

Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral

Marisol Pocino Gistau, PhD y Marianela Castés Boscán, PhD
Laboratorio de Psiconeuroinmunología, Cátedra de Inmunología, Instituto de Biomedicina, Escuela J.M.Vargas,
Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela (UCV), Apdo.4043, Caracas, Venezuela.
E-mail: mpocino@hotmail.com; mcaste@telcel.net.ve

La alta prevalencia de cáncer ha determinado que las personas se estén rebelando contra diversas limitaciones en la forma de pensar sobre la enfermedad y como tratarla. Por ello, en los últimos años ha habido un interés creciente en aproximaciones holísticas al problema del cáncer. La ciencia ha demostrado que la malignidad clínica ocurre no solo por un factor causal, sino que está relacionada tanto con disminución de la resistencia del hospedador como con aumentos en la producción de células anormales (Hranicky, 2000). Además de los agentes etiológicos comúnmente aceptados, que incluyen factores hereditarios, carcinógenos químicos, virus oncogénicos, irradiación y trauma crónico, existe en la literatura diversas evidencias que indican la importancia de múltiples factores psicológicos en el desarrollo de cáncer. Entre los factores psicológicos frecuentemente citados están el estrés, la depresión, la alteración de los escapes emocionales y la percepción de falta de cercanía con los padres. Se ha propuesto, que el efecto de tratar estos factores mediante intervención psicosocial, sumado al manejo médico estándar seguido para la enfermedad, integrado por cirugía, quimioterapia y radioterapia, optimizará el proceso de recuperación (Hranicky, 2000, Foley, y Gelband, 2001).

Durante los últimos quince años ha habido un interés creciente en la comunicación que existe entre el sistema nervioso central (SNC) y el sistema inmune (SI). Los resultados de estas investigaciones integran el área científica multidisciplinaria de la Psiconeuroinmunología (PNI) (Solomon, 1968, 1993; Ader y Cohen, 1981). Una abundante investigación interdisciplinaria ha documentado los efectos de los procesos psicológicos y neurales sobre las actividades del SI, y recíprocamente los efectos del sistema inmune sobre el SNC. De hecho, en años recientes se han elucidado las bases científicas de estas interacciones, indicando una comunicación bi-direccional entre estos sistemas (Rev.en Castés y Pocino, 1999). La evidencia de que el SNC regula las actividades del sistema inmune, trae consigo la posibilidad de que los factores psicológicos tengan impacto en los procesos de control, modificando así a la función inmune.

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

Todo esto ha llevado a la conclusión que la PNI va a tener implicaciones en la Oncología, ya que los factores psicosociales pueden afectar el desarrollo y/o la progresión del cáncer, donde el mecanismo de esa acción, enfocado desde un punto de vista convencional, sería a través de las influencias psicológicas que actuarían sobre el sistema inmunitario (Bovbjerg, 1994) (Fig. 1).

Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral

El aumento en el interés de la potencial relevancia de la PNI, en la investigación del cáncer y en su tratamiento, se ha debido a la evidencia acumulada que indica, por un lado, que los factores psicológicos pueden alterar la función inmune y por el otro, que las intervenciones y el apoyo psicosocial, pueden modificar estas alteraciones y contribuir con la sobrevivencia; encontrándose resultados que apoyan la existencia de una relación entre estos factores y la incidencia o progresión de varias enfermedades neoplásicas. Sin embargo, el problema encontrado es que existen resultados contradictorios.

En el presente trabajo nos proponemos discutir las diversas evidencias científicas que apoyan:

a.- que en sus condiciones óptimas, el SI detecta y reacciona contra células tumorales;

b.- que diferentes factores psicosociales alteran la respuesta inmunitaria, lo cual puede conducir a la pérdida del control sobre dichas células tumorales; c.- que las intervenciones y el apoyo psicosocial actúan positivamente, modificando las alteraciones de la respuesta inmunitaria inducidas por factores psicosociales, lo cual contribuye en la respuesta antitumoral con incidencia en una mejor calidad de vida y un aumento en la supervivencia. Por otro lado, queremos discutir las investigaciones de la PNI en el ámbito del estrés, cirugía, SI y su posible relación con la aparición de metástasis.

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

Existen bastantes controversias sobre el papel de la inmunidad anti-tumoral. La amplia literatura científica que examina las interacciones entre el SI y las células tumorales está repleta de ejemplos de hallazgos exitosos en estudios iniciales, que luego fallaron en colmar las expectativas (Bovbjerg y col. 1999), llegándose incluso a negar que el SI pudiera tener un papel relevante en la progresión del cáncer, ya que muchas de las evidencias encontradas en modelos experimentales no son reproducibles en humanos. A pesar de todas estas críticas, existen numerosos trabajos que han demostrado diferentes actividades inmunológicas con potencial anti-tumoral reportándose que el SI proporciona alguna protección contra el desarrollo y crecimiento del tumor, sin embargo, esta no es una defensa primaria como la que ocurre contra las enfermedades infecciosas (Turner-Cobb y col., 2001). Los mecanismos inmunológicos relevantes en cáncer se discutirán en detalle en otra ponencia (Pocino, 2002), presentando en esta las evidencias que apoyan la idea que el SI influye en la evolución del cáncer, como son:

Teoría de la vigilancia inmunológica:

Asegura que el sistema inmune es capaz de proteger contra células tumorales recién formadas y contra el crecimiento tumoral (Rev. en Turner-Cobb y col., 2001). Esta teoría propone que las células cancerosas surgen frecuentemente en el cuerpo, pero son reconocidas como extrañas y eliminadas por la rama celular del SI, que ha evolucionado para patrullar el cuerpo y eliminar a las células tumorales. Así, el tumor surgirá solo si las células cancerosas son capaces de escapar a esa vigilancia, sea reduciendo la expresión de antígenos tumorales o por una alteración en la respuesta inmunitaria contra esas células. Apoyan a esta teoría, las observaciones en pacientes con trasplantes que reciben drogas inmunosupresoras en los cuales hay una incidencia aumentada de cáncer. Sin embargo, contrario a lo que la teoría predice, en estos individuos solo está aumentada la frecuencia de cánceres del sistema inmune y no la de otros tipos de cáncer común (cáncer de pulmón, mama o colon). Otras evidencias relacionadas con esta teoría se han revisado con anterioridad (Castés y Canelones, 2002).

