



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

LA PSICONEUROINMUNOLOGÍA: REVISIÓN DE LA
LITERATURA

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

MONSERRAT GARCÍA VILLANUEVA

TUTORA: MTRA. ALBA HORTENSIA HERRERA SPEZIALE
ASESORA: C.D. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A dios

Por la fé que siempre deposite en ese ser supremo y me sustento aún cuando las cosas parecían imposibles.

A mi madre

Por que gracias a ella simplemente estoy aquí, por que me ha levantado cuantas veces he caído tan sólo por ser mi madre. Por sus exigencias que evidentemente han tenido sentido. Por que quiero que siempre se sienta orgullosa de lo que hizo conmigo. Por que mis triunfos también son suyos. Te amo mamita.

A mi padre

Por brindarme su apoyo incondicional, y tratar de cubrir siempre todas mis necesidades económicas trabajando todo el día todos los días , por brindarme siempre una palabra alentadora en los momentos difíciles. Por ser un gran padre para mí. Y sobre todo por creer en mí justo cuando más lo necesitaba. Te amo.

A mis papas Fausto y Esperanza

Por ser mi gran ejemplo de amor, Por que un día me despedí de ustedes por perseguir un sueño y sentí una enorme tristeza que es casi comparable con la felicidad de este momento por que ahora ha valido la pena. Siempre han estado conmigo, son parte de mi vida y Los Amo.

A mi hermano José Luis

Por que me has enseñado a ver la vida desde otra perspectiva, por que me has ayudado a ser fuerte por medio de tus comentarios duros y por que hemos compartido momentos buenos y malos por que finalmente somos hermanos y nos tenemos el uno al otro. Espero que pronto encuentres tu camino, ten la certeza de que será tu luz.

A mi hermano Hector

Por ser un ejemplo para mí, me has hecho darme cuenta de que en ocasiones es necesario sacrificar ciertas cosas en la vida cuando se quiere ser alguien y aunque a veces las cosas no sean como uno espera, siempre se debe seguir luchando.

A mis tías Elvia, Elena, Esperanza ,Susana y Alfredo

A todas las quiero igual por que de todas he recibido apoyo de alguna manera. Son mujeres dignas de admirar, han luchado incansablemente por sus hijos y estoy segura que valdrá la pena. Gracias por creer en mi y quererme tanto como yo a ustedes.

A mi tía Elvia por estar conmigo en ese momento tan difícil, y darme fuerza para seguir adelante a pesar de todo.

A mi tío Alfredo: Por que te admiro y has sido mi amigo.

A mis primos Joao, Carlos, Samantha, Vianey, Suly, Joel, Romario, Ana y Alfredo.

Por que ¡si se puede! Aún faltan varias profesiones en la familia y yo sé que todos son capaces de llegar hasta donde quieran los límites sólo ustedes se los ponen.

A mi abuela Soledad

Por apoyarme con sus consejos y su forma sencilla de ver la vida. Así como acompañarme en los momentos complicados, siempre al lado de mi familia y apoyando a mi mamá, eso vale mucho. Gracias

A Isaac Sánchez Gil

Por acompañarme en la etapa final de mi profesión y ser mi confidente, mi amigo, mi novio, y mi futuro esposo. Por creer siempre en mi capacidad y tener siempre la palabra apropiada para darme fuerza en los momentos difíciles. Por regalarme momentos de felicidad sobre todas las cosas. Te Amo.

A la dra. Rina Feingold Steiner

Por sus consejos tan sabios, por enseñarme tantas cosas de la vida, por motivarme a seguir en esta profesión justo cuando estaba a punto de abandonar todo por nada, por ser mamá postiza, amiga y maestra. Gracias por permitirme entrar al mundo de ese gran ser humano que usted es y trascender en mi vida.

A la dra. Guadalupe García Beltrán

Por ser una mujer a la que yo admiro y respeto por su gran fortaleza. Gracias por enseñarme a hacer las cosas con dedicación y siempre con buen humor.

A mis amigas Karina, Elisa y Alondra

Por hacer de mi época de estudiante una etapa divertida llena de locuras y momentos gratos, por sus consejos de amigas, por que me han aceptado tal como soy y por que sé que ustedes son mis amigas para toda la vida.

INDICE

INTRODUCCIÓN	6
1. GENERALIDADES DEL SISTEMA INMUNE	8
1.1 Definición	8
1.2 Componentes	9
1.2.1 Órganos y tejidos	9
1.2.2 Células	10
1.2.2.1 Linfocitos T	11
1.2.2.2 Linfocitos NK	11
1.2.2.3 Macrófagos	12
1.2.2.4 Anticuerpos	12
1.3 Inmunidad innata y adaptativa	13
1.3.1 Inmunidad humoral e inmunidad celular	15
1.4 Citocinas	16
1.5 Mecanismo de vigilancia inmunológica ante neoplasias	18
1.6 Oncogenes y genes supresores	22
2. GENERALIDADES DEL CANCER	24
2.1 Conceptos básicos	24
2.1.1 Cáncer	24
2.1.2 Tumor	25
2.1.3 Neoplasia	25
2.1.4 Anaplasia	27
2.2 Biología molecular del cáncer	29
2.3 Patogenia	33
2.4 Factores predisponentes	34
2.4.1 Edad	34

2.4.2 Genero	35
2.4.3 Herencia	35
2.4.4 Trastornos preneoplásicos adquiridos	37
2.4.5 Factores geográficos y ambientales	37
2.4.6 Radiaciones	38
2.4.7 Infecciones o virus	38
2.4.8 Traumatismos	39
3. LA PSICONEUROINMUNOLOGÍA	41
3.1 Definición	41
3.2 Antecedentes	42
3.3 Interacción entre el sistema nervioso y el sistema Inmune	45
3.3.1 Circuitos neuronales implicados en las interacciones neuroinmunes	46
3.4 Factores emocionales y enfermedad	48
3.4.1 Teoría psicoanalítica	49
3.4.2 Teoría de la sensación y fisiológica	50
3.5 Desordenes afectivos	51
3.5.1 Depresión	52
3.5.2 Estrés	52
3.5.2.1 Modelos de estrés	54
3.5.2.2 Efectos del estrés en la función inmune	57
3.6 Tipos de personalidad	60
3.6.1 Predisposiciones de la personalidad y cáncer	61
CONCLUSIONES	64
GLOSARIO	66
FUENTES DE CONSULTA	68



INTRODUCCIÓN

En el primer capítulo de este trabajo se describe la función del sistema inmune y su comportamiento ante los cambios que se producen previos a la aparición de una neoplasia, trataremos de mostrar su función normal y el desequilibrio que pueden provocar los agentes predisponente para que se produzca la enfermedad.

En el segundo capítulo se abordará de manera general los factores que intervienen para que esta enfermedad se manifieste en algunos individuos y las diversas variedades que el cáncer presenta. Cabe mencionar que este capítulo podría ser muy amplio por que existe mucha información al respecto pero ha sido delimitado tan solo a los aspectos esenciales.

En el tercer capítulo se hace una somera revisión de la literatura sobre la Psiconeuroinmunología desde los inicios de la historia hasta nuestros tiempos, los avances en cuestión de investigación sobre el efecto de la personalidad y otros factores sociales en la etiología del cáncer.

Tales investigaciones pretenden demostrar que la mente influye y determina, directa o indirectamente, la circunstancia humana, tanto la enfermedad como la salud.

Hay percatarse de que el tejido canceroso no es en sí mismo el problema que deba resolverse, sino que lo importante es determinar la aberración que ha permitido la existencia de un medio favorable para la enfermedad. Ya hace algunos años Pasteur refirió “el microbio no es nada, el terreno lo es todo”.²³

Un virus puede ser la causa bioquímica, pero si lo que ha permitido el desarrollo del cáncer, es decir, la etiología básica, reside en la personalidad, solo puede producirse la curación si se conoce esta etiología y se intenta modificar los rasgos que favorecieron la aparición de la neoplasia.

Por consiguiente la llave capaz de abrir la puerta de comunicación entre mente (psique) y cuerpo (soma) parece estar más allá de toda explicación racional. ¿Cómo puede desencadenar, manipular o erradicar un proceso orgánico como el cáncer la mente de una persona? Gracias a los progresos recientes en los aspectos inmunológicos del cáncer, conocemos en la actualidad el mecanismo probable por el que pueden influir en enfermedades como el cáncer la mente o el estado mental de un individuo.

A la c.d. Andrea por haber sembrado en mí el interés por la patología general en los inicios de la licenciatura.

Agradezco el apoyo brindado a la c.d. Lila Domínguez por la orientación que recibí durante el desarrollo de este trabajo y también por brindarme las frases perfectas que de pronto se necesitan para seguir adelante.

Un agradecimiento especial a la maestra Alba Herrera Speziale por la oportunidad de tenerla como tutora en este tema que resulta tan atractivo para ella como para mí, así como el hecho de tomarse el tiempo para leer línea por línea este trabajo.



1. GENERALIDADES DEL SISTEMA INMUNE

1.1 Definición

En este capítulo se abordara de manera general la actuación del sistema inmune y los mecanismos que puedan modificar su respuesta desencadenando la aparición de una neoplasia maligna.

El término *inmunidad* se deriva del latín *immunitas*, que se refiere a la protección frente a los procedimientos judiciales que se ofrecía a los senadores romanos durante el ejercicio de su cargo.⁹ En términos médicos se entiende por inmunidad la protección contra la enfermedad, principalmente las de tipo infeccioso sin embargo, las sustancias extrañas no infecciosas también son capaces de desencadenar respuestas inmunitarias, incluso en algunos casos los mecanismos que normalmente protegen al individuo y que eliminan las sustancias extrañas son capaces de provocar lesión tisular y enfermedad por lo tanto se considera la siguiente como una definición más completa de la inmunidad: Reacción frente a sustancias extrañas, incluidos los microorganismos y macromoléculas tales como proteínas y polisacáridos, con independencia de las consecuencias fisiológicas o patológicas de dicha reacción.

Richard A. Goldsby en su edición más actual sobre “inmunología” menciona que el sistema inmunitario es un sistema de defensa de múltiples funciones que evolucionó para proteger a los animales de la invasión de microorganismos patógenos y el **cáncer**. Tiene la capacidad de generar una enorme variedad de células y moléculas que pueden reconocer y eliminar de forma específica una diversidad casi ilimitada de invasores extraños. Estas células actúan en conjunto en una red dinámica cuya complejidad es similar a la del sistema nervioso.²⁵

El conjunto de órganos, células y moléculas responsables de la inmunidad constituyen el **sistema inmune**, y la respuesta colectiva así como ordenada frente a sustancias extrañas se denomina **respuesta inmune**.¹¹

1.2 Componentes

Para poder eliminar totalmente algunos patógenos es necesaria la participación integrada de todos los componentes del sistema inmune. Las células que forman parte del sistema inmune se organizan en órganos y tejidos, estas estructuras reciben el nombre de sistema linfoide.

1.2.1 Órganos y tejidos

Los órganos que constituyen el sistema linfoide son desde el punto de vista anatómico de dos tipos:

- a) con capsula bien definida.
- b) Acumulaciones difusas de tejido linfoide.

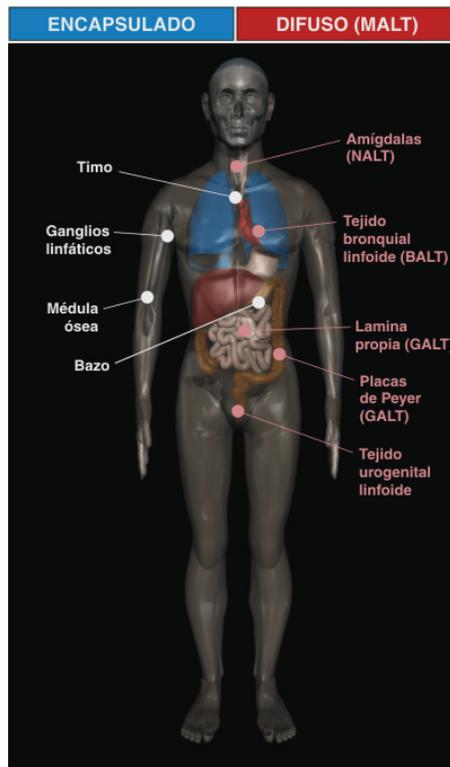


Figura 1. El sistema linfoide mostrado desde el punto de vista anatómico.¹¹

Desde el punto de vista funcional los órganos y tejidos del sistema linfoide se dividen de la siguiente manera:

Primarios- médula ósea y timo: donde los linfocitos adquieren la capacidad de reconocer antígenos (mediante *TCR* y *BCR*).

Secundarios- bazo, ganglio linfático y el tejido linfoide asociado a mucosas: donde los linfocitos que migraron desde los órganos linfoides primarios reconocen los antígenos y se consolida la respuesta inmune.

