

# **Estrés y cáncer**

**Influencia de determinados factores psicológicos  
en la génesis del cáncer**



**Postgrado de psicopatología clínica  
Universidad de Barcelona**



**[www.psicologiamaresme.com](http://www.psicologiamaresme.com)**

# INFLUENCIA DE DETERMINADOS FACTORES PSICOLÓGICOS EN LA GÉNESIS DEL CÁNCER

*Briyi Patricia Orjuela Sánchez  
Isabel Pimás i Torres  
Nuria Culebras i Fitó  
Carlos Davidoch*

*Postgrado de psicopatología clínica  
Universidad de Barcelona*

## **Introducción**

## **Objetivos**

### *Primera parte*

- Homeostasis y enfermedad
- La psiconeuroinmunología, concepto e historia
- Influencia del sistema inmune sobre el sistema neuroendocrino y la conducta
- El cáncer desde una perspectiva de la psiconeuroinmunología
- ¿El cáncer es una enfermedad psicosomática?

## **Segunda Parte**

Observar algunas técnicas de evaluación y valoración de los factores que influyen en la génesis del cáncer . Proponer una entrevista para realizar a personas que presenten la enfermedad que permita analizar (Características de personalidad, acontecimientos vitales estresantes ocurridos dos años antes a la enfermedad - muerte de algún ser querido,

pérdida del trabajo o de estatus social, pérdida de una relación significativa, acontecimientos de vida emocionalmente intensos)

## **Conclusiones y consideraciones finales**

## **Referencias Bibliográficas**

## INTRODUCCIÓN

Por: Briyi Orjuela

El cáncer es una de las principales causas de muerte en las ciudades industrializadas, esta enfermedad es percibida como una "condena", una sentencia de muerte para quien la sufre y una degeneración del cuerpo que da paso a una muerte lenta y dolorosa. A pesar de los avances en la investigación y de la posibilidad de tratamiento y recuperación, tiene aún un alto grado de estigmatización y genera un gran sufrimiento psicológico para quien la padece tanto como para las personas allegadas.

Por: Nuria Culebras

“Creo que el cáncer es una enfermedad del alma que hace que un hombre que devora toda su pena sea a su vez devorado al cabo de algún tiempo por esa misma pena que está en él”.

Fritz Zorn

La anterior cita hace referencia al objetivo que persigue la elaboración de este trabajo, pues nos cuestionamos si: ¿ciertos factores psicológicos influyen en la génesis de algunos tipos de cáncer, acontecimientos estresantes favorecen la aparición de un tumor?

Citando ciertos casos célebres que aportan datos positivos a nuestra hipótesis encontramos a Carolina Bonaparte, fallecida de cáncer uterino tras la ejecución de su marido; Charles Lindberg, muerto de cáncer de ganglios linfáticos, al no haber conseguido nunca reponerse del asesinato de su hijo; Aristóteles Onasis, muerto por un tumor pocos meses después del accidente de su hijo; o el caso de Sigmund Freud, quien sufrió cáncer en el maxilar y que, a pesar de fumar más de un paquete de tabaco diario, cabe señalar, además, ciertos shocks psicológicos: la muerte de su hija Sofía, la de su hijo Heinz, los conflictos con sus colegas... pues son factores coadyuvantes al desarrollo de su cáncer.

Por otra parte, Lawrence LeShan demuestra estadísticamente que la *soledad brutal*, el *shock emocional violento* (muerte de un cónyuge, partida de los hijos) o un *estado anímico de desesperanza* pueden intervenir en la predisposición del cáncer, pues se observa que la tasa de mortalidad por cáncer es más elevada entre las viudas y va decreciendo en casos de mujeres divorciadas, casadas o solteras.

En cuanto a datos en referencia a cáncer de mama y de útero, un grupo de médicos estableció los denominadores comunes en un grupo de pacientes con la ayuda de tests, cuestionarios y consultas. Entre los factores comunes se encuentran la ruptura de una situación vital (divorcio o fallecimiento de un allegado), sentimiento de abandono, soledad, desesperación. Muchas habían sufrido un traumatismo psíquico durante la infancia (la cantidad de personas que han perdido un hermano/a durante la infancia es mucho mayor entre pacientes cancerosos que entre los que no lo son). Además, es bastante frecuente que se trate de mujeres incapaces de expresar cólera o agresividad verbal, hecho evidenciado, también, en pacientes con cáncer de pulmón, cuya tasa de mortalidad es de 270 sobre 100.000 en individuos incapaces de expresar sus emociones, mientras que para los demás es de 59, según señala el doctor Kissen.

Otro estudio que va en la misma línea se efectuó con dos mil mujeres de Minnesota, cuyos casos se siguieron durante diecisiete años posteriores a un test de personalidad, y que concluía que las personas calificadas como “depresivas” al principio tenían el doble de probabilidades de contraer cáncer que las otras.

Hasta este punto hemos ofrecido un conjunto de evidencias en referencia a factores psicológicos que tienen cierto peso en el desarrollo del cáncer, pero también existen datos que relacionan los sucesos estresantes con el sistema inmunológico debilitándolo, y llevando al organismo a sufrir una enfermedad de este tipo. En relación a esto último, una de las teorías sostiene que el estrés de gran intensidad es capaz de verter en el cuerpo grandes cantidades de corticoides circulantes, potentes inmunodepresores

que poseen la propiedad de debilitar las defensas frente a la enfermedad; otra teoría, que trata de explicar el cáncer de mama, es la de que un estado psíquico de desasosiego sería susceptible de modificar el equilibrio hormonal del cuerpo humano. Este trastorno influiría en el tono de las defensas naturales e induciría una aceleración brutal de la evolución de la enfermedad.

Para finalizar quisiéramos señalar que nuestra intención no es establecer los factores psicológicos y los acontecimientos estresantes como únicos factores desencadenantes del cáncer, sino como coadyuvantes al desarrollo de éste, pues está claro que los factores ambientales, bioquímicos y hereditarios interrelacionados adquieren gran relevancia, y que nos encontramos ante una enfermedad pluridimensional. Lo primero nos llevaría a una visión reduccionista del hecho y ésta no es nuestra intención, sino la de trabajar acerca de uno de los aspectos implicados

Por: Briyi Orjuela

Consideramos importante que dentro la aproximación a la psicopatología clínica en general, cabe hacer una revisión de la psicooncología en particular, dado que existe una tendencia a analizar los procesos de salud – enfermedad desde una perspectiva amplia, en la que se incluye las variables psicológicas y psicosociales como condiciones necesarias presentes en todo proceso de enfermar.

Con este trabajo se busca hacer una revisión analítica de la literatura actual sobre el tema, discutir algunas de las controversias sobre el papel de los factores psicológicos en la génesis de la enfermedad y analizar las variables psicológicas y psicosociales más reportadas en la literatura como implicadas en el proceso de desarrollar un cáncer.

En la primera parte, se hará énfasis sobre aquellos factores que supuestamente influyen en el desarrollo de la enfermedad, sobre la base de la investigación realizada por diferentes autores desde diferentes

aproximaciones, a saber: desde la biología, la psiconeuroinmunología y la psicosomática.

En la segunda, se plantearán posibles formas de evaluar esos factores señalados por la literatura como relevantes y antecedentes en las personas que presentan la enfermedad con la intención que en el futuro se puedan realizar estudios de caso detallados e incluso se continúe la investigación propuesta

Finalmente, se realizará una discusión sobre algunas consideraciones centrales que pueden resumir la labor de búsqueda y análisis realizada a lo largo del trabajo, que dadas sus características temporo – espaciales lo hacia bastante complejo.

## OBJETIVOS

- Revisar en la literatura científica los factores psicológicos asociados a la génesis del cáncer
- Identificar las características de personalidad, rasgos y estilos de afrontamiento en personas que presentan cáncer
- Establecer posibles factores estresantes previos al desarrollo de la enfermedad
- Presentar a discusión formas de evaluar las variables que influyen en el desarrollo del cáncer

## PRIMERA PARTE

### **Factores Biológicos del cáncer.**

Es más apropiado hablar de cánceres –en plural- que de cáncer –en singular. Lo que es comúnmente referido como cáncer comprende diferentes desordenes, que difieren en aspectos como el tiempo de progreso, la localización, su pronóstico, pero tienen en común características biológicas.

Una característica común es que las células tienen un crecimiento descontrolado y una generación anormal. Bajo condiciones normales las células del cuerpo se reproducen en una forma ordenada y tienen también un tiempo de vida específico, después cuando alcanzan un punto particular en su ciclo vital, detienen su reproducción. Así, cuando una persona alcanza la madurez, el número de células nuevas que se reproducen es más o menos el mismo que el de células que mueren. El cáncer cambia todo esto; las células cancerosas pierden su capacidad para detener su reproducción y continúan multiplicándose más allá de lo que es necesario para reemplazar las células muertas. El resultado es el desarrollo de tumores, el cáncer puede llevar a la hemorragia, choques o puede causar una alteración profunda de las funciones corporales, la muerte puede seguir porque el órgano se pierde, como en el caso del cáncer de hígado, u obstruye los órganos vitales como puede suceder en el cáncer de intestino.

No todos los tumores son cancerosos. Los tumores benignos están hechos de células que son relativamente típicas del tejido desde el cual se originaron. Por contraste, los tumores hechos de células cancerosas son descritos como malignos. Las células en los tumores malignos son diferentes de las células circundantes y tienden a reproducirse relativamente rápido, llegan a crecer más allá de su localización original e invaden otros órganos, o hacen metástasis, regando células cancerosas por el torrente sanguíneo e implantando nuevos cánceres por el cuerpo.

### **Factores psicológicos en el cáncer**

Se sospecha que los factores psicológicos son muy importantes en el desarrollo del cáncer, solo recientemente se ha encontrado evidencia empírica al respecto. Mucha de esta evidencia da cuenta de algunas formas en las que los factores psicológicos pueden influenciar el desarrollo y pronóstico del cáncer.

La pregunta fundamental en los estudios relativos a los factores psicosociales involucrados en el desarrollo del cáncer tiene que ver con el



mecanismo por el cual estas variables influyen. Una hipótesis fuerte concierne al impacto de la **personalidad y el estrés** en el sistema inmune. El sistema inmune es activamente involucrado en la búsqueda y destrucción de las células cancerosas antes de que se desarrollen tumores. La funcionalidad del sistema inmune está significativamente influenciada por los estresores psicológicos y como la gente lidie con ellos. Una de las propuestas es que el estrés psicológico posiblemente influya en el desarrollo de cáncer suprimiendo la habilidad del sistema inmune para defenderse de las células cancerosas.

## **HOMEOSTASIS Y ENFERMEDAD**

Por: Nuria Culebras

### **Concepto de estrés**

Las primeras versiones médicas del estrés se apoyaron en la idea de que el organismo era un sistema encargado de mantener el equilibrio interno, u homeostasis, mediante mecanismos de *feedback* (Cannon, 1932); dicho modelo implica *estabilidad, retroalimentación negativa e imposibilidad de transformación* y, por tanto, de crecimiento. No obstante, se entendió el estrés como una *reacción de alarma* vehiculada a través de la actividad simpático-adrenal, y se supuso una relación causal entre enfermedad y ruptura homeostática. Este modelo inicial entendía el estrés como estimulación perturbadora del equilibrio interno, conceptualizándolo como *sobrecarga*. Más tarde, Hans Selye (1936, 1956) detalló los ejes biológicos a través de los cuales se ejecuta la transformación del organismo, y supuso que la secuencia de respuestas (fases de alarma, resistencia y claudicación o extenuación) decidía si el organismo se sobreponía o no a la adversidad, cualquiera que fuese. Según este autor, ante las exigencias o situaciones amenazantes, objetivas o percibidas como tales, el organismo responde con una activación general que denominó “Síndrome General de Adaptación”, que moviliza los recursos necesarios para enfrentarse a la amenaza; a esta condición define como estrés, que sirve como motivación

para la superación de obstáculos; sin embargo, la presencia continuada de un estresor puede agotar las energías del sujeto haciendo que éste se sienta sobreexigido, pasando del estrés al estrés agudo o distress (Silpak, 1991). Por otra parte, las tres etapas en que divide el Síndrome General de Adaptación son:

- 1) *Reacción de alarma* : manifestaciones generales inespecíficas que, debido a la brusca acción de estímulos, afectan a la mayor parte del organismo y no le permiten adaptarse ni cuantitativa ni cualitativamente.
- 2) *Resistencia*: cuando la tensión es prolongada el cuerpo se mantiene muy activado, en especial el sistema inmunológico, y comienza a operar mal. El organismo se debilita y es susceptible a otros agentes estresores.
- 3) *Extenuación*: si el estrés continúa o surgen nuevos factores, la persona comienza a mostrar señales de agotamiento y desgaste muscular; durante ese periodo el sujeto puede presentar problemas psicológicos y enfermedades (somatizaciones) que lo pueden llevar a la muerte.

La primera reacción (previa cognición) involucra al sistema simpático-adrenal (sistema nervioso simpático, emergente del hipotálamo, sistema límbico, hipocampo y amígdala cerebral). Después de haber sido evaluada como amenazante una situación, la información llega al hipotálamo, que provoca la secreción de adrenalina, noradrenalina y dopamina, que actúan sobre el organismo preparándolo para la huida. El sistema neuroendocrino también se activa a partir del hipotálamo, que segrega hormonas (cortisona, hidrocortisona y corticoesterona, entre otras) que preparan al organismo para realizar la acción que estime conveniente (Silpak, 1991). El hipotálamo es considerado como el eslabón central en la regulación neurohumoral de la inmunogénesis, lo cual se ha demostrado a partir de las investigaciones que evidenciaban que varias estructuras hipotalámicas podían tener influencias en el inicio y acción de las respuestas inmunitarias ante proteínas extrañas introducidas en el organismo. Los pioneros en

demostrar, por primera vez, este hecho fueron Szentivanyi y Filipp (1958), pues trabajaron acerca de la participación hipotalámica en la formación de anticuerpos.

Por otra parte, Frolov (1974) expone el sistema nervioso simpático como elemento efector en la regulación de la reactividad inmunológica. La activación de este sistema va acompañada de reacciones inmunitarias, al contrario que ocurre mediante la activación del sistema nervioso parasimpático, que conlleva una inhibición de la función inmunitaria. En el progreso de las anteriores etapas, el organismo en período de estrés prolongado se debilita, viéndose afectadas las funciones cognitivas, afectivas y conductuales del sujeto, además de su sistema inmunológico.

Junto con el anterior, otros enfoques actuales en el estudio del estrés ofrecen visiones diferentes. Desde un punto de vista ambientalista se considera que acontecimientos o estímulos estresores provocan una respuesta de tensión.

Por otra parte, el enfoque interaccionista (Lazarus y cols.) relaciona los estresores con las respuestas estresantes, conformando la “experiencia del estrés”, es decir, se establece una interacción entre las situaciones y las características del individuo. Concretamente, Lazarus y Folkman (1986) proponen una teoría que puede definirse como “modelo transaccional”, y explican el proceso del estrés añadiendo, a las transacciones entre la persona y su entorno, los procesos cognitivos (sistema de valoración y evaluación) que intervienen en esta relación.

### **Estrés y sistema inmunológico: mecanismos fisiológicos**

Como se ha dicho en el apartado anterior, en etapas de exposición al estrés prolongado el organismo se debilita, tanto en aspectos cognitivos, afectivos, conductuales como inmunológicos.

El estrés produce alteraciones neuroendocrinas, y algunos de los neurotransmisores (NT) y hormonas afectados tienen la capacidad de influir

en la respuesta inmune. Entre los NT involucrados se encuentran las catecolaminas y la serotonina, cuyo efecto sobre la respuesta de anticuerpos es conflictivo.

La influencia del estrés sobre el sistema inmunológico se establece a partir de la activación del eje Hipotálamo-pituitario-adrenocortical: el hipotálamo activa la secreción del factor liberador de corticotropina, el cual es transportado hasta la hipófisis anterior; aquí se secreta adenocorticotropa (ACTH) que, por su parte, estimula la secreción de glucocorticoides desde la corteza adrenal, la cual provoca efectos inmunodepresores como, por ejemplo, los atribuidos a niveles altos de cortisol y corticoesterona, que son: involución del tejido linfoide, detención de la formación de  $\gamma$ -globulinas, reducción del cómputo de eosinófilos, disminución de la secreción de citosinas necesarias para el inicio de la respuesta inmune, disminución de la proliferación de linfocitos e inhibición de la actividad de las NK.

Las catecolaminas y los corticoesteroides, al servir como mensajeros primarios, tienen un efecto directo sobre el estado funcional de los linfocitos, interactuando en particular con los adrenorreceptores superficiales  $\alpha$  y  $\beta$  (Haddon y cols., 1970) y regulando la actividad de los sistemas enzimáticos que se encargan de la síntesis nuclear de los nucleótidos cíclicos (AMPc y GMPc), de cuya relación depende la funcionalidad de las células inmunocompetentes (L.N. Fontalin, L.A. Pevnitsky, 1978).

Por otra parte, la activación de la hipófisis anterior segrega hormonas ( $\beta$ -endorfina, prolactina, hormona del crecimiento y hormonas estimulantes del tiroides), con efectos negativos en el sistema inmune, como también los produce la secreción de encefalinas y dinorfinas por parte de la médula adrenal, y de endorfinas secretadas por el sistema nervioso simpático, junto con otros neuropéptidos, que afectan a la inmunocompetencia.

Más datos acerca de la relación de los acontecimientos estresantes con el sistema inmunológico, y más concretamente con los efectos negativos que

tiene sobre éste, los aportan los distintos estudios con animales y humanos que se han ido desarrollado.

## **Estudios en animales**

El uso de animales de experimentación, en las condiciones controladas de laboratorio, ha revelado la complejidad de los efectos del estrés sobre diferentes índices de inmunidad (susceptibilidad a infecciones, a tumores, medidas de la respuesta de anticuerpos, o de inmunidad celular, incluyendo actividad de las células ).

Generalmente se han llevado a cabo con roedores, aunque también se han utilizado, ocasionalmente, mamíferos mayores, como corderos o monos. Como *estresores* se han utilizado algunos poco naturales (descargas eléctricas de intensidad variada, rotación, inmovilización, anestésicos...) y otros más naturales (apiñamiento o aislamiento, luchas por la jerarquía, exposición al frío o calor...). En cuanto a *antígenos*, se han aplicado: microorganismos (virus del herpes, virus del sarcoma de Maloney, plasmodios de la malaria...), células (eritrocitos de otras especies, injertos de piel...) y proteínas.

