

Estrés, cáncer y Psiconeuroinmunoendocrinología

Stress, cancro e psiconeuroinmunoendocrinologia

Stress, Cancer and Psychoneuroimmunoendocrinology

Francesco Bottaccioli¹ y Anna Giulia Bottaccioli².

NB: La Secretaría Editorial tradujo el presente artículo al castellano. La versión original en italiano puede consultarse [aquí](#).

Resumen:

Se acepta que es fundamental la integración entre medicina y psicología en general, pero en particular, la misma es crucial para comprender y tratar el cáncer. Hoy se sabe que, además de las alteraciones genómicas que sin duda pueden estar presentes, las alteraciones epigenéticas juegan un papel fundamental.

El propósito de este artículo es discutir recientes evidencias indicativas de que el sufrimiento psicológico derivado de un diagnóstico de cáncer empeora el pronóstico si no se trata adecuadamente. Lamentablemente, la gran mayoría de las personas con cáncer no reciben una ayuda psicológica adecuada y competente sino, como sucede frecuentemente, sólo ansiolíticos y antidepresivos, cuya eficacia, en estos casos, es cuestionable por los riesgos de efectos negativos en el cerebro (déficits cognitivos) y también en el sistema inmunológico.

El estrés crónico y el trauma estampan una firma epigenética en el cerebro y en las células del sistema inmunitario (SI), que inducen neuroinflamación crónica y desregulación inmunitaria. La estimulación sostenida del sistema de estrés induce una "respuesta transcripcional conservada a la adversidad" (*conserved transcriptional response to adversity*, CTRA, acrónimo en inglés) en las células inmunes periféricas. Esto se manifiesta por mayor expresión de genes proinflamatorios (entre ellos, IL-1 β , IL-6 y TNF- α) y disminución de la expresión de genes que modulan la síntesis de anticuerpos y de moléculas antivirales (circuito inmunológico Tipo 1). Así, la inactivación del circuito inmunológico Tipo 1 expone a un riesgo mayor a desarrollar cáncer e infecciones virales. Hay evidencias bien fundamentadas de la relación entre el estrés y el cáncer procedentes de investigaciones en animales. En los mismos se muestra la participación del sistema inmunológico en el control del inicio, crecimiento y metástasis, perturbando la respuesta de los linfocitos citotóxicos y de las células NK (*natural killers*) que integran el circuito Tipo 1.

Hay también creciente evidencias procedentes de estudios en humanos y las mejor establecidas surgen de estudios en la fase post-diagnóstico. Como será discutido, fue demostrado que las mujeres con adecuada integración social tienen una mejor supervivencia después del diagnóstico de cáncer colorrectal. Varios metaanálisis vinculan la depresión, la soledad y el aislamiento social con una reducción de la tasa de supervivencia de pacientes con cáncer.

Palabras Claves: estrés crónico; cáncer; tumores; riesgo tumoral: epigenética.

Resumo:

Admite-se que a integração entre a medicina e a psicologia em geral é fundamental, mas, em particular, é crucial para compreender e tratar o cancro. Hoje se sabe que, além das alterações genômicas que sem dúvida podem estar presentes, as alterações epigenéticas desempenham um papel fundamental.

O objetivo deste artigo é discutir evidências recentes que indicam que o sofrimento psicológico resultante de um diagnóstico de câncer piora o prognóstico se não for tratado adequadamente. Infelizmente, a grande maioria das pessoas com cancro não recebe ajuda psicológica adequada e competente más, como acontece frequentemente, apenas ansiolíticos e antidepressivos, cuja eficácia, nestes casos, é questionável devido aos riscos de efeitos negativos no cérebro (défices cognitivos) e no sistema imunológico.

O estresse crônico e o trauma imprimem uma assinatura epigenética nas células do cérebro e do sistema imunológico (SI), que induzem neuroinflamação crônica e desregulação imunológica. A estimulação sustentada do sistema de estresse induz uma "resposta transcricional conservada à adversidade (CTRA)" nas células imunes periféricas. Isto se manifesta pelo aumento da expressão de genes pró-inflamatórios (incluindo IL-1 β , IL-6 e TNF- α) e diminuição da expressão de genes que modulam a síntese de anticorpos e moléculas antivirais (circuito imunológico tipo 1). Assim, a inativação do circuito imunológico tipo 1 expõe você a um risco maior de desenvolver câncer e infecções virais.

