciales y reduccionistas de la enfermedad; permitiendo a los profesionales de la salud desarrollar un **enfoque bio-psico-social** del padecimiento; orientándolos eficazmente tanto en la investigación como en la actividad clínica.

Los estudios no se agotan en el presente. Los aportes de las investigaciones de médicos, biólogos, sociólogos, psicólogos, entre otros; permiten nuevos conocimientos, desarrollos y avances.

Por lo explicado y fundamentado a lo largo de este trabajo se deduce la importancia del abordaje e intervención interdisciplinaria del paciente oncológico.

El psicólogo clínico formado en oncología, inserto en un equipo interdisciplinario, debe asumir dentro de este colectivo las tareas del soporte psicológico, desde el diagnóstico, tratamiento, hasta la curación o muerte del paciente. Un abordaje psicológico de esta situación puede permitir disminuir el sufrimiento de estos pacientes y mejorar su calidad de vida.

La intervención psicológica debe tener en cuenta las necesidades de la persona en cada fase del proceso canceroso para fomentar en ella (como así también en sus familiares) los recursos que faciliten la adaptación a la enfermedad. De esta manera la intervención psicológica puede estar

destinada a la familia del paciente oncológico; al paciente individualmente; o a ambos.

Promover el ajuste emocional de los pacientes que padecen esta enfermedad incluye técnicas encaminadas a cubrir los siguientes objetivos:

- Reducir la ansiedad que puedan estar experimentando los pacientes ante las situaciones conflictivas de su vida, estimulando para ello, tanto la expresión de emociones negativas como la puesta en marcha de nuevas habilidades sociales o estrategias de resolución de problemas.
- Promover atribuciones internas de control sobre su salud y estrategias que faciliten el afrontamiento de la enfermedad con espíritu de lucha y de todos aquellos problemas personales y/o sociales derivados de la misma.

Personalmente, durante el proceso de elaboración de este trabajo de investigación, he conocido los importantes avances que se han producido a lo largo de los años con respecto a la influencia de los factores psicosociales sobre el cáncer. Pero como ya he mencionado anteriormente, considero que todavía resta mucho por descubrir y conocer. He analizado las variadas y múltiples aportaciones de diferentes disciplinas, en relación a la temática; comprendiendo particularmente la valiosa labor de la Psicología. Es una labor que despierta en mí gran interés y motivación; interés que me lleva a seguir interiorizándome en un área fascinante, como es la Psico-oncología; que me brinda un campo amplio de posibilidades laborales, de integración, aprendizaje y crecimiento, de mi futura profesión.

## Bibliografía

Ader R., y Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom. Med.*, 37, 333-340.

Ader, R., y Cohen, N. (1982). Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science*, 214, 1534-1536.

Andersen, B.L. (1994). Surviving cancer. *Cancer* 74:1484-1495.

Arbizu. (2000). Factores psicosociales que intervienen en el desarrollo del cáncer y en la respuesta al tratamiento. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. Volumen 24. Suplemento 1. Págs. 173-178.

Asociación Española contra el cáncer. (2005) Madrid.

<http://www.todocancer.com/ESP/Informacion+Cancer/El+cáncer/> Acceso en febrero del 2005.

Bacon C.L., Rennecker R. and Cutler M. (1952). Psychosomatic survey of cancer the breast. *Psychosom. Med.* 4, 453-460.

Baltrusch, H.J.F., Stangel, W., Titze, I. (1991). Stress, cancer and immunity. New developments in biopsychosocial and psychoneuroimmunologic research. *Acta Neurol. (Napoli)* 13:315-327.

Barraclough, J., Pinder, P., Cruddas M., Osmond, C., Taylor, I., Perry, M. (1992). Life events and breast cancer prognosis. *Br. Med. J.*, 304, 1078-1081.

Barcia, D. y Rodado, J. (2001). El cáncer como enfermedad psicosomática. *Anales de Psiquiatría*. Vol. 17. N°1. Ediciones Aran, S.A., Madrid. Págs. 13-21.