1.2.2 Células

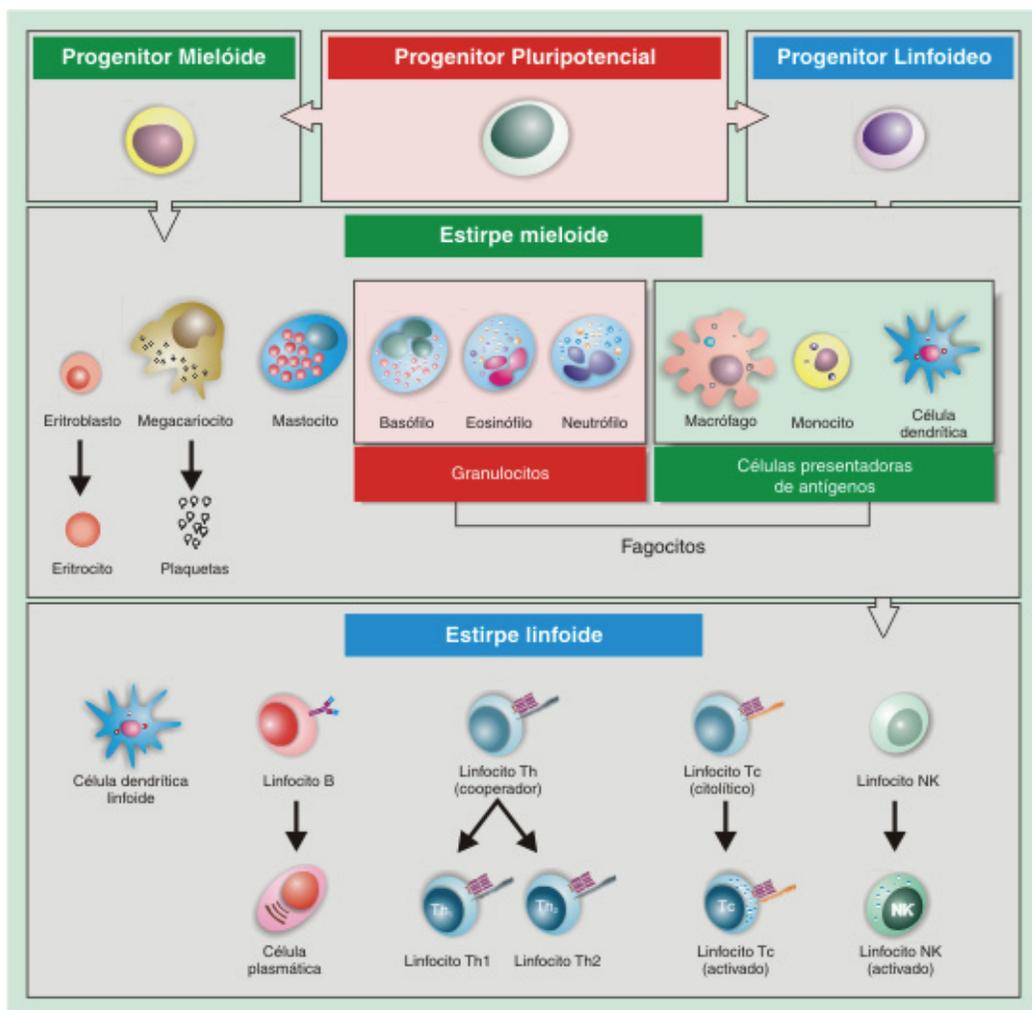


Figura 2. Células inmunes que se desarrollan en la médula ósea a partir de células hematopoyéticas pluripotenciales que se diferencian a través de dos líneas principales: el linaje mieloide y el linfoide.¹

Cómo observamos anteriormente diversas células interactúan en la respuesta inmune ante una neoplasia, a continuación se describirán con más detalle las que considero de mayor importancia para los fines de este trabajo.

1.2.2.1 Linfocitos T

La capacidad de los linfocitos T para brindar una inmunidad antitumoral eficaz puede observarse en los experimentos realizados en animales en los que se estudian los tumores inducidos por virus ADN. Los linfocitos T pueden llevar a cabo una función de vigilancia, reconociendo y eliminando las células potencialmente malignas que expresan péptidos derivados de proteínas mutantes celulares mutantes o de proteínas víricas. Debido a que la frecuencia de estos tumores no es mayor en los animales o personas con deficiencia de linfocitos T, se ha puesto en duda la existencia de la vigilancia inmunitaria en la prevención de los tumores de origen vírico más frecuentes. Sin embargo tanto en los animales como en el ser humano con determinados tumores, como melanomas es probable demostrar la presencia de linfocitos T específicos del tumor.¹¹

Existen dos subpoblaciones de células T bien definidas: *células T colaboradoras (Th)* y *células T citotóxicas (Tc)*. Estas pueden diferenciarse entre sí por la presencia de glucoproteínas de membrana CD4 o CD8 en su superficie. Las células T que muestran **CD4** suelen funcionar como células Th, en tanto que las que evidencian **CD8** lo hacen casi siempre como células Tc.²⁵

1.2.2.2 Linfocitos NK (natural killer)

Los linfocitos NK tienen la capacidad de destruir las células infectadas por virus y determinadas líneas de células tumorales, pero no suelen afectar a las células normales.

Esta capacidad para distinguir a las células diana potencialmente peligrosas de las sanas propias depende de la expresión de receptores activadores e inhibidores sobre todo de tipo hematopoyético, además responden a la ausencia de moléculas del CPH de clase I por que el reconocimiento de dichas molécula induce señales inhibitoras para los linfocitos NK.

1.2.2.3 Macrófagos

No cabe duda que la mejor manera de deshacerse de un patógeno es ingerirlo y digerirlo, esto es precisamente lo que hacen los macrófagos.²⁵ Se ha demostrado que los macrófagos son más eficaces en la eliminación de células tumorales que de las normales. Actualmente no se conocen las causas por las que los tumores activan a los macrófagos. Entre los mecanismos probables figuran el reconocimiento directo de algunos antígenos de superficie de las células neoplásicas y la activación de los macrófagos por el IFN- γ (interferón gama).⁹

1.2.2.4 Anticuerpos

Los huéspedes portadores de tumores pueden producir anticuerpos contra diversos antígenos tumorales. Los anticuerpos pueden destruir las células tumorales mediante la activación del complemento o a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, en la que interviene los macrófagos que portan el receptor Fc o los linfocitos NK. La capacidad que tienen los anticuerpos para erradicar las células tumorales fundamentalmente se ha demostrado in Vitro y existen pocas pruebas de la eficacia de la inmunidad humoral antitumoral in vivo.¹¹

1.3 Inmunidad innata y adaptativa

La defensa frente a los microorganismos esta regulada por las reacciones tempranas de los mecanismos de la inmunidad innata y las respuestas tardías de la inmunidad adaptativa.

La **inmunidad innata o natural** comprende los mecanismos de defensa bioquímicos y celulares presentes incluso antes de que se produzca la infección y están preparados para responder con rapidez ante ésta.

Los principales componente de dicha inmunidad consisten en:

- 2) Barreras físicas y químicas, como los epitelios y las sustancias antimicrobianas sintetizadas en las superficies epiteliales.
- 3) Células fagocíticas (monocitos, neutrófilos y macrófagos) y linfocitos citolíticos naturales (NK, natural killer).
- 4) Citocinas, que regulan y coordinan numerosas actividades de las células de la inmunidad innata.

En contraste con la inmunidad innata, existen otras repuestas inmunitarias que son estimuladas con la exposición a agentes infecciosos y que aumentan su defensa con cada exposición a determinado organismo. A esta forma de inmunidad se le denomina *inmunidad adaptativa* por que se produce como una respuesta a la infección y se adapta a ésta.¹⁰ Las características que definen a la inmunidad **adaptativa**, se presentan a continuación:

- a) Especificidad precisa por distintas moléculas.
- b) Capacidad de recordar y responder con mayor intensidad a la exposición repetida a un mismo microorganismo.

- c) Reconocer y reaccionar frente a un gran número de sustancias microbianas y no microbianas.
- d) Capacidad para distinguir entre moléculas y microorganismos diferentes, incluso muy relacionados.⁹

Los responsables principales de la inmunidad adaptativa son un tipo de leucocitos denominados Linfocitos T y B, que tienen unos receptores de reconocimiento de los patógenos extremadamente específicos denominados **TCR** y **BCR**.²⁵

Los responsables de dicha inmunidad son los siguientes:

- 1) Linfocitos y sus productos.
- 2) Antígenos.

	Inmunidad innata		Inmunidad adaptativa (semanas)
	Inmediata (sg)	Inducida (horas/días)	
Moléculas	Complemento Lisozima	Citocinas Mediadores de la inflamación Proteínas de fase aguda (SAP, CRP, MBL, LBP) Interferones Defensinas	Citocinas Anticuerpos Citolisinas Moléculas HLA
Células	Macrófagos Mastocitos	Linfocitos NK Eosinófilos Basófilos Endotelocitos Neutrófilos	Linfocitos T Células dendríticas (T) Linfocitos B FDC (B)
Órganos y tejidos de interacción	Zonas infectadas, barreras físicas		Bazo Ganglios MALT
Órganos y tejidos de producción	Hígado (complemento, fase aguda, citocinas) Médula ósea (leucocitos)		Timo (T) Médula ósea (B)
Sistemas de circulación	Sangre		Linfa Sangre

Figura 3. Se muestran los tejidos, células y moléculas que intervienen de manera coordinada en la respuesta inmune así como el tipo de inmunidad en que actúan.¹¹

1.3.1 Inmunidad humoral e inmunidad celular.

Regularmente los términos respuesta inmune y sistema inmune se refieren a la inmunidad adaptativa. Existen dos tipos de respuestas denominadas inmunidad humoral e inmunidad celular, que están mediadas por diferentes componentes del sistema inmunitario.

La inmunidad humoral está mediada por moléculas de la sangre y las secreciones mucosas, denominadas anticuerpos, que son producidas por células que reciben el nombre de *linfocitos B*. Éste es el principal mecanismo de defensa contra los microorganismos extracelulares y sus toxinas mediante la unión a ellos de los anticuerpos sintetizados.

Para combatir a los patógenos extracelulares o sus productos, los linfocitos B secretan una forma soluble del receptor de membrana por el que reconoció al patógeno, que se denomina **anticuerpo**. Las estructuras de los patógenos reconocidas por los anticuerpos se denominan **antígenos**.²⁵

La inmunidad celular, esta mediada por los *linfocitos T*. Los microorganismos intracelulares, sobreviven y proliferan en el interior de los fagocitos y otras células del huésped, donde son inaccesibles a los anticuerpos circulantes. La inmunidad celular es la encargada de destruir los microorganismos que residen en los fagocitos así como las propias células infectadas con el fin de eliminar los reservorios.⁹

1.4 Citocinas

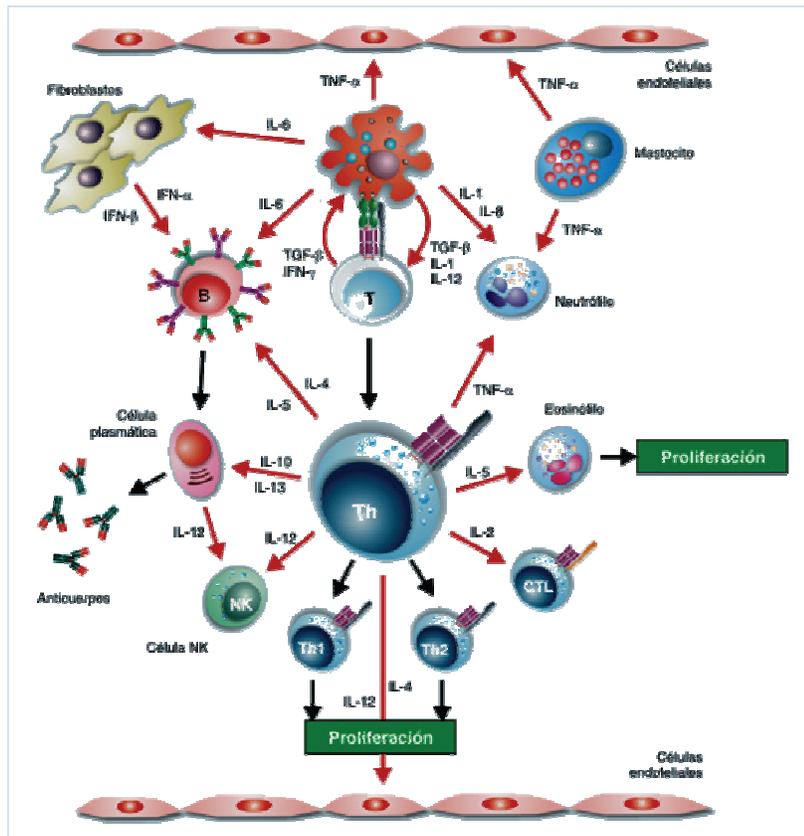


Figura 4. Coordinación de los subtipos celulares mediante la comunicación por medio de las citocinas.¹¹

El sistema inmunológico se comunica y regula por medio del contacto intercelular y por las citocinas también denominadas interleucinas (IL) o quimiocinas⁵ que son proteínas de bajo peso molecular secretadas por las células de la inmunidad innata y adaptativa que se unen a receptores específicos en la superficie celular y cambian el patrón de expresión genética de las células blanco¹¹. Las citocinas se sintetizan en respuesta a microorganismos y otros antígenos, de modo que diferentes citocinas estimulan distintas respuestas de células que participan en la inmunidad y la inflamación.