De las distintas investigaciones llevadas a cabo puede concluirse lo siguiente: el estresor influye de manera compleja sobre la respuesta inmune y su efecto, ya sea aumentando, disminuyendo o no ejerciendo ningún efecto, depende del estresor aplicado, de su intensidad, duración, de su relación temporal entre la aplicación del estresor y la inmunización, de la especie y la cepa animal utilizada, del sexo y del índice de inmunidad medio.

En el marco de investigaciones que evalúan la relación del estrés emocional y las enfermedades infecciosas se encuentran los siguientes grupos, cada uno de los cuales lleva a cabo un tipo de trabajo de los que se obtienen algunos datos.

- Estudios de la Universidad de California, en Los Angeles

Llevados a cabo con la colaboración del doctor J. Marsh, psicólogo experimental, intervino en el diseño de los sistemas de estrés experimental que podrían inducir respuestas de estrés emocional o inespecífico en animales. En estos estudios se utilizó el ratón suizo como huésped experimental, con la excepción de una serie de experimentos en que se utilizó un grupo de monos<sup>1</sup>.

Los resultados obtenidos de este tipo de estudios experimentales en cuanto a las influencias del estrés en el funcionamiento de los mecanismos de defensa del huésped, hacen referencia a distintas áreas:

- en lo relativo a formación de anticuerpos, no se apreció un menoscabo de la producción de anticuerpos tumorales en ratones a los que se inoculó por vía intramuscular el virus de la estomatitis vesicular y se sometió a estrés de aprendizaje de evitación, ni en los inoculados por vía intranasal con este mismo virus y sometidos a estrés sonoro
- la respuesta inflamatoria medida por la formación de granulomas en contacto con bolas de algodón implantadas subcutáneamente disminuyó de manera acusada en ratones sometidos a estrés sonoro
- la producción de interferón se vio mermada en ratones con estrés; Chang y Rasmussen observaron una disminución de la cantidad de interferón en cerebros de ratones sometidos a estrés a los que se había inoculado intravasalmente al virus de la estomatitis vesicular. Además, en ratones sometidos a un episodio de estrés de aprendizaje de evitación e inoculados con virus de la enfermedad de

---

<sup>1</sup> Para una detallada descripción de los factores de estrés utilizados y de otras conclusiones y resultados que se obtuvieron, el lector puede remitirse al libro “El stress y el cáncer” de Kurt Bammer y Benjamin H. Newberry (pág. 68)

Newcastle, también se producía un decremento transitorio de la capacidad para elaborar interferón

- Estudios de Rochester

En este grupo llevaron a cabo las investigaciones los doctores Friedman, Glasgow y Ader, utilizando el sometimiento de ratones a descargas eléctricas periódicas precedidas de una luz de aviso encendida durante 15 segundos como factor psicológico de estrés. Los resultados que obtuvieron fueron:

- demostrar que los animales sometidos a este procedimiento de estrés eran más susceptibles a la infección por virus de Coxsackie B-2
- en cuanto a susceptibilidad al virus de encefalomiocarditis no pudieron observar influencias del estrés

- Estudios de la Universidad de Stanford

Bajo la dirección del doctor G.F. Solomon, se exploró la posible interacción entre sufrimiento emotivo, estrés y funciones inmunológicas. Una muestra de ratones fue sometida a períodos diarios de estrés de 6 horas que consistía en un zumbador de aviso de 30 segundos seguido, un minuto más tarde, de una descarga eléctrica de 30 segundos. Al comienzo de un período de estrés diario se inoculó, a algunos de ellos, virus de la enfermedad de Newcastle y, 6 horas más tarde, se les tomaron muestras de sangre. Analizados los niveles de interferón y corticoesterona en plasma, no se encontraron diferencias en los niveles de ninguna de las sustancias entre los ratones del grupo experimental y los del grupo control.

Otro grupo de ratones fue sometido a períodos de estrés e, inmediatamente, se les inoculó dicho virus; éstos mostraron un aumento significativo en los niveles de interferón pero no de hormonas corticosuprarrenales.

En otros estudios, Solomon demostró un menoscabo de la respuesta de anticuerpos humorales en ratas sometidas a varias modalidades de estrés, que se instauraron una semana antes de la inmunización y se continuaron durante la totalidad del período de valoraciones inmunológicas. Las modalidades de estrés son:

- a. descarga eléctrica de bajo voltaje durante 15 segundos precedida de 15 segundos de zumbido a modo de aviso; los episodios de descarga se producían en una tasa de 5 a la hora durante 8-10 días
- b. hacinamiento en jaulas
- c. sometimiento de las ratas a equilibrio sobre una plataforma pequeña por encima del agua

Se las inmunizó con antígenos de flagelina y se les administró inmunizaciones secundarias 28 días después de la inyección primera. Se observó una disminución de las respuestas de anticuerpos tanto primarias como secundarias en las que sufrieron estrés por hacinamiento. Las sometidas al estrés en la plataforma mostraron una respuesta de anticuerpos inferior tras la exposición antigénica primaria, pero su respuesta a la exposición secundaria al antígeno no difería del grupo control.

En relación a lo que se dice al inicio de este apartado y como expone Marcus M. Jensen en el capítulo titulado "Stress emocional y susceptibilidad a las enfermedades infecciosas", perteniente al libro "El stress y el cáncer", resulta difícil generalizar y pretender obtener conclusiones que engloben los resultados de los distintos estudios, pues la comparación directa de investigaciones se ve dificultada por la variabilidad de parámetros y variables utilizadas en cada uno de ellas: tipo de huésped, de factor de estrés, de agente infeccioso, vía de aplicación de éste o del antígeno, posología del patógeno o del antígeno, tipo de determinaciones experimentales y de relaciones temporales entre estos parámetros. Lo que sí es evidente es que, cada uno de ellos aporta datos acerca de la relación



-positiva, negativa o nula- entre el estrés y la susceptibilidad a la enfermedad.

### *Estudios en el hombre*

Los trabajos respecto a los efectos del estrés en la respuesta inmune en el hombre se llevan a cabo de dos maneras, que no son incompatibles. La primera investiga el efecto de los estresores concretos que se dan naturalmente (muerte de un cónyuge, despido...); la segunda pretende establecer la conexión entre las distintas situaciones estresantes de la vida cotidiana y la frecuencia de enfermedades infecciosas que se padecen.

En cuanto a la primera línea de estudios, los efectos de los estresores concretos en la inmunidad se han llevado a cabo en los siguientes niveles:

luto:

los viudos/as experimentan mayor frecuencia de enfermedades durante el año siguiente a la muerte del cónyuge. Además, muestran una inmunidad celular deprimida (que se evidencia por una proliferación linfocitaria inducida por mitógenos menor que la de los grupos control) y posiblemente menor actividad de las células NK. Estas alteraciones pueden prolongarse hasta más de un año después de la muerte de la pareja. Por otra parte, no se han evidenciado alteraciones en el número de linfocitos T o B.

separación o divorcio:

- las mujeres separadas o divorciadas muestran menor inmunidad celular que las mujeres control (casadas), menor respuesta al mitógeno fitohemaglutinina, mayor nivel de

anticuerpos contra el virus de Epstein Barr, y menor porcentaje de células NK.

- los hombres, muestran indicios de menor inmunidad celular que los que pertenecen al grupo control: mayor nivel de anticuerpos anti-virus Epstein Barr, o antivirus del herpes, y mayor frecuencia de enfermedades.
- paro de larga duración: en este grupo se ha descrito mayor frecuencia de enfermedades y menor respuesta linfocitaria a los mitógenos fitohemaglutinina del linfocito B. Tampoco se han establecido atracciones en los porcentajes en linfocitos T o B

exámenes académicos:

en comparación de los estudiantes en los periodos entre exámenes, la inmunidad en los periodos de exámenes sufre un aumento de los niveles de anticuerpos contra los virus de Epstein Barr y del herpes tipo 1, disminución del porcentaje de linfocitos T auxiliares, menor respuesta a los mitógenos T, menor actividad de las células NK y menor producción de interferón.

En cuanto a la asociación del estrés diario con la frecuencia de infecciones, y en comparación con el párrafo anterior, puede establecerse que los estresores mencionados antes (luto, paro...) causan mayor estrés que las molestias diarias. Por otra parte, se ha propuesto que un descenso moderado en inmunidad no tiene por qué conllevar una enfermedad, por un mecanismo de compensación del sistema inmune. Tampoco aparece una evidencia sólida por lo que respecta a enfermedades virales; no puede establecerse relación entre estreses cotidianos y recidivas herpéticas, y puede hablarse de una débil relación entre frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior y aquél tipo de situaciones. En cuanto a enfermedades bacterianas, y aunque las investigaciones son pocas, la evidencia favorece una asociación de la susceptibilidad a enfermar con el estrés.

Los efectos del estrés en el sistema inmunológico pueden estudiarse, también en el laboratorio, en condiciones más controladas; algunos de los más utilizados son hablar en público, tarea de Stroop... Los resultados muestran descenso de la proliferación linfocitaria inducida por la fitohemaglutinina y aumento del número y la actividad de las células NK. El mecanismo por el cual las condiciones del laboratorio afectan a la inmunidad es la liberación de catecolaminas (adrenalina), que se unen a los receptores  $\beta$ -adrenérgicos presentes en los linfocitos.

Respecto a este último apartado conviene señalar:

- los cuestionarios de la vida diaria presentan problemas metodológicos, sesgos y variables de confundido
- no se ha tenido en cuenta la posibilidad de que las alteraciones de la inmunidad atribuidas al estrés se deban, en parte, a cambios conductuales causados por el estrés (alimentación deficiente, consumo de sustancias...)

las conclusiones expresadas se han tomado por consenso, no por unanimidad, lo cual implica cierta dificultad para reproducir los resultados.

## **PSICONEUROINMUNOLOGÍA. CONCEPTO E HISTORIA**

Por: Isabel Pimàs i Torres

La Psiconeuroinmunología o, más propiamente, la Psiconeuroendocrinoimmunología, es una rama de la Ciencia que estudia las complejas interrelaciones entre el sistema nervioso central (que controla procesos biológicos y psíquicos) y el sistema inmune. Esta doctrina se basa en la idea de que el establecimiento y el curso de una enfermedad dependen de dos factores: la agresividad del agente patógeno y el grado de vulnerabilidad del organismo atacado; dependiendo esto último del

estado, tanto físico como psíquico, del organismo en cuestión. ( Leonor Santos Ruiz. Universidad de Málaga ).

De hecho, el sistema inmunológico aunque con otros nombres, ya se intuía desde hace mucho tiempo. Más de dos mil años atrás, los médicos chinos ya manejaban un sistema primitivo de vacunación llamado variolación: inyectaban a las personas organismos vivos productores de diversas enfermedades, los que sobrevivían quedaban inmunizados para siempre.

La psiconeuroinmunología, ciencia relativamente nueva, parte de una idea que no lo es.

Ya Hipócrates afirmaba que las enfermedades se producen a consecuencia de un desequilibrio entre los “humores internos” del cuerpo. Su concepto de salud consistía en el equilibrio de los cuatro humores corporales: sangre, bilis amarilla, bilis negra y flema. La sangre se originaba en el corazón, la bilis amarilla en el hígado, la negra en el bazo y la flema en el cerebro. Estos humores influían en el cuerpo y en el cerebro y cuando uno de ellos dominaba por encima de los otros daba lugar a un tipología física característica, con sus rasgos de personalidad propios. Hipócrates creía que el estado del medio exterior influía en los humores interiores y por lo tanto en su equilibrio. Según Hipócrates el equilibrio roto podía restaurarse “con una buena alimentación y reposo de cuerpo y espíritu” ( El médico Interior, E. Locke y D. Colligan ).

Aristóteles dijo, “Psique (alma) y cuerpo reaccionan complementariamente una con otro, según mi entender. Un cambio en el estado de la psique produce un cambio en la estructura del cuerpo, y a la inversa, un cambio en la estructura del cuerpo produce un cambio en la estructura de la psique”.

Sir Francis Bacon sugirió algo similar, “Nos preguntamos cómo el humor puede afectar el cuerpo y alterar el trabajo de la mente, o igualmente, cómo las pasiones o temores de la mente pueden alterar el trabajo de nuestro cuerpo”.

Así mismo, Pasteur, que creía en el origen microbiano de las enfermedades, pasó media vida discutiendo con Claude Bernard (que defendía la importancia del equilibrio del medio interno) acerca de este asunto para, en su lecho de muerte, darle la razón: "Bernard tiene razón. La semilla no es nada; el terreno lo es todo" . ( El médico Interior, E. Locke y D. Colligan ).

Claude Bernard, fisiólogo del siglo XIX, hablaba del Milieu Interieur del cuerpo, manifestando que el organismo estaba siempre trabajando para mantener el delicado equilibrio interno. Cuando este equilibrio es perturbado, puede dar lugar a la enfermedad y la muerte.

En 1909, el médico británico Sir William Osler afirmaba: "El tratamiento de la tuberculosis depende más de lo que el paciente tiene en la cabeza que de lo que tiene en el pecho". ( El médico interior. E. Locke y D. Colligan )

Años más tarde, W. Cannon , fisiólogo de la Escuela de Medicina de Harvard, siguiendo los trabajos de Bernard , trató de descubrir cuáles eran los elementos que mantenían el equilibrio interno del cuerpo. Según Cannon, el organismo se automantiene en un estado de salud llamado Homeostasis. En 1935 sugirió que las experiencias de la vida dejan impresiones físicas en el cuerpo. Descubrió que muchas funciones del organismo estaban reguladas por el sistema nervioso central y que éste a su vez, está regulado por la personalidad de cada uno.

En los años veinte, los investigadores soviéticos Metalkinov y Chorine, empezaron sus trabajos en el campo del condicionamiento pavloviano de las respuestas inmunológicas. Metalkinov escribía en 1934 : "La inmunidad presenta un problema no sólo biológico y fisicoquímico sino también psicológico. En general, no tenemos suficientemente en cuenta el papel que desempeña el sistema nervioso ni tampoco el de la acción psíquica sobre la vida del organismo. Y, a pesar de ello, es incontestable que el debilitamiento de las fuerzas psíquicas no sólo es consecuencia, sino también la causa de diversas afecciones. Es lamentable que, en este aspecto, el estudio del organismo se encuentre tan atrasado. El papel de las fuerzas psíquicas y su influencia sobre la vida del cuerpo son muy

grandes, incomparablemente más grandes de lo que se piensa. Todos los órganos: el corazón, los pulmones, los intestinos, las glándulas de secreción interna, se encuentren estrechamente unidos al sistema nervioso. Esta es la razón de que el estado psíquico del paciente, en todas las enfermedades, tenga tanta importancia. Conociendo todo esto, debemos comprender que en la lucha contra las enfermedades, es tan necesario actuar sobre el psiquismo como prescribir medicaciones". ( R. Bayés. Cuadernos de medicina psicosomática y psiquiatría de enlace, 30 ).

En el curso de los años desde 1940, algunas observaciones "psicosomáticas" fueron hechas con respecto a factores emocionales en el inicio y curso de las enfermedades autoinmunes, principalmente la artritis reumatoidea, pero incluyendo el lupus eritematoso sistémico (LES), el mal de Grave tipo tiroiditis y otras . La observación más interesante fue que en algunos de los parientes saludables de los enfermos artríticos se detectó el factor reumatoide ( Anti-inmunoglobulina G ) pero no habían desarrollado la enfermedad, coincidiendo con una superior adaptación psicológica. Ello llevó a plantear la posibilidad de que el bienestar psicológico pudiera tener una influencia proteccionista ante una vulnerabilidad genética.

En la década de los 70, un equipo de médicos australianos investigaron la relación entre luto y estado de salud. Para ello analizaron la sangre de un grupo de 26 personas que habían perdido a su pareja hacía poco. Los resultados mostraron como el sistema inmunológico de estas personas respondía mucho menos a los agentes infecciosos. En nada hubiera quedado esta investigación si no se hubieran sumado a ella las realizadas por el psiquiatra Georges Solomon de la Universidad de Stanford. Solomon estaba convencido de la relación entre el cerebro y el sistema inmunológico. Junto al inmunólogo Alfred Amkraut, observaron como los tumores implantados en ratas crecían rápidamente al ser éstas sometidas a estrés. Este experimento pero, no demostraba que el cerebro tomara parte en el proceso. En un segundo experimento decidieron emular a unos científicos soviéticos, destruyendo el hipotálamo de ratas mediante agujas eléctricas. Notaron, al igual que los soviéticos, como el sistema inmunológico de las ratas se alteraba considerablemente. Este resultado

evidenciaba la relación entre cerebro y sistema inmunológico. Solomon propuso que esa nueva ciencia se llamara psicoimmunología.

Fue sin embargo, con las investigaciones de Ader y Cohen en los años 70 cuando la psiconeuroinmunología empezó a ser conocida . Ader publicó en 1981 un trabajo sobre ella: “ Psychoneuroimmunology “ en la New York Academic Press.

Ader y Cohen en 1975 y Rogers en 1979 informan que la inmunosupresión puede ser condicionada en las ratas, emparejando la sacarina con inyecciones de un compuesto inmunosupresor; eventualmente, la presentación aislada de sacarina produce una inmunosupresión medible. Se utilizaron ratones de una cepa híbrida que de manera espontánea desarrollan una enfermedad autoinmune mortal entre los 8 y los 14 meses de edad. Esta enfermedad puede retrasarse con la administración de una droga inmunosupresora llamada ciclofosfamida. Se aplicó a todos los ratones una vez a la semana y por un período de ocho semanas una solución con sacarina en lugar de agua. A un primer grupo se les aplicó una inyección de ciclofosfamida después de la presentación de la solución edulcorada. A otro grupo se le administró la inyección la mitad de las veces de la presentación de la sacarina, la otra mitad se les inyectó suero. A un tercer grupo se les aplicó el mismo número de inyecciones de droga y de suero pero sin relación con la presentación de la solución de sacarina. Un cuarto grupo no recibió la droga. Los resultados demostraron que el segundo grupo, con la mitad de inyecciones de droga no mostró diferencias en relación al primer grupo y los dos se diferenciaron en longevidad al tercer y al cuarto grupo. Se había producido una reacción inmunosupresora condicionada.

Como Solomon, Ader estaba seguro de la interrelación entre cerebro y sistema inmunitario y añadió el “neuro” al nombre de la nueva ciencia por la importancia del sistema nervioso, pasando a llamarse psiconeuroinmunología.