Mecanismos inmunitarios de defensa antitumoral:

Los antígenos tumorales inducen respuesta inmunitarias tanto celulares como

Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral

humorales, reportándose para prácticamente cada mecanismo efector, que incluyen respuestas específicas para el antígeno por parte de células T citotóxicas y de células B productoras de anticuerpos así como respuestas no específicas por parte de otros tipos celulares. En general, la respuesta mediada por células tiene mayor importancia. (Rev. en Bovbjerg y col. 1999).

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

-Inmunidad celular mediada por células T.

Esta respuesta es de importancia crítica en el rechazo de tumores sólidos. Esto ha sido demostrado claramente contra tumores inducidos por virus (Rev. en Castés y Canelones, 2002). Asimismo, se cree que las células T citotóxicas (CTL; del inglés Cytotoxic lymphocyte) son críticas en el rechazo de tumores, ya que éstas células reconocen antígenos MHC clase I, presentes en todas las células nucleadas del organismo (Crowley, 1990) Las CTL median su acción por lisis de la célula diana. Las evidencias de la acción de CTL incluyen respuestas mediadas por las clásicas células CD8+ restringidas por moléculas MHC I así como las mediadas por la subpoblación de células T gamma/delta que reconocen algunos determinantes antigénicos tumorales independientemente del MHC I (Rev. en Bovbjerg y col, 1999). Las CTL pueden inhibir la diseminación de las células cancerosas reconociendo antígenos tumorales y lisando a las células tumorales en el sitio de la metástasis (Rev. en Turner-Cobb y col., 2001). Por otro lado, los linfocitos T también pueden mediar inmunidad anti-tumoral a través de la liberación de citocinas como las interleucinas (IL) 1,2,4,6,7,10 y 12, el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y los interferones (IFN)- μ , β , γ (Revisado por Balkwill, 1991).

-Inmunidad humoral mediada por anticuerpos.

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

-Inmunidad no específica contra tumores:

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

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

Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral

como lo han demostrado estudios in vitro y en modelos animales (Rev en Spiegel, 1998). Los argumentos a favor de un posible papel anti-tumoral para las células NK se ha revisado con anterioridad (Castés y Canelones, 2002).

Macrófagos:

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

Evasión del tumor a los mecanismos inmunitarios:

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

Existen numerosos estudios que han demostrado los efectos que tienen, diferentes

Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral

factores psicosociales (depresión, el estrés crónico, los factores emotivos como el duelo y el divorcio, etc.), sobre la inmunidad. En general, los resultados han sido muy consistentes, encontrándose la mayoría de las veces disminución de los parámetros inmunológicos medidos (Rev. en Castés y Canelones, 1999), siendo el número y actividad de las células NK, y los niveles de Inmunoglobulina A secretora los más sensibles a estos factores.

Así, por ejemplo bajos números en NK se han asociado con estados de ánimo deprimido y una menor citotoxicidad con ansiedad. Estas observaciones han llevado al concepto que aquellos individuos que experimentan cambios en su vida reciente tienen mayor riesgo de contraer diferentes enfermedades (Cohen y Syme, 1985). Así, se ha encontrado que las personas viudas, divorciadas o separadas tienen mayor incidencia de desordenes depresivos, infartos de miocardio y otras enfermedades somáticas que incluyen el cáncer (Rev. en Baltrausch, 1991). Estos estudios y otros, apoyan el nexo entre los factores psicosociales y alteraciones en la función inmune. Sin embargo, los mecanismos que determinan que estas alteraciones conduzcan a enfermedad no están totalmente aclarados. Diferentes trabajos han indicado que las células NK pudieran ser el eslabón entre los factores psicosociales y la progresión de la enfermedad (Kiecolt-Glaser y col., 1998).

Depresión:

El riesgo de depresión es mayor en individuos con enfermedades serias, como enfermedades cardíacas, infarto, cáncer y diabetes, siendo los signos de alerta frecuentemente desestimados por los pacientes y sus familiares, que erróneamente asumen que es normal que las personas que enfrentan serios problemas de salud se sientan deprimidas. Muchas veces los síntomas de la depresión están enmascarados por otras condiciones médicas, lo que resulta en el tratamiento de los síntomas pero no de la depresión subyacente. El concepto de que la depresión es una respuesta emocional "normal" a otra enfermedad es un mito. Los enfermos pueden volverse clínicamente deprimidos, como reacción psicológica a la prognosis, el dolor y/o la incapacidad causada por la enfermedad o su tratamiento (National Institute of Mental Health, 1999a)

Cáncer y Depresión:

Una de cada cuatro personas con cáncer también sufren de depresión clínica, y algunas veces se confunde a la depresión con los efectos secundarios de los corticosteroides o de la quimioterapia, ambos tratamientos para el cáncer. Por otro lado, los síntomas depresivos pueden ser atribuidos erróneamente al cáncer mismo, ya que también puede causar, pérdida de apetito y de peso, insomnio y pérdida de la energía (National Institute of Mental Health, 1999b). La asociación entre síntomas depresivos y aumento del riesgo de cáncer se demostró en un estudio epidemiológico de 2020 empleados de la Western Electric, el cual reportó que síntomas depresivos, medidos mediante la prueba de MMPI ("Minnesota Multiphasic Personality Inventory") se asociaban con doble riesgo de morir de cáncer 17 años después, y con una incidencia mayor que lo normal en los primeros diez años (Shekelle y col. 1981). Este hecho persistía en el seguimiento realizado a los 20 años (Persky y col. 1987). Otros trabajos han demostrado que la depresión en algunos casos es el síntoma precedente del cáncer pancreático, apareciendo mucho antes de que los síntomas del tumor se hagan evidentes (Fras y col., 1967). Así mismo, otras investigaciones han confirmado que la depresión ocurre con mayor frecuencia y severidad en pacientes con cáncer pancreático, que en otros tipos de cánceres gastrointestinales. Sin embargo, algunos trabajos no reportan resultados similares (Hahn y Petitti, 1988; Kaplan y Reynolds, 1988). Tanto la citotoxicidad como el número de células NK circulantes varían con factores psicosociales. Bajos números en NK se han asociado con estados de ánimo

Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral

deprimido y una menor citotoxicidad con ansiedad. En pacientes con cáncer en etapas avanzadas se han observado disminuciones en células NK y aumento en los niveles de cortisol, cuando concomitantemente tenían depresión (Rev en Spiegel 1998).

