

ACTUALIZACION POR TEMAS

Aspectos biopsicosociales y epistemológicos en la investigación del cáncer*

Enrique Sergio Garza-Treviño**

Summary

There is a great deal of sociodemographic variability in the prevalence rates of the different kinds of cancer. This variability may reflect a similar etiopathogenic dissimilarity. Cancer rates vary according to the age group, social class, gender, ethnic origin or geographic area. Occupational aggregation in prevalence rates are also seen in certain types of cancer. Cancer variables could be classified in four groups: a) social, b) psychological, c) ecological and d) biological. a) Among the social variables, civil state, employment and income show some significance. b) Some authors claim that psychological profiles, such as personality, defense mechanisms and affective expression or status, are among the most significantly involved either at the etiological level or merely associated as promoters or co-factors. c) Ecological factors seem to be the most prominent either as co-factors, promoters of directly inducing cancerogenesis. From these, chemicals and virus are among the most frequently cited. Chemicals have been suggested in cancers of the G.I. tract, lung and breast; and virus in some lymphomas and cervical cancer (Papiloma 16). On the other hand, biological (genetical) factors intrinsic to the genome may be directly implicated in some others, such as colon polyposis, neuroblastoma or Willm's tumor.

These intrinsic chromosome alterations may be related to the recently discovered oncogenes, which are DNA segments that potentially are capable of inducing malignization, some times activated by "infecting" retrovirus. There is no evidence whatsoever that psychosocial agents may *per se* induced malignization indirectly by "depressing" the immunological systems or influencing other systems. Nor are there evidences that they may alter cancer prognosis or the natural course of the neoplasias. At any rate, the so called "psychological therapies", such as hypnosis, relaxation techniques or guided imagery, have in no way proved to change the natural course of any cancer. By the same token, there is no evidence that diet (e.i. Harold Manner's diet based on vitamins, daily coffee enema and counseling) may alter the course of any type of neoplasia. The American Cancer Society has officially given some warning to the public regarding these therapies. The psychiatrist may play a role in the three levels of the struggle against cancer: Primary, secondary and tertiary. The psychiatrist can also provide psychological and pharmacological assistance to oncologists and may be an important member of the treatment team.

Resumen

El cáncer muestra variabilidad epidemiológica en términos geográficos, étnicos y de clase social. Estas variaciones pudieran ser debidas a una combinación de factores genéticos, étnicos y socioeconómicos. No se ha podido demostrar que los factores psicosociales puedan determinar por sí mismos el origen de la neoplasia, ni tampoco afectar el pronóstico una vez que se establece el diagnóstico de acuerdo con los criterios anatomopatológicos. Una de las áreas que más promete y que podría mejorar los aspectos preventivos es la bioquímica de los elementos nutritivos. Desde luego, la abstinencia de alcohol y de tabaco debe incluirse en cualquier programa de prevención a nivel primario.

Las hipótesis que postulan conflictos psicológicos en la etiología del cáncer, y las que incluyen grados de sociabilidad como factores involucrados, deben examinarse en su propio contexto y considerarse en conjunto cuando se evalúan programas integrales de manejo del paciente oncológico. En otras palabras, el psiquiatra debe compenetrarse de la problemática psicosocial del paciente para auxiliar mejor al oncólogo durante las consultas psiquiátricas. El beneficio que pueden obtener los pacientes de la psicofarmacología y de otras terapias biológicas, está fuera de discusión. Los nuevos descubrimientos en el área de la genética y la virología probablemente aumentarán la participación de los psiquiatras en los programas de atención integral al paciente oncológico. *Alea jacta est.*

Introducción

Pocas enfermedades despiertan más ansiedad en el paciente y en el médico que el cáncer. El entorno sociocultural modela nuestras concepciones científicas y condiciona las respuestas emotivas. En la literatura médica se exponen, frecuentemente, teorías especulativas sin bases empíricas; por ejemplo: a) las "reduccionistas" en los dos enfoques epistemológicos opuestos - psicólogos *versus* biólogos; b) las "paralelistas", que interpretan soma y mente como dos variables independientes; y, c) las "multifactoriales", que no explican la causalidad y confunden los sistemas biológicos en sus interacciones con el ecosistema.

La intención de la presente revisión es analizar los factores sociales y psicológicos que pudieran estar implicados en la etiología de las neoplasias, e integrar algunos hechos dispersos relacionados con los sistemas biológicos y psicosociales de manera que puedan

* Ponencia presentada en el IV Simposio Panamericano "Recent Development in Psychosomatics". El Paso, Texas, del 17 al 19 de octubre de 1985.

** Profesor Asistente de Psiquiatría en la Facultad de Medicina de la Universidad de Texas, Houston, Texas. Centro Psiquiátrico del Condado de Harris.

ser utilizados en la terapia integral del paciente oncológico. La psiquiatría y la oncología tienen en común un enfoque multidisciplinario; carecen de datos irrefutables respecto a la etiología de sus respectivas áreas de conocimiento; se encuentran con cierta resistencia a enfocarlos integralmente y prevalece un reduccionismo epistemológico: en oncología está inclinado hacia el somaticismo y el pensamiento biológico, y en psiquiatría, hacia el psicologismo y el pensamiento subjetivista. Es de esperarse que en las disciplinas con poco conocimiento de los procesos etiopatogénicos, predomine el enfoque empirista hacia las conductas terapéuticas.

Opinamos que un enfoque multidisciplinario y científico del cáncer debe analizar sin prejuicio la literatura al respecto y proporcionar un modelo de integración del conocimiento, de manera que pueda ser utilizado en el tratamiento de estos pacientes.

Aspectos epidemiológicos

En el año de 1970, la tercera encuesta nacional de cáncer en los Estados Unidos, informó que había una incidencia de 300 x 100,000 habitantes (1). Esta varió de acuerdo con los grupos de edad: 29.9 x 100,000 entre los 20 y los 24 años; 189.4 entre los 40 y los 44 años; 912.1 entre los 60 y los 64 años, y 2000.5 entre los 80 y los 84 años (cuadro I). La probabilidad de desarrollar cáncer es de 1 en 5 en los hombres y de 1 en 4 en las mujeres en cualquier período de la vida.

CUADRO I

Edad	Incidencia por 100,000	Aumento de riesgo
20 - 24	29.9	
40 - 44	189.4	6.5
60 - 64	912.1	30.5
80 - 84	2000.5	66.9

En conjunto, la incidencia más frecuente para ambos sexos corresponde al cáncer de colon-recto, mamario, de pulmón, de próstata y de útero, en ese orden. En los hombres, los más frecuentes son: de próstata, de colon-recto, de pulmón y de vejiga; y en las mujeres: de colon-recto, mamario, uterino y pulmonar. Es importante señalar cómo cambia la frecuencia con que se presentan algunas formas de cáncer. Por ejemplo, durante los últimos 30 años, se ha observado en los Estados Unidos una notable disminución del cáncer de estómago y un aumento considerable del cáncer de pulmón.

Sociodemográficamente, en los Estados Unidos cambia la incidencia de acuerdo con el grupo, la clase social y la ocupación a la que pertenecen los pacientes que sufren diferentes tipos de cáncer (2). Los informes también revelan diferentes tendencias epidemiológicas del cáncer en los distintos países. Por ejemplo, las tasas de cáncer de estómago son más altas en los Países Escandinavos y Japón; en Sudáfrica hay mayor

incidencia de cáncer de hígado; en Egipto es más alta la tasa de cáncer de vejiga, mientras que en Israel es más baja la tasa de cáncer de útero y en África es más baja la incidencia de cáncer de piel y colon-recto (3).

Otra de las características es que se han encontrado casos de cáncer en todos los grupos humanos y en todos los animales que se han estudiado en un número suficiente y por el tiempo adecuado, incluyendo anfibios y peces (4).

En un informe de la Dirección de Estadísticas Continuas de la SSA (4), se encontraron que en la ciudad de México, el cáncer figura en el quinto lugar de las causas de muerte. De un total de 53,594 defunciones, 5,674 se debieron al cáncer, cifra que está muy cerca de la de las enfermedades del aparato digestivo, las cuales causaron 5,988 defunciones. Por lo tanto, se puede concluir que el 10.58% del total de las defunciones ocurridas en el Distrito Federal se debieron al cáncer (5). Como en este estudio no se verificó el diagnóstico del certificado de defunción con la autopsia, es difícil poder darle un valor cuantitativo absoluto, sin embargo, es útil porque da una idea aproximada de la importancia que tiene este padecimiento en México.