Unos años más tarde en 1987 la revista The Lancet en su editorial, basándose en los trabajos sobre la relación entre estrés y respuesta inmunológica, nos dice:

"Desde el momento en que el estado psicológico de un individuo es potencialmente capaz de influir en el curso de enfermedades en las que se encuentra implicado el sistema inmunitario -tales como infecciones, enfermedades autoinmunes y ciertos tipos de cáncer- la investigación de los vínculos existentes entre el psiquismo y la inmunidad posee tres importantes consecuencias clínicas: posibilidad de que los tratamientos psicológicos puedan usarse como terapéuticas de apoyo para debilitar la respuesta inmunológica tanto en enfermedades amenazadoras para la vida como en trastornos menos graves; posibilidad de que tales tratamientos puedan usarse, igualmente, para mejorar la actividad del sistema inmunitario, particularmente, en grupos especialmente vulnerables; y, finalmente, clarificación de la importancia de la protección que es capaz de proporcionar un enfoque positivo de la existencia".( R. Bayés. Cuadernos de medicina psicosomática y psiquiatría de enlace, 30 ).

*En 1998, la inmunóloga de la Universidad Central de Venezuela, Marianella Castés, junto al psicólogo Pablo Canelones, llevaron a cabo un programa de apoyo social con un grupo de niños asmáticos, con todo un equipo multidisciplinario, en el que demostraron que dicho programa de apoyo modificaba de manera favorable las respuestas inmunológicas de los ataques de asma. La Inmunoglobulina IgE, responsable de la liberación de histamina, y otras células participantes en la respuesta de hipersensibilidad, habían disminuído.*

En la actualidad la psiconeuroinmunología abre a la medicina y a la psicología un abanico enorme de nuevas posibilidades. Actualmente esta ciencia ha dado lugar a una nueva línea de investigación, a una nueva teoría desarrollada por el neuropsicólogo clínico Mario E. Martínez que abarca otras disciplinas. Mario E. Martínez en 1998, basándose en las investigaciones de la psiconeuroinmunología, la antropología médica, la teoría cuántica y la teoría del caos, propone una teoría unificada del hombre: la teoría biocognitiva o el modelo biocognitivo.



Según la teoría biocognitiva, no existe sólo una unidad entre mente y cuerpo, sino una unidad entre mente, cuerpo, historia personal y cultura de origen.

“Los códigos bioéticos, asimilados de la cultura de origen, interpretan las interacciones entre el campo de creencias del individuo y los conductos nervioso, endocrino e inmune (NEI); modulando así los procesos de salud y enfermedad en la totalidad del campo de bioinformación”. ( Jorge L. Santiago Presidente de la Sociedad Peruana de PNI ).

Según el modelo biocognitivo, la cognición y la biología co - emergen en su historia cultural para crear una realidad personal que modula los procesos de salud y enfermedad (Martínez 2001).

“ ...Propongo que la Psiconeuroinmunología puede encontrar en el Modelo Biocognitivo el nuevo desarrollo planteado por Solomon, en una nueva ciencia de la bioinformación, un campo unificado, donde el concepto de Red Psiconeuro-inmunoendócrina evolucione hacia el concepto de Campo de Bioinformación, heurísticamente mas rico y de mayores posibilidades, en una nueva ciencia de la vida para el siglo XXI”. ( Jorge L. Santiago Presidente de la Sociedad Peruana de PNI ) .

Según Jorge Luís Santiago, el modelo biocognitivo ofrece:

- Considerar todos los procesos como biocognitivos y no como biológicos o psicológicos separadamente. Mente y cuerpo como una unidad y no como una unión
- Entender como la realidad relativa se crea a través del campo de la mente, el cuerpo y la cultura
- Comprender como el campo de bioinformación interpreta el mundo personal y esta interpretación modifica el campo de bioinformación e interviene sobre la salud
- Considerar la patología como una indefensión crónica en un tejido de mente, cuerpo e historia personal que se manifiesta con diferentes niveles

de expresión en portales cognitivos y biológicos.

“La Teoría Biocognitiva conceptualiza la realidad personal como un campo de bioinformación en el cual la mente, el cuerpo y la historia cultural funcionan en una unidad inseparable que modula los procesos de salud y enfermedad.

Estos procesos se regulan a través de códigos bioéticos que reflejan la realidad colectiva de la historia personal y cultural del individuo. La bioinformación que se regula a través de los códigos bioéticos se refleja en los procesos cognitivos y biológicos (biocognitivos)”. (Jorge Luís Santiago, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú )

Estamos pues que en no muchos años la idea de la relación entre mente y cuerpo se ha desarrollado significativamente, dejando el campo puramente especulativo y filosófico para adentrarse en el universo de la ciencia experimental. El camino, a pesar de todo , no ha hecho más que empezar. Ante nosotros se abre un nuevo concepto de medicina, un nuevo concepto del ser humano, y por lo tanto un nuevo concepto de salud y enfermedad con las consecuencias diagnósticas y terapéuticas que ello conlleva.

## **INFLUENCIA DEL SISTEMA INMUNE SOBRE EL SISTEMA NEURENDOCRINO Y LA CONDUCTA**

Por Núria Culebras

Los sistemas neuro-endocrino e inmune se influyen mutuamente, manteniendo una relación bidireccional en la que una respuesta inmune específica y suficientemente intensa aumenta la actividad de las neuronas noradrenérgicas y dopaminérgicas en el *hipotálamo* y las *regiones mesocorticales*, provocando, además, un descenso de noradrenalina y de la actividad del bazo. Además se producen respuestas endocrinas: aumenta el nivel de corticotropina y de glucocorticoides, y desciende el de tiroxina.

En cuanto a los cambios conductuales, son inducidos por altos niveles de *citocinas*, que incrementan, además, la actividad de las neuronas noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas, y activan el eje *hipotálamo-hipófisis-adrenal*.

El “comportamiento enfermo” (o cambios conductuales) se traduce en: hipoactividad, aumento del sueño de ondas lentas, fiebre, anorexia, pérdida de peso, sensibilidad al dolor..., síntomas que constituyen una estrategia del organismo para controlar la infección mientras se desarrolla la respuesta inmune específica.

## **1. Cambios neuro-endocrinos y conductuales producidos por la inmunidad natural**

La respuesta innata a microorganismos produce la liberación de ciertas *citocinas* (IL-1, IL-6, TNF  $\alpha$ ) que causan alteraciones neuro-endocrinas y conductuales:

- alteraciones de neurotransmisores: aumento de la actividad de neuronas dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas, concretamente aumentando la actividad de estos neurotransmisores en el *hipotálamo, hipocampo y núcleo accumbens*, además de un aumento de la actividad noradrenérgica en otras regiones cerebrales.

- alteraciones endocrinas: activación del eje *hipotálamo-hipófisis-adrenal* con la consecuente liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), corticotropina (ACTH) y glucocorticoides. Además, aumentan la secreción de hormonas hipofisarias como la prolactina y la hormona la crecimiento.

- alteraciones conductuales (comportamiento enfermo –sickness behavior-): como se ha comentado en el párrafo anterior, los cambios son: fiebre, anorexia, pérdida de peso, aletargamiento, inhibición de la conducta sexual, hiperalgia, sueño de ondas lentas, alteraciones cognitivas (pérdida de atención, interferencia en la memoria).

## *Función adaptativa de las alteraciones endocrinas y conductuales*

- la fiebre eleva la temperatura, lo cual retarda la multiplicación de los microorganismos y mejora el funcionamiento del sistema inmune;
- la disminución de la actividad, interacción social y conducta sexual, y el aumento del sueño, reducen la pérdida de energía y ayudan a mantener la temperatura alta;
- la anorexia hace que el sujeto no tenga que buscar comida, lo que le ayuda a conservar energía y le evita exponerse a posibles depredadores;
- la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal incrementa la producción de energía al liberar glucosa del glucógeno y aminoácidos de las proteínas.

## Comportamiento enfermo como estrategia adaptativa

Actualmente se cree que este tipo de comportamiento es una estrategia para combatir la infección. Integrada en el medio ambiente y sus demandas, es decir, podría abandonar este tipo de conducta a favor de otra estrategia más urgente, como sería el caso de exposición de comida durante tiempo limitado, en el que comería, versus conducta de anorexia ante presencia prolongada de comida, tal y como se ha demostrado en algunos experimentos de laboratorio con animales infectados.

## **Mecanismos de acción de las citocinas**

1. Vía rápida: se desarrolla a través del *nervio vago* de la siguiente manera: a) la IL-1 y otras citocinas se une a receptores de los paraganglios (estructuras que rodean las terminales del vago), b) éstos liberan un neurotransmisor desconocido que excita el vago, c) la excitación viaja por el vago hasta el *núcleo del tracto solitario* (estructura del tronco encefálico donde termina el vago), d) que envía proyecciones al hipotálamo y al hipocampo, cuya señal inicia las alteraciones endocrinas y conductuales.

Probablemente responsable de los síntomas agudos.

2. Vía lenta: las citocinas viajan por la circulación sanguínea hasta llegar a ciertas áreas del cerebro, donde la barrera hematoencefálica es poco rígida (órganos circumventriculares); de aquí pasan al sistema nervioso central o inducen la síntesis de las mismas citocinas en el SNC, induciendo los cambios conductuales o endocrinos.

Los síntomas a largo plazo ocurren por ambas vías.

## 2. Cerebro y sistema inmune

La respuesta a si el sistema nervioso central influye en el sistema inmune podemos encontrarla en el efecto de las lesiones en estructuras concretas del cerebro.

### Lesiones en el hipotálamo

- hipotálamo anterior: la lesión de esta zona deprime la respuesta inmune, tanto humoral como celular, en parte, por medio de la hipófisis y sus hormonas, pues la hipofisectomía anula algunos de los efectos de la lesión.
  - disminución del número de células esplénicas (linfocitos y algunos macrófagos)
  - disminución del número de células del timo
  - disminución de la respuesta del linfocito T al mitógeno concavalina A
  - disminución de la actividad de las células NK
  - disminución de la respuesta de anticuerpos
- hipotálamo medio o posterior: no se han podido reproducir los efectos hallados sobre la respuesta inmune: descenso sobre el número de linfocitos T y B.

## Lesiones del sistema límbico

· hipocampo y amígdala: aumento transitorio del número de células esplénicas y tímicas, incremento ligero y transitorio de la respuesta de anticuerpos, y aumento de la respuesta del linfocito T a la concavalina A. Otros autores no han encontrado que ningún efecto de la lesión en estas zonas sobre la respuesta de anticuerpos, y otro grupo de investigadores ha encontrado que el efecto de las lesiones hipocámpicas depende de la zona lesionada: aumento de la respuesta o no efecto. Por otra parte, la amígdala modifica la respuesta inmune conjuntamente con otras estructuras cerebrales: formación reticular, núcleos de la rafe, hipotálamo y córtex singular.

## Lesiones de la formación reticular

La lesión de la zona caudal disminuye la respuesta de los anticuerpos y la reacción de hipersensibilidad retardada. La lesión de la zona media rostral y núcleos de la rafe potencia la reacción de hipersensibilidad retardada.

Además de la relación cognición-inmunidad que sugieren los resultados anteriores, también puede establecerse interacción con las emociones, pues el hipotálamo, el sistema límbico, la formación reticular y el neocórtex participan, en mayor o menor medida, en los procesos cognitivos y emocionales, aunque no se conocen los detalles de dicha relación.

## 3. Neurotransmisores clásicos y sistema inmune

### Noradrenalina

Mediante experimentos in vivo se han obtenido distintos resultados:

- efecto de la disminución de la concentración de catecolaminas sobre la respuesta inmune: siguiendo dos procedimientos distintos:
  - administración de  $\alpha$ -metil-p-tirosina en ratones, incrementa mínimamente (no significativamente) la respuesta de anticuerpos frente a eritrocitos de cordero

- administración periférica de 6-hidroxi-dopamina, que ejerce efectos variables sobre la respuesta de anticuerpos dependiendo de la cepa de ratones utilizada (efectos más acusados en la cepa C57BL/6 que en BALB/c), la edad del animal (el tratamiento neonatal con 6OHDA tiende a incrementar la respuesta de anticuerpos de los animales adultos frente a un antígeno T-dependiente, mientras que el tratamiento del animal adulto ejerce efectos variables sobre la respuesta de anticuerpos) o el tipo de antígeno inyectado ( si es T-dependiente, la respuesta es reducida, o no afectada). La administración de 6OHDA va acompañada de fenómenos adicionales (liberación de glucocorticoides) que podrían influir en la respuesta inmune.
- administración de 6OHDA en el sistema nervioso central. Esta tiroxina no cruza la barrera hemato-encefálica, por lo que su inyección periférica afecta sólo a neuronas post-gangliónicas del sistema nervioso simpático. La inyección en la cisterna magna del ratón adulto lesiona las neuronas catecolaminérgicas centrales y produce efectos variables sobre la respuesta de anticuerpos anti-eritrocitos (de cordero o rata): disminución o no-efecto.

· disminución del tono simpático, sin lesión neuronal, y respuesta de anticuerpos: las variaciones del tono simpático in vivo producen, como mucho, descensos moderados del nivel de catecolaminas, sin daño a las neuronas.

· efecto de la infusión de catecolaminas sobre la respuesta inmune: el incremento agudo de la concentración de catecolaminas mediante inyección de noradrenalina (NA), adrenalina (A) o agonista  $\beta$ -adrenérgicos, aumenta, en general, el número y la actividad de las células NK sanguíneas, así como el número de linfocitos T CD8+ en sangre. Sin embargo, el incremento crónico de la concentración de catecolaminas puede disminuir el número o la actividad de las células NK. El efecto de las catecolaminas sobre el número o la actividad de las células NK esplénicas es variable: puede aumentarlas o disminuirlas.

La inyección de catecolaminas o de agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, tiene efectos variables sobre el número de linfocitos T CD4+ sanguíneos (aumento o ningún efecto) y no altera, en general, el número de linfocitos B.

El efecto de la infusión de catecolaminas sobre la respuesta de anticuerpos depende del tiempo transcurrido entre la inyección de catecolaminas y de antígenos, del órgano donde se mide la concentración de anticuerpos, y del tipo de respuesta que tiene lugar. El efecto de las catecolaminas sobre la respuesta a mitógenos depende de la catecolamina utilizada (A o NA) del tiempo que dura la infusión, y del origen de las células (sangre o bazo).

### **Dopamina**

En este apartado también se consideran los estudios in vivo, y se plasma la presencia de receptores para dopamina en células del sistema inmune, el efecto de la disminución de la concentración de dopamina sobre la respuesta inmune, y el efecto del aumento de la concentración de dopamina sobre la respuesta inmune.

· receptores para la dopamina en las células del sistema inmune: se han descrito receptores del tipo D1 y D2 en los linfocitos T y B, humanos y el ratón; no obstante, algunos investigadores no han encontrado dichos receptores.

También se ha descrito la capacidad de los linfocitos para sintetizar dopamina.

· disminución de la concentración de dopamina e inmunidad:

- la inyección intracerebral de 6OHDA disminuye considerablemente la concentración de dopamina y noradrenalina en el SNC, además de reducir la respuesta de anticuerpos a los antígenos T-dependientes y la actividad de las células NK;
- la inyección (periférica o en el SNC) de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina daña las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriado y disminuye el contenido de dopamina en dicho sistema; además reduce la respuesta de anticuerpos, la inmunidad



celular (citotoxicidad), la proliferación linfocitaria inducida por mitógenos y la actividad de las células NK.

- aumento de la concentración de dopamina e inmunidad:
  - aumento mediante la administración de L-DOPA: este compuesto es el precursor de la dopamina, de forma que su administración incrementa el nivel de dopamina. LA inyección diaria de esta sustancia, en el ratón, aumenta la respuesta de anticuerpos anti-seroalbúmina bovina
  - aumento mediante la administración de dopamina y agonistas de ésta: se ha descrito un aumento o descenso de la proliferación de linfocitos T y B del ratón, inducida por mitógenos, y de la actividad de las células NK
  - aumento de la concentración de dopamina en ratones sin el gen de la dopamina-beta-hidroxilasa: al no tener esta enzima, no tienen noradrenalina y adrenalina, pero tienen niveles altos de dopamina. Estos ratones presentan inmunidad celular deficiente, por lo que son más susceptibles a infecciones por microorganismos intracelulares; además dan respuestas deficientes en anticuerpos de clase IgG.

## **Acetilcolina**

El sistema nervioso parasimpático influye en la regulación de la respuesta inmune mediante tres vías: a) si los órganos linfoides están inervados por el sistema nervioso parasimpático, b) las células del sistema inmune tienen receptores para la acetilcolina, y c) la acetilcolina altera la función linfocitaria.

Respecto a la primera, no se han encontrado evidencias que confirman la inervación parasimpática de los órganos linfoides, aunque existe controversia sobre si el timo o el bazo reciben este tipo de inervación. Por otra parte, se ha descrito la presencia de receptores colinérgicos, muscarínicos y nicotínicos en los linfocitos, en función de la fuente de los linfocitos (timo, bazo o sangre) y de la activación linfocitaria (reposo o

estimulación por fitohemaglutinina). Además de receptores, los linfocitos pueden sintetizar y degradar acetilcolina.

En cuanto al efecto, la acetilcolina periférica parece necesaria para que la respuesta inmune (de anticuerpos, o la proliferación del linfocito T inducida por mitógenos) óptima tenga lugar; la acetilcolina central tiene efectos contrarios: la inhibición central de la síntesis de acetilcolina aumenta la respuesta de anticuerpos, y el aumento de la concentración (por inhibición de la acetilcolin-esterasa) disminuye la respuesta.