Estrés:

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

Se ha descrito que el estrés en la vida diaria, en conexión con otros factores psicológicos que influyen en el manejo adecuado del estrés, son elementos esenciales en la predicción de la tumorigenicidad (Rev. en Baltrausch, 1991). Diferentes estudios en humanos han demostrado una incidencia incrementada de eventos estresantes en la vida de las personas, que preceden al diagnóstico de cáncer de pulmón, cervical, gástrico, pancreático, colorectal y de mama (Rev. en Castés y Canelones, 2002). Otras investigaciones han asociado el estrés con recurrencia y progresión del cáncer (Ramírez y col. 1989), concluyéndose que el estrés severo debido a eventos adversos en la vida, está significativamente asociado con riesgo aumentado a la recidiva de cáncer de mama, así como de algunos otros tipos de cáncer (Funch y Marshall, 1983), donde la disminución de la actividad NK es un fuerte factor predictivo de la recurrencia de la enfermedad, relacionándose una alta citotoxicidad con intervalos más largos sin enfermedad (Rev in Spiegel 1998). Sin embargo, existen algunas ciertas excepciones (Reed, 1991, Barraclough y col. 1992).

El cáncer como agente estresante:

El diagnóstico de cáncer, así como la enfermedad por sí misma, pueden ser considerados por un individuo, como eventos que actúan como agentes estresantes altamente amenazantes. El diagnóstico de una enfermedad somática severa induce en la mayoría de los casos, una respuesta de estrés extremadamente alta. Este evento estresante, frecuentemente está acompañado de la admisión en un hospital y la incertidumbre sobre el diagnóstico definitivo y sobre el tratamiento a seguir (Rev en Ehlert y Straub, 1998). Además, se ha demostrado que la hospitalización es un agente estresante psicológico, que también provoca estimulación emocional y fisiológica. Así, pacientes deprimidos hospitalizados muestran mayores niveles basales de cortisol en comparación con pacientes no hospitalizados que presentan perturbaciones similares del comportamiento (Rev en Ehlert y Straub, 1998). Pacientes con cáncer de mama muestran niveles más altos de cortisol, norepinefrina y epinefrina al momento de su hospitalización, que mujeres con enfermedades benignas de mama, a pesar que todas ellas desconocían en ese momento el diagnóstico definitivo. Las diferencias en los parámetros endocrinos, pudieran deberse a que la mitad de las pacientes con cáncer, mostraban

Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral

desordenes de comportamiento depresivo, y sufrían estrés crónico antes de su hospitalización, siendo la proporción menor en el grupo de mujeres con enfermedades benignas de mama. En general, la depresión parece ser el principal factor predictivo de las respuestas al estrés incontrolable. Por otro lado, pacientes moderadamente deprimidos que no diferían de los controles sanos en los niveles basales de cortisol, mostraron cambios mayores en el pico de los niveles de cortisol, durante la exposición a agentes estresantes experimentales, tales como la exposición a ruido incontrolable. Además, la evaluación de los sentimientos de éxito fue significativamente menor en los pacientes que en los controles (Rev en Ehler y Straub, 1998). En el cáncer el estrés ocurre a varios niveles. Primero, existe el estrés físico de la enfermedad en sí, desarrollándose dentro del cuerpo. Segundo está el efecto físico de los tratamientos: quimioterapia, radioterapia y tratamiento hormonal, con serios efectos secundarios como náuseas y disminución de la energía. Tercero, los síntomas físicos activan un tipo de estrés psicológico, relacionado con la posibilidad de una recurrencia o la aparición de metástasis (Rev. en Castés y Canelones, 2002).

Rasgos de Personalidad:

Los rasgos de personalidad también pueden tener un papel importante en el desarrollo y evolución del cáncer. Diferentes trabajos indican que los pacientes con cáncer de mama muestran estilos de manejo del estrés más represivos que los controles, siendo la extroversión y la actividad social predictivos de una mayor supervivencia. Mujeres con diagnóstico maligno en biopsias de mama, son menos expresivas a la ira que aquellas con lesiones benignas, y tienen tasas menores de ansiedad, indicando altos niveles de negación (Reed y col., 1994). Asimismo, en un trabajo que compara sobrevivientes de cáncer a corto o largo plazo, se demostró que los pacientes que mostraban espíritu de lucha o una mayor expresión de ira, y negaban la enfermedad vivían más, que aquellas con una aceptación estoica o que expresaban depresión y desesperanza (Greer y col., 1979). Por ello, hay un gran interés en los potenciales efectos de estados de ánimo positivos, sobre sistemas fisiológicos reguladores como el endocrino y/o el inmune. Los resultados más consistentes son aquellos que indican que las mujeres con cáncer de mama son más propensas a controlar los sentimientos de rabia que aquellas con enfermedades benignas de mama o aquellas del grupo control normal pareado. Debido a esto, se ha implicado al control emocional como un factor que influye en la prognosis del cáncer. Sin embargo, a pesar que el control de la rabia parece ser central, también se han identificado un cierto número de atributos relacionados, entre ellos: La tendencia hacia una complacencia social y la falta de asertividad presente en pacientes con cáncer, que se ha definido como estilo conductual Tipo "C", que es el polo opuesto a la conducta Tipo "A" que está asociada con riesgo aumentado de enfermedades de corazón (Rev en Watson, 1992). Por otro lado, se ha indicado una clara asociación entre el control de la rabia y la tendencia a adoptar bien sea respuestas fatalistas o de desamparo después del diagnóstico de cáncer. Así, aquellas pacientes con cáncer de mama analizadas tres meses después de la cirugía, que mostraron actitudes estoicas o desamparadas frente a su enfermedad, tuvieron mayor probabilidad de estar muertas tras un seguimiento de diez a trece años que aquellas que inicialmente mostraron un espíritu de lucha (Watson, 1992).