Modelo epistemológico

Para propósitos expositivos, en el cuadro II sintetizamos los factores implicados en la etiología del cáncer, en la que se combinan factores de evidencia inobjetable (radiaciones y sustancias químicas), con elemen-

CUADRO II
Modelo epistemológico de la etiopatogenia de las neoplasias malignas

Variables	
A. Universo social (6-8) (socio-génesis)	a) estado civil b) ocupación c) habitación d) grupo familiar e) clase social f) hábitos: fumar
B. Psicogénesis (25-27)	a) mecanismos de defensa del Yo b) personalidad c) pérdida objetal d) dependencia
C. Universo biológico (28-54) (eco-biogénesis)	a) dieta b) virus oncogénicos c) bacterias, protozoos d) radiaciones ionizantes e) sustancias químicas
D. Onto-biogénesis (4, 56)	a) genoma anormal (DNA-RNA), oncogenes b) sistema endócrino c) sistema inmunológico d) sistema nervioso

tos hipotéticos que pudieran tener una influencia etio-patogénica, sin correlacionarlos con jerarquías causa-les. La idea es exponer un modelo holístico de la inte-gración de las variables, las cuales se comentan a con-tinuación.

Socio-oncogénesis

En tres estudios recientes efectuados en California (Alameda County) (6), en Michigan (Tecumseh) (7) y en Massachusetts (8), se encontró que hay una aso-ciación significativa entre las variables sociales y la mortalidad por cáncer. En el estudio de Berkman y cols. (6) se introdujo un índice de relaciones sociales basado en cuatro parámetros de interacción social: a) el estado civil, b) los contactos con amigos y parientes, c) la pertenencia a alguna iglesia, d) pertenencia a otras organizaciones. La muestra estuvo integrada por 6,928 adultos, y la mortalidad se correlacionó con 4 grupos de enfermedades (el cáncer era uno de ellos). El estudio duró 9 años. Durante ese periodo se encon-traron diferencias significativas entre la mortalidad de las personas con poca o mucha sociabilidad. El riesgo mórbido era inversamente proporcional a su grado de sociabilidad.

House y cols. (7) informaron de resultados similares en un estudio efectuado en una población de 2,754 adultos de la comunidad de Tecumseh, Michigan, en el periodo de 1967 a 1979. El estudio mostró asocia-ciones muy parecidas a las de Alameda County (6) entre los riesgos mórbidos y el grado de participación social. El análisis estadístico estuvo basado en técni-cas de análisis variado y multivariado. En los dos estu-dios se encontró que no había correlación de las men-cionadas asociaciones en la población femenina. Esto es muy interesante porque en otros estudios, que mencionaré a continuación, se repite esta discrepancia entre los sexos.

Jenkins (8) estudió los certificados de defunción extendidos de 1972 a 1973, en Boston, Massachu-setts, usando el método de Percy (9), de correlación entre el certificado de defunción y el expediente clí-nico, y encontró una confiabilidad del 86%. Jenkins proporcionó 30 variables sociales fuertemente corre-lacionadas con la mortalidad por cáncer, con significa-ción de $P = 0.01$, usando el índice de correlación τ (Kendal)*. En el cuadro II se exponen algunas de las variables sociodemográficas correlacionadas positiva-mente si la $\tau > 0.30$ ($P = 0.01$).

El informe de Jenkins mostró las siguientes asocia-ciones:

1. (Con significación de $P = > 0.05$). De 130 varia-bles sociodemográficas, 52 se correlacionaban en los hombres con la mortalidad por cáncer, y sola-mente dos en las mujeres; cuando se usó la signifi-cación más restringida de .01, sólo 30 variables se

correlacionaron en los hombres con el cáncer y nin-guna en las mujeres. Este dato es similar al propor-cionado por House y cols. (7).

2. La mortalidad por cáncer en los hombres fue de un 32 a un 37% más alta en las áreas económica-mente deprivadas, donde también son mayores las tasas de mortalidad debido a otras enfermedades.
3. Las tasas de mortalidad fueron más altas en donde era mayor la proporción de desempleados, subem-pleados y personas con un ingreso muy bajo.
4. Las tasas de mortalidad por cáncer fueron más altas entre las personas que habitaban en edificios de más de 20 departamentos y más de siete pisos, donde vivían más de 1.5 personas por cuarto y ren-taban la habitación.
5. Las áreas en las que la mortalidad de las mujeres por el cáncer es mayor que el promedio (del 17 al 20% o más) fueron aquéllas de un nivel socioeco-nómico alto, lo que sugiere que las posibles causas implicadas no fueron el ecosistema industrial toxi-cológico.
6. Las variables sociodemográficas se correlacionaron significativamente con dos tipos de cáncer: a) el del estómago, con 59 variables correlacionables, y b) el del intestino (excluyendo el rectal), con 37 corre-laciones significativas. El cáncer de testículo y el de próstata no tuvieron ninguna correlación. En un lugar intermedio, con 17 variables correlativas, se detectaron el cáncer de traquea, el de bronquios y el de pulmón.
7. Se encontró que son áreas de alto riesgo: las vecin-dades en que viven pocas parejas casadas, hay una gran proporción de hombres y mujeres divorcia-dos, viudas, familias en las que la mujer es el jefe y mujeres solteras, y en las que todos ellos viven en la pobreza.

En resumen, el informe de Jenkins (8) nos señala los posibles factores sociales relacionados con el cán-cer. Algunos puntos interesantes son los siguientes: a) en el cáncer de estómago y de colon, influyen mucho las variables sociales; b) en el cáncer de trá-quea, bronquios y pulmón, influyen moderadamente las variables sociales; c) en el cáncer de próstata y de testículo no parecen influir las variables sociales; d) en los hombres las variables sociales se correlacionan más con el cáncer que en las mujeres; e) en los hom-bres la mortalidad por cáncer se manifiesta en forma inversamente proporcional a su clase social. Curiosa-mente, en las mujeres se relaciona proporcionalmente con su situación económica. No se conoce la razón de esta discrepancia entre los dos sexos.

Psico-oncogénesis

La hipótesis que propone que las neoplasias tienen un origen psicológico, o que al menos, éste contribuye importantemente a su desarrollo, se basa en observa-ciones clínicas de grupos de pacientes con rasgos característicos de personalidad y de capacidad para expresar sus emociones o para usar ciertos mecanis-mos de defensa, y de otros con serios síntomas de ansiedad o de depresión.

* Que es una medida con límites de +1.00 a -1.00, con valores más pequeños de probabilidad que los coeficientes de Spearman o Pear-son (por ejemplo, una τ de +0.22 es el equivalente de la ρ de Spearman de +0.32).

Aunque algunos estudios están hechos con una metodología aceptable, la gran mayoría carece de los requisitos apropiados. Algunos informes sugieren que determinadas características psicológicas del canceroso contribuyen, supuestamente, al desarrollo de la neoplasia. Otros informes niegan tales implicaciones. Este trabajo no pretende hacer un análisis exhaustivo de todas esas teorías, pues la literatura al respecto es sumamente vasta. Solamente se tratará de describir las más demostrativas, y hacer observaciones críticas respecto a su posible valor científico.

El Dr. Cassem (10), quien es Jefe del Servicio de Consultas del Hospital General de Massachusetts, comenta los trabajos de Simonton y Simonton (11), quienes después de desarrollar y aplicar las técnicas de relajación de Jacobson (12) informaron que hay regresiones "psico-terapéuticas" de neoplasias malignas. Simonton y Simonton (11) no aportan ninguna prueba de que su terapia, basada en "imágenes guiadas" y "actitud positiva", conduzca a otra cosa que a hacer que el paciente se sienta responsable de su deterioro físico. El mismo Cassem (10) comenta que estas terapias han sido refutadas por la Sociedad Americana del Cáncer (13).

Hipótesis que postulan tipos de personalidad en la que predominan los rasgos de dependencia, depresión o ansiedad.- Las hipótesis de Green, LeShan y Jacobs proponen que la personalidad premórbida del canceroso se basa en su dependencia exagerada de otras personas. Cuando una relación termina con la separación o con la muerte, las defensas de estos individuos son incapaces de superar el trauma, lo que desencadena los factores que desarrollan la lesión cancerosa. Green (14-16) basó sus observaciones en los niños y adolescentes que sufrían de leucemias y linfomas. LeShan (17-18) concluyó en forma similar, basándose en una amplia casuística obtenida en toda su vida de médico. Aunque LeShan destaca los rasgos de desesperanza, depresión y ansiedad, estos síntomas se presentan en todas aquellas personas que pierden una relación objetal. Vaillant (19) opina que esos rasgos se encuentran en las personas más propensas a sufrir diversas enfermedades, no específicamente de cáncer.

