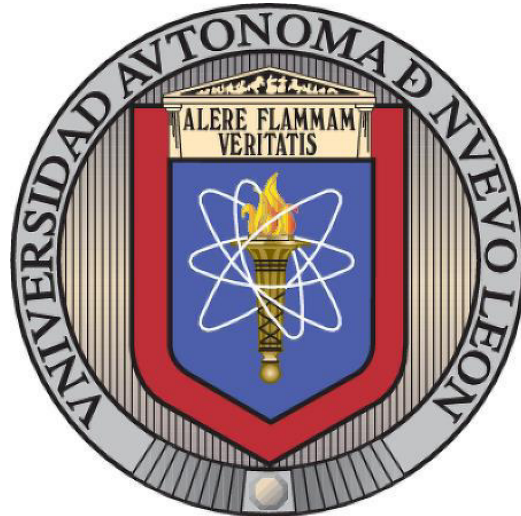


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**



**“EFICACIA DE LA HIPNOTERAPIA SOBRE VARIABLES PSICOSOCIALES,  
CALIDAD DE VIDA Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN MUJERES CON  
CÁNCER DE MAMA”**

**PRESENTA  
M.C. ARNOLDO TÉLLEZ LÓPEZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN  
FILOSOFÍA CON ESPECIALIDAD EN PSICOLOGÍA**

**DICIEMBRE 2016**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
SUBDIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**“EFICACIA DE LA HIPNOTERAPIA SOBRE VARIABLES PSICOSOCIALES,  
CALIDAD DE VIDA Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN MUJERES CON  
CÁNCER DE MAMA”**

**PRESENTA  
M.C. ARNOLDO TÉLLEZ LÓPEZ**

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN  
FILOSOFÍA CON ESPECIALIDAD EN PSICOLOGÍA**

**DIRECTOR DE TESIS  
DR. CIRILO H. GARCÍA CADENA**

**DICIEMBRE 2016**



# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



# FaPsi

FACULTAD DE PSICOLOGÍA  
Subdirección de Posgrado

## COMITÉ DOCTORAL DE LA FACULTAD DE PSICOLOGIA DE U.A.N.L. PRESENTE.-

Por la presente nos dirigimos a ustedes para comunicarles que, después de haber revisado las correcciones sugeridas a la tesis, presentada por el (a) alumno (a), ARNOLDO TELLEZ LOPEZ del Doctorado en Filosofía con especialidad en Psicología, la consideramos **ACEPTADA** para su defensa.

Sin otro asunto de momento, quedamos a sus órdenes,

|                                |       |                   |
|--------------------------------|-------|-------------------|
|                                |       | <u>07/12/2016</u> |
| <u>CIRILO H. GARCIA CADENA</u> | FIRMA | FECHA             |
| NOMBRE DEL DIRECTOR DE TESIS   |       |                   |

|                                 |       |                   |
|---------------------------------|-------|-------------------|
|                                 |       | <u>08/12/2016</u> |
| <u>CO-DIRECTORA DE LA TESIS</u> | FIRMA | FECHA             |

|                             |       |                     |
|-----------------------------|-------|---------------------|
| <u>DR. CARLOS E. MEDINA</u> |       | <u>07 DIC. 2016</u> |
| NOMBRE DEL REVISOR II       | FIRMA | FECHA               |

|                                   |       |                     |
|-----------------------------------|-------|---------------------|
| <u>Dra. Juvenata López Acosta</u> |       | <u>07 DIC. 2016</u> |
| NOMBRE DEL REVISOR III            | FIRMA | FECHA               |

|                                 |       |                   |
|---------------------------------|-------|-------------------|
| <u>Juan Carlos Sanchez Sosa</u> |       | <u>07/01/2017</u> |
| NOMBRE DEL REVISOR EXTERNO      | FIRMA | FECHA             |

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**  
**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**  
**SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO**

**DOCTORADO EN FILOSOFÍA CON ESPECIALIDAD EN PSICOLOGÍA**

La presente tesis titulada —Eficacia de la hipnoterapia sobre la calidad de vida, variables psicosociales y el sistema inmunológico en mujeres con cáncer de mamall presentada por M.C. Arnoldo Téllez López ha sido aprobada por el comité de tesis.

---

Dr. Cirilo H. García Cadena  
Director de tesis

---

Dra. Cristina Rodríguez Padilla  
Co-directora

---

Dr. Juan Carlos Sánchez Sosa  
Revisor de tesis

---

Dra. Fuensanta López Rosales  
Revisor de tesis

---

Dr. Carlos Medina de la Garza  
Revisor de tesis

Monterrey, Nuevo León, México,

Diciembre de 2016

*“Toda verdad pasa por tres etapas. La primera es la ridiculización, la segunda es una violenta oposición, y la tercera es su aceptación por ser auto evidente.”*

*Schopenhauer.*

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco por todo su apoyo y colaboración:

A mis compañeros y amigos del equipo de investigación de la Unidad de Psicología de la Salud del CIDICS: Dehisy Juárez, Leticia Jaime, Teresa de J. Sánchez, Guillermo Segura y José Ma. Buenrostro, quienes son co-autores de esta investigación.

Al Dr. Carlos Medina de la Garza por su esencial apoyo para conseguir las pacientes, por su motivación y constante y acertada supervisión.

Al Dr. Cirilo H. García mi líder en el cuerpo académico de psicología de la salud y director de tesis por su confianza y apoyo para concluir esta investigación.

A mi co-directora de tesis, la Dra. Cristina Rodríguez y su equipo de investigación del departamento de inmunología de la facultad de Biología de la UANL (Dra. Herlinda Vielma y Dr. Moisés Franco), por su orientación y apoyo total en el área inmunológica de esta investigación. Mi admiración y respeto por ese deseo de aproximarse a los pacientes con un enfoque más integral y multidisciplinario. Una gran investigadora y ser humano.

Al Dr. Álvaro Ascary Aguillón director de la Facultad de Psicología y al Dr. José Cruz Rodríguez subdirector de postgrado de la misma por facilitarme el camino a la conclusión de este trabajo.

A mis pacientes, a quienes acompañe en el difícil proceso de quimioterapia, y aprendí a admirar por su entereza para enfrentar esta enfermedad.

Al Dr. Jorge Luis Martínez, médico oncólogo quien nos canalizó a las pacientes. Gracias Jorge, sin tu apoyo e interés para ayudar a tus pacientes para mejorar

su calidad de vida, la investigación no hubiera sido posible.

Agradecimientos.....

A la Dra. Fuensanta López y el Dr. Juan Carlos Sánchez Sosa, mis revisores de tesis y amigos por su interés genuino en que yo pudiera doctorarme, cada vez que se presentaba la oportunidad me preguntaban “¿Cuándo presentas tu tesis?”, “¡Ya titúlate!. Mi admiración y agradecimiento para ustedes.

A mi familia por hacerme la vida más fácil y divertida.

## RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia de una intervención hipnoterapéutica en la calidad de vida, variables psicosociales y algunos parámetros del sistema inmunológico de las mujeres con cáncer de mama durante la quimioterapia. Dos grupos de pacientes con un diagnóstico reciente de cáncer de mama, fueron asignados a un grupo de contraste con atención médica estándar (n=20) y a un grupo de hipnoterapia (n=20) el cual recibió 12 sesiones intensivas durante un mes y 12 sesiones adicionales cada dos semanas durante 6 meses, adjunta a la atención médica estándar. El grupo de hipnoterapia mostró, comparado con el grupo de contraste, un incremento estadísticamente significativo y un tamaño del efecto grande en varios componentes de la calidad de vida tales como las escalas de funcionamiento cognitivo y funcionamiento social. Las escalas de funcionamiento físico, de rol y calidad de vida global presentaron mejoría con un tamaño del efecto mediano, pero sin significancia estadística. Los resultados muestran que el grupo de hipnoterapia presentó una disminución significativa en la ansiedad y el estrés, así como un incremento en la autoestima y el optimismo en las 12 primeras sesiones. Al término de las 24 sesiones y la quimioterapia el incremento en la autoestima y el optimismo se hizo más notable.

En cuanto a los parámetros de la respuesta inmunológica, al concluir la quimioterapia el grupo de contraste mostraron un incremento en la citocina Factor Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) comparado con el grupo de hipnoterapia. También el grupo de intervención presentó una disminución en el factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF).



Se discute la conveniencia de aplicar la hipnoterapia para fomentar el optimismo y la autoestima en pacientes con cáncer de mama durante el tratamiento de quimioterapia, debido a su efecto protector en la salud, ya que facilitan un estilo de afrontamiento activo, una adhesión al tratamiento, fomentan las conductas de autocuidado, una expectativa positiva de futuro y mejora la calidad de vida. Por otro lado los menores niveles G-CSF y TNF- $\alpha$  en el grupo de hipnoterapia pareciera ser de beneficio, ya que los altos niveles de estas citocinas se ha correlacionado mayor probabilidad de crecimiento tumoral y metástasis.

***Palabras clave:*** hipnoterapia, calidad de vida, sistema inmune, variables psicosociales

## **ABSTRACT**

The aim of this study was to evaluate the effectiveness of a hypnotherapeutic intervention on health related quality of life, psychosocial variables and some parameters of the immune system in women with early breast cancer receiving chemotherapy.

Two groups of patients diagnosed with early breast cancer were assigned either to a contrast group with standard medical care (n = 20) or a hypnotherapy group (n = 20) which received 12 intensive sessions for one month and 12 additional sessions every two weeks during six months.

Inferential and effect size calculations showed that the patients in hypnotherapy group showed a large and statistically significant improvement in scales of cognitive and social functioning compared with the contrast group. The scales of global quality of life and physical and role functioning had a medium effect size improvement, but without statistical significance.

The results also showed that hypnotherapy group had a significant decrease in anxiety and distress, and an increase in self-esteem and optimism in the first 12 sessions. At the end of 24 chemotherapy sessions only self-esteem and optimism remained with a significant improvement.

The usefulness of applying hypnotherapy to encourage optimism and self-esteem in breast cancer patients during chemotherapy treatment is discussed due to its protective effect on health, since it facilitates a style of active coping, adherence to treatment, a positive expectation of the future and an improving of the quality of life. On the other hand hypnotherapy seems to cushion the negative effects of the chemotherapeutic treatment in some elements of the immune system that are important in the fight against the neoplasias.

Results showed the appropriateness of applying hypnotherapy to encourage

optimism and improve self-esteem in patients with breast cancer during chemotherapy treatment due to its protective effect on health, as they facilitate an active coping, adherence to treatment, promote self-care behaviors, a positive expectation of future and improves the quality of life. Probably the improvement in optimism and self-esteem caused an increase in social and cognitive functioning. On the other hand the lower G-CSF and TNF- $\alpha$  levels in the hypnotherapy group compared with contrast appear to be of benefit, since the high levels of these cytokines have been correlated with a greater likelihood of tumor growth and metastasis.