Existem evidências bem fundamentadas da relação entre estresse e câncer provenientes de pesquisas com animais. Estas mostram a participação do sistema imunológico no controle da iniciação, do crescimento e da metástase, perturbando a resposta dos linfócitos citotóxicos e das células NK (*natural killers*), que compõem o sistema imunológico. Circuito tipo 1.

Há também evidências crescentes de estudos em humanos e as mais bem estabelecidas vêm de estudos na fase pós-diagnóstico. Como será discutido, foi demonstrado que mulheres com integração social adequada têm melhor sobrevivência após o diagnóstico de cancro colorrectal. Várias meta-análises associam a depressão, a solidão e o isolamento social a uma taxa de sobrevivência reduzida de pacientes com cancro.

Palabras chave: estresse crônico; câncer; tumores; risco de tumor; epigenética.

Abstract:

The integration between medicine and psychology is generally accepted, but in particular it is crucial to understand and treat cancer. Today it is known that, in addition to the genomic alterations that may undoubtedly be present, epigenetic alterations play a fundamental role.

The purpose of this article is to discuss recent evidence indicating that psychological distress resulting from a cancer diagnosis worsens prognosis if not adequately treated. Unfortunately, most of the people with cancer do not receive adequate and competent psychological help but, as frequently happens, just anxiolytics and antidepressants, whose effectiveness, in these cases, is questionable due to the risks of negative effects on the brain (cognitive deficits) and in the immune system.

Chronic stress and trauma imprint an epigenetic signature on the brain and immune system (IS) cells, which induce chronic neuroinflammation and immune dysregulation. Sustained stimulation of the stress system induces a "*conserved transcriptional response to adversity* (CTRA)" in peripheral immune cells. This is manifested by increased expression of pro-inflammatory genes

(including IL-1 β , IL-6 and TNF- α) and decreased expression of genes that modulate the synthesis of antibodies and antiviral molecules (type 1 immune circuit). Thus, the inactivation of the type 1 immune circuit exposes people to a greater risk of developing cancer and viral infections.

There is well-founded evidence of the relationship between stress and cancer from animal research. These results show the participation of the immune system in the control of initiation, growth and metastasis, disturbing the response of cytotoxic lymphocytes and NK cells, important members of the Type 1 circuit.

There is also growing evidence from human studies being the best established those coming from studies in the post-diagnosis phase. As it will be discussed, it has been shown that women with adequate social integration have better survival after colorectal cancer diagnosis. In addition several meta-analyses link depression, loneliness and social isolation with a reduced survival rate of cancer patients.

Keywords: chronic stress; cancer; tumors; tumor risk; epigenetics.

1- Filósofo de la Ciencia, Psicólogo con orientación Neurocognitiva, Fundador y Presidente Honorario de la Sociedad Italiana de Psiconeuroendocrinología (SIPNEI). Es Académico en post Grado en la Università di Roma, Napoli, L'Aquila, Torino, Italia. Correo de contacto: francesco.bottaccioli@gmail.com, bottac.fra@gmail.com.

2- Médica Especialista en Medicina Interna, Académica en "Psicosomática-PNEI" en la Facultad de Psicología de la Università Vita e Salute, San Raffaele, Milano, y en "PNEI en la Clínica" del Post Grado de la Università di Roma, Napoli, L'Aquila, Torino. Es miembro del Consejo Directivo Nacional de la Sociedad Italiana de Psiconeuroendocrinología (SIPNEI), Italia. Correo de contacto: annagiulia.bottaccioli@gmail.com

Ambos investigan conjuntamente habiendo publicado varios artículos científicos en revistas peer-reviewed; además han publicado varios libros entre los cuales "Psiconeuroendocrinología e scienza della cura integrata. Il Manuale", Edra, Milano, ha sido traducido al inglés y al castellano.