Bartrop R.W., Lazarus L., Luckhurst E. (1977) Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet*. 1, 834-836.

Bayés R. (1990). Psicología y cáncer: prevención. *Psicología Oncológica* En: Martínez Roca, editor. Barcelona. Págs. 47-111.

Bayés R. (1990). Influencia de los factores psicológicos en la longitud de vida de los enfermos oncológicos. *Psicología Oncológica*. En: Martínez Roca editor. Barcelona. Págs. 182-184.

Beck D. (1975). Psychosomatic aspects of breast cancer. *Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychoanalyse*. 21, 101-117.

Biellauskas, L. A., y Garron, D. C. (1982). Psychological depression and cancer. *General Hospital Psychiatry*, 4, 187-195.

Bleiker E., Ploeg H (1999). Psychosocial factors in the etiology of breast cancer: review of a popular link. *Patient Education and Counseling*. Vol. 37. Num. 3, pp. 201-214 (14).

Booth H. (1964). Krebs und tuberculose im Rorschachs. *Z. Psychosomat. Med.* 10. 167-184.

Borysenko JZ. (1982). Behavioral-physiological factors in the development and management of cancer. *Gen. Hosp. Psychiatr.* 4, 69-74.

Bousoño M., González P., Pedregal J. y Bobes J. (1993). Calidad de vida relacionada con la enfermedad. *Monografías de Psiquiatría*. 6, 12-17.

Bucher R, Rodavalho JC. y Ferreira TC. (1986). Influences and psychological structures in breast cancer. Acta Psiquiatr. Psicol. Am. Lat. (Argentina). 32,4.

Cardenal, V., Oñoro, I. (2000) "Perspectivas actuales en la investigación de las relaciones entre variables psicosociales y la enfermedad del cáncer". Revista Electrónica de Psicología. Vol.3. N°3. ISSN 1137-8492.

Castés, M. (1997). Psiconeuroinmunología: base científica para la construcción de un nuevo modelo de salud. Acta Científica, 48(1): 51-52.

Castés, M. (2002). La relajación y la imaginación guiada como herramientas de integración de la psique, el soma y el espíritu. Fundación para el desarrollo de la psiconeuroinmunología (FUNDASEIN). En: [www.psiconeuroinmunología.org](http://www.psiconeuroinmunología.org). Accedido en abril del 2005.

Castés, M. (2002). Psiconeuroinmunología: Ciencia al Servicio del Ser Humano. Fundación para el desarrollo de la psiconeuroinmunología (FUNDASEIN). En: [www.psiconeuroinmunología.org](http://www.psiconeuroinmunología.org) .Accedido en abril del 2005.

Castés, M y Canelones, P. (2002). El cáncer desde la perspectiva de la Psiconeuroinmunología. Interpsiquis2002.España. En: [www.psiquiatria.com/interpsiquis2002/6271](http://www.psiquiatria.com/interpsiquis2002/6271) .Accedido en abril del 2005.

Cervera S., Ramos F. y Rodríguez A. (1994). Alteración del sistema mononuclear fagocítico en los trastornos depresivos: estudio de la expresión de filamentos intermedios, meléculas HLA-DR, receptor CR1 y capacidad fagocítica. Psiquiatría Biológica. 1, 21-26.

Cheang A. y Cooper C. L. (1985). Psychosocial factors in breast cancer. Stress Medicine, 1, 61-66.

Chen C.C., David A.S., Nunnerley H., Michell M., Dawson J.L., Berry H., Dobbs J., Fahy T. (1995). BMJ. (Clinical research ed.) 9; 311 (7019): 1527-30

Chiozza L.A. (1976) Cuerpo, afecto y lenguaje. Psicoanálisis y enfermedad somática. Paidós. Buenos Aires.

Chorot P. y Sandín B.(1994). Life events and stress reactivity as predictors of cancer, coronary Herat disease and anxiety disorders. International Journal of Psychosomatics, 41, 34-40.