Emociones:

Los expertos han asegurado hace largo tiempo que hay una relación importante entre las emociones y el cáncer. Una amplia evidencia vincula la respuesta emocional del individuo, no solo con el desarrollo y curso del cáncer sino también con su respuesta al tratamiento. Se cree que el aprendizaje de como alterar las respuestas emocionales proporciona una herramienta, junto con los tratamientos

Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral

médicos estándar, en la intervención del cáncer. El patrón emocional que frecuentemente caracteriza a los pacientes con cáncer es el de sentimiento crónico de desesperanza negada. Desde la perspectiva del tratamiento, es esencial cambiar esa actitud si se quiere mejorar su salud (Hranicky, J, 2000). Una emoción es una respuesta orgánica a un estímulo interno o externo. La respuesta emocional tiene bases biológicas y causa reacciones químicas a lo largo de todo el cuerpo. Estos cambios bioquímicos pueden medirse en la sangre y en la orina y son precisamente lo que distingue a las emociones de las percepciones. Las percepciones son sensaciones neurofisiológicas localizadas en la piel o el cuerpo, o pensamientos de larga duración, por ejemplo cognitivos, procesos de pensamiento consciente, mientras que las emociones son respuestas de todo el organismo, que afectan al sistema nervioso autónomo. Una emoción es una respuesta bioquímica de las adrenales y otros órganos endocrinos del cuerpo y los químicos que son producidos a través de la respuesta emocional, afectan cada parte del cuerpo (Hranicky, J, 2000). En el campo de la PNI se está estudiando como las emociones son traducidas en sustancias químicas (moléculas de información) que tienen impacto sobre nuestro SI, sistema endocrino y otros sistemas de nuestro cuerpo. Existen numerosas maneras como las emociones se comunican a nivel físico, por ejemplo, los neuropéptidos actúan como químicos que reciben mensajes, y ellos son los mensajeros químicos que permiten que nuestras emociones "hablen" directamente con las células de defensa del SI ya que existen terminaciones nerviosas en su superficie, y así influyen sobre la actividad celular y los mecanismos de división celular. Los diferentes reportes han conducido al concepto que las emociones pueden crear las respuestas fisiológicas que conducen al crecimiento del cáncer, y que para restaurar la salud sería conveniente modificar nuestras emociones (Hranicky, J, 2000). El control y/o la represión de las emociones puede representar un factor de riesgo, porque el grado de estrés experimentado puede volverse anormalmente prolongado. Los represores de emociones frecuentemente subestiman su nivel de activación fisiológica, lo que resulta en la supresión del SI por una actividad exagerada y crónica del sistema nervioso simpático. Esta represión de la emoción con efecto sobre el sistema simpático y luego sobre el SI, es un ejemplo de lo que se propone con la conexión entre estrés y cáncer. (Hranicky, J, 2000). c.-Evidencias que indican que la Intervención Psicosocial puede tener un papel importante en la evolución del cáncer.

El cúmulo de evidencias que indican que las variables psicosociales pueden afectar el desarrollo y/o progresión del cáncer, y los estudios que sugieren una relación entre el apoyo social y las tasas de mortalidad, así como entre el apoyo social y el ajuste al cáncer (Rev. en Broadhead y Kaplan, 1991), hacen surgir la posibilidad de que las intervenciones psicosociales puedan reducir el impacto del estrés psicológico, en el desarrollo del mismo y/o su progresión.

Una creciente bibliografía demuestra que diferentes tipos de intervención psicosocial, como la terapia cognitivo-conductual, grupos de apoyo, relajación, visualización, hipnoterapia, o el "biofeedback," entre otras, puede afectar la calidad de vida y el ajuste psicosocial, y aún posiblemente mejorar el tiempo de supervivencia de los pacientes con cáncer (Simonton y col, 1977 ; 1981; Spiegel y col, 1989; Fawzy y col, 1990; 1993, Kemeny y Miller, 1999). El problema es que a pesar de la considerable evidencia anecdótica que atestigua sobre los beneficios de las intervenciones psicosociales, la evidencia objetiva de su eficacia no ha sido precisa, lo cual ha interferido en su integración en el cuidado y manejo formal de pacientes con cáncer.

Sin embargo, diferentes publicaciones sobre estudios controlados, demuestran efectos beneficiosos de las intervenciones, entre ellos, los trabajos pioneros de

Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral

Simonton y col. (1977a, 1977b, 1981), que reportan una sobrevivencia aumentada en personas con cánceres avanzados; así como algunos otros trabajos, que muestran reducción de los efectos colaterales de la quimioterapia, después de terapias como el "biofeedback" y la relajación (Morrow y Dobkin, 1988); y una mejoría en la capacidad de manejo del estrés después del uso de acercamientos psicoeducativos; así como una reducción significativa en morbilidad psicológica después del empleo de terapias cognitivo-conductuales (Rev. en Fallowfield, 1995). Otras investigaciones han sugerido que las intervenciones psicosociales no sólo mejoran la calidad de vida de pacientes con cáncer, sino que también extienden su sobrevivencia (Spiegel y col. 1989, Fawzy y col. 1993) y pueden mejorar algunos aspectos psicológicos y conductuales (Andersen, 1994). Meyer y Mark, (1995) condujeron un meta-análisis que es el primero que explícitamente examina los supuestos beneficios de las intervenciones psicosociales en adultos con cáncer y se concluyó que la intervención psicosocial ya no debería verse como algo opcional o extra, sino como una parte integral del plan de manejo de la enfermedad, en cada paciente de cáncer.

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

Diferentes estudios han encontrado marcados efectos psicológicos y biológicos (ej: inmune) o patológicos, algunos de los cuales vale la pena destacar. Así, Fawzy y col. (1990) estudiaron pacientes con melanoma estadio I ó II, que fueron randomizados en un grupo no intervenido o en un grupo estructurado de intervención psicosocial de corto plazo (6 sesiones de 1,5 horas cada uno). A los 6 meses del tratamiento, se observaron beneficios significativos, a nivel psicológico y en el manejo del estrés en los pacientes intervenidos, además, tuvieron aumentos en el porcentaje y actividad de células NK. Más aún, la correlación de los datos de cambios inmunes y afectivos indicaron que la actividad LAK estimulada por IFN aumentaba con reducciones concomitantes en la ansiedad y en la depresión. Los resultados finales tras 6 años de seguimiento indican diferencias significativas entre los grupos, con 29% de los pacientes controles muertos en esos 6 años en relación con 9% de pacientes muertos en el grupo sometido a intervención. Los sobrevivientes reportaron una disminución significativa en "distrés" afectivo, aumentos en el manejo conductual activo del estrés, y aumentos en el número de y actividad células NK. Por el contrario, aquellos que murieron no mostraron cambios significativos en ninguna de estas variables (no hubo una mejoría en la calidad de vida o un incremento a nivel inmunitario) (Fawzy y col., 1993).