A las citocinas se les denomina de acuerdo a su origen celular, las producidas por los fagocitos mononucleares se denominan monocinas y las sintetizadas por los linfocitos linfocinas. Con la aparición de los anticuerpos anti-citocinas y las sondas molecular se evidencio que la misma proteína puede ser sintetizada por linfocitos, monocitos y diferentes células titulares, tales como células endoteliales y algunas epiteliales. Por tanto el término genérico citocinas es el preferido para esta clase de mediadores. Debido a que muchas citocinas son elaboradas por leucocitos y actúan sobre otros leucocitos, también se denominan interleucinas y a medida que se caracteriza la estructura molecular de nuevas citocinas, se les asigna un número de interleucina para mantener una nomenclatura normalizada. Las citocinas se utilizan cada vez más en situaciones clínicas y en estudios en animales para estimular o inhibir la inflamación, la inmunidad y la hematopoyesis. Se conocen alrededor de 200 citocinas con acciones biológicas y orígenes variados, la mayoría de las veces con superposición funcional. Se sabe que actúan en grupo o cascadas regulando muchos procesos inmunobiológicos y homeostáticos, tales como la hemopoiesis, proliferación, diferenciación celular y apoptosis. Durante la respuesta inmune hay citocinas de fase innata, otras en inmunidad humoral y las que estimulan inmunidad celular

Los linfocitos Th1 producen IL-2 e IFN- γ que activan macrófagos, células NK CD4 y CD8 efectores de la inmunidad celular, mientras que las células Th2 secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 que modulan la producción de las distintas clases y subclases de inmunoglobulinas por los linfocitos B, así: IL4 induce la síntesis de IgG1, 3 y 4; IL-5 induce IgA y eosinófilos, IL-6 induce IgM e IgE es inducida por altos niveles de IL-4 e IL-13. Las APC y macrófagos además de fagocitar y presentar antígenos modulan la inmunidad específica, secretando IL-12 que estimula la producción de IFN- γ y células TH1; por el contrario, si secretan IL-10 e IL-6 estimulan células Th2.

Esto es muy importante por que la inmunidad específica celular Th1 elimina gérmenes de crecimiento intracelular (intracitoplasmáticos y en fagosomas) como virus, micobacterias y tumores y las células Th2 generan inmunidad humoral constituida por inmunoglobulinas neutralizantes de gérmenes extracelulares y además por que polarización TH1/TH2 del sistema inmune ejerce regulación cruzada tomando en cuenta que las citocinas que generan células TH1 inhiben el desarrollo de TH2 mientras que las interleucinas que generan células TH2 en su mayoría son antiinflamatorias y anulan las acciones proinflamatorias de las TH1, esto es sumamente importante para el clínico por que al generarse células que no respondan con el grupo de citocinas apropiadas, la respuesta es desviada o errónea, no efectiva para eliminar el antígeno e incluso dañina para el paciente.⁵

1.5 Mecanismo de vigilancia inmunológica ante neoplasias

Según Macfarlane Burnet en los años cincuenta “la prevención de la aparición de tumores es una de las funciones más importantes del sistema inmune.^{2, 11} Durante 24 horas ocurren 10^4 mitosis en un individuo, en este número tan alto inevitablemente ocurren mutaciones, que Burnet calculó en más de un millón al día. Sin embargo el sistema inmune se encarga de la vigilancia y destrucción de las células anormales así como el control de la proliferación de éstas. Por lo tanto una deficiencia en el sistema inmunológico es capaz de permitir que alguna de estas células se salga de control y dé inicio a la formación de una neoplasia.

Las neoplasias se deben a la proliferación incontrolada y la propagación de clones de células transformadas. El crecimiento de los tumores malignos depende de la capacidad de proliferación de las células neoplásicas y de su habilidad para invadir los tejidos del huésped y viajar a localizaciones distantes (metástasis).

La primera clasificación de los antígenos tumorales se basó en sus patrones de expresión. Los antígenos que se expresan en las células tumorales, pero no en las normales, se denominaron antígenos específicos de tumores; algunos de ellos son exclusivos de un tumor concreto, mientras que otros se asocian a varios tumores del mismo tipo. Los antígenos tumorales que se expresan también en las células normales recibieron el nombre de antígenos asociados a tumores; en la mayoría de los casos, estos antígenos son componentes normales de las células, pero su expresión es aberrante o presenta una regulación anómala en los tumores.⁹

Se ha observado en humanos que la incidencia de procesos malignos de tipo linforreticular, es mucho mayor en las inmunodeficiencias congénitas, así mismo en los pacientes inmunosuprimidos por algún procedimiento terapéutico.

El claro ejemplo se puede observar en los pacientes que son sometidos a un trasplante de riñón y que simultáneamente se encuentran en un procedimiento de inmunosupresión tienen mayor posibilidad de desarrollar un tumor maligno que la población normal.

El organismo reacciona a la presencia de células tumorales por mecanismo de inmunidad, tanto innata como adquirida y en ésta, tanto humoral como celular.¹¹

En la actualidad se sabe que el sistema inmune puede reconocer determinados antígenos tumorales y a veces tiene la capacidad de responder frente a ellos. Se han realizado estudios en animales y en algunos casos excepcionales en humanos con los cuales se ha demostrado que esta respuesta es capaz de eliminar ciertos tumores. Sin embargo es evidente que en la mayoría de los casos, aunque exista una respuesta inmunológica, ésta es incapaz de erradicar el tumor.

Las razones de esta ineficiencia se están empezando a esclarecer:

Muchos tumores desarrollan estrategias que les permite eludir la respuesta inmunológica. Las razones por las que un tumor puede evitar ser reconocido y destruido por el sistema inmune son múltiples, por ejemplo:

a) **Presentar baja inmunogenicidad:**

- I. Por carecer de péptidos antigénicos que se unan a moléculas HLA de clase I, y puedan de esta forma ser reconocidos por los linfocitos T citotóxicos.
- II. Por no expresar moléculas HLA de clase I. Algunos tumores pierden selectivamente la expresión de ciertas moléculas de clase I, es decir las que presentan los péptidos/antígenos tumorales, con lo cual éstos no pueden ser detectados por las células T. Al conservar otras moléculas de clase I pueden evitar además ser destruidos por los linfocitos NK.
- III. La mayoría de los tumores no expresan moléculas HLA de clase II, reservadas a las APCs profesionales, por lo que no son reconocidos directamente por las células Th CD4+ lo que evidentemente dificulta una activación de células T y B.
- IV. Los tumores tampoco suelen expresar moléculas coestimuladoras, como por ejemplo CD80, lo que también dificulta la activación de los linfocitos.
- V. La ausencia de moléculas de adhesión dificulta o impide el reconocimiento por parte de las células inmunitarias.

b) **Por modulación antigénica:** Una célula maligna podría dejar de expresar un antígeno tumoral precisamente como consecuencia del reconocimiento del mismo por el sistema inmune.

c) **Por demora inmune:** La diferencia entre la cinética del crecimiento tumoral y la formación de una respuesta inmune adaptativa eficaz, permite al tumor crecer en su fase precoz sin ser atacado por el sistema inmune.

d) **Por supresión de la respuesta inmune inducida por el tumor:** Algunos tumores secretan citocinas que tienen una acción inmunosupresora sobre el sistema inmune, por ejemplo el factor de crecimiento transformante β ($TGF\beta$), secretado por algunos tipos de tumores, suprime la acción de los linfocitos $CD4+Th1$ responsables de la respuesta inflamatoria que destruiría el tumor.¹¹

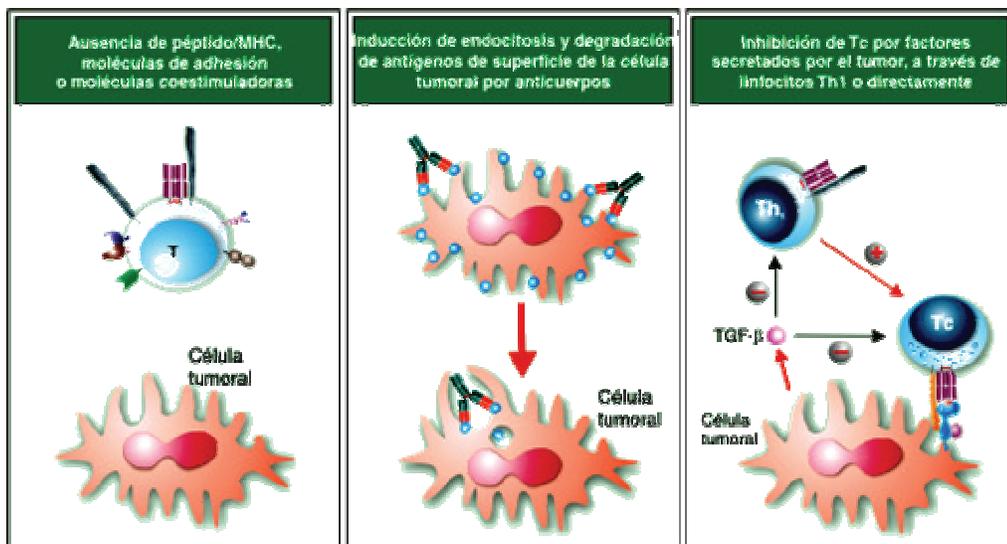


Figura 5. Mecanismo de escape de tumores frente al reconocimiento inmune.¹¹

1.6 Oncogenes y genes supresores

El desarrollo de una neoplasia implica una compleja sucesión de eventos dentro de los cuales se encuentra la mutación en las células.

Algunas Neoplasias expresan genes cuyos productos son necesarios para la transformación maligna o el mantenimiento del fenotipo maligno,¹¹ ya sea promoviendo la proliferación de ciertas células o frenando su apoptosis. Estos genes se producen por mutaciones puntuales, deleciones, translocaciones cromosómicas o inserciones de genes víricos y afectan a protooncogenes y genes supresores de tumores, los productos de éstos, alterados se sintetizan en el citoplasma de las células tumorales.⁹

En la mayoría de las neoplasias se detecta una mutación en el gen *P53*, alteración que impide la reparación oportuna de una anomalía en el ADN, esta anomalía frena la apoptosis de células malignas que debería producirse al no ser posible la corrección del daño o defecto.²²

La inactivación de los genes supresores de tumores es otro de los mecanismos por los cuales las células tumorales logran escapar a los controles de la reproducción celular. El más importante es el p53, del cual se detectan mutaciones que comprometen su funcionalidad en más del 60% de los tumores.

La activación de oncogenes es otro mecanismo frecuentemente responsable del desarrollo de malignidad, normalmente presentes en el genoma humano, y activos durante la vida embrionaria y el crecimiento, se inactivan cuando el organismo ha logrado su desarrollo completo. Sin embargo, esta inactividad puede ser reversible y entrar nuevamente el oncógeno a estimular el crecimiento y reproducción celular, lo que puede llevar al desarrollo de una neoplasia.²²

La erradicación de algunos tumores parece ser una función secundaria del sistema inmune, que se deriva del correcto del mantenimiento correcto de la tolerancia a lo propio y rechazo a lo extraño.



2. GENERALIDADES DEL CANCER

2.1 Conceptos básicos

En este capítulo se abordará en términos generales la biología molecular del cáncer así como sus factores predisponentes, para poder comprender en los próximos capítulos como interactúa el sistema inmune, el sistema nervioso y el papel del componente emocional para desencadenar la enfermedad.

Considero de suma importancia definir los conceptos de manera accesible al principio de este capítulo ya que serán términos que más adelante se mencionarán. Este trabajo no pretende profundizar en el tema de neoplasias, únicamente se mencionarán de manera general algunos aspectos que se interrelacionan con la psiconeuroinmunología.

2.1.1 Cáncer

El término cáncer se usa habitualmente para nombrar a una neoplasia maligna, deriva del latín *cangrejo*, por que el cáncer “se adhiere a los tejidos circundantes, de una manera obstinada, como un cangrejo”.¹⁰ es decir, simula la forma en que el cangrejo abraza con sus tenazas. Su característica principal es la metástasis, es decir, el tumor se disemina a través de la vía linfática, sanguínea o cavidades corporales, y de esta manera viaja a otro sitio.

Otros autores definen esta enfermedad como un crecimiento tisular producido por la proliferación continua de células anormales con capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos.

Puede originarse a partir de cualquier tipo de célula en cualquier tejido corporal, no es una enfermedad sino un conjunto de enfermedades que se clasifican en función del tejido y célula de origen.

Existen formas distintas, siendo tres los principales subtipos:

Sarcomas.- Proceden del tejido conectivo como huesos, cartílagos, nervios, vasos sanguíneos, músculos y tejido adiposo.

Carcinomas.- Proceden de tejidos epiteliales como la piel o los epitelios que tapizan las cavidades y órganos corporales, así como de los tejidos glandulares de la mama y próstata. Los carcinomas de estructura similar a la piel se denominan carcinomas de células escamosas. Los que tienen una estructura glandular se denominan *adenocarcinomas*.

Leucemias y linfomas.- Incluyen los cánceres de los tejidos formadores de las células sanguíneas. Producen inflamación de los ganglios linfáticos, invasión del bazo y médula ósea, y sobreproducción de células blancas inmaduras.

2.1.2 Tumor

Es una masa, bulto o nódulo localizado, aumento de tamaño en una estructura; éste término resulta ser ambiguo al hablar de cáncer puesto que las tumefacciones causadas por inflamación se denominan también así.

2.1.3 Neoplasia

El término proviene de *Neos*: nuevo

Plasia: formación

Es decir: "*Crecimiento nuevo*"

El oncólogo británico Rupert Willis definió una neoplasia como “Una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede y no está coordinado con el de los tejidos normales, y persiste de la misma manera en exceso tras cesar el estímulo que aparentemente suscitó el cambio”.¹⁰

Pérez Tamayo en su edición más actual sobre principios de patología define el término como: “Una neoplasia es una proliferación anormal de tejido nuevo, incontrolada, sin punto final esperado y agresiva para el portador”¹⁶. Este nuevo tejido puede ser maligno o benigno sin embargo me enfocaré a neoplasias malignas principalmente.