Cohen, S. (1988). Psychosocial models of the role of social support in the etiology of physical disease. Health Psychol.7:269-297.

Ciaramella A., Poli P. (2001). Assessment of Depression among Cancer Patients: The Role of Pain, Cancer Type and Treatment. Psycho-Oncology. 10: 156-166.

Cooper C. L., Cooper R. Y Faragher B. (1989). Incidence and perception of psychosocial stress: The relationship with breast cancer. Psychological Medicine, 19, 415-422.

Cortinas Cristina. ( 1997). "Cáncer: Herencia y Ambiente". Fondo de Cultura Económica.México.En:<http://omega.ilce.edu.mx:3000/sites/ciencia/volumen2/ciencia3/096/htm/cancer.htm>. Accedido en marzo del 2005.

Coy R. y cols. (1989). Aspectos epidemiológicos del cáncer de laringe. Segunda parte: estudio de la personalidad. Ann. Psiquiatría. 5, 108-111.

Cox T. (1986) Estrés: un planteamiento psicofisiológico del cáncer. En: Estrés y Cáncer. Cooper C.L. Eds. Díaz de Santos. Madrid. 181-206.

Crowley, N.J., Slugluff, C.L. Jr., Darrow, T.L., Seigler, H.L. (1990). Generation of autologous melanoma -specific cytotoxic T-cell using HLA-A2 matched allogeneic melanoma. *Cancer Res.* 50:492-498.

De Brasi, Juan Carlos. (1990) "Crítica del dualismo", en *Subjetividad, grupalidad e identificaciones*. Ed. Búsqueda, Buenos Aires.

Derogatis L.R., Abeloff M.D., Melisaratis N. (1979). Psychological coping and survival time in metastatic breast cancer. *J. Am. Med. As.* 242: 1504-1508.

Ehlert, U., Straub, R. (1998) Physiological and emotional response to psychological stressors in psychiatric and psychosomatic disorders. *Ann. NY Acad. Sci.* 851: 477-486.

Eysenck H. J. (1983). Stress, disease and personality: the "inoculation" effect. In: *Stress Research*. Cooper CL. Ed. John Wiley & Sons. New York.121-146.

Eysenck H. J. (1987). Anxiety, learned helplessness and cancer: A causal theory. *Journal of Anxiety Disorders*; 1, 87-104.

Faller H., Bulzebruck H., Drings P., Lang H. (1999) Coping, distress, and survival among patients with lung cancer. *Arch Gen Psychiatry*; 56: 756-762.

Fallowfield, L. (1995) Psychosocial interventions in cancer. *BMJ*, 311:1316-1317.

Fawzy, FI, Kemeny, ME, Fawzy, NW, Elashoff, R, Morton, D, Cousins, N et al. (1990). A structured psychiatric intervention for cancer patients: I. Changes over time in immunological measures. *Arch Gen Psychiatry* 47:729-735.

Fawzy, F.I., Fawzy, N.W., Hyun, C.S., Guthrie, D., Fahey, J.L. Morton, D.

(1993). Malignant melanoma: effects of a structured psychiatric intervention, coping and affective state on recurrence and survival six years later. *Arch Gen. Psychiatry.* 50:681-689.

Fras, I., Litin, E.M., and Pearson, J.S.(1967). Comparison of psychiatric symptoms in carcinoma of the pancreas with those in some other intra-abdominal neoplasms. *Am. J. Psych.*, 123, 1553-1556.

Funch, D.P, Marshall, J. (1983). The role of stress, social support and age in survival from breast cancer. *J. Psychosom. Res.*, 27, 77-83.

Gallo J., Armenian K. Ford E., Eaton W. And Khachaturian. Major depresión and cancer: 13-year follow-up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area sample (United States) (2000). *Cancer Causes and Control.* Volume11. Number 8. Pages 751-758.

Goldsby, R.A., Kindt, T.J. Osborne, B.A. (2000). Cancer and the immune system In: *Kuby Immunology.* W.H. Freeman and Company, New York. Chapter 22, pp 539-561.