Por otro lado, en otro estudio realizado en pacientes con cáncer de mama Estadio I, con ganglios negativos, se han reportado diferencias significativas entre los grupos en tratamiento y los grupos control cuando el tratamiento consistió en un entrenamiento en relajación asistida por "biofeedback" electromiográfico. El grupo sometido a intervención mostró valores de conteos de glóbulos blancos estables, en contraste con el grupo control en que los valores fueron declinando (Rev. en Anderson, 1994). Spiegel y col. (1989) separaron al azar a mujeres con cáncer metastásico de mama en grupos sin tratar o tratados con apoyo psicosocial (semanalmente por cuando menos un año). El grupo con intervención reportó un estrés emocional significativamente menor que el grupo no tratado y un mejor

Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral

manejo del estrés. El seguimiento de 10 años reportó una sorprendente diferencia en la sobrevivencia entre los grupos, siendo 18,9 meses para el grupo control y 36,6 meses para el grupo sometido a intervención desde el momento de entrada al estudio hasta la muerte (Spiegel y col. 1989). La utilización de técnicas de relajación y visualización guiada, en un estudio controlado "randomizado" realizado en mujeres con cáncer de mama avanzado determinó un aumento en el número y porcentaje de células T activadas, disminución del nivel de TNF-a circulante y aumento de la actividad LAK. Más aún, la citotoxicidad correlacionó con la frecuencia en la práctica de la relajación y de la visualización (Rev en Gruzelier y col., 1998).

Cirugía, estrés y respuesta inmune:

Una de las herramientas más utilizadas en el tratamiento del cáncer junto con la quimioterapia y la radioterapia es la cirugía. Por lo tanto nos parece importante que los médicos en general, y los cirujanos en particular, así como todo el personal de salud que trata con personas con cáncer, estén informados sobre las investigaciones de la PNI en el ámbito del estrés, cirugía, sistema inmune y su posible relación con la aparición de metástasis.

La cirugía se ha asociado con disminución de la actividad de las células NK, la proliferación a mitógenos, que mide la función de las células T, y la producción de citocinas. Esto podría ser la causa de la alta incidencia de infecciones oportunistas o previamente dormidas que son comunes después de un procedimiento quirúrgico (Zellweger y col., 2001).

d. Evidencias que relacionan la actividad anti-tumoral de las células NK con el estrés o el apoyo psicosocial.

El papel que juegan las células NK en la actividad antitumoral es indudable, desde que Herberman demostró en 1985 que estas células son capaces de matar diferentes tipos de tumores in vivo e in vitro (Herberman, 1985, 1986). Ha sido además ampliamente confirmada su participación en la resistencia a las metástasis (Vujanovic y col., 1996), y evidencias adicionales señalan que su disminución en número y actividad se asocia con un aumento en el riesgo de contraer cáncer (Whiteside, 1994). Por lo tanto, debido al evidente papel que juegan estas células en la actividad antitumoral es importante repasar las evidencias que relacionan la actividad de células NK con el estrés y el apoyo psicosocial. En modelos experimentales se ha demostrado que en animales estresados el crecimiento tumoral se correlaciona con su disminución, y el estrés de la cirugía deprime su actividad (Page y col., 1998). Así mismo, estudios en humanos demuestran que son claramente reactivas frente al estrés agudo, mientras que en el estrés crónico están altamente disminuidas en número y función (Kiecolt-Glaser, 1987, Biondi, 2001). También los estudios en humanos confirman que altos niveles de actividad citotóxica de células NK (ACNK) e infiltración del tumor por dichas células en el momento de la cirugía, se asocian con un mejor pronóstico después de la excisión de cáncer de cuello, hígado, colon, cabeza y mama (Brittenden, 1996), y que su disminución una semana después de la cirugía es predictiva de recurrencia (Levy y col., 1987). Así mismo, se ha comprobado que su actividad varía con factores psicosociales (Turner-Cobb, 2001), y que el apoyo social y las relaciones interpersonales mitigan los efectos del estrés en las células NK (Kennedy y col., 1988). También es importante destacar que las técnicas de relajación e imaginación guiada las aumentan en número y actividad (Castés, 2002).

La excisión quirúrgica de un tumor primario promueve la aparición de metástasis. La cirugía se caracteriza por altos niveles de actividad simpática, de catecolaminas principalmente (Frank, 1995). Así mismo, hay liberación de prostaglandinas que ocurren durante la cirugía debido a daño en el tejido, y se sabe que tanto la activación simpática como las prostaglandinas suprimen la ACNK (Pollock, 1991,

Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral

1992). Por otro lado, también se ha observado una supresión marcada de la ACNK, posterior a una cirugía que puede durar por un largo período de tiempo. Es así, como la disfunción transitoria de la ACNK puede crear una oportunidad para que las metástasis se establezcan, ya sea por pérdida de control sobre micrometástasis dormidas o por incapacidad para destruir células tumorales liberadas durante la cirugía (Ben-Eliyahu y Shakhar, 2001).

Recurrencia tumoral con respecto al ciclo menstrual en relación al tiempo de la cirugía. Un hecho controversial e intrigante se refiere al reporte de un incremento de hasta 200% en la tasa de mortalidad, en un período de 10 años, en mujeres operadas de cáncer de mama durante los días 2-14 de su ciclo menstrual, con respecto a las que son operadas durante otros períodos de su ciclo menstrual (Badwe y col., 1991; Saad y col., 1994; Senie y col., 1991). Sin embargo, es importante enfatizar que este fenómeno estaba limitado a aquellas pacientes cuyos ganglios linfáticos eran positivos cuando el tumor primario fue removido, y el incremento en la tasa de mortalidad era debido a una recurrencia maligna remota (Lemon y Rodríguez-Sierra, 1996). Algunos hechos importantes han sido demostrados con respecto a este fenómeno. Por ejemplo, se sabe que la estimulación β -adrenérgica suprime la actividad de las células NK y además se ha demostrado que tanto en mujeres, como en un modelo experimental de ratas, que el ciclo ovárico modula la supresión β -adrenérgica de la ACNK. En la rata esta modulación coincide con los efectos del ciclo menstrual y de la cirugía, en producir un aumento del crecimiento tumoral y las metástasis (Ben-Eliyahu y Shakkar, 1998). Por lo tanto, se propone que este fenómeno ocurre porque el proceso metastásico es dejado fuera de control en el momento alrededor de la cirugía y que el contexto de la cirugía es necesario para que el efecto del ciclo menstrual se manifieste.