Greenberg y Dattore (20), en un estudio de 58 pacientes con cáncer y 104 testigos sanos o aquejados de otros padecimientos, opinaron en contra de la "especificidad psicológica" de los pacientes cancerosos, usando el *Minnesota Multifasic Personality Inventory* (MMPI). Encontraron falta de correlación significativa en las medidas de dependencia de la prueba, en ambos grupos de pacientes, quienes contestaron la prueba antes de que se presentara la enfermedad. Sin embargo, aceptan que hay correlación entre la dependencia y la enfermedad en general, pero no específicamente entre la dependencia y el cáncer.

En un estudio de 25 niños con leucemias y linfomas, Jacobs y Charles (21) concluyeron que los cambios importantes en la vida de los niños se correlacionan con la aparición de la neoplasia, y que los que más contribuyen son: a) la separación de los padres, b) el cambio de lugar de residencia, c) el cambio de escuela, d) la disminución del ingreso de los padres y e) las

enfermedades o los accidentes ocurridos a algún familiar. Lo más significativo cuantitativamente fue que el 72% de los pacientes afectados se había cambiado de residencia durante ese año, contra el 24% del grupo testigo, además el 60% de las familias del grupo con neoplasia informó tener parientes cercanos con tumores malignos, mientras que en el grupo testigo, el porcentaje fue de 32%. Estos investigadores admitieron que posiblemente esto se debiera a que los elementos endocrinológicos o inmunológicos hicieran al niño más vulnerable a la acción de otros agentes nocivos.

Schmale e Iker (22) predijeron la presencia histológica de cáncer cervicouterino en 36 de las 51 mujeres que presentaron un Papanicolau tipo III, quienes tenían como antecedentes comunes el haber vivido una situación extremadamente angustiosa como reacción a un acontecimiento traumático, o bien, haber desarrollado un talante depresivo. Estos rasgos fueron detectados por la prueba MMPI. Además, encontraron que sus rasgos femeninos eran débiles, al igual que su Yo. Este estudio no apoya la hipótesis de una especificidad psicológica, pero sí el posible papel del estrés psicosocial.

Hipótesis que relaciona con el cáncer, la incapacidad de expresarse emocionalmente.- Kissen (23) estudió a 150 testigos. En el estudio sólo se incluyeron casos de carcinoma pulmonar. Kissen encontró que el riesgo era mayor en aquellos pacientes incapaces de expresarse en el plano afectivo, que en los pacientes que tenían una modulación más amplia del afecto. Pettingle y cols. (24) reportaron los mismos resultados en los pacientes con carcinoma mamario.

Hipótesis que implican a los mecanismos de defensa específicos en la etiología de las neoplasias.- Bahnson y Bahnson (25-26) elaboraron una teoría más integral sobre el papel que desempeñan los elementos psicológicos en la etiología de las neoplasias. La originalidad de la aportación de Bahnson y Bahnson consiste en que combinan inteligentemente la experiencia psicológica infantil y los datos de laboratorio obtenidos de los experimentos en animales, con los estudios sobre los mecanismos de defensa implicados antes y después del desarrollo de la neoplasia. En un estudio de 80 pacientes, en el que se usó un cuestionario adecuado para investigar la percepción de los padres, se encontró que percibían a sus hijos como distantes, fríos e indiferentes emocionalmente. Esto no fue significativo en el grupo testigo sano ni en el grupo testigo de pacientes con infarto al miocardio. Estos autores consideran que cuando un adulto pierde a un ser querido, aún antes de que aparezca la neoplasia se desencadenan reacciones emotivas que son la expresión de un duelo ocurrido en la infancia o de una experiencia infantil de privación afectiva. Estos datos se relacionan con la respuesta inmunológica de los animales que han convivido con alguna persona o con otros animales, y la respuesta de los animales que han vivido aislados. Encontraron que era diferente la susceptibilidad de uno y de otro grupo a la implantación de tumores, siendo más resistentes los que vivieron en un grupo que los que vivieron aislados. Volviendo a la experiencia en los seres humanos, agregan que el uso de mecanismos defensivos del adulto se inicia his-

tóricamente durante el desarrollo psicológico del niño (ontogenia). Otra característica atribuida por los mismos autores a los pacientes cancerosos es que el proceso de duelo no se desarrolla en ellos normalmente, pues tienden a reprimir el afecto depresivo por medio de la negación y la represión de los equivalentes fenomenológicos depresivos, los cuales tienden a expresarse por medio de equivalentes fisiológicos no representados en la conciencia, que involucrarán al hipotálamo y al sistema límbico (hipocampo) como estaciones integradoras para la equivalencia afectiva (25-26).

Agregan que la tendencia a rechazar y a negar la realidad emotiva es la principal característica de la personalidad premórbida del canceroso. El individuo, como ente psicobiológico, dispone de dos tipos de canales para descargar la tensión, las necesidades, los instintos y los impulsos que se generan continuamente. Uno de estos se usa para actuar en el medio ambiente, ya sea en forma abstracta (fantasía) o concreta (conducta). El otro canal se usa para disociar los impulsos o los instintos del pensamiento, empujándolos hacia el medio biológico, donde actúan como desencadenantes de regresión biológica. Al enfrentarse al estrés psicosocial, el individuo usa uno de los dos canales de acuerdo con el estilo de sus mecanismos de defensa. El primer canal provoca la regresión psicológica, lo que lo coloca en el área de la enfermedad psicológica. Los individuos con un patrón de defensa del Yo, con predominio de proyección y desplazamiento, son los más susceptibles de descargar su energía en las relaciones interpersonales y de reaccionar por medio de síntomas psicológicos regresivos, encajando fenomenológicamente en cuadros clínicos neuróticos (desplazamiento) o psicóticos (proyección). Los individuos con un patrón o estilo defensivo, en el que predominan la negación y la represión, son los que tienden a dirigir el segundo canal de descarga hacia su propio medio biológico, lo que los predispone a las regresiones de tipo somático (úlcera, infarto, etc.), y entre las más severas están las neoplasias malignas (25-26).

En las figuras 1 y 2 se esquematiza la hipótesis de Bahnson: la línea basal del triángulo representa el continuo psico-somático, y los dos puntos extremos, las regresiones hacia ambos lados del continuo (cáncer - psicosis). El modelo pretende ser monista como contrapartida al dualismo cartesiano, que sutil e inconscientemente impregna la conducta clínica y, ciertamente, también el pensamiento psico-somático contemporáneo. La figura 2 simboliza los niveles que puedan observarse en el ser humano, por medio de las diferentes técnicas.

Comentario a las hipótesis psico-oncogénicas. Estas poseen algunos puntos vulnerables. Cuando se han hecho estudios con testigos, las variables psicológicas no se pueden definir aisladamente. La falta de precisión de estas variables propicia una amalgama de características captadas. En su mayoría los informes son retrospectivos, lo cual impide conocer lo que ocurrió antes del desarrollo de la neoplasia. Aún los estudios de Bahnson y Bahnson (25-26) deben aceptarse con ciertas reservas por la misma dificultad que tienen los psicoanalistas para definir claramente los mecanismos de defensa. Aún después de la definición (su-

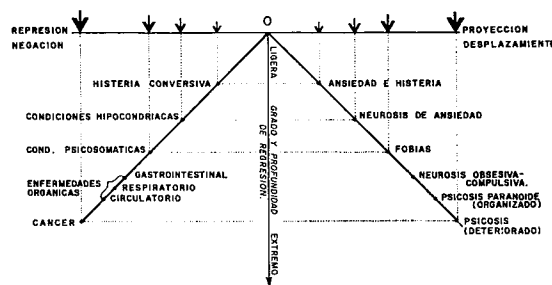


FIGURA 1.- Consideraciones epistemológicas básicas e investigación de cancer

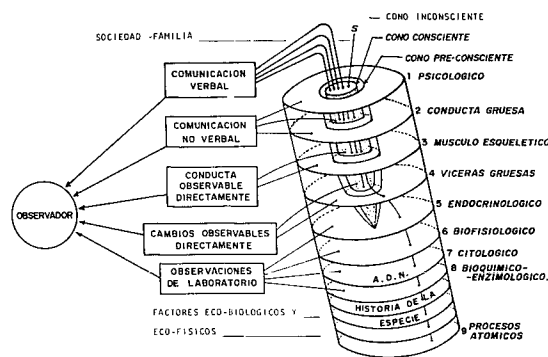


FIGURA 2.- Modelo epistemológico. (Adaptación de: Claus B Bahnson, *International Journal of Psychobiology*, Vol 1, No 1, 1970, páginas 57-70)

puestas sin ambigüedad) faltaría establecer parámetros o criterios cuantitativos estrictos. Es difícil implicar, sin reservas, los mecanismos psicogenéticos cuando faltan por descartar otros factores, como los virales o químicos que interactúan con el genoma, así como la eliminación de los elementos de transmisión genética no mendeliana (o mendeliana con penetración variable).