González A, Gonzalez MJ, García P. Control del cáncer. (1994) En: *Noticias de Salud Monográficos: Cáncer,* Madrid: Consejería de Salud.

Greer S. and Morris T. (1975). Psychological attributes of women who develop breast cancer: a controlled study. *J. Psychosom. Res.*19, 147-153.

Greer, S., Morris, T., Pettingale, K.W. (1979). Psychological response to breast cancer: effect on outcome. *Lancet*, 2, 785-787.

Grossarth-Maticek R., Eysenck H.J.(1990) Personality, stress and disease: Description and validation of a new inventory. *Psychol. Reports*; 66: 355-373.

Gruber B.L., Hall N.R., Hersh S.P., Dubois P. (1988) Immune system and psychological changes in metastatic cancer patients using relaxation and guided imagery: a pilot study. *Scand Behav. Ther.*; 17: 153-156.

Gruzelier, J., Clow, A., Evans, P., Lazar, I., Walker, L. (1998). Mind-body influences on immunity: Lateralized control, stress, individual difference predictors, and prophylaxis. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 851: 487-494.

Hagnell O. The premorbid personality of persons who develop cancer in a total population investigated in 1947 and 1957. Psycho-physiological aspects of cancer. *Annals of New York Academy of Science.* 846.

Hahn, R.C., and Petitti, D.B. (1988). Minnesota, Multiphasic Personality Inventory-rated depression and the incidence of breast cancer. *Cancer*, 61, 845-848.

Herbert T.B. and Cohen S. (1993). Stress and immunity in humans: a meta-analytic review. *Psychosomatic Med.* 55, 364-379.

House J.S., Landis K.R., Umberson D. (1998). Social relationship and health. *Science*; 241: 540-545.

Horne R. L. Y Picard R. S. (1979). Psychosocial risk factors for lung cancer. *Psychosomatic Medicine*, 41, 503-514.

Hranicky, J. (2000). Your power to win with cancer. *Medican Health Institute*.  
En: <http://www.ahealth.com/> .Accedido en diciembre del 2004.

Irizabal E. (1997). Lo psicosocial: un referente necesario en atención primaria. *Dimensión Humana*, 1 (5). Noviembre. Págs. 41-44.

Jansen MA and Muez L.R. (1984). A retrospective study of personality variables associated with fibrocistic disease and breast cancer. *J. Psychosom. Res.* 97, 329-330.

Kaplan, G.A. and Reynolds, P. (1988). Depression and cancer mortality and morbidity: Prospective evidence from the Alameda County study. *J. Behavioral Med.* Volume 11, Number 1, Pages 1-13.

Kennedy, S., Kiecolt-Glaser, JK. and Glaser, R. (1988). Immunological consequences of acute and chronic stressors: Mediating role of interpersonal relationships. *Br. J. of Med. Psych.* 61: 77-85.

Kiecolt-Glaser, JK, Glaser, R, Dyer, C, Shuttleworth, E, Ogrocki, P, Speicher, C.E. (1987). Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer' s disease victims, *Psychosomatic Medicine*, 49, 523-535.

Kiecolt-Glaser,J.K., Glaser,R., Cacioppo, J.T., Malarkey, W.B. (1998). Marital Stress: Immunologic, neuroendocrine, and autonomic correlates. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 851:656-663.

Kissen D.(1963). Personality charactersties in males conducive to lung cancer. *British Journal of Medical Psychology*, 36, 27-36.

Kissen D.M. (1967). Psychosocial factors, personality, and lung cancer in men aged. *British J. Med. psych.* 40, 29-42.

Kune G.A., Kune S., Watson L.F., Bahnson C.B. (1991). Personality as a risk factor in largue bowel cancer. *Psychol. Med.*; 21: 29-41.

Levy S.M. and Heiden L. (1991). Depression, distress and immunity: risk factors for infectious disease. *Stress Med.* 7, 45-51.