Keywords: hypnotherapy, quality of life, immune system, psychosocial variables

## ÍNDICE

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| Agradecimientos.....           | 5   |
| Resumen.....                   | 7   |
| Abstract .....                 | 9   |
| CAPÍTULO I .....               | 12  |
| INTRODUCCIÓN .....             | 12  |
| Definición del problema .....  | 17  |
| Justificación .....            | 18  |
| Objetivo general .....         | 21  |
| Objetivos específicos:.....    | 21  |
| Hipótesis .....                | 22  |
| CAPTULO II .....               | 24  |
| MARCO TEORICO .....            | 24  |
| CAPITULO III.....              | 53  |
| MÉTODO .....                   | 53  |
| CAPITULO IV. ....              | 77  |
| RESULTADOS .....               | 77  |
| DISCUSION Y CONCLUSIONES ..... | 91  |
| REFERENCIAS .....              | 101 |

## CAPÍTULO I

### **INTRODUCCIÓN**

*El cáncer de mama representa la tercera causa de muerte en mujeres mayores de 20 años en México. Los estados del norte del país son los de mayor incidencia, afectando a todos los grupos socioeconómicos. En el rango de edad de 40 a 45 años ocurre el 46% de los casos, convirtiéndolo en el período de mayor vulnerabilidad (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2014; Instituto Nacional de Estadística y Geografía [INEGI], 2016). También es una de las enfermedades crónicas que afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes que lo padecen, teniendo que afrontar situaciones estresantes como el diagnóstico, los procedimientos quirúrgicos, efectos secundarios de la quimioterapia y otros tratamientos médicos (Pocino et al., 2007), éstos generan ansiedad y depresión, además de producir efectos negativos en la autoestima y la autoimagen (Hay y Jay-Lynn, 2000; Olivares, Martín, Román y Moreno, 2010).*

En los últimos años el tratamiento médico del cáncer ha tenido mucho desarrollo logrando mayor sobrevivencia de las pacientes pero sin tomar en cuenta los efectos negativos en su calidad de vida, tales como el funcionamiento emocional, cognitivo, laboral y social (Montes, Mullins, y Urrutia, 2006). La calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) se refiere a la calidad de la forma de vivir de personas que padecen alguna enfermedad crónica. Se puede definir como un estado subjetivo y multidimensional que abarca el

funcionamiento físico, ocupacional, emocional, social y cognitivo, además de vitalidad, dolor, sexualidad y espiritualidad (Osoba, 2011). Algunos estudios muestran que la calidad de vida de las pacientes puede aumentar o mejorar con el tiempo, sin embargo, algunas dimensiones de la misma pueden seguir afectadas, tales como los sentimientos de ansiedad, la imagen corporal, el funcionamiento emocional, cognitivo, social y sexual (Härtl et al., 2010; Schou, Ekeberg, Sandvik, Hjermland y Ruland, 2005). Estudios a largo plazo como el de Domínguez et al., (2009) muestran que la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama se ve afectada aún después de 9 meses de haber terminado el tratamiento, las dimensiones más deterioradas son el rol emocional y la vitalidad, lo que dificulta que realicen sus actividades cotidianas.

Además de afectar la calidad de vida, los procesos psicológicos y emocionales muestran una influencia en la salud física, especialmente a través del sistema psiconeuroinmunológico (Reiche, Nunes, y Morimoto, 2004). Por ejemplo, la depresión se ha asociado a la evolución del cáncer, debido a la disfunción del sistema inmunológico que ésta desencadena, ya que se incrementa la producción de citocinas proinflamatorias que provocan cambios asociados con el envejecimiento, el desarrollo de enfermedades crónicas y a un declive funcional (Kiecolt-Glaser y Glaser, 2002).

En cuanto al estrés, este influye en la habilidad de la persona para afrontar los eventos de la vida diaria y a medida que se vuelve crónico tiene un efecto inmuno-supresor, es decir, bajo condiciones estresantes constantes hay una mayor probabilidad de desarrollo de actividad tumoral debido a la disminución del número de células asesinas naturales y células T citotóxicas que son las células antitumorales por excelencia (Godbou y Glaser, 2006). Esto se observa en un estudio realizado en pacientes con cáncer para conocer la trayectoria del estrés y sus efectos en el sistema inmune desde el diagnóstico hasta el tratamiento, muestra como las personas que iniciaron con alto grado de estrés presentaron una respuesta baja de células T y los pacientes que mostraron una

declinación en los niveles de estrés mostraron un rápido incremento en las células NK (Thornton, Andersen, Crespín y Carson, 2008).

Sin embargo, los mecanismos psiconeuroinmunológicos también son modulados por factores psicosociales positivos que pueden fortalecer la capacidad de este mecanismo para resistir a las diferentes enfermedades y fomentar el bienestar general, algunos de estos factores son el optimismo y el apoyo social (Spiegel et al. 1998; Carver, Smith, Antoni, Petronis, Weiss y Derhagopian, 2005).

El aumento del optimismo se asocia a una reducción de los niveles de ansiedad y depresión, disminuye las probabilidades de recaídas e incrementa las probabilidades de sobrevivencia al cáncer (Antoni, 2003; Allison, Guichard, Fung y Gilain, 2003). Algunas investigaciones han mostrado que el optimismo, la alegría y la risa favorecen las relaciones interpersonales, incrementan la longevidad, incrementan el número de células asesinas naturales y los linfocitos T (Lupiani, Gala, Bernalte, Lupiani, Dávila y Miret, 2005).

Diferentes intervenciones psicológicas han demostrado tener un efecto positivo en el fortalecimiento del sistema inmunológico (Weiseberg, 2008; Solloway, 2006; Sunnen, 2002) y una mejoría significativa en la calidad de vida (Laidlaw, Bennett, Dwivedi, Naito y Gruzelier, 2005; Andersen et al., 2008). En una intervención psicológica para pacientes con cáncer, dirigida a diferentes áreas como estrés y hábitos se obtuvieron reducciones significativas de la ansiedad y la fatiga y un incremento en los hábitos saludables y el apoyo familiar, sin diferencias significativas en conteo de células NK, aunque se encontraron efectos significativos en la blastogénesis de las células T (Andersen et al., 2004). También se ha observado una reducción significativa de la depresión, fatiga y dolor, a pesar de que la intervención no iba dirigida hacia estos síntomas (Thornton, Andersen, Schuler y Carson, 2009).

**El** uso de las técnicas de relajación y de imaginación guiada así como la hipnosis han mostrado beneficios en pacientes con cáncer durante su tratamiento de quimioterapia, como mayor relajación y una mayor puntuación de calidad de vida (Walker et al., 1999); asimismo estas técnicas han mostrado reducir la ansiedad y depresión, así como mejorar la calidad de vida en mujeres con cáncer (León-Pizarro et al., 2007).

La hipnosis junto con la terapia cognitivo conductual produce un decremento de la ansiedad y la depresión y, aunque mejora la calidad de vida, no muestra mejoría en los niveles de actividad física (Liossi y White, 2001). Asimismo, en mujeres con cáncer de mama durante radioterapia se utilizó un enfoque multimodal combinando hipnosis y terapia cognitivo-conductual lo cual tuvo un incremento en la intensidad y frecuencia del afecto positivo (Schnur, David Kangas, Green, Bovbjerg y Montgomery, 2009). Estas técnicas han mostrado mejorar síntomas como el dolor, la fatiga y dificultades en el sueño de los pacientes con cáncer (Kwekkeboom, Cherwin, Lee y Wanta, 2010).

Estudios en los que sólo se utiliza hipnosis muestran una reducción significativa en síntomas de ansiedad, depresión y alteraciones de sueño con solo 4 sesiones de hipnoterapia, además la mejoría puede mantenerse por 6 meses, asimismo 8 semanas de hipnoterapia producen mejoría de la depresión en pacientes con cáncer, los cuales se mantuvieron en un seguimiento de 3 meses (Jensen et al, 2012; Plaskota, Lucas, Evans, Cook, Pizzoferro, y Saini, 2012).

Por otra parte, Wood et al. (2003) encontraron que la hipnosis empleada para visualizar el fortalecimiento del sistema inmunológico, impactó positivamente el funcionamiento de este, especialmente en el incremento de los linfocitos T, por otro lado en los estudios de Bakke, Purtzer y Newton, (2002) no mostraron diferencias en las células NK. En un meta-análisis de 85 investigaciones publicadas se encontró que de las técnicas psicológicas más usadas para fortalecer el sistema inmunológico, sólo la hipnosis con sugerencias para



fortalecer el sistema inmune y las técnicas de condicionamiento, mostraron una consistente capacidad para modificar el funcionamiento del sistema inmunológico (Miller y Cohen, 2001).

## **Definición del Problema**

En la mayoría de los hospitales del sector salud en México, no existen programas implementados de intervención psicológica, que contribuyan en conjunto con los tratamientos médicos para contrarrestar los efectos psicológicos del cáncer y las consecuencias colaterales de los procedimientos médicos. Correspondiente a lo anterior, se ha observado que las pacientes que son diagnosticadas con cáncer de mama, están sujetas a una serie de cambios en las actividades de su vida diaria, tales como los datos anteriormente descritos en la introducción.

Existen también las consecuencias que están alrededor de la enfermedad como lo son: gastos económicos para el traslado de sus visitas al hospital, gastos y adaptación al cambio de hábitos alimenticios, así como el nuevo rol que ahora cubren en su núcleo familiar, incrementando aún más el estrés. Debido a ello, existe la necesidad de plantear un modelo de trabajo que favorezca a contrarrestar los efectos o posibles alteraciones cognitivas y emocionales que impacte negativamente la calidad de vida relacionada a la salud.

El presente trabajo propone el desarrollo de un programa que aporte elementos para favorecer la mejora o al menos el mantenimiento en la calidad de vida, lo cual sitúe a las pacientes en un plano más satisfactorio y lo más apegado al desarrollo de actividades de la vida cotidiana durante la aplicación de la quimioterapia.

Considerando las consecuencias desfavorables que trae consigo el diagnóstico de cáncer de mama y lo invasivo de su tratamiento, se consideró viable el desarrollo de un programa que estuviera dividido en dos fases, prioritariamente uno en forma intensiva, organizado en sesiones de tres frecuencias semanales durante un lapso de un mes, destinado a disminuir las consecuencias psicosociales negativas y prepararlas para amortiguar las secuelas negativas de las primeras sesiones de quimioterapia. Bajo éste modelo de trabajo, se planteó la segunda fase donde el tratamiento estuvo destinado a fortalecer las

variables psicosociales positivas tales como optimismo, autoestima y los diferentes aspectos de la calidad de vida durante todo el tratamiento de quimioterapia, por esta razón se distribuyeron las sesiones en una frecuencia quincenal, durante un lapso de 6 meses, que es lo que por lo general dura el tratamiento antes mencionado.

Esto nos plantea algunas preguntas de investigación:

¿Qué efecto puede generar la implementación de un programa con hipnoterapia, con sesiones de tres frecuencias por semana durante el lapso de un mes, comparado con un grupo de contraste con tratamiento médico estándar?

¿Qué efecto puede generar la implementación de un programa con hipnoterapia, destinado a favorecer cambios en las variables psicológicas analizadas, durante un seguimiento de dos frecuencias por mes, en un lapso seis meses, comparado con un grupo de contraste con tratamiento médico estándar?

### **Justificación de la Investigación**

La calidad de vida en general es uno de los aspectos más importantes para desarrollar e implementar intervenciones efectivas para promover el bienestar, así como reducir los efectos que conlleva el tratamiento de cáncer (Weaver et al., 2012). Como menciona Sunnen (2002), la hipnosis aplicada junto con el tratamiento médico para cáncer puede ofrecer beneficios debido a su capacidad para influenciar la comunicación entre la mente y el cuerpo.