Algunas medidas profilácticas para ser implementadas en ensayos clínicos. En base a los anteriores resultados se plantea entonces la posibilidad de intervenciones o medidas profilácticas que protejan contra el estrés de la cirugía. A este efecto, en modelos experimentales se ha demostrado que el ácido poliribonucleotídico:poliribocitidílico (poli I-C) que es un modificador de la respuesta biológica, incrementa la respuesta inmune y la resistencia a tumores, así como la ACNK en humanos. Así mismo, se ha demostrado que es capaz de reducir la supresión de la ACNK dependiente de estimulación β -adrenérgica y prostaglandinas (Ben-Aliyahu y Shakkar, 1999). Una estrategia también podría ser la administración de antagonistas β -adrenérgicos o inhibidores de las prostaglandinas. Algo en lo que se debe hacer hincapié es en planificar la cirugía en las fases menstruales que no se relacionen con un incremento en la aparición de metástasis (Saad y col., 1994). Se podría estimular la inmunidad innata o minimizar la liberación de catecolaminas mediante el uso de tranquilizantes o una intervención psicológica que es la que nosotros privilegiamos, que haga uso de las técnicas de relajación e imaginación guiada las cuales ha sido demostrada su eficacia antes de una cirugía (Naparstek, B, 1995).

Conclusiones:

Los avances de la PNI han contribuido en la definición de los mecanismos que median la influencia del comportamiento y las emociones sobre la respuesta inmunológica y como estas interacciones pudieran conducir a enfermedad. Nuestra comprensión del cáncer, tradicionalmente se ha basado en la Biología tumoral, asumiéndose que el curso de la enfermedad está determinado absolutamente por las características del tumor.

Si bien es cierto, que mucha de la variación en la evolución de la enfermedad, está determinada por el tejido de origen y el grado de diferenciación del tumor, la resistencia del hospedador a la invasión tumoral, también va a tener un papel

Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral

importante en la progresión de la enfermedad, estando esta resistencia sujeta a la influencia del SNC, a través del comportamiento, de la innervación periférica y de la función endocrina y la inmune, de ahí la importancia de la actitud del individuo hacia su enfermedad. Más aún, la PNI a través de la intervención psicosocial ha servido para demostrar que los cambios en la actitud frente a la vida, por parte de las personas enfermas influye positivamente en su salud, mediante modificaciones de parámetros inmunológicos alterados, que conducen a una mejor calidad de vida e incluso a una extensión de la supervivencia.

Todas las evidencias indican que la PNI a través de la intervención y el apoyo psicosocial debería ser utilizada como una herramienta más en el tratamiento de cáncer, sumándose a la cirugía, quimioterapia y radioterapia. Por otro lado, la aplicación de la PNI en la cirugía de una neoplasia, pudiera modificar los riesgos de metástasis.

Bibliografía

- Achterberg, J, Lawlis,GF, Simonton, OC, Simonton, S (1977a). Psychological factors and blood chemistries as disease outcome prediction for cancer. *Multivariate Exp Clin Res* 3:107-122.
- Achterberg, J, Simonton, OC, Simonton, S (1977b). Psychology of the exceptional cancer patient . A description of patients who outlive predicted life expectancies. *Psychotherapy: Theory, Research and Practice* 14:416-422.
- Ader, R, Cohen, N (1981). Conditioned immunopharmacologic response. In: *Psychoneuroimmunology*, Ader, R DE., Academic Press, New York, pp281
- Andersen, BL (1994). Surviving cancer. *Cancer* 74:1484-1495.
- Badwe, R. A., Gregory, W. M., Chaudary, M. A., Richards, M. A., Bentley, A.E., Rubens, R. D., & Fentiman, I.S. (1999). Timing of surgery during menstrual cycle and survival of premenopausal women with operable breast cancer *Lancet*, 337(8752), 1261-1264.
- Balkwill, F.R (1991). *Cytokines in Cancer Therapy*. Oxford University Press.
- Baltrusch, HJF, Stangel, W, Titze, I (1991). Stress, cancer and immunity. New developments in biopsychosocial and psychoneuroimmunologic research. *Acta Neurol (Napoli)* 13:315-327.
- Barraclough, J, Pinder, P, Cruddas M., Osmond, C, Taylor, I, Perry, M. (1992). Life events and breast cancer prognosis. *Br. Med. J.*, 304, 1078-1081.
- Ben-Eliyahu, S. (1998). Does surgery for the removal of cancer promotes metastasis? Mediating mechanisms and potential prophylactic measures. *Neuroimmunomodulation*, 5, 5. [conference abstract].
- Ben-Eliyahu, S, Page, GG, Yirmiya, R, Shakhar, C. (1999a). Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *International Journal of Cancer*, 80 880-888.
- Ben-Eliyahu, S, Shakhar, G, Rosenne, E, Levinson, Y, Beilin, B. (1999b). Hypothermia in anesthetized rats suppresses natural killer cell activity and compromises resistance to tumor metastasis: A role for adrenergic mechanisms. *Anesthesiology*, 91, 732-740.
- Ben-Eliyahu, S., Shakhar, G. (2001). The impact of stress, catecholamines, and the menstrual cycle on NK activity and tumor development: from in vitro studies to biological significance. In R. Ader, D.L. Felten and N. Cohen (Eds), *Psychoneuroimmunology*, Vol.2. pp 545-563, Academic Press, San Diego.
- Biondi, M. (2001). Effects of stress on immune functions: an overview. In R. Ader, D.L. Felten and N. Cohen (Eds), *Psychoneuroimmunology*, Vol.2. pp189-226, Academic Press, San Diego.
- Bovbjerg, DH (1994). Psychoimmunology: A critical analysis of the implications for clinical oncology in the 21st century. In: C:E: Lewis, C.O'Sullivan, y J. Barraclough (Eds.), *The psychoimmunology of human cancer: Mind and body in the fight for survival*. New York. University Press. pp 417-426.
- Bovbjerg,DH, Valdimarsdottir, HB, Zachariae,R. *Psychoneuroimmunology in Oncology*. En: *Psychoneuroimmunology: An Interdisciplinary Introduction*. Schedlowski, M y Tewes, U (Eds.). Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York. Chapter 24, pp. 473-486.
- Brittenden, J, Heys, S. D, Ross, J, Eremin, O. (1996). Natural Killer cells and cancer. *Cancer*, 77: 1226-1243. -Broadhead,WE, Kaplan, BH (1991). Social support and the cancer patient. Implications for future research and clinical care. *Cancer* 67:794-799.
- Castés, M. (2002). La relajación y la imaginación guiada como herramientas de integración de la psique, el soma y el espíritu. CD de Ponencias del III Curso Nacional de Psiconeuroinmunología.
- Castés, M. Y Canelones, P (1999). Psiconeuroinmunología en la salud y la enfermedad: Modelo el cáncer. En: Programa Oficial "Hacia la Medicina del Siglo XXI", II Curso Nacional Teórico- Práctico sobre la aplicación de la Psiconeuroinmunología. Ed. Marianella Castés Boscán y Pablo Canelones Barrios. pp. 52-64.
- Castés, M y Pocino, M (1999). Bases científicas de la Psiconeuroinmunología. En: Programa Oficial "Hacia la Medicina del Siglo XXI", II Curso Nacional Teórico- Práctico sobre la aplicación de la Psiconeuroinmunología. Ed. Marianella Castés Boscán y Pablo Canelones Barrios. pp. 52-64.
- Castés, M y Canelones, P. (2002). Psiconeuroinmunología y enfermedad: Modelo el cáncer.III Congreso Virtual de Psiquiatría. *Interpsiquis 2002*.
- Cohen, S y Syme, SL. (1985). Eds. *Social support and health*. Academic Press. New York
- Cohen, S (1988). Psychosocial models of the role of social support in the etiology of physical disease. *Health Psychol.*7:269-297.
- Crowley, NJ, Slugluff, CL Jr.,Darrow, TL, Seigler, HL (1990). Generation of autologous melanoma -specific cytotoxic T-cell using HLA-A2 matched allogeneic melanoma. *Cancer Res*. 50:492-498.
- Ehlert, U, Straub, R (1998) Physiological and emotional response to psychological stressors in psychiatric and psychosomatic disorders. *Ann NY Acad Sci* 851: 477-486.
- Fallowfield, L (1995) Psychosocial interventions in cancer. *BMJ*, 311:1316-1317.
- Fawzy, FI, Kemeny, ME, Fawzy, NW, Elashoff, R, Morton, D, Cousins, N et al.(1990). A structured psychiatric intervention for cancer patients: I. Changes over time in immunological measures. *Arch Gen Psychiatry* 47:729-735.

Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral

- Fawzy, FI, Fawzy, NW, Hyun, CS, Gutherie, D, Fahey, JL Morton, D (1993). Malignant melanoma: effects of a structured psychiatric intervention, coping and affective state on recurrence and survival six years later. *Arch Gen Psychiatry* 50:681-689
- Frank, S. M, Higgins, MS, Breslow, MJ, Fleisher, LA, Gorman, R., Sitzmann, J. V, Raff, H, Beattie, C. (1995). The catecholamine, cortisol, and hemodynamic responses to mild perioperative hypothermia. A randomized clinical trial. *Anesthesiology*, 82:83-93.
- Fras, I., Litin, E.M., and Pearson, J.S.(1967). Comparison of psychiatric symptoms in carcinoma of the pancreas with those in some other intra-abdominal neoplasms. *Am. J. Psych.*, 123, 1553-1556.
- Funch, D.P, Marshall, J. (1983). The role of stress, social support and age in survival from breast cancer. *J. Psychosom. Res.*, 27, 77-83.
- Goldsby, RA, Kindt, TJ Osborne, BA (2000). Cancer and the immune system . In: Kuby Immunology. W.H. Freeman and Company, New York. Chapter 22, pp 539-561.
- Greer, S, Morris, T, Pettingale, KW. (1979). Psychological response to breast cancer: effect on outcome. *Lancet*, 2, 785-787.
- Gruzelier, J, Clow, A, Evans,P, Lazar, I, Walker,L (1998). Mind-body influences on immunity:Lateralized control, stress, individual difference predictors, and prophylaxis. *Ann N.Y. Acad Sci.* 851: 487-494.
- Hahn, R.C., and Petitti, D.B. (1988). Minnesota, Multiphasic Personality Inventory-rated depression and the incidence of breast cancer. *Cancer*, 61, 845-848.
- Heberman, R. (1985). Natural killer cells: Characteristics and possible role in resistance against tumor growth. In A. E. Reif & M.S. Mitchell (Eds.), *Immunity to Cancer*. San Diego Academic Press.
- Heberman, R. (1986). Natural killer cell activity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. In N. Rose, H. Friedman, and J. Fahey (Eds.), *Manual of Clinical Laboratory Immunology* (3rd ed.). Washington, DC: American Society for Microbiology.
- Hranicky, J., (2000). Your power to win with cancer. Merican Health Institute. [Acceso en Enero 2000](#).
- Kaplan, G.A. and Reynolds, P. (1988). Depression and cancer mortality and morbidity: prospective evidence from the Alemanda Countu Study. *J. Behavioral Med.* 11, 1-13.
- Kemeny, ME, Miller, G. (1999). Effects of Psychosocial interventions on the immune system. En: *Psychoneuroimmunology: An Interdisciplinary Introduction*. Schedlowski, M y Tewes, U (Eds.). Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York. Chapter 20, pp. 373-415.
- Kennedy, S., Kiecolt-Glaser, JK. and Glaser, R. (1988). Immunological consequences of acute and chronic stressors: Mediating role of interpersonal relationships. *Br. J. of Med. Psych.* 61: 77-85.
- Kiecolt_Glaser, JK, Glaser, R, Dyer, C, Shuttleworth, E, Ogrocki, P, Speicher, C.E. 1987). Chronic stress and immunity in family caregivers of Alzheimer's disease victims, *Psychosomatic Medicine*, 49, 523-535.
- Kiecolt-Glaser,JK, Glaser,R, Cacioppo, JT, Malarkey, WB (1998) Marital Stress: Immunologic, neuroendocrine, and autonomic correlates. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 851:656-663.
- Lemon, H.M., Rodríguez-Sierra, J.F. (1996) Timing of breast cancer surgery during the luteal menstrual phase may improve prognosis. *Nebraska Medicine and Biology*, 186: 1051-1062.
- Levy, SM, Herberman, RB, Maluish, AM, Schlien, B, Lippman, M. (1985). Prognostic risk assessment in primary breast cancer by behavioural and immunological parameters. *Health Psychology*, 4:99-113.
- Lloyd, K (1991). Humoral immune responses to tumor associated carbohydrate antigens. *Seminars in Cancer Biology* 2:421-425.
- Mantovani, A., Botazzi, B., Colotta, F., Sozzani, S., Ruco, L. (1992). The origin and function of tumour-associated macrophages. *Immunol. Today*, 13, 265-270.
- Meyer, TJ, Mark, MM (1995). Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: a meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychology* 14:101-108.
- Morrow, GR, Dobkin, PL (1988). Anticipatory nausea and vomiting in cancer patients undergoing chemotherapy treatment: Prevalence, etiology, and behavioral interventions. *Clin. Psychol. Rev.* 8:517-556.
- Naparstek, B. (1995). Staying well with guided imagery. In Warner Books. NY.
- National Institute of Mental Health (1999a). Co-occurrence of Depression with Medical, Psychiatric and Substance Abuse Disorders, [Acceso en Julio 1999](#).
- National Institute of Mental Health (1999b). [Co-occurrence of Depression with Cancer Acceso en Julio 1999](#).
- Page, GG, McDonald, JS, Ben-Eliyahu, S. (1998). Pre-operative versus postoperative administration of morphine: Impact on the neuroendocrine, Behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery. *British Journal of Anaesthesia*, 81:216-223.
- Persky, V.W., Kempthorne-Rewson, J., and Shekelle, R.B. (1987). Personality and risk of cancer: 20-year follow up of the Western Electric Study. *Psychosom. Med.*, 49, 435-449.
- Pocino, M. (2002). Aspectos generales en el desarrollo de una respuesta inmune. CD de Ponencias del III Curso Nacional de Psiconeuroinmunología.
- Pollock, R.E, Lotzova, E, Stanford, SD. (1991). Mechanism of surgical stress impairment of human perioperative natural killer cell cytotoxicity. *Archives of Surgery*, 126: 338-342.
- Pollock, RE, Lotzova, E, Stanford, SD. (1992). Surgical stress impairs natural Killer cell programming of tumor for lysis in patients with sarcomas and other solid tumors. *Cáncer*, 70: 2192-2202.
- Ramirez, AJ, Craig, T.K, Watson, J.P, Fentiman, I.S, North, W.R, Rubens, R.D. (1989). Stress and relapse of breast cancer. *British Medical Journal*, 298, 291-293.
- Reed, WH, Silberfarb, PM, Andersen ,BL, Andrykowski, MA, Bovbjerg, DH, Burish, TG, Carpenter, P.J, Cleeland, C, Dolgin, M, Levy, SM, Mitnick, L, Morrow, GR, Schover, LR, Spiegel, D, Stevens, J (1994). Psychological and psychobehavioral research in oncology. *Cancer* 67(Supl):813-822.
- Rosenberg, SA, Aebersold, P, Cornetta, K. y col. (1990). Gene transfer into human: Immunotherapy of patients with advanced melanoma using tumour-infiltrating lymphocyte modified by retroviral gene transduction. *New England Journal of Medicine*, 570-578.
- Rossi, EL (1993). En: *The psychobiology of Mind-Body Healing: New concepts of therapeutic hypnosis*. W.W. Norton and Company, New York. -Saad, Z, Branwell, V, Duff, J, Girotti, M, Jory, T, Heathcote, G, Turnbull, Garcia, B, Stitt, L. (1994). Timing of surgery in relation to the menstrual cycle in premenopausal women with operable breast cancer. *British Journal of Neurosurgery*, 81:217-220.
- Senie, RT, Rosen, PP, Rhodes, P, Lesser, ML. (1991). Timing of breast cancer excision during the menstrual cycle influences duration of disease-free survival. *Annales de Medecine Interne*, 115:337-342.
- Shekelle, R.B., Raynor, W.J. Jr., Osfeld, A.M., Garron, D.C., Bieliauskas, L.A., Liu, S.C. Malis, C., Paul O. (1981). Psychological depression and 17 years risk of death from cancer. *Psychosom. Med.* 43, 117-125.
- Simonton, OC, Matthews-Simonton, S (1981) Cancer and stress:counseling the breast cancer patient. *Med.J. Austr.* 1:679-683.