## Serotonina

- Inervación de los órganos linfoides por neuronas serotoninérgicas: se ha establecido que las terminales noradrenérgicas almacenan y liberan serotonina, aunque también se ha propuesto que, en roedores, los mastocitos liberan serotonina bajo la influencia de neuropéptidos (sustancia P, péptido intestinal vasoactivo, somatostatina...). LA serotonina alcanzaría los órganos linfoides por cualquiera de las dos vías.
- Presencia de receptores serotoninérgicos en los inmunocitos: existen receptores para la serotonina (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>) en los leucocitos (monocitos/macrófagos, linfocitos T y B)
- Efectos de la serotonina sobre la respuesta inmune:
  - sobre el *linfocito T*: la serotonina, en general, es necesaria para que la inmunidad celular dependiente del linfocito T tenga lugar con la intensidad apropiada, como se muestra a continuación:
    - la inhibición de la síntesis de serotonina con la p-  
fenilalanina disminuye la proliferación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ inducida por la interleucina-2 y por los mitógenos concavalina A y fitohemaglutinina
    - los antagonistas del receptor serotoninérgico 5HT<sub>1A</sub> disminuyen la sensibilidad de contacto, una forma de reacción de hipersensibilidad retardada, manifestada por un descenso de la producción de citocinas del linfocito Th1, un descenso de

la proliferación linfocitaria inducida por la interleucina-2 y menor reacción cutánea

- los antagonistas del receptor serotoninérgico 5HT<sub>2</sub> disminuyen la transferencia de la reacción de hipersensibilidad retardada de animales sensibilizados a animales naive
- pero en el pollo la inyección intravenosa disminuye la inmunidad celular, medida como el incremento de espesor de la piel 24 horas después de la inyección local de fitohemaglutinina

- sobre el *linfocito B*:

- el incremento del nivel de serotonina, por administración de un precursor de su síntesis (5-hidroxi-triptófano), disminuye la respuesta de anticuerpos a varios antígenos (seroalbúmina bovina, eritrocitos del cordero...). Por otra parte, la inyección subcutánea de serotonina en el ratón, previamente a la inyección de antígeno, disminuye la respuesta de anticuerpos
- la inhibición de la síntesis de serotonina por administración de p-cloro-fenilalanina produce incremento, descenso o ningún efecto sobre la respuesta de anticuerpos
- efecto de la serotonina central sobre la respuesta de anticuerpos. La lesión de los terminales de los axones de las neuronas serotoninérgicas, mediante la inyección intracerebral de 5,7-dihidroxi-triptamina, no altera la respuesta de anticuerpos; sin embargo, la destrucción de los núcleos de la rafe del cerebro del conejo aumenta la respuesta de anticuerpos a seroalbúmina bovina.

- sobre el *macrófago*: la serotonina compensa la supresión de toxicidad NK y LAK ejercida por los monocitos; además potencia la fagocitosis inducida por el interferón- $\gamma$  y la producción del ion superóxido.

- *otros efectos*: la serotonina induce la secreción de algunos factores quimiotácticos

## 4. Péptidos y respuesta inmune

### Opiodes

Los opioides influyen en la respuesta inmune, aunque los efectos sobre este sistema están más claros para la morfina que para los péptidos opioides:

- efecto inhibitor de la morfina en : quimiotaxis y fagocitosis, actividad NK, proliferación del linfocito B y respuesta de anticuerpos a antígenos T-dependientes, reacción de hipersensibilidad retardada, generación de células citolíticas T CD8+, producción de interferón-  $\gamma$ , y proliferación del linfocitos T inducida por mitógenos.
- mecanismo inmunosupresor de la morfina: evidencia de un efecto directo de la morfina sobre los inmunocitos, pero también existe evidencia de un efecto indirecto, que comenzaría con la activación de receptores  $\mu$  centrales (en el hipotálamo anterior o en la materia gris periacueductal) y continuaría con la activación del sistema nervioso simpático y con la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; los efectos agudos de la morfina se producirían a través de la activación simpática (vía receptores  $\alpha$  adrenérgicos para la reducción de la actividad NK, o de receptores  $\beta$ -adrenérgicos para la reducción de la respuesta mitogénica), mientras que los efectos inmunosupresores crónicos se producirían a través del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.
- efecto de los péptidos sobre la respuesta inmune:
  - la  $\alpha$ -endorfina suele inhibir la respuesta a los mitógenos y la respuesta de anticuerpos
  - la  $\beta$ -endorfina, la  $\gamma$ -endorfina, la met-enkefalina y la leu-enkefalina pueden aumentar o disminuir la respuesta de anticuerpos en función del antígeno usado, el origen de las células (esplenocitos o leucocitos sanguíneos) y el tipo de respuesta (primaria o secundaria)
  - los péptidos opioides ejercen diversos efectos sobre la fagocitosis: la  $\beta$ -endorfina la disminuye, y las enkefalinas y dinorfinas la aumentan
  - la  $\beta$ -endorfina y la  $\gamma$ -endorfina potencian o inhiben la proliferación del linfocito T humano inducida por mitógenos (fitohemaglutinina o

concaivalina A), dependiendo de la concentración de endorfina y del donante de linfocitos

- la met-enkefalina tiene un efecto bifásico sobre la respuesta de anticuerpos y la reacción de hipersensibilidad retardada: a bajas concentraciones las aumenta, y a altas concentraciones las disminuye
- los péptidos opioides pueden aumentar o disminuir la actividad de las células NK; la dinorfina parece que no afecta

## Sustancia P

Sus efectos sobre la respuesta inmune son:

- actividad pro-inflamatoria: debido a los siguientes efectos:
  - vasodilatación
  - aumento de la permeabilidad vascular por antihistamínicos H1 o H2
  - relajación los músculos lisos
  - inducción de liberación de citocinas pro-inflamatorias
  - desgranulación de mastocitos, con liberación de histamina y leucotrienos
  - aumento de la quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos
- otros efectos:
  - favorece la fagocitosis por los macrófagos
  - aumenta la proliferación del linfocito T, espontánea o inducida por el mitógeno caoncaivalina A
  - potencia la sensibilidad de contacto inducida por dosis subóptimas de antígeno
  - disminuye la presentación de antígenos por las células de Langerhans a los linfocitos
  - ejerce efectos variables sobre la respuesta de anticuerpos, que dependen de la clase de anticuerpos: potencia la respuesta de IgA y la de IgM (o no), y no altera, en conjunto, la respuesta de anticuerpos IgG, aunque afecta diferencialmente algunas subclases se IgG

- incrementa la actividad de las células NK en función su situación
- presencia de receptores para SP en las células del sistema inmune.  
Si la SP puede alterar directamente la respuesta inmune cabe pensar en la presencia de receptores para SP en las células del sistema. Los linfocitos T tienen receptores NK-1 de alta afinidad, aunque también receptores NK-2 y NK-3 de menor afinidad; los macrófagos, los linfocitos B y los mastocitos también tienen receptores NK-1.

## **Péptido intestinal vasoactivo (VIP)**

Efectos del VIP en el sistema inmunológico:

- actividad pro-inflamatoria
- efectos sobre el tráfico leucocitario: puede aumentar la quimiotaxis de macrófagos y linfocitos T, o disminuirla; aumenta el número de moléculas de adhesión en los endotelios, lo que provoca un aumento de la migración celular
- efectos sobre la secreción de citoquinas: aumenta la secreción de interleucinas 2, 4 y 10, o los tipos 2 y 5 según los receptores a través de los que actúa
- disminuye la reacción de hipersensibilidad retardada
- afecta de forma variable la respuesta de anticuerpos: incrementa la producción de IgM y disminuye la de IgA
- afecta variablemente la actividad de NK
- presencia de receptores para el VIP en las células del sistema inmune: algunas células tienen receptores VIPR1, otras sólo VIPR2, y otras ambos receptores
- síntesis del VIP en células del sistema inmune: linfocitos, leucocitos polimorfonucleares, eosinófilos y mastocitos pueden producir VIP.

## Somatostatina

También conocida como hormona inhibidora de la liberación de la hormona del crecimiento. En general inhibe la liberación de hormonas y neuropéptidos.

Sus efectos sobre la respuesta inmune son:

- inflamación
- disminución de la proliferación del linfocito T inducida por mitógenos, aunque también puede aumentarla
- disminución de la respuesta de anticuerpos, dependiendo de la clase de anticuerpos y de las condiciones experimentales
- disminución de la actividad de las células NK
- se han hallado receptores para la somatostatina en los linfocitos
- producción de somatostatina por las células del sistema inmune: en mastocitos, eosinófilos y linfocitos.

## 5. Interacción inmuno-endocrina

### Hipopituitarismo, hipofisectomía y respuesta inmune

Una forma de saber cómo afectan las hormonas al sistema inmune es a través de la hipofisectomía o la experimentación mediante ratones congénitamente hipopituitarios. En ambos casos se han encontrado deficiencias del sistema inmune:

- en ratones hipopituitarios (Snell-Bagg), se observa:
  - atrofia del timo y ganglios linfáticos
  - deficiente inmunidad celular, que se manifiesta en un retraso en rechazar injertos de piel
  - deficiente inmunidad humoral, que se manifiesta en un retraso en la respuesta de anticuerpos anti-eritrocitos de cordero
- en animales adultos hipofisectomizados: normalmente presentan inmunodeficiencias:
  - atrofia de los órganos linfoides (timo, bazo, ganglios linfáticos)

- deficiente inmunidad celular
- efectos variables sobre la respuesta de anticuerpos

En general, la hipófisis es necesaria para la respuesta inmune celular (y humoral) normal.

### **Hormona del crecimiento y prolactina: hormonas inmunopermisivas**

- Hormona del crecimiento: efectos en ratones hipopituitarios:
  - corrige su respuesta inmune deficiente (celular y humoral)
  - corrige la atrofia del timo y ganglios linfáticos

En ratones hipofisectomizados:

- corrige la atrofia del timo, el bazo y los ganglios linfáticos
- corrige la deficiente inmunidad celular
- corrige la deficiente respuesta de anticuerpos

Además tiene un efecto “rejuvenecedor” sobre el timo: aumenta su tamaño que disminuye con la edad, impidiendo la pérdida de timocitos corticales.

- a. Prolactina: efectos en animales hipofisectomizados
  - corrige la atrofia del timo y del bazo
  - corrige la deficiente inmunidad celular
  - corrige la deficiente respuesta de anticuerpos

Además, la prolactina contrarresta el efecto inmunosupresor de los glucocorticoides al potenciar la inmunidad celular mediada por los linfocitos Th1.

### **Hormona estimuladora del melanocito-alfa (melanotropina)**

Sus efectos sobre el sistema inmune son antiinflamatorios e inmunosupresores: reduce todo tipo de inflamación y la respuesta inmune celular específica. Además tiene actividad anti-microbiana.



Los mecanismos antiinflamatorios son:

- disminución de la secreción, o el efecto, de las citocinas pro-inflamatorias
- disminución de la síntesis de óxido nítrico
- disminución de la migración de los neutrófilos

Los mecanismos de inmunosupresión son:

- disminución de la secreción, o el efecto, de las citocinas inmunorreguladoras
- aumento de la secreción de IL-10 por los monocitos, pero no por los linfocitos T
- disminución de la expresión de las moléculas de histocompatibilidad de clase II en las células presentadoras de antígeno
- disminución de la expresión de las moléculas coestimuladoras en las células presentadoras de antígeno
- disminución de la expresión de moléculas de adhesión en los endotelios, lo que causa una menor adhesión de los linfocitos T y B a las células endoteliales

## **Melatonina**

Los efectos inmunomoduladores de la melatonina se han estudiado mediante dos vías:

- 1) Supresión de la síntesis de melatonina: que produce efectos variables sobre la respuesta inmune, aunque se acepta que la pinealectomía produce involución y desorganización del timo, alteraciones de las hormonas sexuales, respuestas de anticuerpos deprimidas, menor secreción de interleucina-2 y menor citotoxicidad dependiente de anticuerpos
- 2) Aumento del nivel de melatonina: que aumenta la respuesta de anticuerpos a antígenos T-dependientes y contrarresta el efecto inmunosupresor del envejecimiento, del estrés, de los glucocorticoides, de las infecciones virales y de los fármacos. La

administración de melatonina no tiene efecto claro sobre la actividad de las células NK

Otros efectos de la melatonina en relación con la inmunidad:

- antioxidante y neutralizante de radicales libres
- acción anti-tumoral

## **Influencia mutua del sistema endocrino y el timo**

Como el resto del sistema inmune, el timo se relaciona con el sistema neuroendocrino, y ambos se influyen mutuamente. Las hormonas clásicas, hipofisarias o no, regulan tanto la generación de linfocitos T como la secreción de hormonas tímicas, y éstas regulan la secreción de hormonas clásicas, hasta el punto que la falta del timo se refleja en alteraciones de la hipófisis, las gónadas y la corteza suprarrenal; las células del timo tienen receptores para las hormonas clásicas, además de sintetizar hormonas clásicas y péptidos. (para una descripción más amplia de la relación entre el sistema endocrino y el timo, el lector puede remitirse al libro *Psiconeuroinmunología* de José Vidal Gómez –págs. 74-76-).

## **6. Hormonas esteroideas y respuesta inmune**

### **Glucocorticoides**

A dosis bajas son necesarios para que tenga lugar la respuesta inmune normal, pero a niveles elevados son inmunosupresores y antiinflamatorios a varios niveles:

- efectos sobre los macrófagos:
  - disminución del efecto bactericida, por estabilización de los lisosomas o por disminución de la síntesis de una proteína del sistema no-oxidativo, aunque no siempre se ha encontrado un efecto negativo de los esteroides sobre la fagocitosis y la actividad bactericida de los macrófagos
  - la exposición prolongada de los macrófagos a los esteroides puede disminuir los radicales reactivos de oxígeno

- disminución de la producción de óxido nítrico por los macrófagos activados
- descenso de la síntesis de interleucina-1 por bloqueo de la transcripción, o por descenso de la estabilidad del RNA mensajero de la IL-1
- descenso de la síntesis de interleucina-6 por bloqueo de la transcripción
- descenso de la síntesis de interleucina-8, aunque el efecto puede ocurrir al nivel de otra célula que no sea el macrófago
- descenso de la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa
- descenso de la síntesis de la interleucina-12
- disminución de la presentación antigénica conjuntamente con moléculas de histocompatibilidad de clas II
- descenso de la formación de monocitos circulantes a partir de los precursores granulocito-macrófago
  
- efectos sobre los neutrófilos:
  - aumento del número de neutrófilos circulantes, debido a una mayor generación desde la médula ósea, o a un aumento de la vida media de los neutrófilos
  - menor migración de los neutrófilos al foco inflamatorio por una menor secreción de quimiocinas
  - inactivación de los receptores Fc y de los receptores para el complemento, presentes en los neutrófilos
  
- sobre los mastocitos:
  - descenso de su número
  - menor liberación de los mediadores tras el contacto antigénico
  
- efecto sobre los linfocitos T:
  - disminución de la secreción de interleucina-2 a nivel transcripcional
  - disminución de la secreción de interferón gamma
  - descenso del número de receptores para la interleucina-2

- menor adherencia de los linfocitos a las células endoteliales, debido a un descenso del número de moléculas de adhesión en la superficie de los epitelios
- el efecto inmunosupresor de los glucocorticoides es más pronunciado sobre las células vírgenes que sobre las células de la memoria
- efecto sobre la actividad de las células NK: producen un descenso general de la actividad de las células NK en todas sus variedades
- efecto anti-inflamatorio
- debido a un descenso de la secreción de citocinas pro-inflamatorias
- debido al aumento de la síntesis de una proteína que inhibe la fosfolipasa A2, con lo que disminuye la producción de ácido araquidónico y de los productos del ciclo de la ciclooxigenasa y de la lipooxigenasa

En resumen, un exceso de corticoides produce mayor susceptibilidad a las infecciones, aunque también poseen efectos beneficiosos ya que son necesarios para que tenga lugar una respuesta inmune normal.

### **Deshidroepiandrosterona (DHEA)**

Su administración se ha asociado con diversos efectos beneficiosos en el estrés, determinadas enfermedades y en la vejez. Se han llevado a cabo estudios con roedores, pero señalaremos únicamente los resultados con humanos. Los efectos se han observado a distintos niveles:

- Sobre la inmunidad específica humoral

Los resultados son contradictorios: por una parte no aumenta, en general, la respuesta de anticuerpos a diversas vacunas incluso en los ancianos, pero, por otra parte, aumenta la mitogénesis del linfocito B.

- Sobre la inmunidad celular

Aumenta el número de monocitos, de células NK y la actividad de éstas, pero de obtienen efectos contradictorios sobre el linfocito T.

Estos resultados muestran que las investigaciones llevadas a cabo hasta ahora son insuficientes para establecer el uso de la DEA en el tratamiento de las disfunciones inmunes humanas.

## **Hormonas sexuales**

### 1. Andrógenos

Actúan sobre la inmunidad a distintos niveles: durante la generación de los linfocitos T y B en los órganos linfoides primarios, y en la estimulación de los linfocitos por antígenos en la periferia. Algunos ejemplos en animales muestran los siguientes resultados:

- la castración de macho de varias especies va seguida de un aumento del tamaño del timo y la administración de andrógenos contrarresta este aumento.
- La bolsa de Fabricio de las aves sufre una involución con la edad; la castración de los machos enlentece el curso de la involución, mientras que la administración de testosterona, a los castrados, la acelera. En los mamíferos, la castración aumenta el número de precursoras de linfocitos B en la médula ósea, mientras que la administración de testosterona disminuye su número.
- La castración de los ratones macho incrementa el tamaño del bazo, debido, en parte, a un incremento del número de linfocitos B típicos (CD5-), pero no atípicos (CD5+). Los experimentos de castración y reemplazamiento hormonal han mostrado que los andrógenos disminuyen el número de linfocitos T CD4+ e incrementan el número de linfocitos T CD8+. Por otra parte, la administración de andrógenos a ratones hembras autoinmunes reduce la producción de anticuerpos y retrasa el desarrollo de la enfermedad. En general, los andrógenos disminuyen la respuesta de anticuerpos de clase IgM e IgG. Los linfocitos T CD4+ y T CD8+ tienen receptores intracelulares y en la membrana plasmática para la testosterona.

### 2. Estrógenos

La inyección de estrógenos va seguida de la atrofia del timo:

- reducción del número de linfocitos T CD4+ y CD8+

- disminución del número de linfocitos T CD8+ en ciertos lugares de la periferia (mucosa genital, tejido linfoide intestinal)

Existen receptores para estrógenos en los timocitos y en las células epiteliales del timo.

En general, los estrógenos incrementan la actividad de los linfocitos B, así como la producción de anticuerpos IgM e IgG.

La administración continuada de estrógenos disminuye, in vivo, la actividad de las células NK, aunque puede aumentar su actividad al inicio de la administración.

En cuanto a la acción de los estrógenos sobre la actividad de los macrófagos:

- aumentan la fagocitosis

- disminuyen la secreción de interleucina-1 e interleucina-6 después de la administración de lipopolisacárido de E.coli

- tienen efectos contradictorios sobre la producción de factor alfa de necrosis tumoral (aumento o no efecto)

### 3. Progesterona

Especialmente en concentraciones altas que se dan durante el embarazo, la testosterona deprime la respuesta inmune, aunque el efecto inmunosupresor se ejerce preferentemente sobre las respuestas mediatizadas por los linfocitos Th1, mientras que las mediatizadas por los linfocitos Th2 podrían no estar afectadas o incluso aumentadas.