Fecha de Recepción: 2024-04-15 **Aceptado:** 2024-05-13

ARK: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s27968677/lf6txkjmj>



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2024 Pinelatinoamericana

Introducción

La comunidad científica ha estado dividida respecto a la relación mente-cáncer durante décadas. Especialmente en los años '80 se libró una verdadera batalla con la emergencia de estudios epidemiológicos bien diseñados.

Algunas de estas investigaciones han demostrado relaciones muy claras entre la depresión y el cáncer, mientras que otras las han negado rotundamente. El momento cúlmine del conflicto se produjo en 1985, cuando el prestigioso *'The New England Journal of Medicine'* publicó una investigación realizada por Barrie Cassileth y su Grupo del Centro de Tumores de la Universidad de Pensilvania, USA (Cassileth et al., 1985). Los investigadores no encontraron ningún vínculo entre la depresión y los tumores. Como es habitual en dicha revista, los estudios más significativos van acompañados de editoriales escritas por expertos en el tema. En aquel caso la editorial no fue confiada a un extraño, sino a Marcia Angell, de la dirección del propio *New England Journal of Medicine*, quien concluyó: *"Ha llegado el momento de reconocer de una vez por todas, que nuestra creencia de que las enfermedades son una representación directa de la percepción de nuestras emociones, es una creación que pertenece casi exclusivamente al mundo de los sueños"* (Angell, 1985).

Como era de esperar, el editorial de la revista médica más importante de Estados Unidos provocó un gran revuelo en la comunidad científica. En particular los psiconeuroinmunólogos reaccionaron enérgicamente criticando el carácter simplista del análisis de Marcia Angell. Quienes investigan las relaciones entre la mente y el cáncer, de hecho, no creen que el cáncer sea *"una representación directa de las emociones de cada individuo"*.

En efecto, se sabe que las enfermedades casi nunca son el resultado lineal de nada, ¡y mucho menos una enfermedad compleja y multifactorial con un largo período de incubación como el cáncer! Para los autores de esta revisión, ese no es el punto. En efecto, el cerebro tiene vías de conexión bidireccionales con otros sistemas reguladores generales y, también a través de ellos, con el organismo en su conjunto. La actividad mental y las emociones transitan por estos circuitos, convirtiéndose en moduladores, modificadores de estados biológicos, y por tanto pueden funcionar como facilitadores de la acción de carcinógenos ambientales. Por el contrario, pueden obstaculizar la carcinogénesis y su progresión de la enfermedad oncológica. Proponer hipótesis sobre estas posibilidades no significa hacer concesiones al simplismo anticientífico de Hamer y a la llamada "Nueva Medicina Germánica", según la cual *el cáncer está todo en la cabeza y es allí donde hay que ahuyentarlo*¹.

Destacar el papel del estrés crónico y del sufrimiento mental en el proceso de la carcinogénesis y la progresión de las enfermedades oncológicas significa, por el contrario, ampliar los horizontes de la ciencia (Bottaccioli y Bottaccioli, 2017; Bottaccioli y Bottaccioli, 2022).

¹ Glass, Nigel (1997). German 'quack healer' arrested. *The Lancet* 349 (9066): 1679. doi:10.1016/S0140-6736(05)62658-X.

PRIMERA PARTE

Estrés crónico y trastornos mentales en la promoción del cáncer: las evidencias disponibles

Siguiendo las reglas de la ciencia, para responder a la pregunta "*¿puede el estrés ser un factor que promueva el cáncer y empeore su curso?*", debemos describir los mecanismos biológicos que acontecen en la condición de estrés crónico y sufrimiento mental que pueden contribuir al inicio de la transformación maligna de ciertas poblaciones celulares. Además, incluso si los mecanismos fueran plausibles y verificables, se precisa disponer de más evidencias epidemiológicas y clínicas. Mecanismos biológicos

En las dos primeras décadas de este siglo, con el abrumador desarrollo del conocimiento en el campo del PNEI/PINE², se multiplicaron las investigaciones sobre los mecanismos por los cuales el estrés crónico puede influir en la génesis, progresión y terapia de las enfermedades tumorales, procesos que brevemente se discutirán a continuación (Eng et al., 2014; Zhang et al., 2020; Abate et al., 2020; Eckerling, et al., 2021).