Todas las neoplasias tienen dos componentes:

- 1) Células neoplásicas proliferantes que constituyen el parénquima.
- 2) Un soporte constituido por tejido conectivo y vasos sanguíneos que constituyen el estroma.

Las células del parénquima representan el borde de corte de la proliferación de las neoplasias, determinando de esta manera, su conducta y consecuencias patológicas, sin embargo el crecimiento y la evolución depende íntimamente del estroma. Se requiere un aporte sanguíneo estromal adecuado, y el tejido conjuntivo estromal proporciona el tejido para el parénquima. Además hay un intercambio de información entre las células tumorales y las células del estroma que parecen influir directamente sobre el crecimiento de las neoplasias. En algunas neoplasias el soporte del estroma es escaso y, de esta manera, la neoplasia es blanda y carnosa.

La historia natural de la mayoría de las neoplasias malignas se divide en cuatro fases:

- a) **Transformación** = cambio maligno en la célula diana.
- b) **Crecimiento** de las células transformadas.
- c) **Invasión** local.
- d) **Metástasis** o siembra a distancia.

2.1.4 Anaplasia

Las diferencias entre las neoplasias malignas y benignas radica en la velocidad de crecimiento, invasión local y metástasis así como la diferenciación de sus células en el caso de las neoplasias benignas éstas se encuentran siempre bien diferenciadas, en contraparte las neoplasias malignas van desde bien diferenciadas a indiferenciadas. La diferenciación se refiere al grado en que las células neoplásicas se asemejan a las células normales equivalentes, tanto morfológica como funcionalmente; la falta de diferenciación se denomina *anaplasia*, que significa literalmente formación hacia atrás, implicando una reversión desde un nivel alto de diferenciación a un nivel inferior. Las neoplasias bien diferenciadas evolucionan desde la maduración o especialización de células indiferenciadas según proliferan, mientras que las neoplasias indiferenciadas malignas derivan de la proliferación, sin maduración completa, de las células transformadas.

Células indiferenciadas	Maduración o	Tumor maligno
	+	=
En proliferación	especialización	Diferenciado ³

Células transformadas	Sin maduración o	Tumor maligno
	+	=
En proliferación	No especialización	Indiferenciado

La **anaplasia** está marcada por una serie de cambios morfológicos:

Pleomorfismo: Variación en el tamaño y en la forma tanto de las células como de los núcleos. Pueden encontrarse células que son más grandes que sus vecinas, y otras pueden ser extremadamente pequeñas y de apariencia primitiva.

Morfología nuclear anormal: Normalmente, los núcleos contienen un DNA abundante. Los núcleos son desproporcionadamente grandes para la células, y la proporción núcleo/citoplasma puede aproximarse a 1:1 en lugar de la normal 1:4 o 1:6. La forma nuclear es muy variable, y a menudo la cromatina está agrupada en grumos grandes que se distribuyen a la largo de la membrana nuclear. Habitualmente en estos núcleos hay grandes nucléolos.

Mitosis: Las neoplasias indiferenciadas habitualmente tienen muchas mitosis en comparación con las neoplasias benignas y algunas malignas bien diferenciadas, reflejando la actividad proliferativa elevada de las células parenquimatosas. Sin embargo, la presencia de mitosis no indica necesariamente que una neoplasia sea maligna o que el tejido sea neoplásico. Una característica morfológica muy importante de las neoplasias malignas son las figuras mitóticas atípicas, aberrantes, produciendo a veces husos tripolares, cuatripolares o multipolares.

Pérdida de polaridad: Además de las anomalías citológicas, la orientación de las células anaplásicas esta marcadamente distorsionada, es decir pierden su polaridad normal. Grandes masas de células neoplásicas crecen de una manera anárquica, desorganizada.

Otra característica de anaplasia es la formación de células neoplásicas gigantes, de las cuales algunas solamente poseen un núcleo enorme polimórfico y otras con dos o más núcleos.

Estas células gigantes no han de confundirse con las células gigantes inflamatorias de Langhans o de cuerpo extraño, que derivan de macrófagos y contienen muchos núcleos pequeños, de apariencia normal. En las células gigantes de cáncer los núcleos son hipercromáticos y grandes en relación con la célula.

Como se ha mencionado, las neoplasias malignas difieren ampliamente en el grado de desviación de su apariencia morfológica de lo normal. En un extremo del espectro están las neoplasias anaplásicas extremadamente indiferenciadas, y en el otro extremo están las neoplasias que asemejan notablemente a sus tejidos de origen. La velocidad de crecimiento de las neoplasias malignas es directamente proporcional a su grado de diferenciación.

2.2 Biología molecular del cáncer

Algunos autores afirman que la proliferación de bibliografía acerca de las bases moleculares del cáncer ha superado en crecimiento incluso al más maligno de los cánceres. Las alteraciones genéticas no letales pueden ser adquiridas por la acción de agentes ambientales como sustancias químicas, radiación o virus, o heredarse en la línea germinal. La hipótesis genética del cáncer supone que una neoplasia se debe a la expansión clonal de una sola célula progenitora que ha sufrido una lesión genética, es decir las neoplasias son monoclonales. (Figura 6).

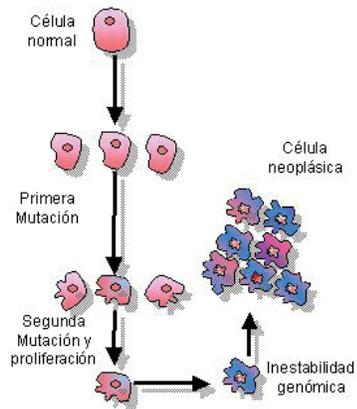


Figura 6. Proceso de transformación de una célula normal a una célula neoplásica.

Las células diana principales de la lesión genética son tres clases de genes reguladores normales:

- a) Los protooncogenes que estimulan el crecimiento.
- b) Los genes supresores del cáncer que inhiben el crecimiento (antioncogenes).
- c) Los genes que regulan la muerte celular programada o apoptosis.

Los alelos mutantes de los protooncogenes se denominan oncogenes. Se consideran dominantes por que transforman las células a pesar de la existencia de su contrapartida normal. Por otro lado para que se produzca la transformación, la lesión debe afectar a los dos alelos normales de los genes supresores de la neoplasia, por lo que este grupo de genes suelen conocerse como oncogenes recesivos. Los genes que regulan la apoptosis pueden ser dominantes, como sucede con los protooncogenes, o comportarse como genes supresores del cáncer. Además de estas tres clases de genes, existe una cuarta categoría que también interviene en la carcinógena y que corresponde a los *genes que regulan la reparación de ADN* estos influyen de manera indirecta en la proliferación o supervivencia de las células al modificar la capacidad del organismo para reparar la lesión no letal de otros genes, entre los que figuran los protooncogenes, los genes supresores del cáncer y los que regulan la apoptosis.

La alteración de los genes de la reparación del ADN puede predisponer a la proliferación de mutaciones en el genoma, por lo tanto a la transformación neoplásica.

La carcinogénesis es un proceso que conlleva varios pasos tanto en el plano fenotípico como en el genético. Una neoplasia maligna tiene varios atributos fenotípicos, como el crecimiento excesivo, la infiltración local y la capacidad para generar siembra a distancia.

Estas características se adquieren de manera gradual, fenómeno que se denomina progresión tumoral. A nivel molecular, la progresión se debe a la acumulación de lesiones genéticas que, en algunos casos, se ven favorecidas por defectos en la reparación del ADN. Las alteraciones genéticas que favorecen la progresión neoplásica no solo afectan a los genes reguladores del crecimiento, sino también a los que regulan la angiogenia, la infiltración y la metástasis. Además, las células cancerosas deben eludir el proceso normal de envejecimiento, que limita la división celular. Los genes que codifican las proteínas implicadas en la regulación de la división celular parecen ser los responsables de la transformación neoplásica en sus primeras fases. Los agentes exógenos o errores endógenos pueden producir la expresión de genes cuyas proteínas activan la entrada de la célula en división celular.

En los años ochentas se descubrieron cientos de genes asociados al cáncer, algunos como TP53 (antes p53) que mutan de forma habitual; otros como c-ABL, que sólo lo hacen en determinadas leucemias. Cada uno de los genes del cáncer presenta una función específica, cuya alteración contribuye a la aparición o la progresión de la neoplasia maligna. Como hemos mencionado los genes relacionados con el cáncer tienen variantes en su fisiología celular, que en conjunto se denominan Fenotipo Maligno y a continuación se presenta un esquema.

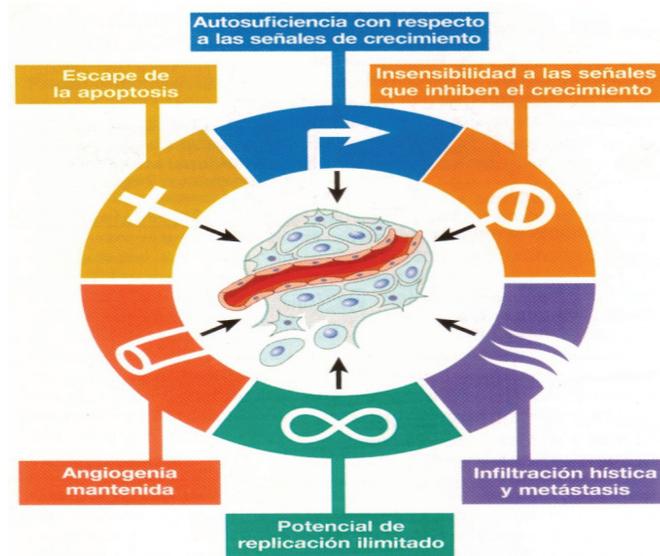


Figura 7

El control de la proliferación celular puede alterarse en algunos de los puntos de chequeo o comprobación del ciclo celular provocando una división desmesurada. Las causas que pueden ocasionar esta alteración en las restricciones que limitan la división celular son en la mayoría de los casos adquiridas de forma que en un momento de la vida una lesión genética importante con una falla en sus mecanismos de reparación puede desencadenar un proceso neoplásico. El proceso de carcinogénesis implica, no obstante varios eventos. Normalmente, existe un primer suceso, denominado iniciación, donde el agente externo o un error endógeno coloca a la célula en una situación de mayor susceptibilidad o predisposición para transformarse en neoplásica. En un segundo momento se produce la conversión en célula cancerosa de una célula previamente susceptible.

Los puntos de control del ciclo celular son rutas reguladoras que controlan el orden y el tiempo de transición del ciclo celular, y aseguran que etapas críticas, como la replicación del DNA y la segregación de cromosomas, sean completados con alta fidelidad. Los puntos de control responden al daño con parada del ciclo celular para que la célula disponga de tiempo para la reparación e induciendo la transcripción de genes que faciliten la reparación.

La pérdida de puntos de control da como resultado inestabilidad genómica y han sido implicados en la evolución de células normales en células cancerosas.

2.3 Patogenia

La variedad de agentes etiológicos de las distintas neoplasias tanto experimentales como humanas, plantea la posibilidad de que no exista un mecanismo único de transformación neoplásica sino varios, es decir que las diferentes causas pueden converger todas a una vía final común, o bien cada una alterar a las células de manera diferente pero resultando en el mismo fenotipo. Existen por lo menos dos posibles mecanismos diferentes de alteración del genoma celular que podrían explicar la transformación neoplásica:

- a) mutación somática. (cambio en la secuencia de los nucleótidos en el ADN).
- b) Translocación cromosómica. (altera la expresión génica sin cambiar la secuencia de bases del ADN).

La mutación somática ha sido considerada desde hace tiempo como el mecanismo de la transformación celular neoplásica con base en una serie de argumentos, que también han sido criticados por los partidarios de la transformación cromosómica. Por otro lado, las razones que apoyan a la translocación cromosómica como el cambio que explica la emergencia de neoplasia también se han enfrentado a cierta oposición.

Sin embargo hay que tener presente que la carcinogénesis natural es un proceso que se lleva a cabo en varios pasos; la aparición de un oncogen activo, ya sea por mutación o transposición, o por infección viral.

Una neoplasia no solo puede surgir por la activación de oncogenes sino también de la activación de genes supresores de neoplasias, cuya función en células normales es precisamente la inhibición de la proliferación celular; en el hombre se han identificado varios, RB (retinoblastoma), p53, APC, NF-1 y WT-1. Los productos de estos genes bloquean la síntesis de ADN, y en ratones deficientes en p53 se desarrollan neoplasias en diferentes tejidos.¹⁶

2.4 Factores predisponentes

No hay posibilidad de huida: Parece que todo lo que uno hace para ganarse la vida, subsistir o disfrutar es ilegal, inmoral o engorda o, lo que es más preocupante, posiblemente cancerígeno.¹⁵

Como es notable son diversos los factores que influyen para que una neoplasia se presente, una serie de cambios moleculares, biológicos, físicos incluso emocionales se conjugan para que tal enfermedad se manifieste.

2.4.1 Edad

La frecuencia del cáncer aumenta con la edad. La mayor parte de las muertes por cáncer tienen lugar entre los 55 y 75 años, observándose una reducción de la tasa paralela a la base poblacional a partir de esa edad. El incremento de la incidencia con la edad puede explicarse por la acumulación de mutaciones somáticas asociadas a la aparición de neoplasias malignas. Otro factor que puede influir es el deterioro de la inmunocompetencia que acompaña a la edad.