Por otra parte, también disminuye la actividad de las células NK.

También se cree que la progesterona contribuye a disminuir la respuesta inmune en la proximidad de la placenta, permitiendo, así, que el sistema inmune de la madre no rechace al feto.

## EL CÁNCER DESDE LA PERSPECTIVA DE LA PSICONEUROINMUNOLOGÍA

---

Por: Isabel Pimàs i Torres

La idea de que puede haber una relación entre cáncer y factores emocionales no es precisamente nueva. Ya Galeno en su tratado, *De Tumoribus*, explicaba que las mujeres melancólicas, que según él tenían demasiada bilis negra, estaban más predispuestas que otras mujeres a padecer trastornos cancerígenos. De hecho la primera definición inglesa de cáncer que fecha de 1601 lo definía como: “una hinchazón o llaga procedente de la sangre melancólica, alrededor de la cual las venas aparecen de un color negro u oscuro, extendiéndose como las garras de un cangrejo”.

Hoy en día los especialistas en cáncer mantienen la teoría de que en todo momento existe la posibilidad de que se genere en el organismo un tumor maligno. Generalmente el tumor es detectado y destruido por el sistema inmunológico, aunque a veces, por razones no claras, el tumor no es destruido y crece.

Se conocen algunos de los factores que hacen a una persona más susceptible de padecer un cáncer y son los siguientes:

- La herencia

Segun el epidemiólogo Bernard Fox, de la Universidad de Boston, por lo menos cinco tipos de cáncer de mama y catorce tipos de cáncer de colon son hereditarios, así como considera que hay evidencias de que el cáncer de pulmón y la leucemia también tienen factores hederitarios importantes.

También es cierto que podemos hablar de razas más o menos predispuestas a un tipo de cáncer: el cáncer de mama es relativamente raro en japon, los negros sudafricanos tienen la tasa más alta de cáncer de hígado, por ejemplo.

- Estilo de vida

Hábitos tan fuertemente anclados en nuestra sociedad como el tabaco y el alcohol, las dietas altas en grasas y bajas en fibra , los estilos de vida sedentarios y hasta los hábitos sexuales ( o su falta ) pueden relacionarse con el cáncer.

- El lugar en que se vive y el trabajo que se realiza

Los desechos tóxicos, los pesticidas y otras sustancias que se filtran al agua de consumo puede elevar el riesgo al cáncer así como la polución ambiental o una ocupación en la que se trabaje con radiación, amianto, uranio, níquel o cadmio.

- La edad

La probabilidad de contraer cáncer parece aumentar con el envejecimiento. Una explicación es que la edad debilita el sistema inmunológico que lo vuelve mucho más vulnerable.

Es interesante mencionar el estudio realizado por el doctor H. Becker de la Clínica Psicosomática de la Universidad de Heidelberg. Se trata de un grupo de 49 mujeres afectadas de cáncer de mama . Becker encontró que el grupo podía dividirse prácticamente en dos subgrupos: las mujeres más jóvenes, de 48 años o menos y las mujeres mayores de más de 48, en relación a sus actitudes ante la enfermedad y a su historial de vida. Las mujeres más jóvenes tenían una reacción emocional más violenta y una tasa elevada de tragedias en su vida. También tenían en común una infancia difícil y muchas habían asumido muy temprano grandes responsabilidades. Estas mujeres se quejaban de trastornos psicosomáticos, eran decididas y ambiciosas y solo una de cada diez gozaba con el sexo. Curiosamente una gran cantidad de ellas creía que su cáncer estaba asociado a problemas psicológicos.



Las mujeres del otro grupo presentaban una vida más tranquila y menos perturbadora y se mostraban contentas con el papel de madres y esposas, así como del sexo.

De ello Becker postuló que parecía que el cáncer en las mujeres mayores podía haber aparecido a causa de un organismo envejecido que sucumbe a la enfermedad, mientras que el cáncer en las mujeres más jóvenes parecía relacionarse con factores más complejos.

- Factores psicosociales

En nuestro siglo xx cada vez más tecnificado, la medicina ha tendido a buscar fuera del individuo todos los agentes causantes de enfermedad, virus, bacterias... la persona ha pasado a ser un sujeto pasivo expuesto a peligros exteriores; curiosamente pero, no todos los sujetos responden de la misma manera ante la presencia de los mismos agentes “enfermantes”. En idénticas condiciones ambientales hay personas que sucumben a la enfermedad y otras que no lo hacen. Esta variabilidad sugiere que no sólo existe un componente externo que produce enfermedad sino que son realmente importantes las diferencias individuales ante estas agresiones. El sistema inmunológico, encargado de mantener la salud de nuestro físico, no siempre responde de la misma manera.

Anteriormente, cuando la formación de los médicos se basaba en gran medida en las humanidades, se le daba mucho más significado a los acontecimientos personales y ambientales, era más natural establecer sutiles relaciones entre estrés y enfermedad. A medida que la tecnificación de la medicina se ha hecho más patente, sin olvidar las ventajas que ello supone en muchas cosas, se ha perdido en gran medida el contacto más humano y sensible entre médico y paciente. En estas últimas décadas, esta sensibilidad vuelve a hacerse patente respaldada por las investigaciones y descubrimientos relacionados con el sistema nervioso central y su relación con el sistema endocrino e inmunológico.

Se habla cada vez más que factores ambientales desencadenantes de estrés pueden tener una incidencia relevante en la generación del cáncer y en su evolución. También se habla de unas características de personalidad proclives a desarrollar esta enfermedad y a influir en su curso posterior.

Desde un punto de vista bioquímico, las investigaciones realizadas en la década de 1980 permitieron asociar la distribución ubícua de receptores de neuropéptidos en estructuras cerebrales y diversos órganos con los procesos emocionales. Este hallazgo permitió plantear la idea de los neuropéptidos como substratos bioquímicos de la emoción. La relevancia médica de estos trabajos fue afirmada por las investigaciones en Psiconeuroendocrinología. Los neuropéptidos ayudan a regular el tránsito de inmunocitos provocando una relación en doble dirección entre el sistema nervioso y el sistema inmune (Pert, 1998).

En la década pasada, las investigaciones realizadas con humanos y animales demostraron la relación entre el comportamiento y la regulación del sistema inmune mediada por los neuropéptidos. Las investigaciones en expresión de emociones tanto en sujetos sanos como en pacientes con VIH positivo y cáncer, han demostrado correlaciones positivas significantes con la función inmune y el estado de salud. La intervención psicosocial que enfatiza la expresión de emociones y un afrontamiento activo han evidenciado beneficios en pacientes con cáncer de seno y melanoma. Este hallazgo sugiere que la expresión emocional genera un balance en las redes de receptores de neuropéptidos y los procesos de curación. (Pert, 1998).

## **EL ESTRÉS EN LA GÉNESIS Y MANTENIMIENTO DEL CÁNCER**

*“Científicamente se ha demostrado que un efecto inmediato del estrés, como de la ansiedad o la depresión, consiste en la reducción de nuestro sistema inmunitario, es decir, nuestras defensas bajan tremendamente por lo que somos más propensos a padecer cualquier enfermedad. Un ejemplo de esto, lo constituye los resultados de la terrible explosión del reactor nuclear de la central nuclear de Chernovill. Inicialmente se creía, incluso*

*por parte de eminentes médicos, que los cánceres aparecerían en gran cantidad y en proporción a la radiactividad recibida, es decir, de la cercanía de la gente a la central nuclear. Pero se ha demostrado que esto no ha sido así, ya que personas que recibieron mucha más cantidad de radiación no han desarrollado el cáncer, mientras que otras más alejadas de la explosión si lo han desarrollado. Estudiando estos casos se ha visto que la base de propensión ha sido el estrés, la ansiedad o la depresión”.*

*Cristina Vázquez Blanco . Revista Prevecan. Facultad de Psicología, Universidad de Barcelona.*

*“El estrés de la vida moderna hace que descienda la capacidad defensiva del sistema inmunológico y constituya un posible factor en la aparición de tumores que aún no está bien estudiado”*

*Juan Manuel Barberá. Comunidad Escolar, periódico digital de información educativa nº 629. Madrid.*

*“Acontecimientos generales causantes de estrés no parecen estar asociados con el riesgo de desarrollar cáncer de mama, según los resultados de un reciente metaanálisis de la Maastricht University (Holanda). Sin embargo, sí se ha hallado una modesta relación entre cáncer de mama y la muerte del esposo, de un pariente o un amigo”.*

*International Journal of Cancer 2003; 107:1023-1029*

*“Las mujeres que tienen un alto grado de neoplasia en el cuello del útero (precursor del cáncer invasivo en esta zona) han sufrido más eventos estresantes que aquéllas que obtienen una prueba citológica normal o con un grado bajo de neoplasia. Esta es la conclusión de un nuevo trabajo que ha sido realizado por investigadores de la Universidad de Carolina del Sur (EEUU). Tras ajustar factores como la edad, el riesgo de infección por papiloma virus humano (responsable del 95% de los cánceres de cuello de útero) o el tabaco, los autores insisten en que los eventos estresantes en los últimos cinco años aumentaron el riesgo de lesiones precancerosas en el cuello del útero”.*

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. 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 patológicas y claramente distintas del resto. 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 ( J.P. Arbizu )

Ya en 1920, el Doctor Evans, psicoanalista, hacía la observación de que muchos de sus pacientes enfermos de cáncer habían tenido una importante pérdida o separación emocional antes del comienzo de la enfermedad.

Los estudios de los efectos del estrés sobre el cáncer empezaron a cobrar fuerza a raíz de las investigaciones de Leshan y Worthington en 1956 sobre la influencia de las pérdidas psicosociales sobre el cáncer. Leshan en un estudio realizado con una muestra de 450 enfermos de cáncer encontró en un 72% de ellos una historia emocional muy parecida:

1. Sensación de soledad y aislamiento durante la niñez y adolescencia junto a dificultades de relaciones emocionales intensas
2. Desarrollo posterior de una relación emocional muy significativa que proporciona sensación de aceptación y plenitud
3. Pérdida por muerte o separación de esta relación, que se sigue de profundos sentimientos de desesperación y pérdida de sentido vital.

Segun Leshan los primeros síntomas de cáncer aparecen entre seis y ocho meses después de la pérdida.

A la misma conclusión que Leshan llega Greene después de estudiar un gran número de pacientes enfermos con linfomas y leucemias, es decir, una pérdida importante, altamente valorada por el paciente, ocurre con frecuencia antes de la aparición de los primeros síntomas de la enfermedad cancerígena.

En 1979 Selye sugiere que la liberación de hormonas comunmente asociadas con el estrés, particularmente la ACTH, es un probable agente productor de cáncer, especialmente si se activa de manera continuada. Las catecolaminas y los corticoesteroides se asocian con la respuesta al estrés y se consideran posibles mediadores de los cambios en el sistema inmunológico. Estos cambios, si se mantienen en el tiempo, pueden ser significativos en el desarrollo del cáncer.

También en 1979 Sklar y Anisman sugieren con fuerza que el factor crucial de que un tumor se vea afectado en su crecimiento por el estrés dependerá de como se haga frente a este estrés y no al estrés en sí. Demostraron que un choque irremediable en unas ratas de laboratorio producía la aparición inducida de un tumor de manera precoz, mientras que la posibilidad de escapar al choque eléctrico no lo producía.

En 1981 estos autores indican que el estrés aumenta la utilización y síntesis de catecolaminas. Si uno puede enfrentarse a la situación estresante, estas tasas de catecolaminas bajan. Si el estrés es crónico, y el enfrentamiento no se produce, hay una adaptación fisiológica y se reduce la depleción de catecolaminas. De igual modo una exposición estresora previa, sensibilizará al organismo de tal modo que una reexposición al mismo estresor ( aunque sea a nivel no estresante) induce la depleción de norepinefrina. Sin la exposición previa, esto no ocurriría. De esta manera Sklar y Anisman concluyen: “El estrés puede producir sus efectos sobre el sistema inmunitario, por la vía de la mediación de los mecanismos

neuroquímicos y hormonales. Además, los cambios hormonales en sí mismos pueden influenciar directamente el desarrollo del tumor”.

Las adaptaciones fisiológicas al estrés, las modificaciones de la respuesta fisiológica cuando se responde al estresor y los efectos de una asociación aprendida a un estímulo estresante previo, hablan a favor de la influencia de la conducta en la respuesta del sistema inmune. “ Los factores que hacen posible entenderse con las dificultades pueden influir en la activación hormonal inducida por el estrés”  
( Sklar y Anisman, 1981).

Recientemente algunos estudios han implicado las células destructoras naturales NK en la función anticancerígena. Se ha demostrado asimismo que los macrófagos poseen capacidades antitumorales espontáneas ( Chow, 1979 ). Tanto los macrófagos como las células NK pueden disminuir la actividad tumoral y ambos tipos de células inmunológicas son inhibidos por el estrés.

En 1982 Locke realizó un estudio en un colegio mayor , advirtiendo que los estudiantes con pobres respuestas adaptativas, y que experimentaban altos grados de estrés, presentaban una actividad disminuida de las células NK. Este cambio en las células NK no se presentaba solo por la aparición de estresores sino cuando estos se acompañaban de sintomatología psiquiátrica. Locke lo interpretó como una dificultad o deficiencia para enfrentarse a los problemas estresantes que sería lo que junto al estrés, influiría en el funcionamiento anormal de las células NK.

El tema es revisado por Borysenko ( 1982 ) quien concluye: “ mientras que la incapacidad de arreglárselas con situaciones estresantes, no es biológicamente compatible con un papel como variable etiológica, es muy posible que los cambios endocrinos crónicos, consistentes con una historia vital deficiente de salir adelante con los problemas, pueden jugar un papel etiológico” ( Cáncer, estrés y depresión. Los precursores psicosociales del cáncer)

Existen estudios en los que se asocia el estrés del vuelo espacial con el funcionamiento inmunológico. Las cifras de leucocitos de los astronautas del Apolo XII después del amerizaje aumentaron inmediatamente en relación al número de leucocitos que presentaban antes del vuelo y se recuperaron, tornando a la normalidad después de unos pocos días. (Fisher, 1972). Posteriormente, en otro estudio de la NASA se observó que después de 59 días en el espacio, los astronautas del Skylab presentaban un número considerablemente elevado de leucocitos.

En relación a los anticuerpos, Thomas y col. en 1982 observaron que existía una relación entre ejercicio extenuante y descenso de inmunoglobulina A en la saliva, convirtiendo a los sujetos que habían realizado un ejercicio extenuante en mucho más vulnerables a las infecciones de las vías respiratorias. Jemmott y col. en 1983 y en la misma línea de Thomas corroboró el descenso de inmunoglobulina A en la saliva de los estudiantes en pleno estrés de exámenes.

En 1979 Locke y Hessel comunicaron que dos semanas después de la inoculación de un virus, los sujetos que manifestaron altos niveles de ansiedad presentaban anticuerpos disminuidos. Un año después, McClelland expone que aunque los niveles de estrés pueden no estar ligados fuertemente a las alteraciones en los anticuerpos, la fuerza del ego se correlaciona positivamente con las respuestas de las inmunoglobulinas sugiriendo que la forma de resolver los problemas puede ser un factor importante como mediador de las reacciones de anticuerpos al estrés.

Palmblad en 1979 realizó unos experimentos de privación de sueño demostrando que después de 48 horas los sujetos presentaban una función deprimida de los linfocitos T. Dorian en 1981 mostró que el estrés ante los exámenes deprimía la transformación de linfoblasto B y T que vuelve a la normalidad en las semanas siguientes.

Parece que hay una relación entre la actividad citotóxica de las células supresoras naturales y el número de acontecimientos estresantes, sin embargo la capacidad de hacer

frente a estos acontecimientos parece muy importante.

### **Posibilidad de control de los estresores**

Los experimentos de Sklar y Anisman en 1979 con ratones, demostraron que los choques eléctricos inevitables producían el crecimiento de tumores inducidos mientras que los choques evitables no lo producían. En 1983 Laudenslager demostró que los animales expuestos a un choque del que se podía escapar, presentaron una ligera facilitación de la respuesta a la concavalina C, sin embargo cuando los ratones fueron expuestos a un choque inevitable, estas reacciones fueron significativamente suprimidas. La posibilidad pues, de enfrentarse a los estímulos aversivos teniendo cierto control sobre ellos, es un factor muy importante en la respuesta inmunológica.

De ahí se puede extrapolar la hipótesis de que los pacientes que ante los afrontamientos de la vida adoptan una actitud de desvalimiento e impotencia, siendo incapaces de dar respuestas positivas, muestran un pronóstico más favorable para que su sistema inmunológico pueda dejarse vencer más fácilmente ante las agresiones.

### **Cronicidad del estrés**

Encontramos una serie de estudios que parecen demostrar que el estrés agudo facilita el desarrollo de los tumores, mientras que el estrés largamente sostenido inhibe este crecimiento. Monjan y Collector en 1977 realizaron unos experimentos de someter ratones a un estrés sonoro intermitente y observaron que a las dos semanas ( estrés agudo) la actividad de los linfocitos T y B estaba disminuida. Sin embargo después de dos meses de sonido intermitente ( estrés crónico ) la respuesta mitógena fue aumentada.

De manera similar Folch y Waksman ( 1974 ) habían sostenido un programa de privación de agua y sometimiento a ruido a un grupo de ratones durante 5 días, que dió resultados de depresión de las células T. El nivel de células T fue aumentando después de 2-3 semanas de



privación de agua y ruido. Los ratones parecían haberse habituado a la situación estresante.

Según Eysenck a partir de los estudios realizados con animales, debemos distinguir entre el estrés agudo y el crónico. Mientras el estrés agudo aumenta la incidencia de tumores espontáneos, el estrés crónico tiene los efectos contrarios. Zimel en 1977 mostró como el estrés agudo favorecía las metástasis, y como el estrés crónico la inhibía, tal como parece ser que el estrés crónico inhibe la formación y crecimiento de los tumores. En esta línea, Sklar y Anisman dicen: “ El estrés agudo lleva a la depleción de catecolaminas y aumento en acetilcolina, síntesis aumentada y secreción de hormonas e inmunosupresión. Las adaptaciones en estos mecanismos biológicos, son observadas con el estrés crónico, de tal modo que los niveles normales de funcionamiento o alteración, opuestos a aquellos inducidos por el estrés agudo, son evidentes” ( Inventario del estrés, personalidad y cáncer de pulmón. H.J. Eysenck). Parece haber evidencia de que el estrés agudo produce crecimiento tumoral y el estrés crónico reducción. Eysenck lo llama *efecto inoculación*, como si la experiencia anterior al estrés inoculara al animal contra el estrés subsiguiente, reinvertiendo incluso los cambios biológicos.