La hipnosis es una herramienta de intervención psicológica que se ha aplicado en el ámbito de la salud para el tratamiento y síntomas colaterales de enfermedades crónicas, obteniendo resultados favorables, proporcionando bienestar físico y psicológico a los pacientes oncológicos desde hace un par de

siglos (Montgomery, Schnur, y Kravits, 2013; Santana-Mariño, Bernal, Rodríguez, Gómez y Morales, 2012).

La hipnosis es de las técnicas más efectivas para modificar el funcionamiento del sistema inmune comparado con otras técnicas de relajación y psicoterapéuticas (Miller y Cohen, 2001). Se ha encontrado que la hipnosis aumenta las células asesinas naturales y los linfocitos T, por consiguiente, mejora la respuesta inmune (Gruzelier, 2002). En el estudio de Schoen y Nowack (2013) encontraron que la hipnoterapia disminuyó las interleucinas IL-6 y el nivel de estrés, aumentando la capacidad de resistencia a los factores del estrés y mejorando la evaluación cognitiva.

Además de esto, la hipnoterapia puede ser beneficiosa para mejorar los síntomas de la depresión (Liu et al., 2009), la ansiedad y eliminar la tensión acumulada (Cabrera-Macías et al., 2013). Aplicada en forma grupal, la hipnosis puede resultar aún más beneficiosa, por ejemplo en el estudio llevado a cabo por Bellver (2007) la intervención disminuyó el nivel de ansiedad y depresión, manteniendo los cambios aún 3 meses después de haber finalizado el tratamiento, también se observó una mejora en la calidad de vida, en la sub-escala emocional y el estado funcional. Las intervenciones grupales también pueden aumentar el apoyo social, la divulgación del socorro, y la disminución de los síntomas de estrés postraumático y promover una mejor adaptación psicosocial (Ramos, Leal y Tedeschi, 2016).

Existen varios factores psicosociales que pueden amortiguar y disminuir estos efectos negativos como son la autoestima y el optimismo. La autoestima se ha definido como un sentimiento general de valía, aceptación y respeto propio (Lyubomirsky, Tkach, y Dimatteo, 2006). En el estudio de Juárez-García y Landero-Hernández (2009) encontraron que el estrés tenía una relación negativa con salud y una relación positiva con optimismo y salud. Se podría decir que es importante el fortalecimiento de la autoestima y optimismo como

objetivo terapéutico para favorecer la calidad de vida, ya que existen estudios que indican que a mayor grado de optimismo, una red de apoyo más amplia, menor nivel de estrés y depresión (Applebaum et al., 2014; Tae, Heitkemper y Kim, 2012; Brissette, Scheier y Carver, 2002).

Esta técnica también se ha aplicado de manera efectiva para el manejo de diferentes síntomas físicos y psicológicos en pacientes con cáncer de mama entre ellos: distrés, ansiedad, depresión, bochornos, fatiga, náuseas, vómito, calidad de sueño y dolor (Elkins, Fisher, Johnson, Carpenter, y Keith, 2013; Jensen et al, 2012; Jaime, Téllez, Juárez, García, y García, 2015; Montgomery et al., 2014), por lo que también mejora la calidad de vida (Lioffi y White, 2001; Laidlaw, Bennet, Dwivedi, Nait y Gruzelier, 2005). La revisión sistemática realizada por Cramer et al. (2014) confirman los resultados, sin embargo existen pocos estudios aparte del que se llevó a cabo en esta investigación, que evalúen los efectos de la hipnoterapia directamente sobre la calidad de vida y sus componentes durante la quimioterapia, como el estudio de Desai, Chaturvedi y Ramachandra (2011) realizado con pacientes con cáncer con quimioterapia se asignó aleatoriamente un grupo de hipnosis y control y obtuvo como resultado la disminución de las náuseas y vómitos y la necesidad de medicación para síntomas.

Debido al impacto negativo y los síntomas colaterales que tiene el tratamiento oncológico, gran parte de la investigación se enfoca en encontrar técnicas y estrategias terapéuticas para mejorar la calidad de vida relacionada a la salud de estas pacientes, para aliviar su padecimiento sintomático y recuperar su bienestar (Fayers y Bottomley, 2002; Osoba, 2011). Sin embargo, a pesar de estos hallazgos estudios muestran que las técnicas psicológicas son las menos utilizadas como técnicas complementarias para mejorar la calidad de vida en el entorno hospitalario (Gansler, Chiewkwei, Crammer y Smith, 2008; Zaza, Sellick y Hillier, 2005). Dentro de terapias complementarias en el tratamiento del cáncer, la hipnosis es de las menos utilizadas, siendo únicamente el 2% en

mujeres hispanoamericanas (Owens, Jackson y Berndt, 2009), similar al 3% reportado en otras poblaciones (Wanchai, Armer y Stewart, 2010). En esta investigación se buscó mejorar los indicadores de calidad de vida, bienestar psicosocial y el funcionamiento del sistema inmunológico mediante la hipnoterapia en mujeres con cáncer de mama durante la quimioterapia ya que estas variables no se habían evaluado en otros estudios.

### **Objetivo General**

Evaluar la eficacia de la intervención hipnoterapéutica en la calidad de vida, variables psicosociales y en el sistema inmunológico de las mujeres con cáncer de mama comparada con un grupo de contraste con tratamiento médico estándar durante la quimioterapia.

#### *Objetivos específicos:*

1. Evaluar el efecto de la hipnoterapia en el nivel de optimismo, estrés, ansiedad, depresión, autoestima y apoyo social comparado con un grupo de contraste a 1 y 6 meses de tratamiento.
2. Evaluar el efecto de la hipnoterapia en las dimensiones de la calidad de vida, nivel de funcionamiento, síntomas y calidad de vida global comparado con el grupo de contraste.
3. Evaluar el efecto de la hipnoterapia en el número de células naturales asesinas, linfocitos TCD 27+, Th, Tc, T totales, NK linfocitos, B, B CD27+ y citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, INF-g, IL-12p40, GM-CSF, G-CSF, el TNF y VEGF a 1 y 6 meses de tratamiento comparado con el grupo contraste.
4. Evaluar número de pacientes que presentan mejoría, empeoramiento o no cambio clínico significativo a 1 y 6 meses de hipnoterapia en los

diferentes aspectos psicosociales y de calidad de vida comparado con el grupo de contraste.

## **Hipótesis**

Hipótesis 1: El grupo de hipnoterapia mostrará mayores niveles de optimismo, autoestima y apoyo social y menores niveles de estrés, ansiedad y depresión que el grupo de contraste a 1 y 6 meses de tratamiento.

Hipótesis 2: El grupo de hipnoterapia mostrará mejores niveles de calidad de vida, y mejores niveles en las escalas de funcionamiento.

Hipótesis 3: El grupo de hipnoterapia mostrará una mayor número de células naturales asesinas, linfocitos NK 52<sup>+</sup>, Tcd3<sup>+</sup>, y Bcd19, así como las citocinas IL-2, IL-4, IL-17, GM-CSF, G-CSF, IL-12p40 y menores concentraciones en la IL-6, IL-10, INF-g, el TNF y VEGF en la evaluación a 1 y 6 meses comparado con el grupo de contraste.

Hipótesis 4: En el grupo de contraste habrá un número mayor de pacientes que clínicamente empeoran o no cambian, y un menor número de pacientes que mejoran en las diferentes evaluaciones de calidad de vida y psicosociales durante la quimioterapia en comparación con el grupo de hipnoterapia.

## CAPTULO II

### **MARCO TEORICO**

#### ***Cáncer***

Definición.

El cuerpo humano tiene en promedio  $3.72 \times 10^{13}$  células y cada célula tiene un mecanismo asombroso de organización, control de división y crecimiento en su código genético (Bianconi et al., 2013). En ocasiones se presentan cambios genómicos durante la replicación del ADN en la división celular y éstas empiezan a crecer anormalmente, por lo que se ha correlacionado el número de divisiones de la célula con el riesgo de cáncer en un órgano o tejido específico (Tomasetti y Vogelstein, 2015).

El cáncer es un término genérico para un grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del cuerpo y que se refieren a un cúmulo de células sin la función fisiológica y que frecuentemente está en relación con la hiperproliferación y la interrupción de la organización del tejido normal, puede crecer a través de la membrana basal o viajar a lugares distantes del sitio inicial, lo que es conocido como metástasis, para que se produzca una metástasis, los vasos sanguíneos deben formar nuevas redes en el sitio del tumor, este proceso es conocido como angiogénesis (Aktipis et al., 2015; Costanzo, Sood, y Lutgendorf, 2011).



La principal causa del cáncer está asociada a la alteración de los genes regulatorios tales como los genes promotores del crecimiento (proto-oncogenes), genes inhibidores del crecimiento supresores de tumores, genes que regulan la muerte celular programada (apoptosis) y genes involucrados en la reparación del ADN (Mangotra, Singhmar, Kumar, Khuttan, y Gautam, 2014).

### **Prevalencia del Cáncer**

A nivel mundial, se ha presentado un incremento en la incidencia de cáncer en general. En 2012 hubo 14,1 millones de nuevos casos de cáncer, 8,2 millones de muertes por cáncer y 32,6 millones de personas que viven con cáncer en todo el mundo (Ferlay et al., 2015)

### ***Cáncer de mama***

Definición.

El cáncer de mama es una enfermedad caracterizada por el crecimiento, la proliferación, la supervivencia de células sin control, especialmente las células que revisten los ductos lactíferos y los lobulillos de la mama (Cantley y Baselga, 2011). Los tipos de cáncer de mama más frecuente son el ductal y lobulillar, ambos tipos pueden ser “in situ”, si no salen del ducto o el lobulillo o “infiltrante”, si penetran a través del tejido normal e invaden otros tejidos. El carcinoma ductal infiltrante constituye 80% de todos los casos, mientras que el lobulillar invasor comprende alrededor del 15% de todos los cánceres de la mama (Uribe, 2009).

### **Incidencia, Morbilidad y mortalidad del cáncer de mama.**

El cáncer de mama es el segundo cáncer más común en todo el mundo, y el más frecuente en las mujeres, en 2012 hubo 1,7 millones de casos, sin embargo, ocupa el quinto lugar como causa de la muerte (522.000), debido al pronóstico relativamente favorable (Ferlay et al., 2015).

En Estados Unidos de Norteamérica se estima que habrá un total de 1,685,200 nuevos casos de cáncer y 595,690 muertes por cáncer en 2016. El tipo más común es el cáncer de mama, con más de 249,260 nuevos casos y 40,890 defunciones (Siegel, Miller, y Jemal, 2016).

En Ucrania el cáncer de mama es la principal causa de muerte en mujeres, tan sólo en 1998 se registraron 14 600 casos y casi 8 000 de ellas murieron (Doan y Bishop, 2001).

Existen datos que señalan una probable relación directa entre el grado de desarrollo socio económico de un país y el número de casos de cáncer de mama. En EUA el número de casos de cáncer de mama es de 101 casos por cada 100 000 mil mujeres, en Bélgica 92, en Francia 92, en Reino Unido 88 y Canadá 84. En cambio, en los países pobres como Mozambique es de tan solo 4 casos por cada cien mil habitantes, en Haití 4.4. En los países con economía emergente los índices se han incrementado, alcanzando en China 18 y en la India 19, al igual que México (Kingsbury, 2007).