Un aumento en la producción de neurotransmisores y hormonas del estrés puede provocar un incremento en la proliferación celular, mediado por mayor liberación de factores de crecimiento inducidos por noradrenalina y adrenalina. El cortisol también tiene un efecto proliferativo, pues estimula la liberación de insulina como de metabolitos relacionados. (IGF-1), y también porque inhibe la expresión de p53 y de BRCA-1,³ genes que regulan la apoptosis celular, que es un sistema de modulación clave para evitar la proliferación celular descontrolada.

A su vez, el aumento del cortisol y, sobre todo, la alteración de su ritmo circadiano puede provocar una desregulación de la respuesta inmunitaria con incremento de la actividad de Th2 y Th17, generando desequilibrios inmunitarios ineficientes para identificar y matar las células cancerosas. En efecto, el desequilibrio de la respuesta inmune hacia Th2-Th17 provoca un proceso inflamatorio ineficaz que favorece al desarrollo de metástasis que, como se sabe, suelen ser la causa de la muerte.

Otro mecanismo es el que vincula el estrés crónico con la reducción acelerada de la longitud de los telómeros (*telos*: lejos, distante; *mero*: parte), que son segmentos de heterocromatina compacta, en el extremos distal de los cromosomas (una especie de "capucha" o "bonete") que les confieren estabilidad a los mismos. Un acortamiento desequilibrado de estas porciones de los cromosomas hace que el genoma sea inestable y expuesto a mutaciones cancerígenas. Al respecto, se cuenta con varias evidencias experimentales y clínicas de que el estrés crónico provoca un acortamiento de los telómeros, ya desde las primeras etapas de la vida (Ridout et al., 2018).

La **figura 1** resume los mecanismos descritos:

² A los fines del presente artículo, los acrónimos PNEI y PINE son sinónimos y solo varían en el orden en que se disponen la primera letra de las cuatro disciplinas ejes, según uso en los diversos países.

³ BRCA1 (breast cancer 1, «cáncer de mama 1») es un gen supresor de tumores en los seres humanos.



Figura N°1. Fuente: Bottaccioli F y Bottaccioli A.G. (2020) Psychoneuroendocrineimmunology and science of integrated care. The Manual, Edra. (edición inglesa sobre la italiana del mismo editor)

Evidencias experimentales y epidemiológicas

Se disponen de resultados significativos procedentes de experimentos con animales, reforzadas por estudios en humanos, aunque todavía no son concluyentes. En roedores se muestra una participación del sistema inmunológico en el control de la iniciación, progreso y metástasis del tumor, involucrando en particular a la inmunidad celular y la inmunidad natural (alude a una variedad de linfocitos denominados *natural killers*, importantes en el circuito antiviral Th1).

En humanos, se destaca un metaanálisis del Grupo de psicobiología de la Universidad de Londres, dirigido por Andrew Steptoe, realizado sobre 165 estudios controlados, que, a pesar de descartar por procedimientos estadísticos usuales los diversos factores de confusión, concluye que el estrés psicosocial se correlaciona positivamente con un aumento de la incidencia de cáncer, peor pronóstico y aumento de la mortalidad (Chida et al., 2008).

Otra investigación internacional posterior realizada en asociación de varios países denominada EPIC (Investigación Prospectiva Europea sobre Cáncer y Nutrición), en la rama alemana, que involucró a 50.000 participantes, después de 8 años de seguimiento, estableció una relación inversa entre el grado de satisfacción con la vida y la incidencia de cáncer de mama. Las mujeres con baja satisfacción con su vida experimentaron un aumento del 45% en la incidencia de cáncer en comparación con aquellas que manifestaron alta satisfacción (Feller et al., 2013).

Una importante y reciente línea de investigación apunta a la relación entre la adversidad en las primeras etapas de la vida y el desarrollo de enfermedades oncológicas. El “Estudio Nacional de Desarrollo Infantil del Reino Unido” (*UK National Child Development Study*) fue de tipo prospectivo en el que participó una cohorte de más de 6.000 personas nacidas en los mismos días 50 años antes. Se pudo establecer que las mujeres que sufrieron una o más experiencias traumáticas en la infancia también tuvieron una doble incidencia de diversos cánceres en comparación con aquellas que no sufrieron adversidades en la niñez (Kelly-Irving M et al., 2013).