Brown y Wagner en 1964 ya habían presentado un experimento interesante en este contexto. Estudiaron dos grupos de ratas entrenadas a recorrer un pasadizo en busca de alimento. A un grupo se le da refuerzo ( alimento ) de manera continuada; al otro grupo se le administran descargas eléctricas que van aumentando sucesivamente. En una segunda fase se les da a los dos grupos el alimento con un choque eléctrico en cada ensayo. Las ratas que antes habían recibido los choques eléctricos mostraban menos reticencia a tomar el alimento que las ratas que no lo habían recibido.

Sin embargo, de manera más reciente, O' Leary en 1990 expone que el estrés crónico se asocia con la supresión de la función inmune y comenta que hay evidencia de que dicho sistema no logra reponerse con el tiempo.

En la actualidad, además de los grupos de soporte emocional, las estrategias biocomportamentales que involucran la autorregulación y cuyas modalidades incluye relajación, visualización, estrategias asistidas de biorretroalimentación, el uso del humor y la hipnosis resultan de gran valor en la búsqueda del aumento de la función inmune y por lo tanto de la salud. Los métodos mencionados aumentan las habilidades de afrontamiento, permiten el aumento de la sensación de control y la sensación de bienestar, elementos que juegan un papel esencial en el progreso de cualquier enfermedad (Halley, 1991).

### **Cáncer y depresión**

*“... Además de la amargura del espíritu, la angustia permanente, la incapacidad de dormir y el pensamiento suicida, la tristeza causa problemas cardíacos y puede provocar cáncer. En el último número del Journal of Cancer Institute se publica un trabajo en el que se asocia la depresión crónica con el riesgo de padecer cáncer. Un estudio del Instituto Nacional de Envejecimiento ha analizado a 4.800 personas desde 1982 y ha comprobado que aquellos que habían tenido más de tres episodios de depresión elevaban en un 88% su riesgo de padecer cáncer. Aunque la relación entre cáncer y depresión ha estado siempre en entredicho, ahora los especialistas creen que la depresión mantenida en el tiempo acaba provocando trastornos serios en el sistema inmune, y que son estos trastornos los que favorecen que el organismo sea incapaz de controlar el cáncer cuando éste aparece”.*

Víctor Córdoba, suplemento de El Mundo. Domingo, 27 de diciembre de 1998. n<sup>a</sup> 323

*“Un estudio publicado este mes en Cancer Causes and Control revela que las mujeres con depresión aguda son más susceptibles de contraer cáncer, los investigadores creen que los cambios hormonales que suceden en algunos tipos de cáncer pueden ser provocados por la depresión.*

*Un equipo de la universidad de Baltimore estudió 2017 hombres y mujeres durante 13 años, sólo 25 desarrollaron el cáncer y 3 habían presentado previamente una depresión aguda.*

*Se conocen pocos factores de riesgo del cáncer de mama, uno de ellos es no tener hijos y el otro sería la depresión ya que parece aumentar el riesgo en la misma proporción que el primero.*

*Esta conclusión es un nuevo ejemplo de que la depresión es una enfermedad real con consecuencias fisiológicas”.*

*Diario Médico, 29 de septiembre del año 2000.*

*“...Mucho se ha discutido acerca de los factores psicológicos como causa de cáncer. La Dra. Ibáñez ( presidenta de la SEPO, Sociedad Española de Psico-oncología ) es tajante al afirmar que "no existe, hoy por hoy, ninguna variable psicológica que se pueda considerar productora de cáncer, aunque sí existen diversos factores que una vez iniciada la enfermedad por causas biológicas, pueden favorecer el desarrollo del cáncer. ...La presidenta de la SEPO explica también que “ la depresión debe ser una variable a tener en cuenta no sólo en el tratamiento del enfermo de cáncer sino también en la prevención de la enfermedad: en muchos de los trabajos de investigación de Psico-oncología se considera que las personas que han padecido una depresión tienen mayor tendencia a desarrollar cáncer, y se señala que las personas que responden de forma depresiva al diagnóstico de cáncer son las que presentan tasas más bajas de supervivencia”.*

*El Mundo, Madrid, 9 de febrero de 1999. Primeras jornadas de la Sociedad Española de Psico-Oncología.*

*... Muchos autores se sorprenden de que los pacientes conserven este humor deprimido años después de la curación definitiva del tumor. Sin embargo esta observación no les lleva a plantearse que la*

*depresión pudiera ser la condición previa del paciente, y esto se debe a que la concepción de la medicina es la de la enfermedad orgánica como causa de la patología psíquica, y muy pocas veces se acepta al cuerpo participando de los procesos psíquicos. No obstante, esta cuestión está siendo actualmente investigada en diversos centros oncológicos de todo el mundo”*

*Del libro Psicoanálisis y medicina ( varios autores ) Editorial Grupo Cero.*

Las investigaciones en psiconeuroinmunología han demostrado la enorme influencia del psiquismo en el sistema inmune. Hay estudios que relacionan el estado de ánimo depresivo del paciente con una baja actividad de sus linfocitos y con una disminuida capacidad de reacción ante la neoplasia.

Se podría decir, de una manera simple, que cuando la persona está deprimida, su sistema inmunitario también lo está. Este estado de baja inmunodefensión facilitarían el desarrollo de las enfermedades y el crecimiento de las células tumorales, así como el mantenimiento del tumor ya formado.

Hay planteamientos que suponen la depresión como génesis del cáncer, pero no como relación de causa-efecto, sino que supondrían que el cáncer es la manifestación física de la depresión en el psiquismo( psicoanálisis y medicina ).

Spiegel en 1981 demostró que el tratamiento psicológico de los enfermos de cáncer mejoraba grandemente su calidad de vida.

Trabajos posteriores han demostrado una prolongación de la supervivencia de los enfermos cancerígenos que han tenido atención psicológica frente a otros que no la han tenido.

En un estudio realizado por Marsillach en 1978 se encontró que el 80% de los enfermos cancerosos había pasado antes por una depresión más

o menos grave. De ninguna manera supone esto que las personas depresivas hayan de padecer un cáncer , pero podría interpretarse como un factor de riesgo que todavía no se ha valorado de manera correcta.

José Antonio Flórez Lozano, catedrático de Ciencias de la Conducta, del departamento de Medicina de la Universidad de Oviedo, destaca que: "situaciones más o menos cotidianas, como la pérdida de seres queridos, las separaciones matrimoniales, la pérdida de trabajo, la quiebra comercial o incluso la jubilación pueden ser factores desencadenantes de reacciones depresivas que pueden durar años y son el caldo de cultivo específico para que personas predispuestas o con factores genéticos puedan desarrollar un tumor con más facilidad". ( Comunidad educativa, periódico digital. Sección salud ).

## **Investigaciones**

Arthur Schmale y Howard Iker de la Universidad de Rochester, notaron que el cáncer y otras enfermedades, aparecían después de que las personas hubieran experimentado un alto grado de estrés y se hubieran derrumbado o claudicado ante el mismo. Eligieron una muestra de 51 mujeres que presentaban células "sopechosas" en la prueba de Papanicolau y estaban pendientes de más exámenes médicos. Los investigadores pretendían en base a estudios psicológicos predecir a cuáles de las pacientes se acabaría diagnosticando cáncer y a cuáles no. La hipótesis era que aquellas pacientes que habían experimentado un grave acontecimiento en su vida de forma desesperanzada tendrían más riesgo de desarrollar la enfermedad.

Para corroborar dicha hipótesis Schmale e Iker pasaron una serie de tests a las mujeres de la muestra y les realizaron entrevistas individualizadas a fin de buscar en el discurso de las pacientes expresiones de desesperanza y depresión. Basándose en los resultados obtenidos, los investigadores dedujeron que de las 51 mujeres, 18 desarrollarían cáncer y 33 no. De las 18 , 11 lo desarrollaron y de las 33, 25 quedaron libres de la enfermedad. Este estudio se basó en el grado de desesperanza experimentada ante el

hecho estresante y no en la intensidad del estrés en sí, como responsable en alguna medida, del desarrollo del cáncer.

En 1978 una investigación sobre niños leucémicos realizada por Rísquez, concluyó que la mayoría de los niños enfermos presentaban anaomalías afectivas con los padres y/o madres. Los niños, en su mayor parte, se encontraban en la situación de pretender proteger a sus progenitores. Los niños fantaseaban tener madres muy buenas que se preocupaban mucho por ellos y la realidad no era así. Para Rísquez el factor desolación y desesperanza se conecta con la génesis de tumores malignos y de su grave desarrollo. La esperanza, por otra parte, de ser útil, serviría para luchar por la vida disminuyendo la gravedad de la enfermedad, o impidiéndola otras veces.

Curt Richter en un sorprendente estudio experimental, nos habla de los efectos beneficiosos de la esperanza en el reino animal. Colocó a varias ratas salvajes, acostumbradas a medios hostiles, en un recipiente con agua en constante turbulencia. Las ratas nadaban frenéticamente alrededor de las paredes, comprobaban que no había salida e inmediatamente buceaban hasta el fondo donde morían. Sin embargo cuando se rescataba a una de ellas y se mantenía en reposo durante unas horas, al volverla a introducir en el recipiente lograba sobrevivir hasta tres días. Richter concluyó que la esperanza a ser rescatada de nuevo, le permitía resistir más tiempo.

Según Schamale y Engel, la inhibición del proceso de renuncia es lo que conduce a la desesperanza y al desvalimiento. Renunciar es necesario e inevitable. En la vida cotidiana continuamente hemos de realizar renunciaciones, aceptar perder algunas cosas para tener otras nuevas. Cuando el proceso de renuncia no se lleva a cabo correctamente, se crea el terreno idóneo para sembrar la desesperanza. Y la desesperanza siembra el terreno para la derrota, y nos acerca más a la muerte.

Bieliassukas y Garron en 1982 concluyeron que en un sentido psiquiátrico no parece haber más depresión en los enfermos cancerígenos que en el resto de la población.

Sin embargo hay estudios que relacionan las depresiones pre-mórbidas con un aumento del riesgo de muerte en los enfermos cancerígenos. En un estudio de 1981, Shekelle y colaboradores hallaron que pacientes que dieron una escala D alta en el MMPI 17 años antes, presentaban un doble riesgo de morir de cáncer. Sin embargo más tarde se comprobó que estas escalas D altas no estaban dentro de la línea de lo que se considera patológico clínicamente, solo marcaban una tendencia dentro de la normalidad clínica.

En la misma línea, en 1983 Bieliauskas y Shekelle identificaron en una muestra de pacientes un estado parecido a la depresión, de leve aflicción, como factor de riesgo a la enfermedad más que la depresión clínica en sí.

Los estudios de Derogatis ( 1983 ) parecen reforzar dicha interpretación. Observó que sólo el 6% de los enfermos de cáncer que estudió podían clasificarse como deprimidos clínicamente , aunque un 40% de los pacientes presentaba un estado parecido a la depresión, de disturbo leve crónico que puede ser un factor de riesgo y una característica significativa en los enfermos.

Parece ser que este estado de aflicción , parecido a la depresión, pueda ser una manifestación de una manera ineficaz de afrontar los hechos estresantes de la vida.

Borysenko señala que el aumento de secreción de cortisona, una de las respuestas al estrés, acompaña muchas veces a la depresión endógena. Miller, sugiere que los factores estresantes producen muchas veces síntomas de depresión, que puede conllevar cambios de conducta ( fumar, beber...) que aumentan el riesgo de cáncer o dificultan su detección.

En un trabajo realizado entre 1984 y 1988 en hospitales franceses, por "psicosomatólogos" del equipo de Pierre Marty, sobre 122 pacientes portadoras de cáncer de mama, mediante un estudio retrospectivo (es decir, investigando los procesos previos al desarrollo del cáncer), se estableció que un duelo mal elaborado se asociaba con un riesgo casi once veces mayor de desarrollar cáncer de mama que en la población general.

En la década de los 70, J.I. Rodale, en un libro titulado Happy People Rarely Get Cancer ( La gente feliz raramente padece cáncer ), escribía que existen ciertos grupos de personas que parecían ser mucho más resistentes a las enfermedades malignas. Hay estudios que indican que las monjas, los mormones, los miembros de la Ciencia Cristiana, los Adventistas, presentan bajas tasas de cáncer. Hay ciertas evidencias que indican que los estilos de vida que reducen el estrés y favorecen las emociones positivas, que junto suministra un cierto sentido de control, ofrecen protección contra enfermedades. Ikemi en 1978 concluye que la fe o las creencias positivas eran el denominador común de algunos casos de remisión espontánea del cáncer.

De la misma manera, las curaciones por dietas, relicarios y curanderos varios, parecen derivarse de ciertas actitudes emocionales y psicológicas ya que médicamente carecen de valor.

Parece ser que cualquier estrategia en la que uno tenga fe suministra un importante sentido de control, el cual activa de algún modo, mecanismos potenciales que facilitan la curación . En nuestro mundo, queda patente de manera progresiva, la pérdida de control como una característica de la civilización y las tasas de cáncer parece que correlacionan con estos efectos disruptivos sobre la homeostasis interna.

## **Cáncer y personalidad**

La idea de que la mente tiene una influencia sobre la vulnerabilidad al cáncer está ahí presente y no es una idea nueva sino que se remonta a los más remotos momentos de la medicina. Ya hemos visto como en el siglo II Galeno relacionaba el cáncer con el temperamento melancólico.



Leshan encontró referencias al tema en el siglo XVIII en el que se encuentran relaciones de la aparición brusca de la enfermedad con traumas sufridos por los pacientes. Leshan cita un caso muy notable por su espectacularidad: “ cuando murió su hija, la mujer sintió una tristeza profunda y percibió que se le hinchaba el pecho y le dolía: se declaró un terrible cáncer que consumió gran parte de él en corto tiempo” ( El médico interior ).

En 1870 el médico británico Sir James Paget anotó que la relación entre angustia profunda y desesperanza seguidas de cáncer “era tan frecuente que no podía negarse”.

En 1950 el psicólogo Eugène Blumberg estudió las características de personalidad entre los pacientes de cáncer del Hospital de veteranos en Long Beach, California. Encontró que el cáncer avanzaba rápidamente en los enfermos que mostraban una actitud conformista e inexpresiva frente a las remisiones más frecuentes y a la larga supervivencia de los pacientes más expresivos y caprichosos. Los enfermos con peor pronóstico eran “ buenos pacientes” obedientes y sumisos. Blumberg decidió pasar una serie de pruebas psicológicas para investigar y explorar más en la personalidad de los enfermos y encontró: “ los pacientes con tumores de crecimiento veloz tendían a ser conscientemente serios, demasiado colaboradores, demasiado bien educados, demasiado angustiados, dolorosamente sensibles, pasivos y suaves” y así habían sido también antes de la enfermedad.

Bacon y colaboradores en 1952 sugirieron un perfil de personalidad. Investigaron a 40 mujeres con cáncer de mama y sus historias psicoanalíticas. Llegaron a la conclusión de que dichos pacientes presentaban seis características importantes en su conducta:

1. Una estructura de carácter masoquista
2. Una sexualidad inhibida
3. Una maternidad inhibida

4. Incapacidad de descargar la cólera, encubierta por una fachada de afabilidad
5. Contacto hostil no resuelto con la madre
6. Retraso en conseguir tratamiento

Bacon creía que las emociones pueden servir de catalizador para la reacción cancerígena.

Le Shan fue uno de los primeros en sugerir que una pérdida importante, especialmente en personas que reaccionan con desesperanza, depresión e introspección, puede ser un factor importante en el desencadenamiento del cáncer.

En 1955 Le Shan y Worthington realizaron un estudio comparando una muestra de 152 pacientes enfermos de cáncer con 125 pacientes que tenían otra enfermedad o estaban sanos. Usaron la prueba proyectiva de Worthington y encontraron que el grupo de cáncer se diferenciaba del otro grupo en que : tenían dificultad en expresar sentimientos hostiles, habían sufrido la pérdida de un ser querido con anterioridad al diagnóstico y mostraron un potencial mayor de ansiedad sobre la muerte de uno de los padres.

El psicólogo Claus Bahnson de la facultad de medicina de Jefferson, Filadelfia, abogaba por el hecho de que existía una “psicología del cáncer”. Entrevistó a muchos pacientes enfermos de cáncer y encontró que muchos de ellos manifestaban tener unos padres fríos e indiferentes. Ellos, como pacientes, parecían desconectados de su mundo emocional, de sus deseos y necesidades, adoptando una actitud siempre agradable de cara al exterior.

El psiquiatra británico H. Steven Greer y su colega la Dra. Tina Morris, en el Kings College Hospital en Londres, desde 1970 estuvieron siguiendo a un grupo de pacientes con cáncer de mama durante 10 años. Observaron también que las pacientes enfermas de cáncer mamario ocultaban sus sentimientos, sobre todo la ira. 10 años después las mujeres que sobrevivieron más tiempo eran las que habían reaccionado al diagnóstico

negando la enfermedad o demostrando espíritu de lucha. Las mujeres que mantuvieron una actitud estoica y decidieron vivir o bien como si nada hubiera pasado o bien con una actitud de desesperanza y desvalimiento, son las que sucumbieron más rápido.

Los estudios de Derogatis y col. ( 1979 ) en pacientes terminales de cáncer de mama, demostró que aquellas pacientes que se mostraban combativas sobrevivieron más tiempo que aquellas que eran confiadas y complacientes.

La psicóloga Sandra Levy, de la Universidad de Pittsburg ha trabajado en este sentido. Estudió 75 pacientes con cáncer de mama siguiendo su evolución durante un año prestando atención a sus actitudes y su salud. Las personas con mejor pronóstico eran las más quejicas. Se quejaban de más depresión o angustia y presentaban más células anticáncer naturales ( NK ).

Curiosamente las investigaciones de Locke sobre las mismas células arrojaron resultados opuestos. Encontró en un grupo de estudiantes sanos que los que más se quejaban de depresión y angustia tenían menos células NK activas.