En lo que respecta a México, en los últimos treinta años el cáncer de mama ha pasado del decimoquinto al segundo lugar como causa de muerte en las mujeres mayores de 20 años, con 14 defunciones por cada 100 mil (INEGI, 2016). Durante 2014, el cáncer de mama fue el que tuvo mayor prevalencia (19.4 %) dentro del total de casos de cáncer diagnosticados en la población mexicana mayor de 20 años, tres de cada 10 mujeres de 20 años y más con cáncer, tienen cáncer de mama, lo que lo ubica en el primer lugar de los tumores malignos (INEGI, 2016). En 2015 se reportaron 14.80 casos nuevos por cada 100 mil mujeres siendo en el grupo de 60 a 64 años donde se

concentró el mayor número de casos nuevos (68 por cada 100 mil mujeres de ese grupo de edad (INEGI, 2016).

La estadística más reciente publicada por el INEGI (2016), muestra que la incidencia de cáncer de mama en México es de 28.9 por cada cien mil mujeres, los cuatro estados con mayor incidencia son Colima (101.08), Campeche (97.60), Aguascalientes (96.85) y Veracruz (62.36).

Hablando concretamente del estado de Nuevo León, la tasa de defunciones por cáncer de mama en mujeres de 20 años y más, ha ido en aumento, ya que en el año de 1970 había 2-4 defunciones por cada 100 000 mujeres y para el año de 2015 la tasa llegó a 22.4). Estos datos colocan a Nuevo León en el segundo lugar en fallecimientos por esta causa, sólo por debajo del estado de Chihuahua (25.91) (Cervantes-Sánchez, 2001; Aguayo-Alcaraz, Jimenez-Pérez, Celis- de la Rosa y Canales-Muñoz., 2008; INEGI, 2016).

### **Clasificación del cáncer de mama**

Se ha desarrollado un método que clasifica al cáncer en cuatro etapas de acuerdo al tamaño del tumor, la expansión del cáncer a los nodos linfáticos y la presencia de metástasis (Harmann y Loprinzi, 2005). Este método de clasificación se ha denominado TNM, fue desarrollado por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Harmann y Loprinzi, 2005) en la cual T se refiere al tamaño del tumor o si este se ha diseminado a la piel o la pared torácica, la N se refiere a si las células cancerosas se han diseminado a los nodos linfáticos, y la M si el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metástasis). De acuerdo al manual de la AJCC (2010), se establecen estadios de cáncer combinando las clasificaciones T, N y M.

Estadio 0: Se limita a los conductos y lobulillos del tejido mamario y que no se ha diseminado al tejido circundante de la mama.

Estadio IA: El tumor es pequeño, invasivo y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos.

Estadio IIA: No hay tumor en la mama, pero el cáncer se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares, pero no a zonas distantes del cuerpo; el tumor mide 20 mm o menos y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares; el tumor mide más de 20 mm pero menos de 50 mm y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares.

Estadio IIIA: Un cáncer de cualquier tamaño que se haya diseminado a un número de 4 a 9 ganglios linfáticos axilares, pero no a otras partes del cuerpo. El estadio IIIA también puede ser un tumor mayor de 50 mm que se ha diseminado a un número de uno a tres ganglios linfáticos.

Estadio IB: El cáncer se ha diseminado solo a los ganglios linfáticos y mide más de 0.2 mm, pero menos de 2 mm. No hay evidencia de tumor en la mama o el tumor en la mama mide 20 mm o menos.

Estadio IIB: El tumor mide más de 20 mm, pero menos de 50 mm y se ha diseminado a un número de uno a tres ganglios linfáticos axilares; el tumor mide más de 50 mm, pero no se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares.

Estadio IIIB: El tumor se ha diseminado a la pared torácica o ha causado hinchazón o ulceración de la mama o se diagnostica como cáncer inflamatorio de mama. Puede o no haberse diseminado a los ganglios linfáticos debajo del brazo, pero no se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

Estadio IIIC: Tumor de cualquier tamaño que no se ha diseminado a partes distantes del cuerpo, pero se ha diseminado a 10 o más ganglios linfáticos axilares o a los ganglios linfáticos del grupo N3.

Estadio IV (metastásico): El tumor puede tener cualquier tamaño y se ha diseminado a otros órganos, como huesos, pulmones, cerebro, hígado, ganglios linfáticos distantes o pared torácica.

Recurrente: El cáncer recurrente es el cáncer que reaparece después del tratamiento y puede ser local o distante o ambos. (Hernández et al, 2012).

## ***Factores de riesgo***

### ***Factores No Psicológicos asociados al Cáncer de Mama.***

Se han encontrado algunos factores no psicológicos que pueden contribuir al desencadenamiento del cáncer de mama. La obesidad se ha correlacionado con aproximadamente el 20% de todos los tumores malignos, esta asociación se ha atribuido a la acumulación de grasa visceral, estilo de vida sedentario, dieta hipercalórica o de baja calidad y a la influencia de estos factores en regulación de la insulina y alteraciones en la función inmune (De Pergola y Silvestris, 2013).

Los factores reproductivos también se han asociado al desarrollo del cáncer de mama en la mujer, principalmente la nuliparidad o haber tenido el primer hijo después de los 30 años, una menarquia temprana, menopausia tardía y el uso de hormonas, mientras que el riesgo se reduce en mujeres con 3 partos o más y con la lactancia (Nelson y col., 2012; Anderson, Schwab y Martínez, 2014).

También la predisposición genética es un factor de riesgo, aunque pequeño, ya que solo se asocia de 4 a 8% de los casos. La presencia de cáncer de mama en familiares en primer grado, casi duplica el riesgo de cáncer de mama y este riesgo aumenta gradualmente con el número de familiares afectados. La oncología molecular y oncogenética permiten la identificación de personas con predisposición al cáncer de mama. Las formas más conocidas de cáncer de mama hereditario (HBC) son causadas por mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 (Kleibl y Kristensen, 2016).

El estatus socioeconómico es un factor importante tanto en la incidencia como en la sobrevivencia al cáncer de mama. Se ha correlacionado los niveles

económicos y educativos altos con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (Pudrovska y Anikputa, 2012), esta asociación puede reflejar diferencias en los factores de riesgo, por ejemplo, las mujeres de mayor nivel socioeconómico en general tienen menor paridad, más edad en el primer parto y un mayor uso de hormonas exógenas (Palmer et al., 2012).

En algunos estudios se encontró que las mujeres de nivel socioeconómico alto tienen más de probabilidades de sobrevivir al cáncer de mama que las mujeres de nivel bajo (Akinyemiju, et al., 2013; Sprague et al., 2011). También se ha encontrado que las mujeres de nivel socioeconómico alto tienen más posibilidades de conservar su seno comparadas con las mujeres de nivel bajo (45 vs. 32%) (Thomson, Hole, Twelves y Black, 2001).

Otro factor importante es la falta de ejercicio físico, se ha señalado que las mujeres que tienen más actividad física tienen menor riesgo de padecer cáncer de mama que aquellas que tienen poca actividad (Pronk y et al., 2011). Las mujeres de los países pobres generalmente tienen jornadas extenuantes de actividad física en el campo y en sus casas. En EUA el Comité de Médicos para la Medicina Responsable (PCRM, por sus siglas en inglés) está desarrollando el proyecto Cáncer, el cual recomienda, entre otras cosas, y en base a la evidencia científica, el ejercicio físico moderado, tal como caminar media hora diaria como medida saludable y preventiva del cáncer especialmente en el cáncer de mama, colorectal, cervicouterino y de próstata. Además, las personas que realizan ejercicio regularmente tienden a consumir menos alcohol, fuman menos y moderan su consumo de grasas (PCRM s/f). El efecto protector del ejercicio físico en el cáncer de mama, se ha visto apoyada por estudios realizados en mujeres en varias ciudades de México, incluida la ciudad de Monterrey (Ortiz-Rodríguez y et al., 2008).

## **Aspectos Psicológicos relacionados con el Cáncer**

La verdad es que nadie esta psicológicamente preparado para recibir un diagnóstico de cáncer. El diagnóstico de cáncer viene a sacudir o echar por tierra la negación de nuestra inmortalidad, ya que para mucha gente el diagnóstico de cáncer equivale a una sentencia de muerte (Hay y Jay-Lynn, 2000; Lopez-Class, Perret-Gentil, Kreling, Caicedo, Mandelblatt y Graves, 2011).

El impacto psicológico del diagnóstico y la respuesta varían dependiendo de la etapa en el momento del diagnóstico, el tratamiento ofrecido, las complicaciones del tratamiento, la personalidad, las habilidades de afrontamiento, el apoyo emocional y económico con que cuenta la paciente (Koh, 2013).

Cuando una persona recibe el diagnóstico de cáncer por parte del médico puede producir crisis existencial, incertidumbre acerca del futuro, sentimiento de pérdida de control y aislamiento social (Spiegel, 1999). Se hace presente el miedo y la angustia al deterioro físico y mental producto de la cirugía, quimioterapia y la enfermedad misma, al sufrimiento prolongado y miedo a la muerte (Hilgard y Hilgard, 1990; Liamputtong, y Suwankhong, 2015). También se puede presentar miedo al rechazo social, ansiedad y depresión (Linden, Vodermaier, MacKenzie y Greig, 2012; Alonso-Fernández y col., 2008). En algunas personas recibir el diagnóstico puede producirle síntomas del estrés postraumático (Hay y Jay-Lynn, 2000) y en un 4% presentan el cuadro completo de estrés postraumático (Gurevich, Devins y Rodin, 2002).

El diagnóstico y el tratamiento médico del cáncer impactan también la autoimagen y autoestima de la paciente afectando su vida sexual (Ussher, Perz y Gilbert, 2012). Por lo tanto, el apoyo y comprensión de la pareja es sumamente importantes para la superación de esta primera fase. De acuerdo a Hay y Jay-Lynn (2000) esta fase puede durar de 6 a 12 meses.

## ***Distrés***

El distrés en el campo de la oncología es definido como “emociones desagradables de carácter psicológico (cognitivo, conductual, emocional) social y espiritual, que van desde los sentimientos de vulnerabilidad, tristeza y miedo hasta los problemas que pueden llegar a ser incapacitantes, lo que lleva a estados psicológicos como la depresión, la ansiedad, el pánico, el aislamiento social y la crisis existencial y espiritual” (National Comprehensive Cancer Network, 2012). Además, el distrés puede causar otros problemas tales como el ajuste a la enfermedad y al tratamiento (Holland y Alici, 2010).

Los pacientes con cáncer presentan síntomas de ansiedad, depresión y distrés en distintos momentos de la enfermedad, relacionados con diversos factores médicos, físicos, psicológicos y sociales. El distrés emocional se encuentra presente entre un 15% y un 33% de los casos, alcanzando hasta el 63%, según el instrumento utilizado y la etapa de la enfermedad. (Hernández et al., 2012).

## ***Ansiedad y depresión***

En pacientes con cáncer, la presencia de síntomas de ansiedad y depresión en forma combinada han sido reportada con más frecuencia que la presencia de estas alteraciones en forma aislada. Para la mayoría de los pacientes, los síntomas de ansiedad son reacciones al cáncer y su tratamiento. Los síntomas de la ansiedad pueden ser cognitivos o somáticos, la mayor parte son generalmente somáticos e incluyen taquicardia, dificultad para respirar, sudoración, dolor abdominal malestar y náuseas. Los indicadores psicológicos de depresión que se deben de considerar son la presencia de alteraciones en el estado de ánimo, sentimientos de impotencia, disminución de la autoestima, desesperanza, culpa, anhedonia, pensamientos de muerte o suicidio; los síntomas somáticos como la anorexia, fatiga, insomnio y pérdida de peso, son comunes en los pacientes con cáncer (Miller y Massie, 2006).