Un ejemplo del reduccionismo psíquico se encuentra en la siguiente aseveración de un psicoanalista: "La unión entre lo psíquico y lo físico, se verifica en el inconsciente, el cual gobierna la fisiología celular". Más adelante agrega: "En el caso Amerogen, la mayoría de sus compañeros de prisión somatizaron una lesión cancerosa y murieron de cáncer del aparato digestivo para evitar vivenciar la angustia de reunión, que es, como he expresado, el punto justo donde se viven las antiguas y dolorosas frustraciones traumáticas que ocurrieron en los primeros años de vida (27).

El mismo autor (27) menciona que esa explicación es más plausible que la del que sugirió que en ese grupo de prisioneros, la ingestión de colesterol irradiado había sido la causa del cáncer del aparato digestivo. Afirmar que el inconsciente gobierna la fisiología celular y que la angustia de reunión causa el cáncer, es tan científico como afirmar que Mozart compuso excelentes cuartetos a los 14 años porque las notas de la partitura estaban grabadas en la mitad del cerebro

heredado de su padre, Leopoldo, y fueron transmitidas a través del ADN paterno.

Resumiendo: *Los factores psicosociales pudieran estar interactuando con los biológicos en alguna forma, pero de ningún modo (ni aún en los animales) actúan como determinantes de la neoplasia.* Al analizar la ecobiogénesis y la ontobiogénesis se discutirán las evidencias encontradas recientemente en neuroinmunoendocrinología.

La ecobiooncogénesis

Entendemos la ecobiooncogénesis como los factores del ecosistema físico, químico o biológico que interactúan con el biosistema humano en el proceso de la cancerogénesis. Entre estos factores se encuentran sustancias químicas, radiaciones ionizantes y agentes biológicos de diversa complejidad; entre estos últimos se encuentran ciertos parásitos, hongos y, princi-

CUADRO III (28-54)
Algunos agentes ecobiológicos que se han informado tienen efecto carcinogénico en los animales y en los seres humanos

<i>Agente</i>	<i>Mecanismo de acción propuesto</i>	<i>Tipo de tumor y de huésped</i>
<i>Dieta:</i> Baja en ingreso calórico (28) Deficiencia de iodo (29) Deficiencia vitamino-proteinica (4, 28) Deficiencia en riboflavina (4)	desconocido desconocido desconocido coadyuvante con la acción de colorantes de anilina	Cáncer mamario en ratones Cáncer de tiroides en los seres humanos Cáncer nasofaríngeo en los seres humanos con S. de Plumer Vinson Hepatomas en ratas
<i>Químico:</i> Más de 422 sustancias químicas: dibenzantraceno metilcolantreno, aminoazotolueno, nitrosaminas, etilcarbamato, asbestos, arsénico, etc. (31-38)	interacción con el ADN	Todo tipo de animales y seres humanos
<i>Alcohol:</i>	desconocido	Cáncer mamario (48) en los seres humanos
<i>Plantas:</i> <i>Senecio Jacobaea</i> (4) <i>Cycas Cyrcicinalis</i> (4) <i>Pteridium aquilina</i> (4)	desconocido desconocido desconocido	Hepatomas en ratas Hepatomas y cáncer de riñón en ratas Cáncer de vejiga en vacas
<i>Radiaciones excitantes:</i> (Luz ultravioleta de 2900a - 3200a - de long. - de onda) (39)	Catalizan reacciones oxidativas Reprimen material del genoma con acción represora Activan leucemiogénicos virales (infección viral en genoma)	Leucemia y cáncer de tiroides en los seres humanos en ratones
<i>Parásitos:</i> <i>Schistosoma haematobium</i> (40) <i>Cysticercus crassicolis</i> (41)	desconocido desconocido	Cáncer de vejiga en los seres humanos y monos superiores Sarcoma de hígado en las ratas
<i>Bacterias:</i> <i>Agrobacterium tumefaciens</i> (42)	desconocido	Tumores y metástasis en las plantas
<i>Hongos:</i> <i>Aspergillus flavus</i> (43)	Aflotoxina (el hepatocarcinógeno más potente conocido)	Hepatomas en las ratas
<i>Virus:</i> más de 100 clases ADN y RNA (<i>Oncorna virus papoya, herpes hominis I</i>) (44-46) Papiloma (47)	Infección del genoma de huésped	Aves, ratones y ratas Sarcomas, leucemias, etc. En los seres humanos: mononucleosis, linfoma de Burkitt, cáncer nasofaríngeo (4) Cáncer cervicouterino

palmente, virus (44-46). El cuadro III (28-54), sin ser exhaustivo de todos los posibles elementos, proporciona una idea esquemática del ecosistema. Es asombroso que organismos compuestos de 7 a 50 genes, tengan un papel importante en la oncogénesis de los animales, al menos comparados con las células de los mamíferos, que pueden tener más de dos millones de genes (4).

CUADRO IV-A*
Correlación entre el estado económico, la habitación, la composición de la vecindad, el estado civil, la composición de la familia y la mortalidad por cáncer entre residentes masculinos de Massachusetts, 1972-1973

	valor de tau
<i>Estado económico del sujeto:</i>	
% de las familias que vive en la pobreza	0.361
% de niños que vive en la pobreza	0.329
Ingreso promedio	- 0.295
Alto status ocupacional	- 0.258
% desempleados (hombres)	0.273
% subempleados (hombres)	0.308
<i>Tipo de habitación:</i>	
% de casas solas	- 0.390
Apartamentos, más de 7 pisos	0.313
Apartamentos, más de 20 departamentos	0.286
% de departamentos rentados (ocupados)	0.370
% de departamentos sobrepoblados (más de 1.51 personas)	0.293
<i>Composición de la vecindad:</i>	
Número de residentes masculinos por cada 100 residentes femeninos	- 0.442
<i>Tasa de personas dependientes:</i>	
Menores de 18 años	- 0.291
Personas entre 18 y 64 años	- 0.403
% de población inválida o incapaz de trabajar	

* Reproducido con permiso de Jenkins (8)

CUADRO IV-B
Correlación del estado civil, la composición de la familia y la mortalidad por cáncer

	valor de tau
<i>Composición de la familia:</i>	
% de hogares con esposo y esposa	- 0.381
% de niños que vive con ambos padres	- 0.384
% de familias con menores de 18 años	- 0.289
La mujer como cabeza de familia	0.437
La mujer como cabeza de familia con niños	0.426
La mujer como cabeza de familia con niños, y en la pobreza	0.364
<i>Estado civil:</i>	
% de hombres divorciados o separados	0.311
% de mujeres divorciadas o separadas	- 0.417
% de hombres (mayores de 25 años) que nunca se han casado	0.245
% de mujeres (mayores de 25 años)	0.333
% de mujeres viudas	0.411

En relación con los aspectos epistemológicos de la ecobiooncogénesis, presentados en el cuadro IV, pueden hacerse varios comentarios: Algunas variables mencionadas en esta sección bien pudieran pertenecer a la sociooncogénesis. El verdadero problema es delimitar la participación causal de una sola variable que, a su vez, está determinada por variables múltiples de diferentes sistemas.