Para intentar entender estas contradicciones Bieliauskas dio una explicación : “es normal que los estudiantes perfectamente sanos se quejen de angustia y depresión; y es anormal que los pacientes de cáncer no se quejen. El comportamiento adaptable y normal de las personas sanas es diferente al de las personas enfermas. Para un enfermo quejarse es lo razonable; el papel del enfermo lo hace así, por lo tanto las enfermas de cáncer estudiadas por Levy que no se quejaban , mostraban una actitud poco adaptada, inhibida e inexpresiva que no forma parte de la normalidad esperada en un caso de enfermedad.

Otras investigaciones como la de Kissen, han tratado de relacionar el cáncer con la manera de actuar y reaccionar ante la vida. Kissen realizó entrevistas a centenares de pacientes de cáncer de pulmón. Algo le quedó

muy claro a Kissen: la mayoría de los pacientes no podían expresar sus sentimientos. Las emociones estaban embotelladas en su interior. Se empezó a perfilar una especie de pauta: un pasado difícil y un perfil general de inhibición emocional, negación y represión, parecían tener alguna relación en la declaración del cáncer.

En esta línea y también en 1997 Dewaraja y otros compararon subconjuntos de linfocitos en 97 hombres catalogados de alexitímicos ( dificultad para expresar sentimientos ) en mayor o menor grado según la escala de alexitimia de Toronto. Los hombres con mayor grado de alexitimia obtuvieron valores significativamente bajos. Estos resultados permiten asociar de nuevo alexitimia y enfermedad.

Viendo los estudios en su conjunto emerge una serie de rasgos y estilos de afrontamiento que puede constituir la “personalidad predispuesta al cáncer”. De ella se ha hablado mucho y ha sido etiquetada como personalidad “Tipo C” por diferentes autores ( Morris, Greer ). Constituye 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, Watson, Bahnson ) 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.

Otros autores como Grossarth-Maticek y Eysenck, señalan seis estilos de reacción al estrés. Dos de ellos están muy relacionados con el 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. Hay predominio de lo racional sobre lo emocional.

Otras características de personalidad que se han asociado al cáncer son la presencia de altos niveles de depresión, sentimientos de indefensión y pesimismo.

## Posibles factores de personalidad proclives al cáncer

### Estilo Interpersonal

- esfuerzo para parecer y ser bueno
- aceptación de la autoridad
- docilidad y lealtad

### Temperamento

- Depresión
- indefensión-desesperanza
- fatiga

### Estilo Emocional

- tranquilidad
- supresión de emociones negativas

### Estilo Cognitivo

- aceptación estoica
- racional, leal a la realidad
- pesimismo

### Factores Sociales

- soledad
- carencia de apoyo social
- carencia de intimidad

J.P. Arbizu - *Servicio de Oncología. Hospital de Navarra. Pamplona*  
ANALES Sis San Navarra 2000, Vol. 24, Suplemento 1

## ¿ES EL CÁNCER UNA ENFERMEDAD PSICOSOMÁTICA?

Por: Briyi Orjuela

Aún hoy se discute si es o no una enfermedad psicosomática, los factores asociados y los determinantes de su desarrollo; no obstante, la investigación aún no es concluyente respecto a los factores psicológicos que determinan la aparición de la enfermedad, estos se asocian más con su desarrollo y su pronóstico, por esto, es de interés para la clínica psicológica conocer más acerca de los factores asociados al cáncer, para desde ahí guiar de una manera más adecuada su psicopatología y una terapéutica determinada.

La idea de que existe un vínculo entre los estados emocionales y ciertas enfermedades somáticas es antigua en la historia de la medicina. Uno de los campos de estudio de esta relación ha sido el de los denominados clásicamente trastornos psicosomáticos o psicofisiológicos (Casado, 1994). Desde esta perspectiva se debe hacer referencia a autores como Alexander (1950) quien sostuvo la relación entre distintos rasgos de personalidad y ciertos trastornos somáticos.

Con esta hipótesis de trabajo se ha transformado el concepto de enfermedad y las enfermedades en sí mismas. Se han postulado diferentes concepciones sobre el término "enfermedad psicosomática" en general, y en particular, sobre si ¿el cáncer es una enfermedad psicosomática? sin embargo, antes de plantear algunas hipótesis para responder dicha pregunta vamos a reseñar brevemente que se entiende por enfermedad psicosomática.

### PSICOSOMATICA

En estos trastornos existe una patología orgánica clara y evidente, comprobable por medios clínicos o complementarios, patología que si es lo suficiente mente grave y no se resuelve puede llegar a poner en peligro la vida del sujeto. Sin embargo, y esto es lo que justifica el término psicosomático o el de psicofisiológico, la investigación etiológica de estos

trastornos no es capaz de aislar una causa orgánica clara, suficiente y si pone de relieve la concomitancia temporal de una serie de factores psicológicos que desempeñan un papel complementario importante en la causalidad del proceso.

Se pueden distinguir distintos hitos cruciales en el desarrollo de la disciplina (Vallejo 1980)

1. Cannon quien introdujo el termino estrés en la fisiología, que en un principio aplico a todo estimulo susceptible de provocar una reacción de lucha o huida y posteriormente se generalizo a aquellos factores ambientales cuya influencia exige un esfuerzo especial por parte del organismo para mantener la homeostasis.
2. Pavlov, Ivanov – Smolensky: la escuela de la medicina cortico – visceral demostraron experimentalmente, la relación entre estímulos ambientales, sistema vegetativo y determinadas lesiones orgánicas.
3. Hans Selye describió el síndrome general de adaptación y sentó las bases para el estudio cada vez más minucioso de las relaciones entre los estímulos ambientales y las respuestas fisiológicas frente a ellos.
4. Sarason, Holmes, Rahe, iniciaron y desarrollaron estudios objetivos sobre los *life events*.
5. desde la perspectiva psicoanalítica se plantea la existencia de factores psicógenos en las enfermedades y fueron quienes introdujeron su método de estudio en el campo de la psicosomática, con las teorías clásicas de Alexander, Dunbar y cols.
6. Aparece la medicina conductual que aplica los principios explicativos como terapéuticos del modelo conductual al campo del trastorno psicosomático, termino que se desecha desde esta aproximación. Se consolida en la universidad de Yale con autores como Schwartz y Weiss (1978).
7. Finalmente, cabe señalar las discusiones aun vigentes del término psicosomático y su carácter controvertido desde aproximaciones epistemológicas, semánticas y clínicas.



El termino psicósomático fue abandonado por el de trastorno psicofisiológico por la APA (Asociación Psiquiátrica Americana), ya en el DSM-III se habla de factores psicológicos que afectan el estado físico.

Hay una observación básica que fundamenta la investigación psicósomática: ¿por qué cuando distintos individuos son sometidos a influencias ambientales patógenas similares solo algunos de ellos desarrollan la enfermedad? Hoy en día, se puede afirmar que el proceso de enfermar se debe a diversos agentes etiológicos, y el desarrollo de modelos multifactoriales es la vía que permite una mejor comprensión, si se quieren explicar realmente los procesos relacionados con la enfermedad. “... *el enfoque psicósomático implica el estudio de todas las influencias que contribuyen al mantenimiento y bloqueo de la homeostasis, tal y como se da en el individuo en el curso de sus adaptación al mundo real*”. (Ader, 1980, citado por Blanco, 1986)

La medicina psicósomática (o conductual y que muchas veces puede entretorse con la actual psicología de la salud), en su versión clásica (Alexander, 1965) de algún modo mantenían una visión dualista frente a la manifestación de algunas enfermedades. Es decir, habría enfermedades psicósomáticas, sin embargo, la pregunta que este apartado pretende tratar de resolver, es la controversia existente a la luz de la considerable información que se dispone y que en algunos casos se contradice y se solapa, sin aclarar muy bien los límites de análisis posible.

Una aproximación posible y quizás la que espero nos resulte más comprensible es que no existen enfermedades psicósomáticas, sino una etiología psicósomática, donde: los factores psicológicos siempre presentes a través del sistema nervioso central y sus consiguientes vías de influencia (sistema nervioso autónomo, endocrino, inmunológico, etc.,) intervienen en la etiología alterando la susceptibilidad del individuo a enfermar, de esta forma, podríamos explicar la influencia de tales factores en la génesis del cáncer.

En un principio, la medicina psicosomática tenía un marcado carácter psicógeno en la consideración etiológica del trastorno. Jeammet en 1982 la define así: "*Se acepta como psicosomático a todo trastorno somático que comporta en su determinismo un factor psicológico que interviene, no de una manera contingente como pudiera ocurrir en cualquier afección, sino por una contribución esencial en el origen de la enfermedad*"

En la actualidad, "psicosomático" no significa psicogénico, ya que este concepto implica una causalidad unidireccional en la aparición de la enfermedad: a partir de algún factor psicológico se produce alguna enfermedad física. En cambio, se apoya un principio de multicausalidad para la consideración etiológica de la enfermedad: muchos factores (constitucionales, genéticos, familiares, socioculturales, cognitivos, emocionales) interactúan unos con otros contribuyendo a la aparición de un trastorno. De esta forma, la enfermedad ha de ser considerada como producto de la interacción de múltiples factores que implican aspectos psicológicos y somáticos.

*"El acento debe ponerse en lo psicológico o en lo somático según las diferentes enfermedades. El impacto de factores psicosociales u orgánicos y su manifestación a través de síntomas clínicos variará dependiendo del trastorno, de la persona y del período de la enfermedad"* (Lipowski, 1977).

Van de Loo (1993) propone considerar la medicina psicosomática como un sistema que consta de diferentes subsistemas (factores psicológicos, sociales y físicos).

Retomando un poco estas concepciones desde la etiología (o modelos teóricos que aspiran ser una teoría general de la enfermedad) psicosomática, junto con algunos planteamientos iniciales realizados por psicoanalistas franceses, quienes sugirieron que ciertas características de personalidad podrían corresponder a tipos de personalidad psicosomática, en sujetos que privilegian el ajuste a la realidad externa, el rendimiento y el cumplimiento de exigencias ideales con respecto a las necesidades emocionales, se muestran como personas con una coraza en la que es imposible penetrar, ego sintónicos y sin conflictos; presentan dificultad

para simbolizar y una disociación de las necesidades internas, perdiendo contacto con la reacción emocional interior y por tanto, con dificultad para reconocer los conflictos psíquicos.

Se ha encontrado que parte de estos rasgos dinámicos de los pacientes psicósomáticos aparecen en estudios realizados sobre el sistema inmune y su vulnerabilidad, y en estudios de cáncer (Robado, y Barcia 2001)

Autores como Eysenck y Grossarth-Maticek (Eysenck, 1995; Eysenck y Grossarth-Maticek 1990, 1991) que, en contraste con los anteriores, intentan demostrar que existen diferentes tipos de reacción al estrés pueden asociarse consistentemente a determinados trastornos físicos y, muestran la influencia de los modelos de Alexander (1950) y Dunbar (1935), Sheier y Bridges (1995), siguiendo la línea anterior, realizan un estudio y revisión de la evidencia prospectiva sobre ciertas variables de personalidad que ejercen algún efecto en el desarrollo y desenlace de una enfermedad.

Existe una coincidencia y acuerdo amplio en las hipótesis principales que se refieren a los rasgos de personalidad generalmente identificados en bastantes pacientes con cáncer, distintos aspectos y contenidos de un estilo de evitación emocional, como represión, alexitimia <sup>2</sup>, Tipo 1, Tipo5, inhibición, etc., y que cada autor ha etiquetado de una forma u otra, pero que podrían considerarse todos ellos como elementos integrantes de un estilo de evitación emocional.

Uno de los estudios prospectivos más relevantes (Grossarth-Maticek y Eysenck, 1995) examina la relación entre la auto-regulación (self-regulation. SR), evaluada mediante un test de personalidad y la salud. 5.716 sujetos fueron entrevistados y se les realizó un seguimiento durante 15 años para demostrar la alta predictibilidad de la mortalidad en trastornos del cáncer, enfermedades coronarias y otras posibles causas de muerte.

---

<sup>2</sup> Se puede definir la alexitimia como la incapacidad para reconocer y verbalizar los sentimientos y emociones

Para estudiar el papel que desempeñan los factores de riesgo, se diseñó específicamente una escala que evaluaba el conocimiento que se tenía sobre estos factores de riesgo. La escala englobaba: factores genéticos, ejercicio, nutrición, alcohol, tabaco, etc. Se administró a un grupo de 3.240 sujetos el Personality Stress Inventory (Grossarth-Maticek y Eysenck, 1991) y el Grossarth-Maticek Typology (Grossarth-Maticek y Eysenck, 1990). Se encontró que, de los 6 Tipos de reacción al estrés que establecen Grossarth-Maticek y Eysenck, los Tipos 1 y 5 aparecían frecuentemente asociados al padecimiento del cáncer. El Tipo 1 se caracteriza por presentar elevado grado de dependencia conformista respecto a algún objeto o persona con valor emocional destacado para él (consideran a estos objetos o personas como lo más importante para su bienestar y felicidad), 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/ausencia del objeto se mantienen como fuente de estrés, ya que la persona no se desvincula definitivamente de él, pero tampoco logra la proximidad/intimidad necesaria. El Tipo 5 o racional-antiemocional presenta tendencia a emitir reacciones racionales y antiemocionales. Este tipo de personas suele suprimir o negar las manifestaciones afectivas, encontrando dificultad para expresar las emociones. Suelen denotar predisposición a la depresión y al cáncer, así como a la artritis reumatoide.

Hay predominio de lo racional sobre lo emocional. Las personas de este tipo muestran una tendencia a aplicar defensas como la racionalización y la intelectualización y no expresan sus sentimientos, especialmente aquellos considerados por otras personas como "negativos" tales como hostilidad, ira, etc. A veces estas personas son altamente escrupulosas y precisas y su comportamiento puede ser etiquetado como compulsivo. La represión como un estilo de personalidad asociado a procesos de conflicto, vergüenza, culpabilidad o evitación

En un estudio de Kavan, Engdahl y Kay (1995) en el que se analiza la correlación que existe entre cierta personalidad premórbida y la tendencia que acompaña a la misma a padecer el cáncer de colon. Se tomó un grupo de sujetos compuesto por 61 hombres veteranos que habían completado entre 1947 y 1975 el cuestionario MMPI, y que posteriormente entre 1977 y 1988 habían sido diagnosticados de cáncer de colon y fue comparado con un grupo control. Mediante un análisis de regresión se analizaron los resultados de ambos grupos y se observó que los enfermos de cáncer de colon obtenían puntuaciones significativamente más bajas que el grupo control en la variable de agresividad y hostilidad.

La persona posee un escaso grado en la producción de fantasías y vida simbólica. Hay, también, una pobre capacidad de introspección que se caracteriza por una imposibilidad de distinguir los sentimientos y emociones de los demás, así como una dificultad por establecer conexiones entre los acontecimientos externos y las respuestas y emociones que aparecen en el propio sujeto (Nemiah y Sifneos, 1970). Esta variable también ha sido utilizada con profusión en las investigaciones sobre cáncer.

Otros estudios retrospectivos (Bleiker, van-der-Ploeg, Ader y col., 1995) muestran que mujeres con cáncer de mama presentan mayor racionalidad, mayor control emocional y menor expresividad de los afectos que personas sanas. De la misma manera, en un grupo de 61 mujeres (30-82 años) que fueron evaluadas psicológicamente al conocer su diagnóstico de cáncer de pecho, cuatro meses después, se comprobó que el predictor de estrés más consistente y, en menor medida, de la calidad de vida, era el afrontamiento evitativo. Los resultados encajan con las investigaciones previas, y sugieren una manera de identificar a las mujeres que tienen más riesgo de padecer especiales dificultades ante el diagnóstico de cáncer.

Refiriéndose a otro tipo de cáncer (Molassiotis, Van-Den-Akker, Milligan y Goldman, 1997), realizan un seguimiento de los pacientes sometidos a un trasplante de médula espinal durante el año o dos años después de la intervención, al tiempo que se exploran los factores asociados a la supervivencia. Son 31 pacientes adultos a los que se realizaron evaluaciones psicológicas al ingresar en el hospital para someterse al

transplante y, posteriormente se repitieron 3-4 semanas después y un año más tarde.

Mediante análisis de regresión se reveló la posibilidad de plantear un modelo interactivo biopsicológico para la explicación del estatus de supervivencia. Las supervivencias más cortas se asociaban a un rechazo en el injerto de médula, previa experiencia con quimioterapia, grado de la enfermedad, síntomas más numerosos de estrés durante la intervención quirúrgica, menor esperanza y mayor aceptación de la situación. Se plantea la hipótesis de que estas características psicológicas, psicosomáticas y de personalidad deben actuar directamente sobre la función del sistema inmune o indirectamente sobre otros comportamientos que afectan a la supervivencia del paciente.

Frecuentemente, el cáncer sobreviene a raíz de una pérdida importante o de una decepción muy profunda, sin embargo, aun no puede afirmarse con certeza que los factores de la personalidad influyan en las manifestaciones del cáncer o tengan un impacto sobre el encadenamiento etiopatogénico (por factores inmunológicos).

Hasta ahora, lo que resulta más convincente es que la evolución de la enfermedad es la que está influenciada por la personalidad de quien lo padece, de su resistencia, de su resignación o de su afrontamiento.

## SEGUNDA PARTE

Por : Briyi Orjuela

La revisión de la investigación actual en el área de la psicooncología señala diversos tipos de estudio y aproximaciones al problema y todavía mas variadas y complejas resultan las conclusiones que señalan estas, sin embargo, nuestro interés particular también es contar con algunos elementos que nos ayuden a la evaluación, diagnóstico y tratamiento de las personas que consultan.

En la abundante literatura se encuentran libros, técnicas, estudios y aproximaciones que pueden ser interesantes, profundas, didácticas, complejas, costosas, pero la mayoría de veces nos encontramos con la necesidad de contar con elementos útiles y de fácil interacción y comunicación para con las personas que tratamos y sobre todo algunas indicaciones acerca del qué y el cómo aproximarnos, por tal razón nuestro interés es presentar algunas sugerencias que permiten adentrarnos de manera practica al problema, identificar, estimar o evaluar los factores que la literatura ha señalado como influyentes en la génesis del cáncer.

El sentido de esta parte, es conocer y discutir algunos caminos y estrategias concretas derivadas de la investigación y la revisión previa para poder profundizar en algunos de los tópicos - mas interesantes - señalados y de los cuales se espera continuar investigando.