Lexander M., Furst C.J., Rotstein S., Hursti R.J., Fredrikson M. (1997). Immune effects of relaxation during chemotherapy for ovarian cancer. *Psychother Psychosom.*; 66: 185-191.

Lillberg K., Verkasalo P., Kaprio J., Teppo L., Helenius H., Koskenvuo M. (2002). A prospective study of life satisfaction, neuroticism and breast cancer risk (Finland). *Cancer Causes and Control*. Volume 13. Number 2. Pages 191-198.

Lloyd, K (1991). Humoral immune responses to tumor associated carbohydrate antigens. *Seminars in Cancer Biology* 2:421-425.

Mantovani, A., Botazzi, B., Colotta, F., Sozzani, S., Ruco, L. (1992). The origin and function of tumour-associated macrophages. *Immunol. Today*, 13, 265-270.

Matías J., Llorca G., Blanco A.L. y cols. (1990). Aspectos psicopatológicos del cáncer en Ginecología: cáncer de mama. *Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr.* 18, 1, 54-61

Meyer, T.J., Mark, M.M. (1995). Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychology*. 14:101-108.

Monjan A. and Collector M.I. (1977). Stress-induced modulation of the immune response. *Science*. 196, 207-208.

Morris T., Greer S. A. "type C" for cancer?.(1980) .*Cancer Detect. Prev.*; 3: 102.

Morrow, G.R., Dobkin, P.L. (1988). Anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy treatment: Prevalence, etiology, and behavioral interventions. *Clin. Psychol. Rev.* 8:517-556.

Pauli H. and Schmid V. (1972). Psychosomatic aspects in the clinical manifestation. *Journal of Psychotherapy and Medical Psychology*. 22, 2.

Persky, V.W., Kempthorne-Rewson, J., and Shekelle, R.B. (1987). Personality and risk of cancer: 20-year follow up of the Western Electric Study. *Psychosom. Med.*, 49, 435-449.

Politi, P.M. (2003) Estadísticas de mortalidad por cáncer en la Argentina. Primera parte. En: <http://cancerteam.tripod.com/poli111.html>. Accedido en abril del 2005.

Ramirez, A.J., Craig, T.K., Watson, J.P., Fentiman, I.S., North, W.R., Rubens, R.D. (1989). Stress and relapse of breast cancer. *British Medical Journal*, 298, 291-293.

Reed, W.H., Silberfarb, P.M., Andersen ,B.L., Andrykowski, M.A., Bovbjerg, D.H., Burish, T.G., Carpenter, P.J. Cleeland, C., Dolgin, M., Levy, S.M., Mitnick, L., Morrow, G.R., Schover, L.R., Spiegel, D., Stevens, J. (1994). Psychological and psychobehavioral research in oncology. *Cancer* 67 (Supl): 813-822.

Riley V. (1981). Psychoneuroendocrine influences on immuno-competence and neoplasia. *Science*. 217, 1100-1109.

Rosenberg, S.A., Aebersold, P., Cornetta, K. y col. (1990). Gene transfer into human: Immunotherapy of patients with advanced melanoma using tumour-infiltrating lymphocyte modified by retroviral gene transduction. *New England Journal of Medicine*, 570-578.

Rossi, E.L. (1993). En: *The psychobiology of Mind-Body Healing: New concepts of therapeutic hypnosis*. W.W. Norton and Company, New York. - Saad, Z, Branwell, V, Duff, J, Girotti, M, Jory, T, Heathcote, G, Turnbull, Garcia, B, Stitt, L. (1994). Timing of surgery in relation to the menstrual cycle

in premenopausal women with operable breast cancer. *British Journal of Neurosurgery*, 81:217-220.

Ruiz M.A., Garde S., Ascunce N., del Moral A.. (1998). Intervención psicológica en pacientes con cáncer de mama. *Anales Sis. San. Navarra*, Vol.21, Suplemento 3: 119-124.