Las pacientes reportan ansiedad y depresión en todos en todas las etapas de la enfermedad, desde el diagnóstico, hasta los tratamientos médicos, e incluso hasta 18 meses después de que éstos han terminado, los niveles más altos de ansiedad se reportan en la mastectomía y antes de la primera sesión de quimioterapia (Lim, Devi y Ang, 2011; Olivares, Martín, Román y Moreno, 2010; Vahdaninia, Omidvari y Montazeri, 2010). Sin embargo, también se ha encontrado que, en promedio, el 25% de las pacientes presentan niveles altos de depresión al terminar la quimioterapia (Bower y et al., 2011).

La depresión se ha asociado con una mayor probabilidad de mortalidad (Hjerl et al, 2003; Satin, Linden y Phillips, 2009), esto probablemente se deba al incremento de las citocinas proinflamatorias la IL-1 y la IL-6 y como consecuencia un incremento de la proteína C reactiva que es cardiopática (Raison, Capuron y Miller, 2006; Howren, Lamkin y Suls, 2009).

Se ha considerado que factores emocionales, como la ansiedad, la depresión y el estrés percibido podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo del cáncer de mama (Yeh y Lee, 2015). Además, se ha encontrado que la mejoría de los síntomas depresivos por medio de tratamiento psicológico incrementa el periodo de supervivencia en mujeres con cáncer metastásico (Giese-Davis et al., 2011).

Las pacientes que experimentan ansiedad y depresión persistente muestran más pesimismo, mayor rumiación cognitiva negativa acerca del cáncer y más necesidades de atención psicológica (Lam et al, 2013).

### ***Estrés***

El término estrés fue empleado por primera vez por Hans Selye en 1973 para denotar la respuesta de los organismos a eventos nocivos, los cuales incluyen daño físico, exposición química, radiación, infección, así como condiciones peligrosas de vida.

El Modelo de Estrés de Lazarus y Folkman conceptualiza el estrés psicológico como una relación o transacción entre los individuos y su entorno, donde hay una evaluación subjetiva de la existencia de un estresor potencial y de las habilidades o recursos para afrontarlo. Esta definición considera dos procesos centrales dentro de la transacción: la evaluación cognitiva, que es el proceso que determina hasta qué punto una situación es estresante y el afrontamiento, que es el proceso mediante el cual se manejan dichas situaciones (Lazarus, Miyar y Folkman, 1986). Cuando se estudia cómo un paciente hace frente a una enfermedad, es necesario especificar las amenazas particulares de preocupación para el paciente, para tratarlos por separado en vez de ampliar el foco de atención a la enfermedad en general (Lazarus, 1993).

La asociación entre la exposición al estrés psicológico y enfermedades físicas, desde alteraciones cardiovasculares, autoinmunes y trastornos neurodegenerativos hasta el cáncer, sugiere una vinculación entre diferentes mecanismos biológicos y psicológicos en el inicio y desarrollo de una enfermedad (O'Donovan et al., 2012). El estrés psicológico activa el eje hipotálamo-pituitario-adrenal y el sistema nervioso simpático, lo que resulta en aumentos sistémicos en los niveles plasmáticos de catecolaminas, principalmente de adrenalina y noradrenalina, con respuestas fisiológicas tales como taquicardia, aumento de la presión arterial y sudoración. La presencia de receptores para estos compuestos sobre las células de cáncer de mama, podrían ser de importancia en la regulación de la proliferación celular y por lo tanto en la evolución de la enfermedad (Vázquez et al., 2006).

La adrenalina, producida en la médula suprarrenal, y secretada durante la respuesta al estrés y provoca la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que estimula el crecimiento de los vasos sanguíneos y por lo tanto proporciona un suministro de sangre para las al tumor canceroso. Bloqueando el efecto de la norepinefrina con inhibidores o beta-bloqueadores, se invierte este incremento inducido por el estrés en VEGF y se puede reducir el crecimiento tumoral (Spiegel, 2012).

## ***Apoyo Social***

El ser humano es un ser gregario por naturaleza, nace y se desarrolla en redes sociales, siendo la más importante la familia. La familia es el contexto psicosocial más adecuado para el desarrollo de un ser humano en sus aspectos físico, intelectual, emocional, social y espiritual.

De acuerdo a Cobb (1976), la percepción del apoyo social puede ser, fundamentalmente de tres tipos: 1. La percepción de recibir apoyo social, 2. La percepción de recibir estimación y reconocimiento social y 3. La percepción de pertenencia a una red social con comunicación y obligaciones mutuas.

El apoyo social se define generalmente como la información, el asesoramiento y la ayuda tangible que una red social proporciona. Existen diferentes aspectos en el apoyo social: el apoyo estructural y el funcional. El apoyo estructural, que se refiere a la red de relaciones que existen entre las personas, tales como amigos y parientes, compañeros de trabajo. El soporte funcional, incluye la información, apoyo tangible y el apoyo emocional; el apoyo informativo se refiere a la provisión de conocimiento relevante para la experiencia del individuo, en este caso información acerca del cáncer; el apoyo instrumental o tangible está constituida por los recursos del individuo pueda recibir de su red, incluyendo dinero, transporte a las visitas médicas, cuidado de niños; el apoyo emocional se refiere a la sensación o percepción de la persona que es amada, apreciada, valorada y atendida (Chou, Stewart, Wild y Bloom, 2012).

En este sentido se ha descubierto que el apoyo social es importante para la prevención de los problemas de salud y para la rápida recuperación de las enfermedades o de cirugías. Algunas evidencias provienen de estudios de que los individuos con el nivel bajo de participación en las relaciones sociales son más propensos a morir prematuramente que los que tienen una mayor participación. Los lazos sociales también reducen el riesgo de mortalidad entre los adultos con condiciones médicas documentadas, además de estar vinculado al desarrollo y la progresión de enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis,

presión arterial alta, cáncer y cicatrización de heridas más lenta (Umberson y Montez, 2010).

En pacientes con cáncer de mama, el apoyo emocional y la información están relacionados con mayor bienestar social y emocional, el apoyo tangible con resultados físicos y la interacción social positiva con todos los aspectos de la calidad de vida, las redes sociales más grandes están relacionadas con una mayor supervivencia después del diagnóstico de cáncer de mama (Kroenke et al., 2013).

También se ha reportado que los pacientes con cáncer de mama que reciben poco apoyo social reportan altos niveles de dolor, más síntomas depresivos y un incremento en los niveles de citocinas proinflamatorias IL-6 (Hughes et al., 2014). El apoyo social se supone que es un factor de protección que puede mediar en la relación entre los trastornos sintomáticos, la calidad de vida y el bienestar emocional (Schleife, Sachtleben, Barboza, Singer y Hinz, 2014; Kim, Han, Shaw, McTavish y Gustafson, 2010).

En contraste con los aspectos positivos del apoyo social, el aislamiento social está considerado como un factor de riesgo en la mortalidad de cáncer y cualquier otra enfermedad. Una de las reacciones más comunes después del diagnóstico de cáncer es el aislamiento social (Spiegel, 1998, Hay y Jay-Lynn, 2000). El rehuir el contacto con el paciente enfermo de cáncer, puede reforzarle la idea de que su enfermedad lo hace indeseable. La comunicación no verbal es sumamente importante en la terapia tanto médica como psicológica, y puede ayudar a la mejoría del paciente (Spiegel, 1998).

### ***Optimismo***

La capacidad de una persona de proyectarse en el futuro y anticipar que ocurrirán cosas positivas y benéficas se ha llamado optimismo (Carver y Scheier, 2014). El optimismo en pacientes con cáncer es una variable de ajuste

psicológico para fomentar estilos de afrontamiento efectivos, que promueven el espíritu de lucha al momento del diagnóstico y durante el tratamiento, disminuyendo el estrés, además se asocia con el incremento de la supervivencia (Hodges y Winstanley, 2012; Shaheen, Andleeb, Ahmad y Bano, 2014).

Carver, Scheier y Segerstrom (2010), señalan que el optimismo puede cambiar de un momento a otro, de esta manera, cuando una persona se enfrenta a una dificultad, como lo es la posibilidad de padecer una enfermedad, las emociones pueden cambiar del entusiasmo a la ira, la ansiedad y/o la depresión, el equilibrio entre los sentimientos se relaciona con las diferencias en el optimismo. Los optimistas esperan buenos resultados, incluso cuando las cosas son difíciles.

El optimismo se ha relacionado a la salud y a la calidad de vida, específicamente en cáncer de mama, donde se ha encontrado que las mujeres más optimistas tienen menos síntomas depresivos y un mejor funcionamiento mental y social (Colby y Shifren, 2013). También se ha encontrado que el optimismo y el pesimismo tienen un impacto significativo sobre el nivel de ansiedad en pacientes programados para cirugía relacionada con el cáncer de mama (David, Montgomery y Bovbjerg, 2006). Es por esta razón que se consideró importante evaluar y fomentar el optimismo en las pacientes con cáncer de mama.

### ***Autoestima***

Existen varios factores psicosociales que pueden amortiguar y disminuir los efectos negativos del cáncer y sus tratamientos como son la autoestima y el optimismo.

La autoestima se ha definido como la evaluación que hace un individuo de su valor como persona, se considera que la autoestima es la parte afectiva y

evaluativa del autoconcepto, y significa cómo las personas se sienten y sobre sí mismos (Sowislo y Orth, 2013), la autoestima puede presentar fluctuaciones, pero en general es una característica relativamente estable de los individuos a lo largo de su vida (Orth y Robins, 2013).

La autoestima tiene un origen social, nadie nace con alta o baja autoestima, sino que se desarrolla en la interacción social con los padres, amigos, profesores y el entorno familiar, sobre todo en la infancia y la adolescencia, este proceso de formación de la autoestima permanece activo mientras se está en contacto con los demás y las conductas puedan ser valoradas como positivas o negativas (Vallejos, Bravo y Ruiz, 2000).

Una baja autoestima se asocia con emociones disfuncionales, estrategias de afrontamiento no adaptativas, y ajustes pobres, mientras que los niveles altos de autoestima promueven la salud y la adaptación funcional de un individuo en su medio (Amézquita, 2014).

En pacientes con cáncer de mama se ha encontrado una correlación negativa de los niveles de depresión y estrés con la autoestima, sugiriendo que la autoestima puede ser un mediador en el proceso de ajuste a la enfermedad al reducir la ansiedad y la depresión causado por los tratamientos (Im-Kim et al, 2015). Algunos autores sugieren que es necesario que se considere incluir el fortalecimiento de la autoestima cuando se ofrezca tratamiento psicoterapéutico a las mujeres con cáncer de mama y con depresión (Tae, Heitkemper y Kim, 2012).

### ***Calidad de vida***

La calidad de vida se ha definido como la percepción del nivel de bienestar físico, material, social y emocional y las evaluaciones subjetivas del grado de satisfacción con lo logrado, de acuerdo a las metas, expectativas, valores e intereses de la persona (Urzúa y Caqueo-Urizar, 2012; Urzúa, 2010). La

Organización Mundial de la Salud (1998) propone seis dimensiones compuestas por subdominios a evaluar: físico, psicológico, nivel de independencia, relaciones sociales, medio ambiente y por último espiritualidad, religión y creencias personales.

La calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) se refiere a la auto-percepción del funcionamiento físico, ocupacional, emocional, social y cognitivo, así como la vitalidad, dolor, funcionamiento sexual y espiritualidad (Osoba, 2011). Algunos estudios han encontrado que estos aspectos de la CVRS se ven afectados en pacientes con cáncer (Safarinejad, Shafiei y Safarinejad, 2013). Esta afectación en la calidad de vida puede durar hasta 9 meses después de haber terminado el tratamiento, las áreas más afectadas son el funcionamiento emocional y la vitalidad, lo que dificulta que realicen sus actividades cotidianas (Domínguez et al., 2009). Algunos estudios han encontrado que las pacientes expuestas al menos a seis ciclos de quimioterapia, muestran déficits cognitivos hasta 20 años después de haber terminado el tratamiento (Koppelmans et al., 2012).

### **Sistema inmunológico**

Una forma de impedir el crecimiento y proliferación de las células anormales es su detección y destrucción por parte del sistema inmunológico. El sistema inmunológico es una red de células, tejidos y órganos que trabajan juntos para defender el cuerpo contra los ataques de microbios, bacterias, parásitos, hongos, toxinas y células cancerígenas (NIH, 2007; Carlson, 1996; Martín, 1997; Ramos, Rivero, Piqueras, García y Oblitas, 2008).

Es importante señalar que cuando el sistema inmune se debilita o falla se crea una deficiencia inmunológica. Esta deficiencia puede ser producida por ciertas condiciones médicas y psicosociales, como son el estrés crónico, la depresión,

el uso de drogas y la mala nutrición (Gouin, 2011; Currier y Nemeroff, 2014; Fagundes, Lindgren y Kiecolt-Glaser, 2013). Se cree que con regularidad las células sufren mutaciones y transformación neoplásica, pero son destruidas antes de que se proliferen. Pero cuando el sistema inmune falla en detectar estas células mutantes se puede desarrollar un tumor (Kiecolt-Glaser, Robles, Heffner, Loving y Glaser, 2002; Martin, 1997; Spiegel, Sephton, Terr y Stites, 1998).

Las células tumorales expresan antígenos en su superficie celular. Estos antígenos son reconocidos como extraños por el sistema inmune y así el sistema inmunológico puede detectar y destruir un tumor en desarrollo o mantener el crecimiento en un estado de latencia (O'Sullivan et al., 2012).

Los principales componentes antitumorales del sistema inmunológico son: linfocitos B, linfocitos T, las células naturales asesinas (NK) y las citocinas. Revisaremos cada uno de ellos:

### Linfocitos B

Además de la producción de anticuerpos para neutralizar y destruir antígenos, los linfocitos B, tienen otras funciones tales como la presentación de antígenos a los linfocitos T, además participan en la inmunoregulación mediante la secreción de citocinas para la regulación negativa de las respuestas inflamatorias y en la memoria inmune permanente (Martín, Escudero, Rodríguez, y Martín, 2013).

### Linfocitos T

Los linfocitos T son los encargados de la inmunidad celular y cuenta con 2 clases principales que son CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, conocidos como linfocitos T cooperadores, participan en la respuesta inmune humoral al



proporcionar ayuda a los linfocitos B para la producción de anticuerpos, son fundamentales para la coordinación de la respuesta inmune reconociendo antígenos y potenciando el tipo de respuesta que sea más efectiva, mientras que los linfocitos CD8<sup>+</sup>, también conocidos como linfocitos T citotóxicos, ya que además de tener la función de una célula de memoria para responder a un antígeno ya conocido, se encargan de combatir las células tumorales usando su función citotóxica (Schenkel, Fraser, Vezys y Masopust, 2013;Gruppi, Bermejo, Serrán, Vesely, y Rodríguez, 2013).

Las membranas de los linfocitos T contienen receptores especializados para detectar antígenos en la superficie de células infectadas o cancerosas, contribuyendo a la defensa inmune de dos maneras principales: regulando la respuesta inmune y atacando directamente a las células infectadas o cancerosas (NIH, 2007).

### Células NK

Las células naturales asesinas (NK), representan uno de los componentes celulares especializados más relevantes de nuestro sistema inmune, caracterizándose por presentar capacidad citotóxica e inmunoregulatoras, y al igual que los linfocitos T son capaces de secretar citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y presentan mecanismos que incluyen la liberación de moléculas citotóxicas, no requieren de anticuerpos para adherirse al cuerpo extraño, en este caso el tumor, por lo tanto estas células representan la primera línea de defensa contra la transformación de las células normales en cancerosas. (Sanz, Torrijos, Martín, y Martín, 2013).

### Citocinas

Las citocinas son pequeñas proteínas no estructurales de señalización

producidas por los leucocitos. Se les llama citocinas ya que casi todas las células nucleadas son capaces de sintetizarlas o de producirlas y de responder a ellas. Las citocinas son proteínas solubles de bajo peso molecular que se producen en respuesta a microbios u otros antígenos, son señaladoras de células y son secretadas por las células del sistema inmune involucradas en la comunicación intercelular (Verma, Singh, Singh y Chug J., 2015). Las citocinas ayudan a intervenir y a regular las reacciones inmunitarias, la inflamación y la hematopoyesis o formación de glóbulos sanguíneos nuevos. Se han identificado 18 citocinas con el nombre de interleucinas (IL), las citocinas se pueden clasificar de acuerdo a su función, algunas son proinflamatorias, tales como la IL-1, IL-6 y TNF-alfa, mientras que otras tienen una función anti-inflamatoria, como la IL-4, IL-10 y la IL-13 (Granados, 2015; Dinarello, 2000). Las citocinas se pueden clasificar de la manera siguiente: interferón, interleucinas, factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento transformante, factor estimulante de colonias y -factores de crecimiento. A continuación se describen algunas de las citocinas más importantes en relación al cáncer:

#### GM-CSF.

El factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF por sus siglas en inglés) tiene efectos estimulatorios inmunológicos que incrementan la capacidad antitumoral, modulan la formación de glóbulos rojos y la capacidad funcional de los leucocitos maduros; sus acciones sobre las células fagocíticas incluyen el incremento en la síntesis de citocinas (IL-1, TNF-alfa), destrucción de patógenos y regula el flujo de los leucocitos (Montoya y Ayala, 2001; Honkoop et al, 1999).

#### G-CSF

El factor estimulante de colonias granulocíticas humano (G-CSF, por sus siglas en inglés), es una citocina cuya liberación está regulada por IL-1. El G-CSF

acorta el tiempo de tránsito de los leucocitos en la médula ósea y reduce también su apoptosis, además aumenta los valores de neutrófilos en sangre periférica lo que permite que los pacientes reciban el tratamiento de quimioterapia o radioterapia en el tiempo establecido, la atención a los afectados con neutropenia mejore (Rodríguez, Ramos, y Bronfield, 2013).

#### IL-2

La interleucina-2, también es llamada factor de crecimiento de linfocitos T es producida naturalmente por los linfocitos T activados. Son esenciales para la homeostasis y funcionamiento de las células T regulatorias CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, mediante la proliferación de los linfocitos, incluso de los linfocitos T citotóxicos y de los linfocitos citolíticos naturales, lo que resulta en una mejor reacción inmunitaria contra el cáncer, además induce la proliferación de células asesinas naturales (KN), aumenta su actividad citolítica, promueve la producción y proliferación de anticuerpos por las células B y es esencial para la activación inducida de muerte celular (Liao, Lin, y Leonard, 2013; Ahmadzadeh y Rosenberg, 2006). Debido a sus efectos antitumorales la IL-2 se ha usado desde hace más de 2 décadas como tratamiento para el cáncer avanzado con resultados alentadores (Rosenberg et al., 1989).

#### IL-4

Interleucina 4 (IL-4) pertenece a un grupo de proteínas relacionadas elaboradas por los leucocitos (glóbulos blancos) y otras células del cuerpo. La interleucina-4 es elaborada por un tipo de linfocito T, y hace que la producción de linfocitos B y T aumenten y produzcan anticuerpos. Puede regular la proliferación, diferenciación y apoptosis en diversos tipos celulares de origen hematopoyético y no hematopoyético. La interleucina-4 que se produce en el laboratorio se usa en el tratamiento de cáncer como modificador de la respuesta biológica para estimular el sistema inmunitario. La IL-4 es una citocina que regula múltiples funciones biológicas. El papel de la IL-4 en el cáncer no es claro ya que aunque la mayoría de los datos apunta a que tiene un efecto que favorece la

conservación del tumor a través de su efecto anti-apoptótico, también puede tener un efecto antitumoral (Goldstein et al, 2011).

#### IL-6

La interleucina 6 es glicoproteína 26 kDa y fue originalmente identificada regulador de la diferenciación de los linfocitos en 1986, y puede ser sintetizada por varias células tales como los monocitos, macrófagos, linfocitos, fibroblastos, keratinocitos, células endoteliales y algunas células tumorales. La IL-6 es una potente interleucina proinflamatoria. Se ha asociado la inflamación con cáncer, y la IL-6 involucrado con los procesos de inflamación y la cancerogénesis, ya que se ha visto que favorece la progresión del tumor (Yao et al, 2014).

#### IL-10

La interleucina-10 (IL-10) puede ser expresada por la mayoría de las células T incluyendo las células T regulatorias (Tregs), células presentadoras de antígenos y macrófagos, e inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias IFN, TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6. (Muum et al, 2011). La IL-10 consistentemente muestra propiedades antitumorales, que se atribuyen a la estimulación de las células NK aunque es probable que también se suma la actividad de los linfocitos T citotóxicos, pero también aumenta el reclutamiento de macrófagos y neutrófilos e inhibe el crecimiento del cáncer por obstaculizar la angiogénesis tumor (Mocellin, Panelli, Wang, Nagorsen, y Marincola, 2003).

#### IL-12

Es una citocina proinflamatoria que media la respuesta inflamatoria en forma local a bajas concentraciones. En grandes cantidades produce efecto sistémico como fiebre y producción de neutrófilos y plaquetas por la médula ósea (Dinarello, 2000). Tiene un efecto regulador en las respuestas inmunes por su efecto estimulante sobre las células NK y los linfocitos T.

La IL-12 constituye un péptido formado por 2 subunidades de p35 y p40, Su

síntesis durante las reacciones inmunitarias innatas es desencadenada por la activación de receptores TLR inducidos por estímulos bacterianos como LPS, infección por bacterias intracelulares e infecciones virales (Trinchieri, 2003).

#### IL-17

La IL-17 o interleucina-17 es una familia de citocinas producida por los linfocitos T cooperadores y es un elemento clave en el sistema inmunológico de los mamíferos. Su receptor se encuentra en los distintos tipos celulares de un amplio rango de tejidos. Las IL-17 son una familia de citocinas proinflamatorias, y como la inflamación está ligada estrechamente a la aparición y desarrollo del cáncer, esta citocina ha recibido mucha atención. La IL-17 es una de las citocinas infiltrantes del tumor que se ha ligado al crecimiento del cáncer (Fabre et al, 2016; Vélez-Marín, Paris-Ángel y García-Moreno, 2007).