¿Cuáles son los posibles mecanismos biológicos que subyacen en el complejo proceso oncológico? Investigadores del campo PNEI/PINE de USA obtuvieron linfocitos y monocitos de mujeres en la etapa inicial del cáncer de mama y determinaron en ellos conocidos parámetros epigenéticos, antes de la quimioterapia y de otras terapias. Las pacientes completaron dos cuestionarios, uno sobre maltrato infantil y otro que medía síntomas depresivos. Los resultados fueron los siguientes: el 35% de las pacientes tuvo antecedentes de maltrato infantil, incluido abuso sexual; hay una estrecha relación entre las agresiones en la niñez y la inflamación crónica, medible a través de la actividad de NF-κB, que se conoce, es el factor de transcripción nuclear que activa cientos de genes, en gran parte relacionados con el sistema inmunológico. La sobreexpresión de NF-κB aumentó por la depresión concomitante que aumentó las “marcas” epigenéticas negativas relacionadas a las adversidades en las primeras etapas de la vida, como ya se sabía por previos estudios (Bower et al., 2020).

En resumen, teniendo en cuenta que se necesitan más evidencias epidemiológicas y experimentales para tener más certidumbre sobre la relación entre el estrés, el malestar psicológico y la aparición del cáncer, los autores de esta revisión piensan que los datos existentes, que se han discutido sucintamente, apoyan la idea que, entre los variados factores que contribuyen a la génesis de la enfermedad oncológica, el sufrimiento psicológico mantenido en el tiempo ocupa un lugar que no puede pasarse por alto si se desea morigerar la curva de crecimiento del cáncer.

SEGUNDA PARTE

El estrés y la evolución del cáncer, el estado de la evidencia

Las evidencias sobre la relación entre el estrés, la depresión, el aislamiento social y la progresión del cáncer son incluso más sólidas que lo discutido en párrafos precedentes.

Así, algunos metaanálisis han establecido que la depresión (Satin et al., 2009) y el aislamiento social (Bower et al., 2018) empeoran la evolución del cáncer tanto en términos de calidad de vida como en la supervivencia.

Investigaciones centradas en la determinación de parámetros epigenéticos han respaldado las evidencias epidemiológicas. Al respecto, el Grupo de Steve Cole, director del Laboratorio de Genómica Social, UCLA, USA, estudió el perfil inmunológico de pacientes con cáncer de mama en relación con su nivel de aislamiento social. En mujeres con un marcado aislamiento social se determinó en los macrófagos una modulación activadora sistemática de genes que promueven la metástasis. Al mismo tiempo, fue evidente el aumento de vasos linfáticos en el tejido tumoral y en su microambiente tisular, condiciones que favorecen la diseminación de metástasis (Bower et al., 2018). Estos resultados se confirmaron posteriormente en pacientes con cáncer de ovario (Lutgendorf et al., 2020).

La confirmación más interesante sobre el papel del sufrimiento psíquico en la progresión del cáncer proviene de estudios que se han fijado como objetivo verificar la eficacia del manejo de la penuria psicológica sobre la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con cáncer.

Un pionero de este enfoque de investigación es David Spiegel, psiquiatra de la Universidad de Stanford, USA, líder internacional en el tratamiento integrado del cáncer, quien, en una revisión sobre el tema publicada en *'Nature Reviews Cancer'*, describe las pautas para la intervención (Spiegel, 2002). Sostiene que, en primer lugar, es importante el grupo que actúa como constructor de solidaridad y lugar seguro para expresar las emociones, reducir la ansiedad y recibir ayuda, tanto de los operadores como de los demás miembros. En segundo lugar, el grupo debe ser homogéneo, es decir, compuesto por personas con la misma enfermedad, en el mismo estadio de evolución. En efecto, algunos estudios que dieron resultados negativos, tuvieron el sesgo de reunir a personas con estadios muy diferentes del desarrollo oncológico. Además, es fundamental combinar la percepción exacta de la enfermedad, a través de información científica correcta y satisfactoria, con el aprendizaje de técnicas de gestión del estrés. Spiegel y sus colaboradores enseñan a sus pacientes técnicas de autohipnosis y relajación que, como es conocido, permiten una reducción del estrés, lo que también permite una mayor disposición a cambiar hábitos que pueden influir en el progreso de la enfermedad, como el sueño, la nutrición y la actividad física (Villalón, 2023a; Villalón, 2023b).