Por ejemplo, la dieta tiene variables provenientes o interactuantes con los tres sistemas epistemológicos discutidos: a) La sociogénesis, la ecobiogénesis y la psicogénesis. En forma específica: La cantidad (ingreso calórico total), la calidad (proporción de lípidos, proteínas, carbohidratos), el origen (vegetal o animal), la presencia de vitaminas o cofactores, los sazónadores o condimentos y los minerales, etc., de las dietas humanas varían de acuerdo con la geografía (ambiente ecofísico), el ingreso económico y los hábitos culturales. Las dietas reflejan el ecosistema agrario y están sujetas al efecto o influencia de los cancerígenos naturales (plantas, parásitos, etc.) o artificiales (pesticidas, contaminantes químicos, etc). Estudios epidemiológicos recientes sugieren que se pudiera prevenir hasta el 80% del cáncer humano si se pudieran controlar los agentes ecobiooncogénicos (49). En los Estados Unidos de Norteamérica y en Inglaterra (50) el carcinoma pulmonar causa aproximadamente el 30% de las defunciones por cáncer, cifra que pudiera ser reducida prácticamente a cero si se pudiera lograr que el 100% de los fumadores dejaran de serlo. La dieta nos provee de compuestos cancerígenos y anticancerígenos, y la actividad en favor o en contra de la oncogénesis se correlaciona con la generación de radicales de oxígeno (la oxidación y peroxidación de los lípidos) que, a su vez, genera una variedad de compuestos mutagénicos y carcinogénicos; y la acción protectora de los anticancerígenos se relaciona con su mecanismo antioxidante (51), como puede observarse en el cuadro V, en donde se presenta una lista de agentes químicos medibles de ambos grupos, oxidantes y antioxidantes, que han sido probados en roedores. Una teoría plausible sobre el envejecimiento es el daño al ADN que producirían los radicales de oxígeno y la peroxidación de los lípidos, fenómeno que también estaría implicado no sólo en la aparición del cáncer, sino también en la enfermedad cardiovascular (52). Durante su evolución en 60 millones de años, los primates han desarrollado defensas antioxidantes en contra de los radicales oxigenados. Esto pudiera ser un factor muy importante en la evolución de nuestros inmediatos antepasados, los prosimios. La habilidad para sintetizar el ácido ascórbico pudo haberse perdido al mismo tiempo que empezó a consolidarse el papel que desempeña el ácido úrico en el metabolismo en la evolución de los primates (52). Al investigar los compuestos cancerígenos (lo cual se hace principalmente en los roedores), se tiene que tomar en cuenta que los roedores viven de 2 a 3 años y, al final de su vida, cerca del 30% padece cáncer, mientras que en los seres humanos se observa el mismo porcentaje de cáncer aproximadamente a los 85 años (53). Es conveniente mencionar aquí la dificultad que surge al querer extrapolar los

resultados experimentales, de los roedores a la patología humana. Los más importantes serían: a) la potencia de un cancerígeno puede variar más de un millón de veces entre los roedores, mientras que los niveles de cancerígenos a los que están expuestos los seres humanos pueden variar hasta mil millones de veces (54). b) Los experimentos en los ratones no analizan la exposición de los factores antioxidantes incluidos en la dieta, ni tampoco la diferencia tan importante en la longevidad (52). Debe mencionarse que el cerebro humano usa el 20% del oxígeno total, y contiene una cantidad apreciable de lípidos en forma de lipoproteínas. Es posible que la demencia senil pudiera ser una consecuencia de la peroxidación lípida cerebral. La demencia, como el cáncer, se ha considerado como una manifestación "natural" del envejecimiento; en el cáncer, la "degeneración" se manifiesta en el ADN (y su estructura molecular) y en las demencias, en las lipoproteínas cerebrales que tienen funciones muy importantes (51-52). Es de esperarse que, en el futuro, la epidemiología y las nuevas formas para medir el daño al ADN, puedan proporcionar datos que ayuden a corregir las costumbres dietéticas, y a localizar el daño genómico con más precisión y por métodos no invasivos lo que, desde luego, puede esperarse dados los avances de la tecnología médica moderna.

CUADRO V (51)
Cancerígenos - Anticancerígenos

(Oxidantes)		(Antioxidantes)	
<i>Agente</i>	<i>Alimento</i>	<i>Agente</i>	<i>Alimento</i>
Safrol	Zarzaparrilla y pimienta negra	Vitamina "E"	Germen de trigo Leche humana
Solanina	Papas	Beta-caroteno	Zanahorias
Teobromina	Chocolate y té	Selenio	Mariscos y legumbres
Gosipol	Aceite	Glutación	Carnes
Canavanina	Alfalfa	Acido ascórbico	Cítricos
Grasas Polinsaturadas	Mantecas vegetales y animales	Fenoles	Repollo (col)

Onto-biogénesis

Así se definirá el proceso de mediación dinámica de los diferentes sistemas biológicos humanos y su interacción con el propio genoma en la producción de la neoplasia.

El genoma se concibe como el sistema final donde se ejerce un cambio que culminará en las cualidades específicas de la célula cancerosa: a) crecimiento logarítmico ilimitado; b) invasión de tejidos continuos, c) anaplasia.

Los sistemas biológicos involucrados en los que se han observado más bases empíricas, son el nervioso, el endocrinológico y el inmunológico.

Sistema nervioso central

La evidencia clínica que relaciona el sistema nervioso central con el desarrollo de las neoplasias, se basa en datos como los siguientes:

- Everson y Cole (55) informan de la involución espontánea de las neoplasias, y correlacionan la variable psicológica, que consiste en el uso del mecanismo de defensa proyectivo (paranoide), como característica de la personalidad que se encuentra con más frecuencia en los casos de remisión de malignidad.
- Simonton y Simonton (11) informaron de la involución de las neoplasias malignas en los pacientes entrenados en técnicas especiales de relajación.
- Hay informes de oncólogos clínicos en los que se reporta la reactivación de las neoplasias después de que el paciente sufre una situación angustiante o traumática (56-57).

Los experimentos en animales de laboratorio se han basado en datos como los siguientes:

- La incidencia de la inoculación exitosa de tumores de leucemia linfocítica en la rata, varía de acuerdo con la tasa o con la frecuencia con que se apliquen pequeñas descargas eléctricas (58).
- Las lesiones de los núcleos paraventriculares y dorsomediales hipotalámicos conducen a la involución de los tumores tiroideos (59).
- En los animales con tumores transplantados decrece la actividad bioeléctrica de la corteza cerebral, así como la actividad aferente de los nervios involucrados en el área del tumor (60).

Es interesante la coincidencia que hay entre la hipótesis de Bahnson (25-26) y los hallazgos clínicos de Everson y Cole (55) que considera los mecanismos psicológicos proyectivos (paranoia) del individuo, como una manera de protegerse del cáncer. El problema estriba en la repetición de estos hallazgos, puesto que la muestra es insuficiente para derivar conclusiones.

Bahnson también coincide con Rakoff (61) en postular al hipotálamo como el centro de enlace entre el sistema nervioso y los subsistemas endócrino e inmunológico.

Algunos experimentos más complejos, efectuados por Ader y Friedman (62), correlacionaron sus experiencias en el manejo temprano de las ratas, con diferentes tipos de estimulaciones ambientales y su respuesta a la implantación de tumores; observando que la misma variaba de acuerdo con el tiempo (edad) en que las ratas habían sido estimuladas y el tipo de estimulación efectuada. En la misma serie de experimentos también correlacionaron el efecto de la irradiación prenatal materna y el manejo postnatal del animal, encontrando que los efectos de la irradiación podrían

ser aminorados por un determinado manejo manual postnatal (63-64).

Otros estudios experimentales sugieren que en los pacientes cancerosos predominan las respuestas "adrenérgicas" (65-66). El problema, como en otros informes, es que no se establece si es efecto de la neoplasia o la precede.

Por otro lado, Sklar y Anisman (67) mostraron que la capacidad de las ratas para controlar o manejar las circunstancias de su ambiente influye en la mortalidad y en el crecimiento de los tumores.

Aspectos neuroendócrinos

Beatson fue el primero en relacionar las hormonas con el cáncer, en 1896 (68), cuando, mediante la ovariectomía, logró la mejoría de una mujer con cáncer mamario y metástasis. En 1919, Loeb (69) demostró que la ovariectomía evitaba el desarrollo del cáncer de mama en el ratón hembra. En 1932, Lacasagne (70) informó que era posible inducir cáncer mamario en los ratones machos, inyectándoles estrógenos. En 1971 (71) se informó de la aparición de cáncer de vagina en niñas cuyas madres habían tomado grandes dosis de dietilelbestrol durante su embarazo. Esto probó que este estrógeno sintético tenía una lenta acción carcinogénica para el feto humano, pues la enfermedad aparecía después de los 15 años. También se probó que el estrógeno exógeno aumentaba el riesgo de que se desarrollara el carcinoma endometrial (72). Se sabe que un 35% del cáncer mamario es hormonodependiente; otros tumores son hormonosusceptibles (carcinoma de próstata), los hay hormonoindependientes (el cáncer broncogénico epidermoide) y también productores de hormonas en forma ectópica (carcinoma renal secretor de prolactina) (73).