No se puede pasar por alto que también existen neoplasias características de la infancia.

El estudio que se realizó en la República Mexicana en el 2001 arroja la siguiente información:

Los grupos de edad con mayor número de registros de tumores malignos por 100,000 habitantes fueron en la edad posproductiva, es decir los de 65 y más años, seguida por los de edad productiva, mientras que en la edad escolar fue donde se registraron menor número de casos.²¹

2.4.2 Género

Existen neoplasias que tienen predilección por cierto género especialmente.

En el 2001 se realizó un estudio en la República Mexicana donde se registraron 102,657 tumores malignos que corresponden a 101.6 casos por 100,000 habitantes.

De acuerdo al género se presentaron:

34.8% de las neoplasias en hombres

65.2% de las neoplasias en mujeres²¹

2.4.3 Herencia

Se calcula que de un 5 a un 10% de los cánceres tienen un origen hereditario. Ciertas formas de cáncer son más frecuentes en algunas familias: el cáncer de mama es un ejemplo de ello. El cáncer de colon es más frecuente en las familias con tendencia a presentar pólipos de colon. Una forma de retinoblastoma sólo aparece cuando está ausente un gen específico. Estos genes, denominados genes supresores tumorales o antioncogenes, previenen en condiciones normales la replicación celular. Su ausencia elimina el control normal de la multiplicación celular. En algunos trastornos hereditarios, los cromosomas tienen una fragilidad intrínseca; estos procesos conllevan un riesgo elevado de cáncer.

Las formas hereditarias de las neoplasias pueden dividirse en tres categorías:

Síndromes de cáncer hereditario: Engloba varias formas bien definidas de neoplasias malignas en los que la transmisión hereditaria de un único gen mutante incrementa en gran medida el riesgo de que una persona presente una neoplasia. La predisposición a estas neoplasias sigue un patrón de herencia autosómico dominante.

Cánceres familiares: La mayoría de las neoplasias que aparecen espontáneamente presentan formas familiares. Las manifestaciones características de las neoplasias familiares son a una edad temprana de aparición, se presentan en dos o más parientes cercanos, a veces se desarrollan neoplasias bilaterales o múltiples. Éstas no se asocian a fenotipos marcadores específicos. En general, el riesgo relativo de los hermanos es de 2 a 3. Los estudios de segregación de familias extensas suelen revelar que la predisposición a las neoplasias es dominante, aunque no resulta fácil descartar una herencia multifactorial. Algunas neoplasias pueden relacionarse con la herencia de genes mutantes, como sucede en la asociación entre los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

Síndromes autosómicos recesivos: Además de los cuadros precancerosos de herencia dominante, existe un pequeño grupo de trastornos autosómicos recesivos que, en conjunto, se caracteriza por una inestabilidad del ADN, cromosómico.¹⁴

Hay que hacer hincapié en que en el cáncer hereditario lo que se transmite a la descendencia no es el cáncer propiamente dicho, sino un aumento en el riesgo de desarrollar la enfermedad.

2.4.3 Trastornos preneoplásicos adquiridos

Aparte de los factores genéticos antes descritos, se sabe que algunos cuadros clínicos muestran una tendencia a que se presenten neoplasias malignas, por lo que se denominan trastornos preneoplásicos.

Multiplicación celular regenerativa persistente: Ejemplo; carcinoma epidermoide que surge en los bordes de una fístula cutánea crónica o en una herida de muy larga evolución.

Proliferaciones hiperplásicas y displásicas: Ejemplo; carcinoma endometrial en la hiperplasia endometrial atípica, carcinoma broncogénico en la mucosa bronquial displásica de fumadores habituales.

Gastritis crónica atrófica: Ejemplo; Carcinoma gástrico en la anemia perniciosa.

Colitis ulcerosa crónica: Ejemplo; mayor incidencia de carcinoma colorrectal en la enfermedad de larga duración.

Leucoplasia de la cavidad oral la vulva o el pene: Ejemplo; mayor riesgo de carcinoma epidermoide.

Adenomas vellosos del colon: Ejemplo; riesgo alto de transformación a carcinoma colorrectal.¹⁴

Esto no quiere decir que todos los tumores benignos tiendan a convertirse en malignos o bien ser precancerosos sin embargo hay que tener presente que algunas neoplasias benignas tienen su propio nivel de riesgo, que oscila desde alto a prácticamente inexistente.

2.4.4 Factores geográficos y ambientales

Los factores ambientales son los determinantes más importantes en la mayor parte de las neoplasias esporádicas más frecuentes. No existen lugares que carezcan de carcinógenos ambientales. Éstos acechan en el medio ambiente general, los lugares de trabajo, los alimentos y las prácticas personales. Pueden ser tan universales como la luz solar,

localizarse especialmente en ambientes urbanos o limitarse a una profesión concreta. Se ha expuesto que algunas características de la dieta pueden constituir factores predisponentes. Entre las influencias ambientales posibles, las que causan una mayor preocupación son las relacionadas con los hábitos personales, en especial el tabaquismo y el consumo crónico de alcohol.

2.4.6 Radiaciones

Las radiaciones ionizantes son uno de los factores causales más reconocidos. La radiación produce cambios en el ADN, como roturas o trasposiciones cromosómicas en las que los cabos rotos de dos cromosomas pueden intercambiarse. La radiación actúa como un iniciador de la carcinogénesis, induciendo alteraciones que progresan hasta convertirse en cáncer después de un periodo de latencia de varios años. Los rayos ultravioletas del sol y los rayos X aumentan la propensión a adquirir cáncer de la piel y leucemia.

2.4.7 Infecciones o virus

Existen cada vez más evidencias de que algunas infecciones pueden llegar a provocar cáncer y, en concreto, aquellas relacionadas con los cánceres de estómago, hígado, cérvix y con el sarcoma de Kaposi (un tipo especial de cáncer que aparece en enfermos de SIDA). Se ha relacionado la bacteria *Helicobacter pylori* con el cáncer de estómago. Distintos estudios demuestran que personas infectadas con esta bacteria tienen cuatro veces más probabilidad de desarrollar este tipo de cáncer. Los virus son la causa de muchos cánceres en animales.

En el ser humano, el virus de Epstein-Barr se asocia con el linfoma de Burkitt y los linfopiteliomas, el virus de la hepatitis con el hepatocarcinoma, y el virus herpes tipo II o virus del herpes genital con el carcinoma de cérvix. Todos estos virus asociados a tumores humanos son del tipo ADN. El virus HTLV, sin embargo, es del tipo ARN, o retrovirus, como la mayor parte de los virus asociados a tumores en animales. Produce una leucemia humana. En presencia de una enzima denominada transcriptasa inversa, induce a la célula infectada a producir copias en ADN de los genes del virus, que de esta manera se incorporan al genoma celular. Estos virus del tipo ARN contienen un gen denominado oncogén viral capaz de transformar las células normales en células malignas.

Distintas investigaciones han demostrado que los oncogenes virales tienen una contrapartida en las células humanas normales: es el protooncogén, u oncogén celular. Los productos de los oncogenes (las proteínas que producen) son factores de crecimiento (o proteínas necesarias para la acción de tales factores de crecimiento), que estimulan el crecimiento de las células tumorales.²¹

2.4.8 Traumatismos

Se considera perjudicial la irritación mecánica producida sobre una porción de la piel y la fricción ejercida sobre lunares. El cáncer de labio en los fumadores de pipa se asocia con la irritación crónica producida por la pipa sobre un grupo de células en el labio.

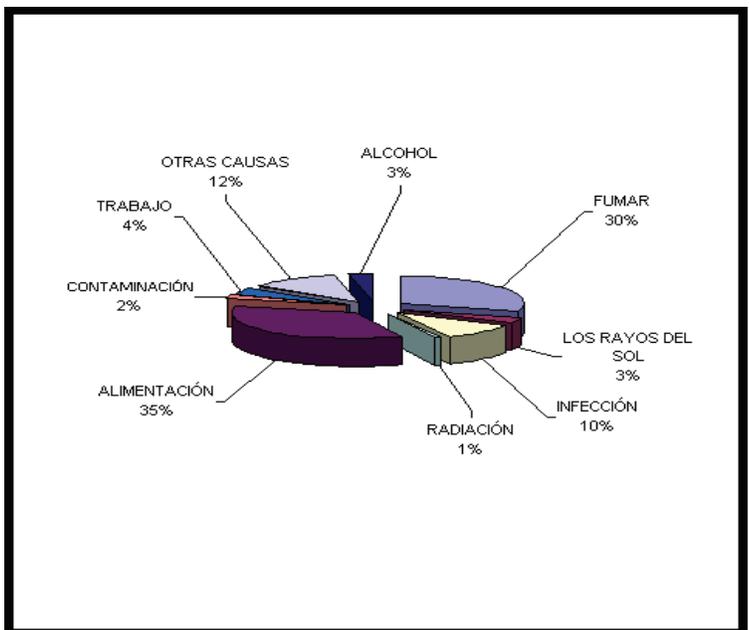


Figura 8. Estudio realizado sobre los factores predisponentes de cáncer.²¹



3. LA PSICONEUROINMUNOLOGÍA

3.1 Definición

La psiconeuroinmunología es el campo científico transdisciplinario que investiga las interacciones entre el cerebro (mente/conducta) y el sistema inmune y sus consecuencias clínicas. Es comúnmente conocida por el nombre de psiconeuroinmunología "PNI". El psicólogo *Robert Ader* propuso el término a finales de la década de los 70. También es conocida con los términos de neuroinmunomodulación y menos conocida como neuroinmunoendocrinología o inmunología conductual. Sus aspectos clínicos se relacionan con el entendimiento de los mecanismos biológicos subordinados por la influencia de factores psicosociales sobre el comienzo y curso de las resistencias inmunológicas.

Estudia y analiza los mecanismos de interacción y comunicación de las funciones con los tres sistemas responsables de mantener la homeostasis del organismo: el sistema nervioso, el endocrino y el inmune. Esta comunicación utiliza un lenguaje bioquímico mediante sustancias producidas por los propios sistemas, tales como hormonas, neurotransmisores y citocinas.⁷

Las situaciones de estrés procesadas por el sistema interpretativo de creencias, propio de cada individuo, puede generar algunos sentimientos negativos: miedo, ira, depresión, coraje, desesperanza; estas actitudes y emociones activan mecanismos bioquímicos, a nivel de hipotálamo, hipófisis y glándulas suprarrenales, que tienden a deprimir y/o suprimir la respuesta inmune, lo que hace posible el desarrollo de procesos patológicos diversos, el cáncer entre ellos.⁷

3.2 Antecedentes

Tanto la sabiduría antigua como la premoderna reflejaron el conocimiento de la unidad cuerpo-mente en interacción bidireccional. Aristóteles dijo, “psique alma y cuerpo reaccionan complementariamente una con otro.”²⁶

Desde el inicio de la historia de la medicina, Hipócrates (400 años A.C.) afirmaba que las enfermedades son consecuencia de un desequilibrio de los “humores internos”, que puede ser restablecido con buena alimentación y con reposo del cuerpo y del espíritu,⁴ dicho de otra manera existe influencia del cuerpo sobre la parte anímica, y del alma sobre el cuerpo, señalando una atención especial al medio ambiente social como factor etiológico de la enfermedad.

Galeno fue el primer autor que consideró la influencia de la personalidad en el cáncer. En su tratado sobre los tumores “**De tumoribus**” señaló que las mujeres “melancólicas” eran más propensas que las “sanguíneas” a tener un cáncer de mama. Años más tarde Sir Richard Guy señaló su sospecha de que el cáncer de mama se daba con especial frecuencia en mujeres que exhibían signos histéricos y nerviosos de sufrimiento en especial melancolía retomando con esto lo que Galeno había mencionado años atrás con respecto de las mujeres melancólicas.¹

Louis Pasteur, que dedico su vida a los microbios con la idea de que eran la causa de las enfermedades, tuvo muchas controversias con su contemporáneo Claude Bernard, quien resaltaba la importancia del equilibrio del organismo y la trascendencia del medio interno, se ha dicho que, en su lecho de muerte, Pasteur afirmó: “Bernard tenía razón. Lo que cuenta no es el germen sino el suelo en el que cae”. Expresado de otra manera, el tipo de persona que uno es puede ser más importante que la naturaleza de la enfermedad que pueda tener.

En 1759, sir Richard Guy determino a partir de predisposición que el observo entre las mujeres melancólicas y el cáncer de mama la relación y vinculación clínica entre tres variables, personalidad- estrés-cáncer .⁸

Los precursores observados con más frecuencia eran los siguientes:

- a)** Pérdida de una figura significativa (padre, hijo, cónyuge) por muerte a separación.
- b)** Frustración de situaciones y objetivos vitales importantes.
- c)** Tendencia a la desesperación, el desamparo y la aflicción al enfrentarse a estrés, frustración o pérdida.