Salvá Poveda Rosa. (2002). Apuntes: Cuidados a pacientes crónicos. Problemas crónicos de salud oncológicos. II "Factores etiológicos del cáncer". En: [http://perso.wanadoo.es/aniorte\\_nic/apunt\\_cuidad\\_cronic\\_6.htm](http://perso.wanadoo.es/aniorte_nic/apunt_cuidad_cronic_6.htm).. Accedido en enero del 2005.

Sandín, B.; Santed, M.A.; Chorot, P. y Jiménez, M. P. (1995). Trastornos psicósomáticos. En: Bellock, A.; Sandín, B y Ramos, F. *Manual de psicopatología*. Volumen 2, Ed. Mc Graw-Hill.

Schemale, A. H., e Iker, H. P. (1971). Hopelessness as a predictor of cervical cancer. *Social Science and Medicine*. 5, 95-100.

Schlesinger M. and Yodfat Y. (1991). The impact of stressful life events on Natural Killer cells. *Stress Med*. 7, 53-60.

Shekelle, R.B., Raynor, W.J. Jr., Osfeld, A.M., Garron, D.C., Bieliauskas, L.A., Liu. S.C. Malis, C., Paul O. (1981). Psychological depression and 17 years risk of death from cancer. *Psychosom. Med*. 43, 117-125.

Simonton, O.C., Matthews-Simonton, S. (1981). Cancer and stress:counseling the cancer patient. *The Medical Journal of Australia*. 27; 1 (13):679-682-3.

Sirgo A., Díaz- Ovejero M.B., Cano Vindel A., Pérez- Manga G. (2001).

Ansiedad, ira y depresión en mujeres con cáncer de mama. *Ansiedad y Estrés*. Dic.;7.

Sklar, L. S., y Anisman, H. (1981). Stress and cancer. *Psychological Bulletin*, 89, 369-406.

Solomon, G.F., Levine, S., Kraft, J.K. (1968). Early experience and immunity. *Nature*. 220:281-282

Solomon, G.F. (1993). Whither Psychoneuroimmunology?. A new era of immunology, of somatic medicine, and of neuroscience. *Brain, Behav. and Immun.* 7:352-356.

Solomon G. (2001). *Psiconeuroinmunología: Sinopsis de su historia, evidencia y consecuencias*. Segundo Congreso Virtual de Psiquiatría. Mesa Redonda: Psicósomática, 1 de Febrero-7 de Marzo. *Interpsiquis 2001*. Págs. 1-19.

Spiegel D. (1994). Health caring. Psychosocial support for patients with cancer. *Cancer*. 74, 4, 1453-1457.

Spiegel, D., Bloom, J.R., Kraemer, H.C., Gottheil, E. (1989). Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*, 2: 888-891.

Spiegel, D., Sephton, S.E., Terr, A.L, Stites, D.P. (1998). Effects of psychosocial treatment in prolonging cancer survival may be mediated by neuroimmune pathways. *Ann NY Acad Science* .840:674-683.

Stephoe, A. (1998). Coping, control and health risk. *Ann. NY Acad. Sci.* 851:470-476.

Temoshok L.(1987) Personality, coping style, emotion and cancer: Towards and integrative model. *Cancer Surv.*; 6: 545-567.

Trijsburg R.W., Van Knippenberg F.C.E. and Rijma S.E. (1992). Effects of psychological treatment of cancer patients: a critical review. *Psychosom. Med.* 54, 489-517.

Trinchieri, G. (1989). Biology of natural killer cells. *Advances in Immunology* 47:187-376.

Turner-Cobb, J.M., Sephton, S.E., Spiegel, D. (2001). Psychosocial effects on immune function and disease progression in cancer: Human studies. En: *Psychoneuroimmunology*, 3ra Edición. R. Ader, D.L. Felten y N. Cohen. Editores. Academic Press. Vol.2, Capítulo 60, pp 565-582.

Zissock S., Schuchter S.R., Irwin M. (1994). Bereavement, depression and immune function. *Psychiatry Res.* 1, 21-26.