Aún no se conoce el papel que desempeñan las hormonas en la malignización, ni su interacción. Por ejemplo, Holdaway y Friesen (citados por García) (73) mostraron en el 90% de un conjunto de tumores humanos, la presencia de receptores de insulina. Se sabe que los complejos hormona-receptor penetran en el núcleo celular y pasan información al ácido ribonucleico, y que la diseminación metastásica es independiente de la existencia de receptores en las células-blancas (73).

Se sabe que el hipotálamo ejerce su acción reguladora sobre la síntesis y la liberación de la hormona de crecimiento, la ACTH, la hormona tirotrópica y las hormonas gonadotrópicas. También ejerce una acción inhibitoria sobre la liberación de prolactina. Se cree que el factor inhibidor de la prolactina (PIF) es la dopamina, que se sintetiza en el hipotálamo. No esta fuera de lugar la hipótesis que sugiere la existencia de mecanismos neuroendócrinos implicados en la oncogénesis, si suponemos que el sistema nervioso central actúa sobre el hipotálamo, y que este influye en la tasa de secreciones de los factores liberadores de las hormonas de la adenohipófisis (o su acción inhibitoria sobre la secreción de prolactina). También es conocida la interacción entre las hormonas y los mecanismos inmunológicos. Solomon y cols. (74-75) mostraron

que los estímulos que elevan los niveles de esteroides son frecuentemente inmunosupresivos; esto también se relaciona con el tiempo en que se aplica el antígeno. Ader (76) estudió los datos de las influencias hormonales en el mecanismo inmune, encontrando que prácticamente todas las hormonas y los neurotransmisores (putativos) ejercen algún grado de influencia.

Katz y col., en 1969 (77), estudiaron los niveles de esteroides adrenales y androgénicos en mujeres con cáncer de mama, y encontraron que la abundante secreción de corticoesteroides se asociaba con un mal pronóstico, mientras que la secreción escasa se asociaba con un buen pronóstico. Correlacionaron las diferentes defensas psicológicas con la producción de hidrocortisona: los niveles bajos, con mecanismos de defensa tales como la negación, la fé, la esperanza, el control, etc., y los niveles altos, con la desesperanza y la resignación.

La complejidad de las interacciones endocrinológicas se puede ejemplificar por la relación que hay en el cáncer mamario entre la prolactina y los estrógenos. La prolactina y los estrógenos tienen un efecto sinérgico a dosis mínimas, y a dosis altas ejercen efectos antagónicos (73).

Por los datos expuestos, se puede sugerir que el sistema endócrino actúa como puente de enlace entre el sistema nervioso y el genoma; o entre el sistema nervioso, el sistema inmunológico y el genoma, por lo que su papel en la oncogénesis sólo se puede considerar en relación con los otros factores.

Aspectos neuroinmunológicos

Hay evidencia de que los mecanismos neurofisiológicos se relacionan con la respuesta inmune. Adler proporciona una revisión exhaustiva (78) en su reciente volumen de psiconeuroinmunología. Aunque algunos investigadores rusos han observado la interrelación de estos aspectos, desde hace más de 50 años (78), sólo comentaremos una pequeña parte de las observaciones recientes.

En 1953, Frank y Dougherty (79) observaron alteraciones morfológicas en ciertos linfocitos de sujetos humanos sometidos a estrés. Estos eran grandes, con núcleo poco paquicromático y citoplasma muy abundante y hialoplásmico. Todavía se mencionan en la literatura como "linfocitos de estrés". Estos son algunos de los linfocitos anormales que constituyen hasta el 30% de las células blancas en las muestras de pacientes esquizofrénicos (80). En 1977, Bartrop y col. (81) informaron que se deprimía la reactividad de los linfocitos de los sujetos con reacciones de duelo.

Los experimentos en animales, efectuados por Petrovskii (82), revelaron que hay una relación entre los títulos de los anticuerpos y la inducción experimental de estrés. Basedovsky y col. (83) registraron con electrodos implantados en el hipotálamo ventromedial, "disparos" neuronales paralelos a los aumentos máximos en la producción de anticuerpos, subsecuentes a la exposición con diversos antígenos.

Wayner y col. (84) lograron condicionar la respuesta de anticuerpos en las ratas, combinando la estimula-

ción del antígeno con un sabor. La formación de anticuerpos era diferente dependiendo del sabor que se usara, e independientemente de la administración de una droga inmunosupresiva.

Hay numerosas observaciones clínicas en los seres humanos que sugieren que los factores psicológicos influyen en los procesos alérgicos. Holmes y cols. (85) pudieron inducir síntomas de fiebre del heno en un sujeto atópico que no los tenía, con la sola presencia del alérgeno, combinando el polen con una situación difícil de manejar para el paciente. Otros autores (86) pudieron producir ataques de asma condicionados en los pacientes, en forma similar a lo hecho por Holmes. Desde luego que esto no es extrapolable a las neoplasias, puesto que las reacciones alérgicas son muy breves y no comprometen la vida del paciente a largo plazo. Sólo se mencionan para respaldar la aseveración de que las funciones homeostáticas se entrelazan con las demás funciones inmunológicas del organismo. Por otro lado, es un hecho comprobado que el sistema inmune responde a la neoplasia en una u otra forma. Gross (87) pudo comprobar que era posible inmunizar a los ratones con las células de algunos tumores, de tal modo que, posteriormente, estos animales podían rechazar un trasplante de las mismas células neoplásicas, lo cual no ocurría con el grupo de animales testigos que no habían sido inmunizados. Hay otros aspectos de orden clínico que relacionan fuertemente el subsistema inmunológico con el desarrollo de las neoplasias:

- a) la incidencia de neoplasias es superior en los receptores de trasplantes por la inmunosupresión (56);
- b) la incidencia de leucemias y linfomas es más alta en los padecimientos en los que hay inmunodeficiencia (56) (agammaglobulinemias, síndrome de Wiscot-Aldrich, anomalía de Chediak-Higashi, ataxia telangectásica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida) (88);
- c) la incidencia de cáncer se eleva exponencialmente con la edad, como se mencionó anteriormente (2-3). Esto se correlaciona con el "envejecimiento del sistema inmune".

La relación entre inmunidad y neoplasia está llena de datos contradictorios, confusos y complejos (56, 88-90). Es difícil determinar si algunos fenómenos preceden o son consecuencia de la misma neoplasia (56, 89, 90). En este proceso están involucradas las prostaglandinas y el interferón (56, 89-90).

Aspectos genéticos (ADN, ARN):

La célula cancerosa tiene peculiaridades especiales que la sitúan como un organismo *sui generis* y radicalmente diferente de sus congéneres no malignos: a) es inmortal (células HeLa de cáncer cervicouterino); b) resiste más la anoxia, el cianuro y los ciclos anaerobios; c) no sufre inhibición de contacto; d) se trans-

mite de modo vertical, pudiendo originar hasta 12 células hijas (56). La frecuencia con la que se desarrolla el cáncer es sumamente elevada en las translocaciones cromosómicas (56). Tenemos un ejemplo en la anemia de Fanconi y en el síndrome de Blooms (91). En estas enfermedades hay alteraciones cromosómicas que aumentan la incidencia del cáncer.

Es bien conocida la transmisión autosómica dominante de ciertos tipos de cáncer. Por ejemplo: el tumor de Wilms, los neuroblastomas, el síndrome de Gardner y la poliposis múltiple de colon (4). Es impresionante el informe de McFarland y Meade acerca de 20 gemelos idénticos que padecieron el mismo tipo de cáncer a la misma edad y en el mismo órgano (92). La posibilidad de encontrar transmisiones autosómicas dominantes (de tumores causados por virus), en los seres humanos, no está descartada por existir ese mecanismo en los ratones (46).

Recientemente se han descubierto los oncogenes, que es material genético normal que se puede activar por la acción de los retrovirus, de las sustancias químicas o de las radiaciones (93).