Psiconeuroinmunología: la IV herramienta en la lucha contra el cáncer dentro de un enfoque integral

- Solomon, GF, Levine, S, Kraft, JK (1968). Early experience and immunity. *Nature* 220:281-282
- Solomon, GF (1993) Whither Psychoneuroimmunology?. A new era of immunology, of somatic medicine, and of neuroscience. *Brain, Behav. and Immun.* 7:352-356.
- Spiegel, D, Bloom, JR, Kraemer, HC, Gottheil, E (1989). Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*, ii:888-891
- Spiegel, D, Sephton, SE, Terr, A.L., Stites, DP. (1998). Effects of psychosocial treatment in prolonging cancer survival may be mediated by neuroimmune pathways. *Ann NY Acad Science* 840:674-683.
- Steptoe, A (1998). Coping, control and health risk. *Ann NY Acad Sci* 851:470-476
- Trinchieri, G (1989). Biology of natural killer cells. *Advances in Immunology* 47:187-376.
- Turner-Cobb, JM, Sephton, SE, Spiegel, D. (2001). Psychosocial effects on immune function and disease progression in cancer: Human studies. En: *Psychoneuroimmunology*, 3ra Edición. R. Ader, D.L. Felten y N. Cohen. Editores. Academic Press. Vol.2, Capítulo 60, pp 565-582.
- Vujanovic, NL, Basse, P, Herberman, RB, Whiteside, TL. (1996). Antitumor functions of natural killer cell and control of metastases. *Methods*, 9:394-408.
- Watson, M (1992). Breast cancer- Is there a psychological risk factor in disease progression?. In: *Psychoneuroimmunology. Interactions between Brain, Nervous System, Behavior, Endocrine and Immune System*. Schmolli, H-J, Tewes, U, Plotnikoff, N.P. Editors. Hogrefe & Huber Publishers. Lewiston, NY. Toronto. Bern. Göttingen. pp 259-265.
- Whiteside, TL, Herberman, RB. (1995). The role of natural killer cells in immune surveillance of cancer. *Current Opinion in Immunology*, 7:704-710.
- Zellweger, R, Schwacha, MG, Chaudry, IH. (2001). Immunological sequelae of surgery and trauma. In R. Ader, D.L. Felten and N. Cohen (Eds), *Psychoneuroimmunology*, pp 291-316, Academic Press, San Diego.