#### INF-gamma

El interferón gamma es una de las citocinas más comunes en la coordinación de la respuesta inmune del tumor y las consecuencias biológicas asociadas. Entre sus múltiples funciones destacan la activación inmune celular y la inducción de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), tanto en células normales y neoplásicas (El Jamal et al., 2016).

#### TNF- $\alpha$

El factor de necrosis del tumor alfa (TNF- $\alpha$ ), es una citocina que juega un papel multifuncional en la apoptosis y la sobrevivencia de la célula, en la inflamación y la inmunidad. A esta citocina se nombró de esa manera por sus propiedades antitumorales (van Horssen, ten Hagen, y Eggermont, 2006).

#### VEGF

Los tumores sólidos y sus tejidos metastásicos son dependientes de la

angiogénesis, es decir un tumor no puede crecer sin el crecimiento de ramificaciones de vasos sanguíneos que nutran al tumor. Los mismo tumores liberan factores como el Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) que induce el crecimiento de la red capilar alrededor del tumor. El VEGF se encuentra en niveles elevados en los tumores malignos (Obermair, 1997).

Generalmente se usan dos tipos de citocinas en inmunoterapias contra el cáncer, el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y la interleucina 2 (IL-2). El IFN- $\gamma$  actúa aumentando la actividad de las células del sistema inmune y la expresión del MHC de clase I en las células tumorales, de manera que son más fácilmente reconocibles por los linfocitos T. La IL-2 estimula el sistema inmunitario aumentando el crecimiento y la actividad de los linfocitos T y B (Granados, 2015).

### **Cáncer y respuesta inmune**

Inmunológicamente la presencia de un tumor implica el desarrollo de una tolerancia contra las proteínas de la célula tumoral o un escape a la vigilancia inmunológica ejercida por el sistema de defensa que, en condiciones normales, destruye las células tumorales. Existen varias teorías para explicar la interacción entre el sistema inmune y el tumor, pero una de las teorías más influyentes es la teoría de la inmuno-edición del cáncer:

La teoría de la inmuno-edición del cáncer (Schreiber, Old, y Smyth, 2011) explica que un mecanismo supresor extrínseco del tumor se activa solo después de que ha ocurrido la mutación celular y los mecanismos intrínsecos de supresión del tumor han fallado. La inmuno-edición del cáncer consiste en 3 fases secuenciales que se han denominado fases de *eliminación*, *de equilibrio* y *de escape*:

1. Fase eliminación. Normalmente, las células del sistema inmune son capaces de eliminar células tumorales, en un proceso denominado

inmunovigilancia tumoral. El sistema inmune es el encargado de vigilar el proceso de mitosis de las células, con el cual evita que las células anormales se proliferen y den origen a un tumor. En esta fase la inmunidad adaptativa e innata trabajan en conjunto para identificar y eliminar los tumores incipientes antes de que sean clínicamente evidentes. Los linfocitos T CD4<sup>+</sup> TH1, los linfocitos CD4 TH17, los linfocitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos, las células NK y los macrófagos son muy importantes en esta fase de eliminación. Las moléculas denominadas “alarminas” son esenciales para avisar al sistema inmune innato de la aparición y crecimiento de células tumorales. Las células NK son importantes en la erradicación de tumores y la producción de interferón- $\gamma$ . Si esta fase se completa satisfactoriamente entonces el tumor es erradicado completamente.

2. Fase de equilibrio. Si una variación de las células cancerosas no es destruida en la fase anterior, se puede entrar a la fase de equilibrio en el que se previene el crecimiento del tumor a través de las células T, IL-12 y el IFN- $\gamma$ , la cual es una función de inmunidad adaptativa solamente, de esta manera algunos tumores pueden permanecer sin crecer y ocultos toda la vida.

3. Fase de escape. En ocasiones como consecuencia de la fase anterior en los tumores latentes pueden ser editados y emerger variantes de células cancerosas que empiezan a crecer sin bloqueos del sistema inmune y pueden llegar a manifestarse clínicamente debido a tres posibles mecanismos: a) No son reconocidas por la inmunidad adaptativa, b) Se vuelven insensibles a los mecanismos efectores inmunológicos y/o inducen un estado de inmunosupresión dentro del microambiente del tumor. Es de esta forma que estas células anormales pueden adquirir nuevas capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control y se desarrolla una neoplasia. El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se conoce como carcinogénesis (Sánchez, 2013; Rojas, 2004).

## ***Psicooncología y Psiconeuroinmunología***

Jimmie Holland (2003), considerada la fundadora de la psicooncología, afirma que esta disciplina nace formalmente en 1975, cuando un grupo pequeño de investigadores se reunió en la ciudad de San Antonio, Texas, para celebrar la primera conferencia sobre psicooncología. En 1980 aparece la primera escala para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer, una forma de estandarizar, comunicar y validar las intervenciones psicosociales. En 1983 aparece la primera revista científica dedicada a estos temas: “Journal of Psychosocial Oncology” y en 1992 aparece “Psycho-oncology” la revista de la Sociedad Internacional de Psicooncología (Holland, 2003).

Las tareas principales de la psicooncología son el estudio de las respuestas psicológicas del paciente, la familia y del personal médico durante todas las etapas de la enfermedad, así como la exploración de los factores psicológicos, sociales y comportamentales que influyen en el riesgo de padecer cáncer y la supervivencia al mismo (Dunn, Holland, Hyde y Watson, 2015).

La línea que conecta los factores psicosociales a la oncología puede ayudar a correlacionar el apoyo social y el manejo del estrés con una mayor resistencia somática para el crecimiento del tumor. Psico-oncología es una disciplina que ayuda a los pacientes con cáncer a movilizar todos sus recursos para mejorar o mantener la calidad de vida durante la enfermedad (Spiegel, 2012).

La psicooncología también trata de la creación, implementación y evaluación de los programas terapéuticos encaminados a la modificación de las creencias y factores de riesgo asociados con el inicio, progresión y recurrencia del cáncer Baum y Anderson (2001).

Aparte del estudio de las respuestas psicológicas, la modificación de las conductas de riesgo, la adherencia al tratamiento, la psicooncología se ha apoyado mucho en el modelo de la psiconeuroinmunología (PNI) a través del cual los psicólogos de la salud han explorado la conexión entre los procesos



psicológicos, el cerebro y el sistema inmunológico, implicando que el estrés, la ansiedad y la depresión pueden afectar la vulnerabilidad y el progreso de la enfermedad (Kiecolt-Glaser, Robles, Heffner, Loving, y Glaser, 2002).

Fue en 1975 cuando Ader y Cohen publican el importante descubrimiento de que el sistema inmunológico puede ser condicionado, es decir puede ser debilitado en forma aprendida, dando un paso importante en el nacimiento de la PNI. Los inicios de la psiconeuroinmunología pasaron por tres momentos: 1) En 1964, cuando el Dr. Solomon publicó un artículo sobre psicoimmunología y propone un modelo donde los procesos psicológicos influyen en el sistema inmunológico; 2) En 1973, Ader y Cohen reporta el hallazgo de que en el sistema inmune puede modificarse a través del aprendizaje tipo condicionamiento clásico y, 3) En 1977 cuando Engels propuso el paradigma en el que el proceso de salud enfermedad pasa del enfoque estrictamente biologicista al enfoque del modelo “Biopsicosocial” (Kiecolt-Glaser, McGuire, Robles y Glaser 2002).

El Sistema inmune juega un papel crítico en la incidencia, progresión de la enfermedad, así como en la calidad de vida en los pacientes con cáncer, por lo que la PNI se ha enfocado en la interacción del sistema inmune y el cerebro, sobre todo en los efectos del estrés en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y su repercusión en el sistema inmune, específicamente en los procesos inflamatorios y la proliferación de células cancerígenas (Fagundes, Lindgren y Kiecolt-Glaser, 2013).

Los aspectos psicológicos que la PNI ha estudiado sobre el sistema inmune son las siguientes: tipos de psicopatología, personalidad, y estilos de afrontamiento, el estrés y tipos de estresores, las relaciones interpersonales, así como la eficacia de las intervenciones psicosociales (Kiecolt-Glaser, McGuire, Robles y Glaser 2002).

### ***Terapia Psicológica y Cáncer***

En los últimos años, se ha insistido en la importancia de identificar las

necesidades psicosociales en la atención de pacientes con cáncer y en el diseño e implementación de estrategias que vinculen los aspectos biomédicos y psicosociales (Mehta y Roth, 2015).

Las intervenciones psicoterapéuticas incluyendo psicoeducación, entrenamiento conductual, intervención en grupos y psicoterapia individual, han mostrado mejorías significativas en el estrés, ansiedad y calidad de vida en pacientes con cáncer (Faller et al., 2013).

También se ha encontrado que intervenir aspectos psicológicos como el estrés y la ansiedad puede influir en el tiempo de recuperación post-quirúrgico, uso de analgésicos y la estancia hospitalaria (Mavros et al., 2011).

Por lo tanto, las intervenciones que proporcionan apoyo emocional y social y que mejoran el manejo del estrés, puedan tener un impacto positivo en la supervivencia a través del fortalecimiento del sistema inmune (Spiegel, 2012; Sternberg y Gold, 1997).

### ***Hipnosis***

La hipnosis se ha definido como un estado especial de conciencia producido por un foco concentrado de atención y caracterizada por una capacidad incrementada para responder a las sugerencias, y a su uso en el tratamiento de dificultades o trastornos médicos o psicológico, se le ha denominado hipnoterapia (Téllez, 2007; Elkins, Barabasz, Council y Spiegel, 2015).

Cuando se utiliza la hipnosis, una persona es guiada para responder a sugerencias para cambiar experiencias subjetivas, producir alteraciones en la percepción, sensación, emoción, pensamiento o conducta (Wagstaff, 2014).

### **Uso de la hipnosis a través del tiempo.**

El uso de la hipnosis se remonta a los tiempos de Mesmer en 1784, quien basó

su doctrina del magnetismo animal, basada en la hipótesis de que cada organismo poseía un fluido magnético que podía ser transmitido a los demás, posteriormente James Braid, médico oftalmólogo propuso el término “hypnos” para definir lo que llamaba "sueño nervioso", como un estado peculiar del sistema nervioso que se puede provocar artificialmente mediante la atención fija en un objeto (Holdevici, 2014). En la década de 1880 Charcot, Breuer y Freud en utilizaron la hipnosis para el tratamiento de desórdenes neuróticos (Burrows, Stanley y Bloom, 2002).

Los cambios en la experiencia y la conducta que ocurren en la hipnosis se atribuyeron a un estado de trance y se daban por sentadas la existencia y la naturaleza de este estado hipnótico alterado de conciencia, sin embargo, en los años 50 y 60, los teóricos del “no-estado” desafiaron esta concepción, formulando la hipótesis de que el estado de trance no era necesario para explicar los fenómenos característicos de la hipnosis dando origen a varias teorías (Lynn y Kirsch, 2005).