Comentario

Implicaciones del modelo biopsicosocial en la práctica clínica.

1. Desde luego, no hay suficientes datos que demuestren la intervención de los aspectos puramente psicológicos (sean estos mecanismos de defensa o de personalidad) en la etiología del cáncer.
2. Lo que se ha dicho aquí demuestra que el cáncer humano es muy heterogéneo en sus aspectos etiológicos y psicosociales.
3. Una vez que se ha establecido la neoplasia ya no influyen en el pronóstico las diversas psicoterapias, la actitud positiva o negativa del paciente, las dietas ni el contexto social. Si al trabajar con pacientes oncológicos, el médico sugiere que un tratamiento que no ha sido probado por los métodos científicos apropiados, tiene resultados positivos, se hace responsable de una falta seria a la ética médica, por lo cual debe ser denunciado por los profesionistas que lleguen a conocer esta transgresión a las normas hipocráticas.
4. La falta de evidencia de que los aspectos psicológicos influyan en la etiología o el pronóstico del paciente con cáncer, no significa, de ninguna manera, que el psiquiatra no tenga un papel importante que desempeñar en el manejo integral del paciente oncológico. La terapia de apoyo individual, familiar y de grupo, así como la psicofarmacología, pueden lograr una gran mejoría en la calidad de vida del paciente canceroso. El psiquiatra también puede ser un factor de apoyo para el manejo y diagnóstico de los efectos psicológicos de la cirugía o de la quimioterapia.

REFERENCIAS

1. CUTLER SJ, YOUNG JL, Jr: Third national cancer survey, incidence data. *Natl Cancer Inst Monogr* 41:1-454, 1975.
2. GOLDBERG IE, LEVIN ML, GERHARDT PR, HANDY VH, CASHMAN RE: The probability of developing cancer. *J Natl Cancer Inst* 17:155-173, 1956.
3. HIGGINSON J: Annual Report. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, 1968.
4. SKIMKIN MB: Research on the causes and nature of cancer. En: Regato J A y Spjut H J, (eds.) *Ackerman and del Regato's Cancer Diagnosis Treatment and Prognosis*. St. Louis, C. V. Mosby Co. pag. 16, 1977.
5. Unidad de Información, Dirección de Estadísticas Continuas: Defunciones ocurridas en el D. F. en 1978. 24, 1982.
6. BERKMAN LF, SYME SL: Social networks, host resistance and mortality: a nine-year follow up study of Alameda County residents. *Am J Epidemiology*, 109:186-204, 1979.
7. HOUSE JS, ROBBINS C, METZNER HL: The association of social relationships and activities with mortality: prospective evidence from the Tecumseh Community Health Study. *Am J Epidemiology* 116:123-140, 1982.
8. JENKINS CD: Social environment and cancer mortality in men. *N Engl J Med*. 308: 395-398, 1983.
9. PERCY C, STANEK E, GLOEKEL L: Accuracy of cancer death certificates and its effect on cancer mortality statistics. *Am J Public Health*, 71:242-250, 1981.
10. HACKETT TP, CASSEM NH: Massachusetts General Hospital: *Handbook of General Hospital Psychiatry*. PSG Publishing Co., Littleton, Mass. Pags. 332-352, 1987.
11. SIMONTON OC, SIMONTON S: Management of the emotional aspects of malignancy. Presentado en el simposio: *New Dimensions of Rehabilitation for the Handicapped*, University of Florida, Gainesville, junio 1974.
12. Jacobson E: *Progressive Relaxation*. Chicago, University of Chicago Press, 1938.
13. American Cancer Society. Unproven methods of cancer management: O'Carl Simonton, MD. CA, 32:58-61, 1982.
14. GREEN WA, MILLER G: Psychological factors and reticuloendothelial disease: An interpretation of disease development in terms of the mother child unit. *Psychosomatic Med* 10:124-144, 1958.
15. GREEN WA: Psychological factors and reticuloendothelial disease. I. Preliminary observations in a group with lymphomas and leukemias. *Psychosom Med* 16:220-230, 1954.
16. GREEN WA, YOUNG LE, SWISHER SN: Psychological factors and reticuloendothelial disease II. *Psychosom Med* 18:284-303, 1955.
17. LeSHAN LL: A psychosomatic hypothesis concerning the etiology of Hodking's disease. *Psychol Rep*, 3:565-575, 1958.
18. LeSHAN LL, REZKOFF M: A psychological factor apparently associated with neoplastic disease. *J Abnorm Soc Psycho* 60:439-440, 1960.
19. VAILLANT GE: Natural history of male psychological health, IV: What kinds of men do not get psychosomatic illness? *Psychosomatic Med* 40:420-431, 1978.
20. GREENBERG RP, DATTORE PJ: The relationship between dependency and the development of cancer. *Psychosom Med* 43:35-43, 1981.
21. JACOBS TJ, CHARLES E: Life events and the occurrence of cancer in children. *Psychosom Med* 42:11-24, 1980.
22. SCHMALE A, IKER H: The psychological setting of uterine cervical cancer. *Ann N Y Acad Sci* 125:807-813, 1966.
23. KISSEN D M: Personality characteristics in males conducive to lung cancer. *Br J Med Psychol* 36:27-36, 1963.
24. PETTINGALE KW, GREER S, TEE DEH: Serum IGA and emotional expression in breast cancer patients. *J Psychosom Res* 21:395-399, 1977.
25. BAHNSON CB BAHNSON MB: Role of ego defenses: Denial and repression in the etiology of malignant neoplasms. *Ann N Y Acad Sci* 125:827-845, 1966.
26. BAHNSON CB, BAHNSON MB: Ego defenses in cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 164:520-525, 1969.
27. GARCÍA RH: El cáncer enfermedad psicogenética. *Psicoanálisis y medicina*, México, D. F. (pág. 56-58), 1978.
28. TANNENBAUM A, SILVERSTONE H: Nutrition in relation to cancer. *Adv Cancer Res* 1: 451-505, 1953.
29. MORRIS HP: The experimental development and metabolism of thyroid gland tumors. *Adv Cancer Res* 9:227-302, 1965.
30. ANDERVONT HB: Influence of environment on mammary cancer in mice. *J Natl Cancer Inst* 4:579-581, 1944.
31. HARWELL JL: Survey of compounds which have been tested for carcinogenic activity, ed 2, Washington, D. C., 1951, Federal Security Agency, United States Public Health Service.
32. KENNAWAY E: The identification of carcinogenic compound in Coal-tar. *Br Med J*. 2: 748-752, 1955.
33. HUEPER WC: *Occupational Tumors and Allied Diseases*, Charles C. Thomas, Publisher. Springfield, Ill, 1942.
34. MILLER RW, MILLER EC: The carcinogenic aminozoo dyes. *Adv Cancer Res* 1:340-396.1953.
35. WEISBURGER EK, WEISBURGER JH: Chemistry, carcinogenicity and metabolism of 2-fluorenone and related compounds. *Adv Cancer Res* 5:333-432, 1958.
36. MAGEE PN, BARNES JM: Carcinogenic nitrosos compounds. *Adv Cancer Res* 10:163-246, 1967.
37. ROE FJC, SALAMAN MH: Further studies on incomplete carcinogenesis. *Br J Cancer* 9:177-203, 1955.
38. LAQUER GL, McDANIEL EG, MATSUMOTO M: Tumor induction in germ-free rats with metylazoxymetanol (MAM) and synthetic MAM acetate. *J Natl Canc Inst* 39:355-372, 1967.
39. BLUM HF: *Carcinogenesis by Ultraviolet Light*, Princeton, N. J., Princeton University Press, 1959.
40. MUSTACHI PO, SHIMKIN MB: Cancer of the bladder and Schistosoma Hematobium. *J Natl Cancer Inst* 20:825-842, 1958.
41. DUNNING WF, CURTIS MR: Multiple peritoneal sarcome in rats from intraperitoneal infection of washed ground taenia larvae. *Cancer Res* 6:668-670, 1946.
42. SMITH EF: Studies on the crown-gall of plants; its relation to human cancer *J Cancer Res* 1:231-310, 1916.
43. WOGON GN editor: *Mycotoxine in Food Stuffs*, Cambridge, Mass., The M.I.T. Press, 1965.
44. ROUS P: Transmission of a malignant new growth by means of a cell-free filtrate. *J.A.M.A.* 56:198, 1911.
45. BRYAN WR: Introduction-Etiology of cancer. En: Holland JF, Frei E: *Cancer Medicine*. Phyladelphia, Lea & Febiger, pag. 1-7, 1973.
46. BALTIMORE D: RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumor viruses. *Nature* 226:1209-1211, 1970.
47. CRUM CP, IKENBERG H, RICHART RM, GISSMAN L: Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. *N Engl J Med* 310: 880-883, 1984.
48. SCHATZIN A, JONES DY, HOOVER RN, TAYLOR PR, BRINTON LA, ZIEGLER RG, HARVEY EB, CARTER CL, LICITRA LM, DUFOUR MC, LARSON DB: Alcohol consumption and breast cancer in the epidemiologic follow-up study of the First National Health and Nutrition Examination Survey. *N E Journal of Med* 316: 1169-1173, 1987.
49. MAUSH TH: Science II (Interview with John Higginson), 205: 1363, 1979.
50. DOLF R, PETO R: *J Natl Cancer Inst* 66: 1192, 1981.
51. HARMAN D: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1981. 78: 7124 En *Free Radicals in Biology*, W. A. Pryor, Ed Academic Press, Nueva York, Vol. 5, pags. 255-275, 1982.
52. CUTLER RG En: Adelman R. and Roth G. (Eds.) *Testing the Theories of Aging*. Boca Raton, Fla. CRC Press, 1983.