El estudio de Barbara Andersen y colaboradores está en línea con estos criterios (Andersen et al., 2008) una muestra de 227 mujeres operadas de cáncer de mama, antes de iniciar quimioterapia, radio y otras terapias planificadas, fue dividida aleatoriamente en dos grupos: uno para la terapia médica prescrita y otro *idem*, sumándole la participación de un programa de manejo del estrés del cáncer de mama. Se realizó en grupos reducidos (8-12 pacientes por grupo) y fue dirigido por dos psicólogos. El programa incluyó una sesión de hora y media por semana durante los primeros 4 meses y luego una sesión mensual durante los siguientes 8 meses. En total, 26 sesiones para 39 horas de trabajo. En cada sesión se practicaron técnicas de relajación profunda y se discutieron estrategias de resolución de problemas, tanto de carácter psicológico como práctico (dolor, fatiga). Los terapeutas dieron mucho peso al cambio en el estilo de vida de las pacientes, instando a realizar prácticas de actividad física, adecuada alimentación y uso de técnicas antiestrés en la vida cotidiana. La evaluación, luego de 11 años después del inicio de la enfermedad, mostró significativos resultados: las mujeres que habían participado del programa de manejo del estrés tuvieron una menor frecuencia de recidivas y supervivencia más prolongada en comparación con el grupo que solo había recibido el protocolo antineoplásico clásico. Más del 80% de las pacientes del grupo que habían aprendido a gestionar el estrés no habían fallecido por cáncer al final de ese lapso de años, en comparación con el 60% del otro grupo.

Otra investigación aleatoriamente controlada realizada por el grupo de Michael H. Antony de la Universidad de Miami replicó los resultados positivos descritos sobre supervivencia utilizando modalidades de intervención más cortas y específicas (Stagl et al., 2015). Estos psiquiatras emplearon 10 sesiones, una vez a la semana, con un programa de gestión del estrés basado en el enfoque cognitivo-conductual (*cognitive-behavioral stress management*, CBSM) en el grupo de tratamiento (120 mujeres con cáncer de mama no metastásico). El seguimiento al cabo de 11 años mostró que el grupo que recibió el apoyo psico terapéutico tenía menos síntomas depresivos, mayor bienestar físico y también redujo la mortalidad por recidiva del cáncer. Comentan los autores de este estudio: “*Es llamativo que se obtuvieron los mismos resultados que los del estudio de Andersen, pero en un tiempo más corto*”. Previamente, el papel de la depresión en la supervivencia en el proceso canceroso ya había sido identificado por el grupo de Spiegel, quienes

comunicaron que los pacientes con cáncer de mama metastásico que lograron mantener a raya la depresión tuvieron un tiempo de sobrevida promedio de 53,6 meses, en comparación con el promedio de 25,1 meses en aquellos que, en realidad, habían aumentado sus síntomas depresivos. Esto es una ganancia en la esperanza y calidad de vida, en un cáncer que se había tornado muy agresivo, de aproximadamente 2,5 años (Giese-Davis et al., 2011).

Finalmente, un metanálisis más numeroso, en el que se enrolaron aproximadamente 280.000 pacientes con cáncer de mama, permitió documentar que la depresión y la ansiedad aumentan la mortalidad tanto por el cáncer *per se*, como por todas las causas evaluadas (Wang et al., 2020).

En definitiva, los datos parecen claros: el sufrimiento psicológico derivado de un diagnóstico de cáncer empeora el pronóstico si no se trata adecuadamente. Lamentablemente, la gran mayoría de las personas con cáncer no reciben una ayuda psicológica adecuada y competente sino, como mucho, ansiolíticos y antidepresivos, cuya eficacia, en ciertos casos, es cuestionable ante los efectos negativos en el cerebro (pueden ocasionar déficits cognitivos) y en el sistema inmunológico (Brandt y Leong, 2017), con un riesgo incluso mayor de desarrollar otro tumor (Peng et al., 2020).