El párrafo que se muestra a continuación pertenece al discurso pronunciado en 1959 por el presidente de la asociación norteamericana del cáncer, el doctor Pendergrass:

“Por último, me gustaría transmitirles una idea que es de gran importancia para mí. Cualquiera que tenga una experiencia amplia en el tratamiento del cáncer sabe que hay grandes diferencias entre los enfermos... Yo mismo he observado pacientes con cáncer que tras someterse a tratamiento con éxito han vivido durante años; luego una situación de estrés emocional parece haber actuado como factor precipitante de la reactivación de su enfermedad con resultados fatales... Hay pruebas contundentes de que el sufrimiento emocional influye en el curso de las enfermedades... En consecuencia, nosotros como médicos, podemos empezar a subrayar el tratamiento global del paciente, al tiempo que aplicamos el de la enfermedad concreta que sufre. Podemos aprender en qué modo es posible influir en los sistemas generales del organismo y modificar por mediación de ellos la neoplasia asentada en el interior del cuerpo. Al tiempo que proseguimos la búsqueda inexorable de datos que nos ayuden a erradicar el cáncer...

investigando nuevos métodos para controlar su crecimiento, tanto en el interior de la célula como a consecuencia de influencias sistemáticas, cabe esperar que nos sea posible ampliar la indagación a la clara comprobación de la existencia en el interior de la mente de un poder capaz de ejercer fuerzas potenciadoras o inhibitoras del avance de esta enfermedad”.¹

Es claro que la psiconeuroinmunología data de más tiempo del que parece. En los años 20 los investigadores soviéticos Metalnikov y Chorine trabajaron en el condicionamiento de respuestas inmunológicas.¹⁷ Sin embargo esta ciencia comenzó a ser acreditada hasta los trabajos de Ader y Cohen, en la década de los setentas, y la publicación de una monografía sobre el tema por parte de Ader en 1981, titulada *Psiconeuroimmunology*.⁷

Las distintas revisiones indican con cierto grado de uniformidad que existen determinados factores de personalidad que suelen ser característicos de los enfermos de cáncer, incluso antes del comienzo de la enfermedad. Aparte de los ya mencionados, algunos son disminución de la autoconciencia y de la capacidad de introspección, sentimientos frecuentes asertivo-sumisos en lo que se refiere a la expresión de las propias emociones, expresión escasa de la agresividad, tendencias a la abnegación y a culparse a sí mismo. No pretendo decir que las variables psicológicas sean los únicos factores que intervienen.

Fox (1978) sugirió, sin embargo que hay dos mecanismos causantes primarios del cáncer:

- 1) Carcinogénesis, la producción del cáncer por un agente o mecanismo que supera las resistencias existentes en el cuerpo.
- 2) Resistencia disminuida frente al cáncer, la cual permite a un carcinógeno potencial, normalmente insuficiente para producir cáncer, lograrlo (por ejemplo, un estado emocional debilitado). Este mecanismo implica al sistema inmunosupresor del organismo, poniendo a un individuo “inmunodeficiente”, en el riesgo de padecer una forma u otra de cáncer, dependiendo de la vulnerabilidad de determinados órganos.²

En la actualidad son múltiples las investigaciones que intentan demostrar la influencia de aspectos psicológicos en la aparición y desarrollo del cáncer, los datos señalan cada vez con mayor rigor que diferentes variables psicológicas se encuentran asociadas tanto en la aparición como en el desarrollo del cáncer. Está aceptado que el comportamiento humano determina un gran número de neoplasias, de forma que en un 80% de ellos se da una contribución ambiental que determina su aparición o curso.

3.3 Interacción del sistema nervioso y el sistema inmune

Durante mucho tiempo se tuvo la idea de que el sistema inmune era un sistema exclusivamente autorregulado. Gracias a los trabajos de Glasser, Ader, Dantzer y Cohen ahora sabemos que el SNC desempeña un importante papel en su regulación y existe una reciprocidad en el control del propio cerebro por el SI.²³

La comunicación bidireccional entre el SI y el SNC se inicia en el embrión, cuando se presenta gran actividad de moléculas inmunorregulatorias como TNF- α señalando diferenciación tisular y morfogénesis somática y del SNC.

La red de conexiones que entretejen estos tres sistemas presenta una elevada complejidad, lo que conlleva dificultades metodológicas en el estudio de sus interacciones presentando en los hallazgos experimentales una baja homogeneidad y siendo difícil su replicación.

Sin embargo uno de los hallazgos biológicos más interesantes es que el SNC y el sistema inmune se comunican y comparten un mismo lenguaje molecular compuesto por neurotransmisores, hormonas y citocinas: incluso se considera que en la estructura y función del sistema inmune existe una gran analogía con el SNC.⁵ Esto salió a la luz cuando se descubrió que los linfocitos producen neuropéptidos y receptores que anteriormente se creía eran exclusivos de la hipófisis y el cerebro; además al documentarse que las concentraciones de hormonas y neuropéptidos, sobre todos los mediadores de estrés, se alteran con estímulos antigénicos.

Por otro lado, se encontraron receptores de citocinas en neuronas y células endocrinas, además la citocinas de la periferia activan la producción de las interleucinas en las células gliales.⁵

Los estímulos antigénicos inducen en los macrófagos producción de IL -6, IL-1 β , TNF- α así como LIF (factor inhibitorio de leucemias) los cuales estimulan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal generando la cascada neurohumoral de estrés, adicionalmente inducen sueño, fiebre, fatiga, pérdida de peso, disminución de la libido y en el hígado frenan la síntesis de albúmina y estimulan producción de reactantes de fase aguda inflamatoria. Ello explica los cambios sanguíneos sugeridos por Galeno en la teoría de los humores y la similitud de las facies y conductas de enfermo que se observan en portadores de diferentes enfermedades.¹

Actualmente se sabe que algunos factores psicosociales como la depresión y el estrés se acompañan de alteraciones en los parámetros de la reacción inmune. Los factores estresantes activan al sistema nervioso central (SNC), y con él, al eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HHA) y al sistema nervioso autónomo (SNA), los cuales a su vez ejercen influencia sobre el sistema inmune.

3.3.1 Circuitos neurales implicados en las interacciones neuroinmunes

La participación de los circuitos de SNC en la modulación de las respuestas inmunes se ha comprobado experimentalmente al estudiar los efectos que tienen las lesiones de ciertos centros nerviosos sobre los parámetros de reactividad inmune. Así, pequeñas lesiones en áreas hipotalámicas, especialmente en las regiones preóptica y anterior, en estructuras límbicas del prosencéfalo, como la amígdala, el hipocampo y el septum; en las regiones autónomas o reticulares del tallo cerebral, incluidos los núcleos del rafe, diversas áreas de la formación reticular y el núcleo parabraquial y por ultimo en la corteza cerebral, provocan alteraciones, ya sea aumento o disminución de respuestas inmunes específicas.

Estas variaciones en la respuesta inmune pueden ser transitorias o crónicas, según el sitio y extensión de la lesión. Por lo tanto, se puede afirmar que existe un circuito nervioso, integrado por la corteza límbica, las regiones límbicas del prosencéfalo, el hipotálamo y los núcleos autónomos del tallo cerebral, que regula el flujo autónomo y neuroendocrino y que, con ello, contribuye a modular al sistema inmune.⁷

Los órganos del sistema inmune son también órganos terminales de la inervación autónoma directa especialmente del sistema nervioso simpático, el cual mantiene una inervación noradrenérgica de la vasculatura y parénquima de la médula ósea, el timo, el bazo y los ganglios linfáticos; las fibras simpáticas arborizan dentro de compartimientos específicos de los órganos linfáticos o bien terminan en la proximidad de una gran variedad de células blanco del sistema inmune, incluyendo los macrófagos, los linfocitos T (CD4+ Y CD8+) los granulocitos y las células NK.

Las evidencias proporcionadas por los diversos trabajos de investigación permiten concluir:

- 1) Que las células de SI expresan receptores para una amplia variedad de moléculas reguladas en parte por el SNC: receptores alfa y beta adrenérgicos, dopamina, serotonina, acetilcolina, histamina, GH, ASTH, Prolactina, CRH, sustancia P, VIP, somatostatina, hormona tiroidea, encefalinas y endorfinas, vasopresina, esteroides adrenales, estrógenos y progesterona, andrógenos.
- 2) Que la identificación de las fibras de SNC en los tejidos linfáticos (timo, médula ósea, ganglios o bazo) muestra la comunicación directa entre el SNC y el SI y este papel parece corresponder de modo significativo al sistema nervioso vegetativo.
- 3) Que las lesiones de regiones del SNC en los estudios con animales llevados a cabo en la década de los 60 evidencian la regulación del SI por el cerebro.

- 4) Las lesiones en el hipotálamo anterior se acompañaban de una disminución en la actividad de las células Natural Killer (NK), la respuesta a mitógenos y antígenos así como la disminución en el número de células de bazo y timo.
- 5) Otra evidencia de que existe una conexión entre el SNC y el SI es que los procesos de aprendizaje son capaces de influenciar el SI, condicionándolo, ya sea potenciándolo o reduciéndolo a partir de las experiencias de la vida.²³

3.4 Factores emocionales y enfermedad

La enfermedad es el resultado de la interacción de múltiples factores, que dependen tanto del agente agresor (virus, bacterias, agentes carcinógenos), como del organismo afectado (características genéticas, endocrinas nerviosas, inmunológicas, emocionales, cognoscitivas y de comportamiento; edad, genero, experiencias de vida; y factores psicosociales, como el apoyo personal y la percepción de control) y la interacción se realiza principalmente a través del sistema nervioso, el sistema endocrino y el inmunológico mediante una suerte de condicionamientos titulares que corren en ambos sentidos, desde el sistema límbico, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, el sistema nervioso autónomo y finalmente los órganos linfáticos, el bazo y los ganglios, los linfocitos y los macrófagos.⁷

Es preciso hacer un comentario acerca de la distinción hecha entre enfermedad “padecida” y enfermedad “percibida”. Sandín, Chorot, Santed y Jiménez (1995) consideran que la primera es una categoría objetiva y la segunda subjetiva. Aunque la diferencia no es evidente en el lenguaje español, sí lo es en el inglés, en donde el término *illness* se emplea para referirse a una persona que se siente mal y lleva a cabo actividades que reflejan el problema (por ejemplo, quedarse en cama o tomar medicamentos); por otro lado, mediante el término *disease* se designa un estado objetivo de trastorno orgánico.

Uno de los factores psicológicos que más se han relacionado con la enfermedad es la emoción, fenómeno que ha sido abordado desde diferentes perspectivas.¹²

3.4.1 Teoría psicoanalítica

No es el propósito definir aquí estas teorías, sino mostrar el panorama histórico en el que surgen, por lo que sólo se mencionarán las influencias más importantes con relación al tema de esta tesina, sin profundizar en ellas.

El psicoanálisis fue primero un “método de investigación y curación” fundamentado en el descubrimiento que su autor Sigmund Freud hizo sobre la represión; pero finalmente, se convirtió en una teoría cuyo propósito es dar cuenta de los factores dinámicos del conflicto psíquico y de la represión.¹²

La definición de emoción que se puede obtener a partir de los escritos de Freud contiene tres elementos: **pulsión, idea y afecto** de acuerdo con los cuales:

- 1) una emoción es en ella misma una pulsión esencialmente inconsciente;
- 2) es una pulsión más una idea, es decir, es la pulsión que viene del inconsciente pero encaminada a un objeto consciente.
- 3) es un afecto, simplemente un sentimiento, desde este punto de vista, la emoción no sería inconsciente, sino sólo sus causas, según Calhoun y Solomon en 1989.

La hipótesis psicoanalítica sobre los trastornos psicósomáticos se inició con las observaciones de Freud con mujeres histéricas, llegando a la conclusión de que fuerza psíquicas inconscientes causaban auténticos síntomas físicos.

En general los psicoanalistas suponen que la energía liberada por una emoción que es inconsciente no se expresa de la forma apropiada y, por lo tanto, es orientada hacia el interior del propio organismo y daña algún sustrato físico.

3.4.2 Teoría de la sensación y fisiológica

Una teoría de la emoción es la que se centra en las sensaciones que la gente experimenta; otra teoría busca identificar los diversos cambios y alteraciones fisiológicos detrás de una emoción.

Las dos consideran la emoción como un sentimiento que ocurre en la persona, que dura un determinado periodo de tiempo y que puede tener una ubicación en el cuerpo.

Una de las aportaciones más representativas en este campo ha sido la realizada por el fisiólogo americano Walter Cannon, quien demostró que el organismo responde a las situaciones de emergencia con ciertos cambios en su fisiología total, y que los estados emocionales activan funciones fisiológicas que preparan al organismo. La ira y el miedo fueron las emociones más estudiadas por este investigador, quien encontró que ambas emociones estimulan las glándulas suprarrenales, las cuales activan el metabolismo de los carbohidratos de manera que el azúcar esté dispuesto para proporcionar energía; también se producen cambios en la presión sanguínea, y simultáneamente se inhiben las funciones de asimilación y digestión.¹² Este punto de vista fue ampliado por Leopold Alkan, quien insistió en que las tensiones crónicas emocionales pueden dar lugar a alteraciones físicas que pueden condicionar finalmente enfermedades orgánicas crónicas.¹²

Una de las teorías más importantes dentro de este marco es la teoría de James-Lange, nombre con el que se conoce a la propuesta basada en la aportación que William James hizo y a la posterior ampliación hecha por el psicólogo danés Carl Lange, misma que supone que los cambios fisiológicos periféricos preceden a la misma experiencia emocional, y que el patrón de cambio fisiológico periférico es diferente de una emoción a otra.

3.5 Desórdenes afectivos

Los desórdenes afectivos se han asociado con la génesis y evolución de enfermedades malignas y además la respuesta inmune se ha correlacionado con sobrevida en cáncer.

Estas observaciones se han profundizado notando alteraciones en las citocinas y poblaciones celulares en diferentes clases de cáncer.