53. AMES B N: Dietary carcinogens and anticarcinogens, oxygen radicals and degenerative diseases. *Science* 221: 1256-1263, 1983.
54. AMES B N, GOLD LS, SAWYER CB, HAVENDER W: *Environmental Mutagens and Carcinogens*, T. Sugimura En: S. Kondo, H. Takebe, (Eds.) Univ. of Tokyo, and Liss, Nueva York, pages. 663-670, 1982.
55. EVERSON CT, COLE WH: Spontaneous regression of cancer, Filadelfia, W. B. Saunders, 1966.
56. GARCIA G, LISKER R, RUIS GOMEZ J, GARCIA F: Biología del cancer, *Gac Med Méx* 15: 114-124, 1978.
57. GARCIA G: El Cáncer, el cáncer, Servicio de Psiquiatría del Hospital Español, Cap. 7. El Sistema Nervioso, pags. 91-98, 1981.
58. BALITSKY EP, KAPSHUK AP, TSAPENKO VF: Some electrophysiological peculiarities of the nervous system in malignant growth. *Ann Acad Sci* 125: 924-927, 1969.
59. KAVETSKY RE, TURKEVICH NM, AKIMOVA RM, KHA-YETSKY IK, MATVEICHUK YD: Induced carcinogenesis under various influences on the hypothalamus, *Ann N Y Acad Sci* 164: 517-519, 1969.
60. STEIN M, SCHIAVI RC, CAMERINO M: Influence of brain and behavior on the immune system. *Science* 191: 435, 1976.
61. RAKOFF AE: Hormonal patterns in psychogenic amenorrhea and ovulation, *Adv Neuroendocr* 14: 460-510, 1963.
62. ADER R, FRIEDMAN SV: Differential early experiences and susceptibility to transplanted tumor in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 78: 202-207, 1971.
63. ADER R, HAHN EW: Effects of social environment on mortality to whole-body X irradiation in rat. *Psychol Rep* 13: 211-215, 1963.
64. ADER R, DEITHMAN R: Prenatal maternal X-irradiation: maternal and offspring effects. *J Comp Physiol Psychol* 78: 202-207, 1971.
65. CARDON PV Jr, MUELLER PS: A possible mechanism: Psychogenic fat mobilization: Psychophysiological aspects of cancer, *Ann N Y Acad Sci*, 125: 890-915, 1966.
66. KISSEN DM, RAO LGS: Steroid excretion patterns and personality in lung cancer, *Ann N Y Acad Sci*, 164: 476-482, 1969.
67. SKLAR LS, ANISMAN H: Stress and coping factors influence tumor growth. *Science* 205: 513-515, 1979.
68. BEATSON GT: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma. Suggestion for a new method of treatment with illustrative cases, *Lancet* II: 104-162, 1896.
69. LOEB L: Further investigations on the origin of tumors, *J Med Res* 40: 477-496, 1919.
70. LACASSAGNE A: Apparition de cancers de la mamelle chez la souris male, soumise a des injections de folliculine, *Comp Rend Acad Sci* 195: 630-632, 1932.
71. HERBST AL, ULFELDER H, POSKANZAER DC: Adenocarcinoma of the vagina: association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women, *N Engl J Med* 284:878-881, 1971.
72. SMITH DC, PRENTICE R, THOMSON DJ, HERMAN WL: Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 293:1164-1167, 1975.
73. GARCÍA GG: *El Cáncer, el Cáncer, Sistema Endocrino*, págs. 70-80, Servicio de Psiquiatría del Hospital Español, 1981.
74. SOLOMON GF, LEVINE S, KRAFT JL: Early experience and immunity, *Nature*, 220:821-822, 1968.
75. SOLOMON GF, AMKRAUT AA, KASPER P: Immunity, emotions and stress. *Ann Clin Res* 6:313-322, 1974.
76. ADER R: Psychosomatic and psychoimmunologic research. *Psychosomatic Medicine*. 42:307-321, 1980.
77. KATZ JL, GALLAGHER T, HELLMAN E: SACHAR, E. J.; WEINER, H: Psychoendocrin considerations in cancer of the breast. *Ann N Y Acad Sci* 164:509-516, 1969.
78. ADER R: An historical account of conditioned immunobiologic responses, En: Ader, R. (ed.) *Psychoneuroimmunology*. N. Y. Academic Press, 1982.
79. FRANK JA, DOUGHERTY TF: The assessment of stress in human subjects by means of quantitative and qualitative changes of blood lymphocytes. *J Lab Clin Med* 42:538-549, 1953.
80. HIRATA-HIBI M, HIGASHI S, TACHIBANA T, WATANABE N: Stimulated lymphocytes in schizophrenia. *Ann Gen Psychiat* 39:82-91, 1982.
81. BARTROP RW, LAZARUS L, LUCKHURST E, KILOH LG, PENNY R: Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet*, 1:834-836, 1977.
82. PETROVSKII IN: Problems of nervous control in immunity reactions. II. The influences of experimental neurosis on immunity reactions. *Z Microbiol & Epidemiol Immunobiol* 32:1451, 1961.
83. BASEDOSKY H, SORKIN E, FELIX D, HAAS H: Hypothalamic changes during the immune response. *Eur J Immunol* 7:323-325, 1977.
84. WAYNER EA, FLANNERY GR, SINGER G: Effects of taste aversion conditioning on the primary antibody response to sheep red blood cells and brucella abortus in the albino rat. *Physiol Behav* 21:995-1000, 1978.
85. HOLMES TH, TREUTING T, WOLFF HG: Life situations, emotions and nasal disease: evidence of summative effects exhibited in patients with "hay fever" *Psychosom Med* 13:71-82, 1951.
86. DEKKER E, PELSER HE, GREEN JJ: Conditioning as a cause of asthmatic attacks. *J Psychosomatic Res* 2:84-98, 1957.
87. GROSS L: Intradermal immunization of C 3 H mice against sarcoma that originated in animal of same line. *Cancer Res* 3:326, 1943.
88. GOTTLIEB MS, GROOPMAN JE, WEINSTEIN WM et al: The Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med*, 99:208-220, 1983.
89. PRHEN RT: Prospective on oncogenesis: Does immunity stimulate or inhibit neoplasia? *J Reticuloendoth Soc* 10:1, 1971.
90. PRHEN RT: Tumor progresion and homeostasis, *Adv Cancer Res* 23:232, 1976.
91. GIBERT F: Chromosomes, genes, and cancer: a classification of chromosome abnormalities in cancer. *J Nat Cancer Inst*. 71:1107-1114, 1983.
92. MCFARLAND J, MEADE TS: Cancer in 20 identical twins, *American J Med Sci* 1932. 184:66-88, (citado por Lockhart - Mummery J. P. *El Origen del Cáncer*. Editorial Losada, Buenos Aires, Colección Ciencia y Vida, trad. del inglés por Felipe Jiménez de Azua, 1946).
93. BRIBIESCA LB: Oncogenes, *Revista Médica del IMSS*, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, 22:53-59, 1984.