Por último, investigaciones recientes alertan sobre el papel de la serotonina en la promoción del cáncer, tanto porque desorganiza la respuesta anticancerígena centrada en los macrófagos (del tipo M1) y los linfocitos del primer circuito descritos previamente, como también por un posible efecto directo sobre la célula tumoral, bloqueando parcialmente su apoptosis y por tanto promoviendo su proliferación (Karmakar y Lal, 2021). Vale la pena recordar que los fármacos antidepresivos más utilizados son precisamente los potenciadores de la disponibilidad de serotonina, que por lo tanto, en caso de ciertos cánceres, y según esta evidencia, deben adecuarse en favor de la psicoterapia, la meditación en diversas formas, incluido el Qi Gong y Tai Chi, sin olvidar ese poderoso antidepresivo natural que es la actividad física.

Bibliografía

- Abate, M., Citro, M., Caputo, M., Pisanti, S. y Martinelli, R. (2020). Psychological Stress and Cancer: New Evidence of An Increasingly Strong Link. *Translational medicine @ UniSa*, 23, 53–57. <https://doi.org/10.37825/2239-9747.1010>
- Andersen, B. L., Yang, H. C., Farrar, W. B., Golden-Kreutz, D. M., Emery, C. F., Thornton, L. M., Young, D. C. y Carson, W. E., 3rd (2008). Psychologic intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial. *Cancer*, 113(12), 3450–3458. <https://doi.org/10.1002/cncr.23969>
- Angell M. (1985). Disease as a reflection of the psyche. *The New England journal of medicine*, 312(24), 1570–1572. <https://doi.org/10.1056/NEJM198506133122411>
- Bottaccioli F. y Bottaccioli A. G. (2017) *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata. Il Manuale*, Edra, Milano.
- Bottaccioli F. y Bottaccioli A. G. (2022) *Fondamenti di Psiconeuroendocrinoimmunologia. III edizione*, RED, Milano.
- Bower, J. E., Kuhlman, K. R., Ganz, P. A., Irwin, M. R., Crespi, C. M. y Cole, S. W. (2020). Childhood maltreatment and monocyte gene expression among women with breast cancer.