Las alteraciones más graves aparecen en etapas avanzadas, induciendo inmunodeficiencia celular severa con perfil TH3, por altos niveles de TGF- β e IL-10 que favorecen el crecimiento y escape tumoral, induciendo apoptosis linfomonocitaria.⁵

La regulación del SNC sobre el sistema inmune también se realiza de forma indirecta a través del hipotálamo, pues ahí llegan fibras provenientes del núcleo parabraquial, la sustancia gris periacueductal, la formación reticular del tallo cerebral, numerosos núcleos hipotalámicos, las áreas límbicas del prosencéfalo, así como de la formación hipocámpica, el septum y las áreas asociativas corticales, y del hipotálamo emergen fibras que hacen sinapsis con neuronas preganglionares.

Hay que recordar que esas regiones tienen funciones similares; algunas de ellas son áreas implicadas en la regulación visceral, autónoma, neuroendocrina; otras, como las áreas corticales y del sistema límbico del prosencéfalo, median los procesos y cognoscitivos y, por consiguiente, pueden estar involucrados en la respuesta al estrés, en los estados y desórdenes afectivos. Las lesiones provocadas a estos sitios del SNC provocan alteraciones en las respuestas de las células del sistema inmune.⁷

3.5.1 Depresión

La depresión es una alteración cerebral que provoca cambios afectivos, es decir, básicamente cambios emocionales, lo que se vincula con el hecho de que provoca cambios fisiológicos periféricos que comienzan a provocar un síntoma físico.

Otros autores han hallado que la depresión está asociada con varias alteraciones en la inmunidad celular. También algunos datos evidencian que los efectos adversos de la depresión sobre la inmunidad pueden estar mediados por los trastornos del sueño que resultan de la depresión;

por lo tanto, es probable que tengan que ver con las enfermedades relacionadas con el sistema inmune.¹²

En la enfermedad depresiva se ha demostrado un perfil bioquímico similar, endocrino e inmunológico que al que se presenta durante una situación de estrés. La depresión cursa con activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.⁵

3.5.2 Estrés

El fenómeno identificado como estrés es, sin duda, el factor psicológico más relacionado con la salud. Estrés es una palabra que deriva del latín, la cual fue utilizada con mucha frecuencia durante el siglo XVII para representar "adversidad" o "aflicción". A finales del siglo XVIII su utilización evolucionó para "fuerza", "presión" o "esfuerzo", puesta en práctica en primer lugar por la propia persona, su cuerpo y su mente. El concepto del estrés no es nuevo, pero fue sólo al principio del siglo XX cuando las ciencias biológicas y sociales iniciaron la investigación de sus efectos en la salud del cuerpo y de la mente de las personas.

El término estrés fue introducido por el médico fisiólogo Hans Selye de Montreal en 1936 y no tenía traducción al español. Originalmente se refirió a las reacciones inespecíficas del organismo ante estímulos tanto psíquicos como físicos, involucrando procesos normales de adaptación (eustrés), así

como anormales (distrés). En el nivel de la emoción, sin embargo, las reacciones del estrés son muy distintas.

La persona maneja la situación con la motivación y el estímulo del eustrés. Al contrario, el distrés acobarda e intimida a la persona y hace que huya de la situación.

Hans Selye observó en animales bajo experimentación, reacciones orgánicas al inyectar diferentes sustancias o estresores, a lo que denominó reacción de alarma y adaptación general o estrés, caracterizado por cambios de conducta, cambios metabólicos (aumento del catabolismo) o histoquímicas como involución tímica y linfática, linfocitopenia e hipergammaglobulinemia, coincidiendo con altos niveles de ACTH y cortisol. Si el estímulo persiste se desarrolla tolerancia y si es muy intenso descompensa al paciente o al animal causando la muerte.

. Selye describió tres formas clásicas de la respuesta orgánica:

1. Fase de **alarma** que esta compuesta de:

a) fase de choque- la reacción inicial e inmediata a un agente nocivo.

b) fase de contrachoque- movilización de las defensas, en la que la corteza suprarrenal se agranda y se segrega más hormona corticoide.

2. Fase de **resistencia** la cual implica la adaptación al estímulo estresante, pero decrece la capacidad del individuo a adaptarse con estímulos subsecuentes.

3. Fase de **agotamiento neurovegetativo**, que sigue un periodo de adaptación prolongado y grave.

Por muchas evidencias experimentales en humanos y animales las etapas de alarma y resistencia son *inmunoestimulantes* y la tercera etapa de agotamiento o también llamada de descompensación es *inmunosupresora*.¹³

3.5.2.1 Modelos de estrés

Existen diferentes ejemplos de estrés real y simulado, agudo y crónico éstos a su vez pueden ser de los siguientes tipos:

- a) Físico.- trauma, cirugía, quemaduras, infecciones.
- b) Académico.- exámenes
- c) Emocional o psicológico.- problemas emocionales, disgustos.
- d) Metabólico.- deshidratación, hemorragias, cetoacidosis, hipoglucemia.
- e) Farmacológico.- cocaína, anfetaminas,
- f) Estrés postraumático.
- g) Estrés celular.

La respuesta de adaptación orgánica o estrés tiene tres etapas.

- 1) Alarma o reacción. Respuesta cotidiana y benéfica para la vida.
- 2) Adaptación. Respuesta cotidiana y benéfica para la vida.
- 3) Descompensación. Respuesta negativa para el organismo, predisponiendo el desarrollo de enfermedades.

El efecto supresor del estrés emocional en la función inmunológica y 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 evidentemente distintas y patológicas del resto. Un posible papel del sistema inmunológico, en la defensa contra el cáncer, mediante la capacidad de reconocer estas células anormales en las cuales han ocurrido una serie de cambios y eliminarlas antes de que el tumor pueda desarrollarse.⁸ Investigaciones sobre humanos ofrecen la evidencia de factores psicosociales y del medio ambiente, incluida las experiencias de estrés agudo y crónico, como inductores o asociados con funciones inmunes alteradas.¹⁸

Sklar y Anisman en una completa revisión sobre estrés y cáncer concluyen. “nuestro punto de vista es, no que el estrés sea la causa del cáncer sino mas bien que el estrés, como acontecimiento ambiental con profundos efectos sobre el funcionamiento fisiológico, puede influir el curso de la enfermedad neoplásica. En efecto, el estrés se traduce en cambios biológicos compensatorios para hacer frente a las demandas a las que se ve sometido el organismo. Sin embargo, la movilización focalizada de recursos o su potencial agotamiento incapacita en alguna medida al organismo para luchar con eficacia con las células cancerosas. Dada la relación existente entre los sistemas neuroquímico, hormonal e inmunitario, una perturbación en cualquiera de estos procesos podría incrementar la proliferación de células cancerosas”.⁸

Wayner, Cox y Mackay destacan en un resumen sobre estrés y cáncer que:

1. El estrés puede influir sobre la iniciación del cáncer de varias maneras:
 - a) aumentando la exposición del sujeto a un carcinógeno.
 - b) Interactuando con los efectos de un carcinógeno.
 - c) Permitiendo la expresión de un potencial genético latente a través de un cambio en el sistema hormonal.
2. Una vez establecido el proceso neoplásico, algunas reacciones de comportamiento ante el estrés, tales como un aumento en el consumo de tabaco, alcohol u otras drogas, pueden modificar o interactuar en combinación con el sistema neuroendocrino.
3. El bloqueo de ciertas células inmunológicas, tales como los linfocitos NK, debido a la acción conjunta del estrés y del propio tumor, podría aumentar la probabilidad de que determinadas células precozmente transformadas eludieran la acción de las defensas del organismo.

El estrés favorece el desarrollo de neoplasias no sólo por desórdenes de la inmunoregulación, sino que también lesiona el ADN y altera los mecanismos de reparación.²⁰ Estos hallazgos se refuerzan con evidencias que muestran que las personas estresadas son más vulnerables a los tóxicos ambientales a nivel inmune como genético; por ello Pearce y Humprey⁵ sugieren integrar el ciclo celular a la respuesta de estrés. Posiblemente las investigaciones futuras estarán integrando varias rutas en la fisiopatogénesis del cáncer, así, estrés, infecciones y tóxicos induciendo alteraciones en el ADN y el sistema nervioso para generar cáncer y autoinmunidad.

Brannon y Feist presentan tres modelos de por qué algunas personas enferman cuando están bajo estrés:

- 1) **Modelo de predisposición al estrés** (modelo de diatesis-estrés): establece que algunos individuos son vulnerables a las enfermedades relacionadas con estrés debido a una predisposición para reaccionar anormalmente a los estresores ambientales, predisposición que se hereda a través de una debilidad en algún sistema orgánico o bioquímico. De acuerdo con este modelo, se requieren dos factores para producir enfermedad: **predisposición** a la enfermedad y experimentar alguna clase de **estrés**.

- 2) **Modelo de la personalidad resistente**: propuesto por Kobasa en 1979. Surge de la idea de que algunas personas poseen resistencia, es decir, son capaces de soportar el estrés y no sucumbir a la enfermedad. Las personas resistentes tienen tres características: Fuerte sentido de **compromiso** con ellas mismas, **control** interno sobre sus vidas y tienen la capacidad de ver los **reajustes** necesarios como un reto más que como estrés.

- 3) **Modelo de trastorno de identidad:** Sugiere que los eventos de la vida pueden hacer cambiar el sentido de identidad de una persona, y que ese trastorno de identidad tiene un impacto negativo sobre la salud, siempre y cuando el evento contraste con el autoconcepto de la persona. Por ejemplo las personas con **baja autoestima** tiene dificultad para aceptar las cosas buenas que le ocurren por que los eventos positivos caen fuera de su sentido de identidad; dichos eventos son vistos como amenazas a la identidad y atrapan la atención de la persona, disminuyendo así su habilidad para superar el estrés.

Ha habido un cierto número de explicaciones, de cómo el estrés puede causar enfermedad. Foque (1931), por ejemplo, creía que había una multiplicidad de causas secundarias para el cáncer, tales como las radiaciones productos químicos, virus.

Sin embargo, desde su punto de vista, las células tienen que estar en un estado receptivo, antes de que el proceso canceroso pueda comenzar. Él creía en “el papel de las emociones tristes como activadoras y causas secundarias en la activación del cáncer”. Éstas, añadía él “a través de la instrumentalidad del efecto del sistema nervioso sobre el metabolismo, actúan sobre los balances endocrinos del cuerpo, de tal modo que la célula es colocada en un estado en el que es sensitiva y receptiva al carcinógeno.”¹

3.5.2.2 Efectos del estrés en la función inmune

Los estudios sobre los efectos del estrés sugieren que éste puede alterar el SI llevando al desarrollo de infecciones, cáncer o enfermedades autoinmunes. Durante los años 50-60 se llevaron a cabo algunos experimentos con a animales a los que sometían a diversas situaciones de estrés observándose un aumento en su mortalidad.

Son numerosos los datos procedentes de la experimentación animal existentes en la literatura: coinciden, en general, en que el estrés inhibe las respuestas inmunes aunque hay autores que usando estrés crónico encuentran una potenciación de aspectos humorales y celulares del SI. Nuevamente la capacidad de adaptación de un organismo a un estímulo modifica la respuesta inmune, factor que va a condicionar las respuestas individuales frente a infecciones, cáncer, acontecimientos vitales negativos. Es importante también el tiempo de las interacciones entre el estrés y el SI.

Los estudios en humanos son difíciles de realizar, por la gran cantidad de parámetros que es necesario monitorizar en sujetos sometidos a situaciones de estrés. Existen datos de estudiantes en periodos de exámenes finales, de familiares de pacientes enfermos o sujetos en fase de divorcio y en todos ellos se observa una disminución de la función inmune (directa o indirectamente por el aumento de expresión de herpes virus latentes).²³

Se han observado también sujetos en proceso de duelo (un estrés muy grave en la escala de valoración de acontecimientos vitales negativos) que se ha relacionado con un aumento en la morbimortalidad, observándose una disminución de la respuesta de linfocitos a mitógenos. Muchos de los estudios actuales se enfocan a pacientes con VIH o cáncer²⁴ aunque el desarrollo del cáncer está condicionado por la propia patofisiología de la enfermedad hay que considerar los factores de *resistencia personales* del individuo que modifican la evolución de la enfermedad (por ejemplo la aparición de metástasis) y que incluyen: la manera de responder al estrés y a la enfermedad, así como los lazos de soporte social, estrés o el estado emocional.

En general, podemos afirmar que un acontecimiento estresante puede afectar al sistema inmune de la siguiente manera:

1.- Produciendo cambios en la distribución de células en el organismo, lo que influye en la respuesta local a un agente patógeno.

2.- Puede alterar propiamente la respuesta celular (incluyendo las alteraciones de 1 IL 2 y la expresión del gen de su receptor.²⁴

Klinger amplio los dos puntos anteriores:¹³

- ✓ Sistema innato inespecífico

Secreción de IL6

Aumenta quimioluminiscencia (liberación de radicales tóxicos del O₂)

Elevación de proteína C reactiva

Acumulación de amiloide

Déficit de fagocitosis

Reducción en MHC

Activación del complemento

- ✓ Inmunidad humoral

Hipergamaglobulinemia

Aumenta IgE

- ✓ Inmunidad celular

Reducida proliferación células T

Reducida producción de IL 2

Reducida producción de IFN- γ

Incremento en producción de IL-10

Incremento producción de IL-4

Reducción de número y función NK

Las consecuencias clínicas de las alteraciones inmunes generadas por estrés son variadas, principalmente la desviación de la respuesta Th1 a Th2 que tiene profundo impacto en la susceptibilidad del organismo a infecciones especialmente por gérmenes intracelulares cuya respuesta inmune es predominante Th1, este dato explicaría los reportes de Thomas Holmes (1946 y 1961) indicando que los individuos que experimentaban eventos estresantes en la vida eran más susceptibles a TBC y tenían menos oportunidad de recuperarse.