El estudio de los aspectos psicológicos de los pacientes con cáncer constituye el eje en torno al cual se desarrolla la actividad de la psicología oncológica. La evaluación psicológica en enfermos de cáncer, requiere realizar una entrevista clínica, con la finalidad de obtener datos pertinentes y conocer exhaustivamente la situación del sujeto con relación a la enfermedad que esta sufriendo o a la que puede ser vulnerable por sus condiciones previas

Si consideramos el cáncer como una de las enfermedades crónicas, que tiene uno de los tratamientos más complejos que interfieren en el día a día, alterando la calidad de vida, cambiando las rutinas y el funcionamiento, se justifica la presencia del psicólogo clínico para acompañar en intervenir en las diferentes situaciones de adaptación a la enfermedad; desde la confirmación del diagnóstico (ansiedad, depresión, desesperanza, miedo entre otros), pasando por cada una de las fases de aceptación de la enfermedad, del cansancio que produce la cronicidad hasta proporcionar estrategias de afrontamiento para hacerle frente al malestar.

Generalmente, estas intervenciones tienen como condición una evaluación precisa, sin embargo cabe anotar que esta nunca será completa y terminada no importa de cuantos instrumentos se disponga. Por tal razón se han elaborado y validado una serie de cuestionarios y entrevistas que permitan identificar el inicio de la enfermedad, cómo se le hace frente y la condición y calidad de vida de las personas que la padecen.

Sin embargo, es difícil disponer (o por lo menos en nuestra búsqueda) de instrumentos validados específicos a la génesis o desarrollo del cáncer, como tal. Se encuentran instrumentos que permiten valorar aspectos parciales o correlacionar algunas de las variables implicadas (personalidad, estrés, eventos vitales estresantes o pérdidas significativas) que en su mayoría son aplicados con una población con diagnóstico de cáncer, y pocas veces en la población general o "sana". Estos se usan en las primeras etapas de la enfermedad o en el periodo de adaptación pocas son de carácter predictivo o específicamente diseñados para detectar factores de riesgo para desarrollar un cáncer.

En nuestra propuesta inicial planteamos nuestro interés de dejar señalado alguna forma de evaluación, a continuación presentamos una propuesta sujeta a sugerencias, considerando que nuestro interés está centrado en los factores psicológicos que intervienen en la génesis del cáncer, esto es antes de ser incluso diagnosticado y no tanto al desarrollo o al pronóstico del mismo y menos aun a la forma como se lleva la enfermedad la calidad de vida, etc.,.



Se plantea una serie de entrevistas (2 -5), con una duración aproximada de 30 -45 minutos, que tendrían como objetivo.

- Establecer un acercamiento y un clima de confianza
- Reconocer en los relatos de los entrevistados los elementos descritos por la literatura como factores implicados en el proceso de enfermar (estrés, pérdidas afectivas importantes, represión emocional, personalidad tipo 1, tipo 5, alexitimia)

A continuación se mencionan algunos aspectos básicos e información que a nuestro juicio debe valorarse en una entrevista clínica para un paciente que presente este tipo de enfermedad.

Demográfica: edad, sexo, situación laboral,

Clínica: antecedentes patológicos, situación actual, diagnóstico (que tipo de cáncer ) y forma en que lo recibió (voluntario, clínico, esperado, imprevisto...) tipo de tratamiento, si está medicado dosis tiempo consumos), estado emocional, antecedentes de trastornos emocionales o afectivos o de otro tipo.

Social: relaciones familiares, sociales, afectivas, laborales, soporte social. Manejo del diagnóstico, con quien lo comparte o si lo mantiene en secreto.

Vivencia de la enfermedad : lugar (estómago, próstata, seno, piel, etc), condición del tumor, benigno, maligno, estrategias de afrontamiento (cognoscitiva, conductual, ) información que maneja de la enfermedad, atribuciones que hace.

Personalidad / psicopatología evaluar las características de personalidad por medios validados , así como observar algunos patrones o tendencias de respuesta frente a eventos importantes sucedidos.

Esto es una propuesta que se espera se pueda seguir mejorando de forma tal que nos permita hacer un buen análisis de caso.

Sin embargo, adicionalmente queremos mencionar algunas formas de evaluación que se utilizan con en psicooncología: Además de la calidad de vida valorada en forma multidimensional por instrumentos como: el *Functional Living Index Cáncer* (FLIC) de Schipper, Clinch y cols, 1984, también se ha creado el Quality of Life Study Group de Aaronson y cols 1991, quienes han planteado un conseso sobre lo que el concepto calidad de vida en pacientes oncológicos debería medir a saber: -los síntomas físicos propios del cáncer, -los síntomas debidos al tratamiento y -los aspectos psicológicos y los aspectos sociales y familiares.

Uno de los mas usados por su sencillez y facilidad es el EORTC QLQ C – 30 (Geddes 1991) por ser el único validado en forma transcultural, estandarizado en las diferentes culturas europeas<sup>3</sup>

Como decíamos, además de la calidad de vida, es importante evaluar la presencia de trastornos desadaptativos, manifestados a través de ansiedad o estados depresivos, por medio de escalas como la de Hamilton, o la EVA (español) en la que se indica en una escala de 0 a 10 la sintomatología ansiosa o depresiva y otros problemas que puedan dificultar la adaptación.

Otra de los aspectos a evaluar es el estrés, a continuación se sugiere un cuestionario que permite identificar algunos eventos que pueden marcar el inicio y desarrollo de la enfermedad debido a su grado de influencia sobre el curso de la vida de la persona.

### **Cuestionario de eventos estresantes**

Por: Isabel Pimàs i Torres

Marque con una cruz las casillas de la primera columna de los acontecimientos que hayan ocurrido en su vida en los dos últimos años.

---

<sup>3</sup> El lector puede consultar mas acerca de estos instrumentos en Gutiérrez, Raich, Sánchez y Deus (comps) (2003), Madrid: Alianza Editorial

Marque después de cada acontecimiento ocurrido el grado en que le afectó o le ha afectado de la siguiente manera:

- Marque el 3 si el acontecimiento ocurrido le afectó o le ha afectado mucho ( a nivel de estrés )
- Marque el 2 si el acontecimiento ocurrido le afectó o le ha afectado bastante
- Marque el 1 si el acontecimiento ocurrido le afectó o le ha afectado poco
- Marque el 0 si el acontecimiento ocurrido no le afectó o no le ha afectado nada

Añada al final en las columnas disponibles, y si se da el caso, otros eventos estresantes que le hayan ocurrido y que no estén en la lista y valórelos de la misma manera

traslado o cambio de domicilio	3	2	1	0
cambio de ciudad	3	2	1	0
cambio de trabajo	3	2	1	0
problemas económicos importantes	3	2	1	0
aumento considerable de los gastos económicos	3	2	1	0
ascenso laboral	3	2	1	0
pérdida de trabajo	3	2	1	0
compra de una vivienda	3	2	1	0
pérdida de una amistad	3	2	1	0
pérdida o finalización de una relación sentimental	3	2	1	0
fracaso de algún proyecto personal ( negocio, estudios,...)	3	2	1	0
muerte de uno de los padres	3	2	1	0
muerte del cónyuge o pareja	3	2	1	0
muerte de un hijo	3	2	1	0
muerte de una persona significativa ( pariente, amigo,...)	3	2	1	0
enfermedad propia	3	2	1	0

enfermedad de alguien cercano ( física o psíquica )	3	2	1	0
problemas legales propios	3	2	1	0
problemas legales de alguien cercano	3	2	1	0
separación o divorcio	3	2	1	0
separación o divorcio de los padres	3	2	1	0
separación o divorcio de algún hijo	3	2	1	0
crisis de pareja	3	2	1	0
Boda	3	2	1	0
boda o emancipación de algún hijo	3	2	1	0
Embarazo	3	2	1	0
Aborto	3	2	1	0
Jubilación	3	2	1	0
	3	2	1	0
	3	2	1	0
	3	2	1	0
	3	2	1	0

Número total de eventos estresantes de puntuación 3	
Número total de eventos estresantes de puntuación 2	
Número total de eventos estresantes de puntuación 1	
Puntuación total ( suma de los valores de los eventos estresantes	

Por otra parte, cabe señalar, algunos instrumentos que evalúan las estrategias de afrontamiento como el cuestionario de ajuste al cáncer MAC (Watson, y cols 1988) en el cual se puede observar la forma como la persona asume la enfermedad y el comportamiento derivado de dichas estrategias; si considera la enfermedad como un desafío luchara para superarla, en tanto que si la siente como amenaza entrañara un estado de incertidumbre tanto acerca de la capacidad de control personal sobre la capacidad para vencerla, como sobre las posibilidades de un futuro, lo cual generalmente, suele llevar a la preocupación ansiosa. La negación puede conducir a una estrategia de evitación activa frente a la enfermedad. Por

ultimo, la perdida lleva o bien al fatalismo, (resignación, dejarlo todo en manos de otras personas), o al desamparo/desesperanza “nada ni nadie puede hacer algo por mí ... no tengo salvación” Romero, y cols 2000 citado por Juan, 2003).

Adicionalmente, mencionaremos algunos cuestionarios citados en el libro Psiconeuroinmunología de Jose Vidal Gomez que evalúan el estrés:

Por: Nuria Culebras

Cuestionarios que evalúan acontecimientos vitales mayores:

cuestionario de experiencias vitales recientes (Schedule for Recent Life Experience)

escala de evaluación del reajuste social (Social Deadadjustment Rating SScale)

inventario de cambios vitales (Life Change Inventory)

revisión de sucesos vitales (Life events Survey)

inventario de sucesos vitales (Life Events Inventory)

Cuestionarios que evalúan sucesos de la vida cotidiana:

evaluación de las experiencias diarias (Assesment of DAily Experience)

escala de molestias diarias (Dailiy Hassle Scale)

Cuestionarios que evalúan estados de ánimo negativos o estrés percibido:

inventario de depresión de Beck (Beck Depression Inventory)

cuestionario general de salud (Genreal Health Questionnaire)

listado de adjetivos de estado de ánimo (Mood Adjective Checklist)

escala de evaluación del afecto manifestado ( Manifest Affect Checklist)

inventario multifásico de personalidad de Minnessotta (MMPI)

perfil de estados de animo (Profile of Mood States)

escala de afecto negativo (Negative Affect Scale)

escala de estrés percibido (Perceived Stress Scale)

## CONSIDERACIONES FINALES

El cáncer aun hoy día significa incurabilidad y muerte, mantiene un carácter mítico como la peste y la tuberculosis en otros tiempos, es doloroso, implica aislamiento y abandono y representa un prueba psicológica para pacientes, familia y equipos de salud y hace parte de una de las mas estigmatizadas y costosas enfermedades crónicas y terminales. Constituye según las estadísticas epidemiológicas la segunda causa de muerte en el mundo.

A pesar de los problemas metodológicos de las investigaciones que intentan demostrar la influencia de aspectos psicológicos en la aparición y desarrollo del cáncer (personalidad y cáncer, estrés y cáncer, estados emocionales, eventos vitales estresantes) 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 génesis como en la progresión y pronostico del cáncer.

No existen muchos estudios prospectivos y los instrumentos de medida deben de ser más fiables. Asimismo hay que ser muy prudentes con la interpretación que se hace de los resultados, ya que las interpretaciones pueden ir al extremo de "causa-efecto", "por haber estado estresado durante un año he tenido un cáncer". No es extraño que, en muchas ocasiones, los pacientes, se sientan culpables por la enfermedad; si asocian que su estilo vida, sus características de personalidad o sus respuestas ante situaciones estresantes han favorecido el desarrollo de la enfermedad se puede generar una angustia que influya negativamente en su adaptación y por tanto mantenga o se exacerbe y empeore su condición, reprimir las emociones que pueda sentir y esto a su vez, complicar el pronostico y la sobrevida.

Por Carlos Davidovich

La psiconeuroinmunología, según algunos autores se aplica a toda la medicina, es de donde se termina derivando el concepto de holístico,

palabra hoy día usada en exceso. Todo esto relacionado, como también está en uno de los trabajos adjuntados, el cáncer es plurifactorial y la pregunta del millón es que hace que en un momento dado una persona determinada desarrolle un cáncer y otra no, podríamos discriminar varias áreas:

1- por un lado los aspectos emocionales, todo lo que señala confirma esta hipótesis, sin embargo, no necesariamente todos los que padecen esos cuadros psicológicos o presentan patrones de personalidad determinados desarrollan un cáncer.

2- Existen factores genéticos, los hoy llamados oncogenes, pero no necesariamente se activan por el solo hecho de tenerlos, es una probabilidad pero hay factores externos desencadenantes y definitivamente emocionales en juego.

3- Otro jugador fundamental, es el sistema inmune, no existe un estado de salud y otro de enfermedad, existe un estado de equilibrio constante, a cada momento se producen células cancerígenas (una de las características de estas células es que se vuelven "locas", sin freno, se reproducen sin control. Pero nuestro sistema inmune las detecta y las destruye, todo en orden hasta que algo le pasa al sistema de control y el equilibrio se rompe. Una de las referencias adjuntas es de Adder, el describió algo que, como concepto, fue revolucionario: "los cerebros circulantes", decía que una de las células principales en defendernos (los linfocitos) son como pequeños cerebros que recorren todo el cuerpo y elaboran información en función de la situación encontrada y cuando algo no se encuentra dentro de los parámetros de normalidad lleva o envía la información a la estación central (cerebro mayor) para que actúe en consecuencia. Cómo se traduce?: "actuar en consecuencia", pues bien el proceso es enviar otros elementos del sistema inmune encargados de la destrucción de la célula anómala y del reestablecimiento del equilibrio. Los procesos y componentes implicados en estas acciones están descritos en detalle en este trabajo.

Como decía al comienzo, este proceso de control y mantenimiento del equilibrio en estado de salud se realiza permanentemente y con altísimo nivel de efectividad. Pero no funciona en el 100% de los casos, cuando la alteración logra saltar los niveles de control o se han combinado varios factores, sean genéticos (presencia de oncogenes), ambientales y emocionales que superan la capacidad de respuesta del organismo, la enfermedad se manifiesta, en este caso nos referimos a un cáncer.

En ese momento debemos ayudar al organismo a que pueda defenderse y entran a jugar las diversas opciones terapéuticas, del mismo modo que decimos que el desarrollo de un cáncer es plurifactorial, hoy día se considera, avalado por las citas referidas en este trabajo, que el tratamiento debe ser combinado.

Mas allá de las limitaciones personales de los propios terapeutas, desde médicos oncólogos hasta terapeutas mal llamados alternativos, mejor definidos como complementarios, que defienden a ultranza sus métodos terapéuticos como opciones únicas.

Nos interesa resaltar que todos los estudios realizados a lo largo de los años en el campo de la PNI, referidos en este trabajo, se encuentran ya en una etapa de aplicación concreta a nivel de centros de alto nivel científico.

La existencia de sociedades como la Society for Integrative Oncology (sociedad de oncología integrativa), donde exponen representantes desde el Nacional Cancer Institute americano hasta los jefes de los servicios de oncología integrativa de centros médicos como el Memorial Sloan-Kettering Cancer center de New York, muestran claramente la tendencia a considerar el cáncer como una alteración de tanto el sistema físico como el emocional y que debe ser tratado teniendo en cuenta ambas áreas.





Estos movimientos avalan la creciente convicción médica de que la PNI es la puerta de estudio para encontrar las respuestas más efectivas y duraderas en campos como la oncología.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Bakal, D.A. (1992) Psicología y Salud. Bilbao Desclee de Brower
- Bammer, K., Newberry, B.H (1985) El estrés y el cáncer. Barcelona. Herder
- Bayes, R (1991) Psicología Oncológica. Barcelona. Martínez Roca
- Bishop G. (1994) Health Psychology Integrating Mind and Body. Allyn and Bacon. Boston
- Blanco, M., Navia V. (1986) Factores psicosociales y cáncer: una revisión crítica. Estudios de psicología No. 25 pag 5 –29
- Cary L. Cooper ( 1986 ) Estrés y Cáncer. Ediciones Díaz de Santos
- Dethlefsen, T., y Dahlke, R., La enfermedad como camino. Una interpretación distinta de la medicina. Plaza / Janes. Colombia
- Haynal, A, Pasini W., (1980) Manual de medicina Psicosomática. Masson Paris
- Holland, J.C. (ED) (1998) Handbook of Psycho-oncology. New York Oxford
- Juan, E. (2003) Evaluación psicológica y calidad de vida en el paciente oncológico. En Gutiérrez y cols (2003) Instrumentos de evaluación en psicología de la salud: Madrid: Alianza Editorial. Cap. 6 pags 183 – 208

- Lazarus, R.S. (cop. 2000) Estrés y emoción. Manejo e implicaciones en nuestra salud. Bilbao. Desclée de Brouwer
- Locke, S. y Colligan, D. ( 1991 ) El médico Interior. Ediciones Horizonte
- Marty, Pierre (1995) El Orden Psicossomático. Ediciones Promolibro
- Rivera y Revuelta, J.L. (2003) Medicina Psicossomática. Ediciones Ades
- Vallejo, J. (1985) Introducción a la psicopatología y a la psiquiatría 2ª. Edición. Barcelona Salvat Editores
- Vidal Gómez, J. (2000) Apuntes de Psiconeuroinmunología. Barcelona. Ediciones de la Universidad de Barcelona

#### Otras fuentes consultadas

- Boletín de Psicología 2000 Agosto, Vol. 2 No. 3. Harrison, J. & Maguire, P. (1994). British Journal of Psychiatry 165: 593 - 598. Elaborado por: Carl Zabel
- Factores psicológicos que intervienen en el desarrollo del cáncer y en la respuesta al tratamiento. Psychological factors in the development of cancer and in the response to treatment . J.P. Arbizu Servicio de Oncología. Hospital de Navarra. Pamplona
- Revista Cubana de Investigación Biomédica 1999; nº18: 49-53

- II Congreso Virtual de Psiquiatría. [www.psiquiatria.com](http://www.psiquiatria.com)
- [www.psicooncologia.org](http://www.psicooncologia.org)
- Universidad Autónoma de Madrid. [www.uam.es](http://www.uam.es)
- [www.biocognitive.com](http://www.biocognitive.com)
- Fundación Luís Chiozza
- [www.sepsiquiatría.org](http://www.sepsiquiatría.org)
- AEP. Asociación española de psicoterapia. [www.psicoter.es](http://www.psicoter.es)

Fundación para el desarrollo de la psiconeuroinmunología, Fundaseis