- Brain, behavior, and immunity*, 88, 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.001>
- Bower, J. E., Shiao, S. L., Sullivan, P., Lamkin, D. M., Atienza, R., Mercado, F., Arevalo, J., Asher, A., Ganz, P. A. y Cole, S. W. (2018). Prometastatic Molecular Profiles in Breast Tumors From Socially Isolated Women. *JNCI cancer spectrum*, 2(3), pky029. <https://doi.org/10.1093/jncics/pky029>.
- Brandt, J. y Leong, C. (2017). Benzodiazepines and Z-Drugs: An Updated Review of Major Adverse Outcomes Reported on in Epidemiologic Research. *Drugs in R&D*, 17(4), 493–507. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0207-7>.
- Cassileth, B. R., Lusk, E. J., Miller, D. S., Brown, L. L. y Miller, C. (1985). Psychosocial correlates of survival in advanced malignant disease?. *The New England journal of medicine*, 312(24), 1551–1555. <https://doi.org/10.1056/NEJM198506133122406>.
- Chida, Y., Hamer, M., Wardle, J. y Steptoe, A. (2008). Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival?. *Nature clinical practice. Oncology*, 5(8), 466–475. <https://doi.org/10.1038/ncponc1134>.
- Eckerling, A., Ricon-Becker, I., Sorski, L., Sandbank, E. y Ben-Eliyahu, S. (2021). Stress and cancer: mechanisms, significance and future directions. *Nature reviews. Cancer*, 21(12), 767–785. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00395-5>.
- Eng, J. W., Kokolus, K. M., Reed, C. B., Hylander, B. L., Ma, W. W. y Repasky, E. A. (2014). A nervous tumor microenvironment: the impact of adrenergic stress on cancer cells, immunosuppression, and immunotherapeutic response. *Cancer immunology, immunotherapy: CII*, 63(11), 1115–1128. <https://doi.org/10.1007/s00262-014-1617-9>.
- Feller, S., Teucher, B., Kaaks, R., Boeing, H. y VgI, M. (2013). Life satisfaction and risk of chronic diseases in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC)-Germany study. *PLoS one*, 8(8), e73462. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073462>.
- Giese-Davis, J., Collie, K., Rancourt, K. M., Neri, E., Kraemer, H. C. y Spiegel, D. (2011). Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 29(4), 413–420. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.4455>.
- Karmakar, S. y Lal, G. (2021). Role of serotonin receptor signaling in cancer cells and anti-tumor immunity. *Theranostics*, 11(11), 5296–5312. <https://doi.org/10.7150/thno.55986>.
- Kelly-Irving, M., Lepage, B., Dedieu, D., Lacey, R., Cable, N., Bartley, M., Blane, D., Grosclaude, P., Lang, T. y Delpierre, C. (2013). Childhood adversity as a risk for cancer: findings from the 1958 British birth cohort study. *BMC public health*, 13, 767. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-767>.
- Lutgendorf, S. K., Penedo, F., Goodheart, M. J., Dahmouch, L., Arevalo, J. M. G., Thaker, P. H., Slavich, G. M., Sood, A. K. y Cole, S. W. (2020). Epithelial-mesenchymal transition polarization in ovarian carcinomas from patients with high social isolation. *Cancer*, 126(19), 4407–4413. <https://doi.org/10.1002/cncr.33060>.
- Peng, T. R., Yang, L. J., Wu, T. W. y Chao, Y. C. (2020). Hypnotics and Risk of Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(10), 513. <https://doi.org/10.3390/medicina56100513>.
- Ridout, K. K., Levandowski, M., Ridout, S. J., Gantz, L., Goonan, K., Palermo, D., Price, L. H. y Tyrka, A. R. (2018). Early life adversity and telomere length: a meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 23(4), 858–871. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.26>.
- Satin, J. R., Linden, W. y Phillips, M. J. (2009). Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer*, 115(22), 5349–5361. <https://doi.org/10.1002/cncr.24561>.
- Spiegel D. (2002). Effects of psychotherapy on cancer survival. *Nature reviews. Cancer*, 2(5), 383–389. <https://doi.org/10.1038/nrc800>.
- Stagl, J. M., Lechner, S. C., Carver, C. S., Bouchard, L. C., Gudenkauf, L. M., Jutagir, D. R., Diaz, A., Yu, Q., Blomberg, B. B., Ironson, G., Glück, S. y Antoni, M. H. (2015). A randomized controlled trial of cognitive-behavioral stress management in breast cancer: survival and recurrence at 11-year follow-up.

Breast cancer research and treatment, 154(2), 319–328. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3626-6>.

Villalón L. F. J. (2023a). Mindfulness, compasión e Inter cuidado: el programa de Inter cuidado basado en atención Plena (IBAP). *Pinelatinoamericana*, 3(2), 103–114. Recuperado a partir de <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/41184>

Villalón L. F. J. (2023b). Mindfulness, compasión e intercuidado: su marco conceptual. *Pinelatinoamericana*, 3(1), 42–53. Recuperado a partir de <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/40756>.

Wang, X., Wang, N., Zhong, L., Wang, S., Zheng, Y., Yang, B., Zhang, J., Lin, Y. y Wang, Z. (2020). Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. *Molecular psychiatry*, 25(12), 3186–3197. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00865-6>.

Zhang, L., Pan, J., Chen, W., Jiang, J. y Huang, J. (2020). Chronic stress-induced immune dysregulation in cancer: implications for initiation, progression, metastasis, and treatment. *American journal of cancer research*, 10(5), 1294–1307.

Agradecimiento:

Se agradece a la Sra. Vanessa Fagundes (vanessabage@yahoo.com.br) por la revisión técnica del idioma portugués.

Originalidad:

Este artículo es una traducción del italiano de artículo Stress e cancro, publicado en este mismo número.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de sus autores.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

El presente trabajo no contó con fuentes de financiación.

Cesión de derechos:

Los autores de este trabajo ceden el derecho de autor a la revista *Pinelatinoamericana* y dieron su consentimiento para realizar la presente traducción

Contribución de los autores:

Los autores han elaborado y participado en cada una de las etapas del manuscrito, se hace públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final.