3.6 Tipos de personalidad

El posible vínculo entre personalidad y cáncer ha sido abordado de manera sistemática y empírica desde hace algunos años. Viendo los estudios en su conjunto emerge una serie de rasgos y estilos de afrontamiento que puede constituir la “personalidad predispuesta al cáncer” que algunos autores la consideran como la típica “buena persona”.⁸

A continuación presento los tres tipos de personalidad y su vinculación con dos importantes enfermedades pero exclusivamente nos enfocaremos a la personalidad tipo “C” que es la que me interesa abordar para los fines de este trabajo:

-Personalidad tipo A: Predispuesta a la enfermedad coronaria.

-Personalidad tipo B: Tipo saludable.

-Personalidad tipo C: Las características que la definen son la inhibición y negación de las reacciones emocionales negativas como ansiedad, agresividad e ira, así como la expresión acentuada de emociones y conductas consideradas positivas y deseables socialmente, tales como, excesiva tolerancia, extrema paciencia, aceptación indiferente de los problemas y actitudes de conformismo en general, en todos los ámbitos de la vida. Este tipo de persona siempre desean 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 de no propiciar un conflicto.

Grossarth-Maticsek y Eysenck¹⁹ señalan seis estilos de reacción al estrés. Dos de ellos están muy relacionados con el cáncer y se muestran a continuación:

Tipo 1. **Predisposición al cáncer.** Este sujeto 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 de objeto se mantiene como fuente de estrés.

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

También es posible que las situaciones adversas en la vida puedan precipitar directamente los efectos de la enfermedad, cualquiera que sea la personalidad del individuo, pero debe concederse que su manifestación es más probable en aquellos que tengan peores salidas emocionales.

Haney menciona que las predisposiciones de la personalidad pueden no estar directamente ligadas al cáncer, pero ayudarán a determinar “los insultos somáticos y psíquicos a los que los individuos estarán expuestos, y el significado que tales exposiciones tendrán para el individuo.”¹ Probablemente hay un proceso psicocarcinogénico en operación, que actúa de tal modo que el estrés y las predisposiciones corporales interactúan co-variando en la dirección final de un carcinoma.

3.6.1 Predisposiciones de la personalidad y cáncer

Ya en 1952 Bacon y col.² Proporcionaron una de las primeras sugerencias de una personalidad. Ellos investigaron las historias psicoanalíticas de 40 mujeres con cáncer de mama, concluyeron que dichos pacientes tienen seis características de la conducta importantes y a continuación se presentan:

- 1) Una estructura de carácter masoquista.
- 2) Sexualidad inhibida.

- 3) Maternidad inhibida
- 4) Incapacidad de desahogarse, cubierta con una imagen de afabilidad.
- 5) Un conflicto hostil irresuelto, con la madre, manejado con rechazo y aparente sacrificio.
- 6) Retraso en conseguir tratamiento.¹

No obstante años más tarde Green y Shellenberger⁸ realizaron un resumen sobre las características de personalidad en pacientes con cáncer y es notable que no existen grandes diferencias:

✓ *Estilo interpersonal*

Esfuerzo para parecer bueno y ser bueno

Aceptar la autoridad

Docilidad y lealtad

✓ *Temperamento*

Depresión

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

Bacon y sus colegas estaban inclinados a creer que puede existir una conexión entre la personalidad y el cáncer, y que “es posible que las fuerzas emocionales suministren a veces un catalizador para la reacción cáncer” Le

shan (1959) fue uno de los primeros en sugerir que el cáncer puede resultar por la pérdida de un ser querido o alguna otra cosa importante, especialmente en las personas que son propensas a sentimientos de desesperanza, depresión, baja autoestima e introspección. Muchos de los primeros investigadores en este campo han observado que el cáncer parece estar asociado con lo que Kissen (1963) y otros (Dartore y col, 1980) han designado como “inhibición emocional general, negación y represión.”¹



CONCLUSIONES

Ningún ser humano está libre de vivir situaciones de estrés, sin embargo si el individuo puede aprender a afrontar de modo eficaz situaciones y acontecimientos de estrés, será capaz de encontrar soluciones adecuadas concretas para la mayor parte de los problemas sin poner en riesgo su supervivencia.

Estas consideraciones tienen repercusión en el diagnóstico y la prevención. Es posible que puedan utilizarse valoraciones de la historia emocional como método de exploración selectiva que sirva para identificar a las personas en quienes sea muy probable la aparición de procesos malignos. Asimismo, y dado que la emotividad se encuentra relacionada en alguna forma con la patogenia del cáncer, el asesoramiento y psicoterapia pueden ser muy útiles en la prevención de estados emocionales de gran intensidad.

El objetivo de la Medicina así como de la Odontología debe ser entender al paciente no como un objeto o como un cliente, sino como una persona que tiene sentimientos, para determinar las circunstancias que precipitaron su enfermedad y los conflictos, hostilidades y aflicciones subyacentes; en suma, el desequilibrio de su estado emocional, ya que en la actualidad prestamos demasiada atención a modelos de enfermedad específicos, y no la suficiente atención al ser humano y a la forma en que ha surgido la enfermedad concreta que sufre.

La Psiconeuroinmunología está disolviendo los dualismos mente-cuerpo, cuerpo-ambiente e individuo-población y no solo pretende ayudar a entender la patofisiología y la psicofisiología de la enfermedad en el sentido de más de un sistema de orientación, sino que evalúa también la

relación medico paciente y el propio rol del paciente en la superación de la enfermedad y mantenimiento de la salud.

Finalmente el conocimiento del sistema inmune y su interacción con el sistema nervioso para combatir el cáncer ofrece posibilidades reales enormes. En las neoplasias al igual que en las enfermedades autoinmunes se han alcanzado importante logros en modelos animales que necesitan ahora dar el difícil salto a la practica clínica.

GLOSARIO

Apoptosis: muerte celular programada.

Alelo: Dos o mas formas alternativas de un gen en un locus particular que confieren características alternativas. La presencia de múltiples alelos origina el polimorfismo.

CD: Conjunto de diferenciación. Colección de anticuerpos monoclonales que reconoce un antígeno que se encuentra en uno o varios tipos celulares diferenciados particulares. Cada uno de los antígenos que este conjunto de anticuerpos reconoce se denomina marcador CD y se le asigna un número de identificación único.

CD3: Complejo polipeptídico que se relaciona con el receptor de células T y funciona en la transducción de la señal.

CD4: Glucoproteína que sirve como correceptor en las células T restringidas a MHC clase II.

CD8: Proteína dimérica que sirve como receptor en las células T restringidas a MHC clase I.

Células dendríticas: células accesorias procedentes de la médula ósea, especializadas para la presentación de antígenos a las células T cooperadoras.

CPH: Complejo principal de histocompatibilidad.

Complemento: Grupo de proteínas séricas que participa en una cascada enzimática que al final genera el complejo de ataque de membrana citolítico.

Delección clonal: La muerte inducida de miembros de una clona de linfocitos con receptores apropiados.

Endógeno: que se origina dentro de un organismo o célula.

Especificidad antigénica: Capacidad del anticuerpo y el receptor de las células T para reconocer e interactuar con un solo determinante antigénico único.

Exógeno: Proveniente del exterior de un organismo o célula.

FDC: célula dendrítica folicular.

Genoma: Material genético total contenido en el conjunto haploide de los cromosomas.

Inmunoglobulina: Un anticuerpo o una cadena polipeptídica pesada o ligera que forma parte de una molécula de anticuerpo.

Interferones: Varias citocinas glucoproteicas producidas y secretadas por ciertas células que inducen un estado antiviral en otras células y también ayudan a regular la respuesta inmunitaria.

Locus: Localización cromosómica específica de un gen.

MALT: tejidos linfoides asociados a mucosas.

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad. Complejo de genes que codifican las moléculas de la superficie celular que son necesarios para la presentación de antígenos a las células T.

Monoclonal: Derivado de una sola molécula.

PDGF – Factor de crecimiento de las plaquetas.

Protooncogén: Gen relacionado con el cáncer que codifica un factor que regula la proliferación, la supervivencia o la muerte celular; aunque es necesario para la función celular normal, si muta o se produce en cantidades inapropiadas, se convierte en un oncogén, que puede inducir la transformación de la célula.

Receptor Fc: Receptor en la superficie celular específico para la porción Fc de ciertas clases de inmunoglobulinas. Se encuentra en linfocitos, mastocitos, macrófagos y otras células accesorias.

TGF α – Factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

TGF β – Factor de crecimiento tumoral.

TNF α : Dos citocinas relacionadas producidas por macrófagos.

TNF β : citocinas producidas por algunas células

VEFG – Factor de crecimiento endotelial vascular.

FUENTES DE CONSULTA

1. Cary L. Cooper, ESTRÉS Y CÁNCER, Edit. Díaz de Santos; 1ª. Edición. España, 1986. pp. 25-37
2. Kart Bammer, Benjamín H. Newberry, El estrés y el cáncer, Edit. Herder; 1ª Edición. España, 1985. pp. 189-203
3. Parakrama Chandrasoma, PATOLOGÍA GENERAL, Edit. El Manual Moderno; 2ª Edición. México, 1998. pp. 269-285
4. Santos R.L, Santos R. M. Psiconeuroinmunología, o la relación entre salud y enfermedad. <File://E:/psiconeuroinmunología.htm>
5. Kingler J.C, M.D., M.Sc., Herrera J.A, Díaz M.L. La psiconeuroinmunología en el proceso salud enfermedad. Colomb. Med. 2005; vol. 36 No. 2. 36: 120-129.
6. J. García, E. Bandrés, V. Catalán, F. García, N. Zabalegui. Biología Molecular del Cáncer. <File://E:conceptosbásicos.htm>
7. Beatriz Gómez González, Alfonso Escobar Izquierdo. La psiconeuroinmunología: bases de la relación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune. Facmed. 2003; Vol.45m, No. 1
www.ejournal.unam.mx/revfacmed/revfacmed_45_v45-1.html
8. J. P. Arbizu. Factores psicológicos que intervienen en el desarrollo del cáncer y la respuesta al tratamiento. Servicio de Oncología, Hospital de Navarra, Pamplona.
9. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman. Inmunología celular y molecular, edit. Saunders, 5ª Edición. España, 2004. pp. 243, 275, 391, 392, 400-403.

10. Robins, Cotran, Patología estructural y funcional, edit. Saunders; 7ª. Edición. España, 2005. pp. 274-319.
11. Regueiro J. López C. González S. Inmunología, Biología y Patología del sistema inmune, edit. Panamericana, 3ª Edición. México 2004. pp. 1-7, 178-182
12. Campuzano M, Frías L, Algunos factores psicológicos y su papel en la enfermedad. Psicología y Salud. 2005; vol. 15 No. 2: 169-185.
13. Kingler J. Psiconeuroinmunología: Estrés y respuesta inmune. inmunología@unicauca.edu.co.
www.inmunoweb.unicauca.edu.co/psiconeuroinmunologia.htm
14. Robbins Stanley, Kumar Vinay, Cotran Ramzi. Patología Humana, edit. Elsevier; 7ª Edición. España, 2004. pp. 165-210.
15. Guyton Arthur. Tratado de fisiología medica, edit. Elsevier, 11ª Edición. España 2006. pp. 730-734, 439-466
16. Pérez Tamayo, López Corella. Principios de patología, edit. Panamericana, 4ª edición. México 2007. pp.125, 136,153,154,249,266,269
17. Metalnikov S, Chorine V. Role des reflejes conditionnels dans l'immunité. An is Pasteur (Paris) 1928; 40 893-900. citado en referencia 7.
18. Kiecolt-Glaser JK, Glaser R. Stress and immune function. En: Ader R, Felten DL, Cohen N editors. Psychoneuroimmunology. New York, Academic Press, 1991: 849-868.
19. Grossarth- Maticek R, Eysenck HJ. Personality, stress and disease: Description and validation of a new inventory. Psychol Reports 1990, 66: 355-377.

20. Kiocolt-Glaser JK, Glaser R. Psyconeuroimmunology and inmunotoxicology: implications for carcinogenesis. *Psychol Med* 1999; 61: 271-272.
21. Secretaría de Salud / Dir. Gral. de Epidemiología / Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas / 2001
22. Rojas W. Inmunología. Corporación para investigaciones biológicas. 13ª edición. Colombia, 2004. pp.411-415
23. Pérez Bravo Avelina. Psiconeuroinmunología. Servicio de psiquiatría. Hospital Xeral de Vigo.
24. Yang EV, Glaser R. Stress-induced immunomodulation and the implications for health. *Int Immunopharmacol*. 2002 Feb; 2 (2-3) pp. 315-324 pp.
25. Goldsby R. Thomas J.K. Osborne B. Kuby J. Inmunología. 5ª edición; edit. Mc Graw Hill. Mexico, 2004. pp. 1,
26. Solomon G. Psiconeuroinmunología: sinopsis de su historia, evidencia y consecuencias. 2do congreso virtual de psiquiatría, interpsiquis 2001. febrero-marzo 2001.