### ***Teoría Neodisociativa***

En este trabajo no apoyaremos en la Teoría de la Neo disociación, que es una de las teorías más importantes de la hipnosis. Esta teoría fue propuesta por primera vez en 1973 por Hilgard (1904-2001), según el cual la hipnosis implica una forma de conciencia dividida o disociación entre la mente consciente y la mente inconsciente. Esta teoría se basa en la idea de que existen sistemas estructuras cognitivas organizadas jerárquicamente que están bajo el control de un “Yo-ejecutivo”. El Yo-ejecutivo es responsable de planificar y supervisar las funciones de la personalidad. Durante la hipnosis, los subsistemas se disocian temporalmente del control ejecutivo consciente y son activados directamente por las sugerencias del hipnotizador (Sheehan y Perry, 2015). Esto se puede ejemplificar mejor en el fenómeno de la analgesia hipnótica, donde la persona hipnotizada es inconsciente del dolor causado por un estímulo que

normalmente es doloroso, pero otra parte de nuestro aparato cognitivo, el “observador oculto”, como lo llamo Hilgard si procesa ese dolor; o como en el caso de la amnesia hipnótica, en el que una persona que recientemente ha sido hipnotizado no es capaz de recordar lo que sucedió durante la sesión hipnótica Utilizando el “observador oculto” como «una metáfora de algo que ocurre a un nivel intelectual pero que no está disponible para la conciencia de la persona hipnotizada»), Hilgard desafió a algunos psicólogos que creían que la unidad de la conciencia era una realidad (Crawford, 2002).

En esta teoría se asume que nuestros procesos cognitivos están organizados como un sistema jerárquico de subsistemas de control para llevar a cabo durante la vida diaria acciones, como los hábitos, la percepción del dolor, actitudes, intereses o movimiento. Cada subsistema tiene un cierto grado de unidad, la persistencia y la autonomía en su funcionamiento consciente normal y cotidiano. Hilgard (1994) sostiene que hay pérdidas de conocimiento en el control de tales actividades cuando están bien aprendidas tal como tocar un instrumento o conducir un coche, y que dichas acciones están automatizadas y pueden proceder con un mínimo de control consciente, permaneciendo relativamente auto-sostenidas una vez que han comenzado. Estos subsistemas pueden en cualquier momento permanecer latentes o volverse ejecutivas. La latencia se refiere a un estado inoperante o latente que fácilmente se puede activar y volverse ejecutiva (Hilgard, 1994). Un subsistema ejecutivo es uno que ha sido activado y puesto a funcionar en ese momento (Hilgard, 1994). Bajo ciertas circunstancias, como es a través de la inducción hipnótica, este sistema se disociaría, entrando en funcionamiento algunos de los diferentes subsistemas independientes del sistema central o Yo-ejecutivo, haciendo que la persona entren en una especie de estado especial de conciencia o trance, donde las acciones ocurrirían de un modo involuntario debido a que el funcionamiento de esos subsistemas independientes requeriría un menor gasto de energía.

La teoría de la disociación de Hillgard sigue siendo una de las teorías más

influyentes entre los académicos para explicar la hipnosis y los fenómenos que ocurren durante esta, ya que está basada en hallazgos experimentales y clínicos.

Es importante mencionar que la hipnosis es esencialmente un estado especial de conciencia, no es una terapia en sí misma, pero es un contexto inmejorable para realizar una terapia para favorecer la comunicación mente-cuerpo. El tipo de intervención que se realice dependerá en mucho del éxito de la terapia. Así, por ejemplo, Barling y Raine (2005) investigaron el efecto de tres tipos de intervenciones hipnóticas en el sistema inmune y en emociones negativas, tales como la depresión, estrés, ansiedad y burnout. Las técnicas usadas en hipnosis fueron la relajación progresiva, la imaginación guiada, y el trance profundo con sugerencias específicas de sanación mente-cuerpo. La relajación progresiva sólo tuvo un efecto en reducir los indicadores de burnout y ansiedad. La imaginación guiada tuvo un efecto más amplio al reducir los indicadores de burnout, estrés, ansiedad y depresión, pero no en el sistema inmune. Solamente el trance profundo tuvo un impacto en burnout, depresión, ansiedad y el sistema inmunológico. Como se puede ver, aunque la relajación muscular progresiva y la imaginación guiada tuvieron un efecto en el bienestar psicológico, solamente el trance profundo además del bienestar psicológico produjo un cambio en el sistema inmunológico (Barling y Raine, 2005)

La hipnosis es un estado de conciencia que en los últimos años está siendo estudiada desde el punto de vista neurocognitivo, incluso se han podido mapear por medio de técnicas modernas de neuroimagen las áreas del cerebro que están implicadas, y se ha descubierto que la hipnosis implica principalmente las áreas de la atención, el lóbulo prefrontal, el giro del cíngulo, el lóbulo parietal derecho y el sistema límbico (Raz y Shapiro, 2002), y se ha estado usando cada vez con más frecuencia como método de investigación.

En 1958, la Asociación Médica de Estados Unidos sugirió que la hipnosis podría incluirse como una disciplina de enseñanza durante los estudios de medicina, y

en 1960, la Asociación de Psicólogos Americanos reconoció oficialmente el uso terapéutico de la hipnosis por los psicólogos (Holdevici, 2014).

### **La Hipnosis en el Tratamiento del cáncer.**

Una de las estrategias psicoterapéuticas que se ha utilizado para mejorar la CVRS en pacientes oncológicos es la hipnosis (Montgomery, Schnur, y Kravits, 2013).

La hipnosis ha mostrado ser efectiva para el manejo de diferentes síntomas físicos y psicológicos en pacientes con cáncer de mama entre ellos: distrés, ansiedad, depresión, bochornos, fatiga, calidad de sueño y dolor (Elkins, Fisher, Johnson, Carpenter, y Keith, 2013; Jaime Bernal, Téllez, Juárez García, García Cadena, y García García, 2015; Montgomery, Weltz, Seltz, y Bovbjerg, 2002; Montgomery y et al., 2014). La calidad de vida de pacientes con metástasis se ha mejorado con el uso de intervenciones con hipnosis (Lioffi y White, 2001; Laidlaw et al, 2005). Algunos metaanálisis recientes confirman los hallazgos anteriores (Cramer et al., 2014; Mariño, Bernal, Rodríguez, Gómez y Morales, 2012).

La hipnosis bien aplicada por un psicoterapeuta con un entrenamiento formal resulta muy eficaz en controlar el dolor propio del cáncer en enfermos terminales, como en el dolor producto de los procedimientos médicos invasivos, tales como las cirugías, aplicación de catéteres e inyecciones, la técnica hipnótica más comúnmente usada en estos casos es la “anestesia de guante” (Levitan, 1999). También ha sido efectiva en la reducción o eliminación de los efectos colaterales de la quimioterapia, como es el caso del vómito y la náusea (Hammond, 1990; Walker, 1998). Otros estudios han demostrado que la hipnosis puede ser utilizada para fortalecer el ego, la autoestima y aliviar síntomas físicos, y resulta efectiva en reducir la ansiedad, los síntomas de la depresión, y en incrementar la calidad del sueño, así como la calidad de vida en general en pacientes con cáncer terminal cuando se compara con el tratamiento

estándar (Lioffi y White, 2001; Peynovska, Fisher, Oliver y Mathew, 2005).

Además la hipnosis y la relajación han mostrado un efecto positivo en el fortalecimiento del sistema inmunológico, especialmente en los linfocitos T y las células naturales asesinas. También se observó incremento del tiempo de supervivencia en los pacientes con cáncer comparado con grupos control. Los factores predictores de supervivencia fueron la fase del cáncer, el puntaje de depresión, los puntajes L de la escala de Eysenck y la intervención Psicológica. Los autores señalan que falta demostrar una correlación clara entre el fortalecimiento del sistema inmune y la mejoría clínica de los pacientes (Walker, 1998)

La Hipnosis, aplicada tanto como estrategia de entrenamiento autogénico ha mostrado ser muy útil en pacientes con cáncer de mama para mejorar la depresión, la calidad de vida, reducir la ansiedad, mejorar la calidad del dormir e incrementar el “espíritu de lucha” (Wright, Courtney y Crowther 2002; Hudaceck, 2007). El entrenamiento autogénico en hipnosis y la hipnosis con imaginación para incrementar el sistema inmunológico en el conteo de células naturales asesinas (Hudaceck, 2007). Sin embargo, la efectividad de la hipnosis en la ayuda para la curación de la enfermedad ha sido pocas veces reportada.

De 38 estudios que hemos analizado en los cuales se aplicó la técnica de hipnosis en pacientes con cáncer de mama en tratamiento de cirugía, quimioterapia y/o radioterapia; con un total de 1445 pacientes se muestra el efecto positivo de la hipnosis en la reducción de síntomas tales como dolor, náuseas, vómito, fatiga y menos problemas para dormir (Segura, Téllez, García-Juárez, Sánchez, Jaime, documento en preparación).

### ***Estudios de caso***

En los estudios de casos clínicos en los cuales se aplica en forma exitosa la hipnosis clínica a pacientes oncológicos terminales, se puede encontrar con frecuencia la eliminación o disminución del dolor y la ansiedad y el incremento de la motivación (Lenk, 1992). Por ejemplo, Tschugguel (2007) reporta un caso

de cáncer de mama terminal en una unidad de internamiento, la paciente presentaba mucho dolor en todo el cuerpo, además de tristeza y depresión, y que después de una sesión de hipnoterapia tipo Ericksoniano de 35 minutos, la paciente salió de trance sonriendo y pidió salir de la unidad para arreglar cosas pendientes en su casa. Erickson (citado por Zeig, 1985) reporta cuatro casos exitosos, independientes entre sí, en el cual la hipnosis resultó eficaz en eliminar el dolor consecuente a un cáncer terminal, incluso en la prolongación de la vida más allá del pronóstico médico. Sin embargo, en la literatura no se encontró estudios de casos de mejoría de la calidad de vida y prolongación de la existencia en casos oncológicos no terminales.

### ***Hipnoterapia de Grupo***

Pocos son los estudios que se han llevado a cabo en los que use la hipnosis en un contexto grupal para tratar el cáncer de mama. Uno de ellos es el de Shea (2003) en el cual usó tres elementos clave en su terapia de grupo: 1) facilitación para la interacción grupal entre personas con el mismo problema de salud en un contexto donde se fomenta la expresión y apoyo emocional, 2) dos intervenciones terapéuticas de hipnosis por sesión dirigidas a incrementar la sensación de relajación y sanación a través de la imaginación, posteriormente entrenando a los pacientes en la autohipnosis para fomentar la independencia hacia los terapeutas y 3) sesiones psicoeducativas para favorecer el cambio conductual y cognitivo que incluye el establecimiento de metas, el rol playing de respuestas adaptativas, solución racional de problemas y reestructuración cognitiva. También se discuten los temas del papel del estrés en el sistema inmune y la salud en general, el papel del optimismo en la salud. Shea (2003) reporta, después de 10 sesiones, cambios positivos en la calidad de vida de los pacientes, tales como menos dolores de cabeza, estomacales, menos problemas para dormir y una mejoría en sus dificultades sexuales.



### *La Comunicación no-verbal y el Contacto Físico*

La comunicación no verbal efectiva incluye contacto visual de aceptación y comprensión, sonrisa social, movimientos de la cabeza que implican aceptación o negación y contacto físico de apoyo. El contacto físico tal como un saludo de manos afectuoso, una palmada afectuosa en el hombro o en la espalda, tomarle de ambas manos por un momento mientras se le habla, etc. El contacto físico es una comunicación de apoyo al paciente, y eso ayuda a fortalecer los recursos psicológicos y fisiológicos para la sanación. Algunos estudios han demostrado que la percepción de apoyo de parte del médico o terapeuta es un factor que incrementa la posibilidad sobrevivir al cáncer (Spiegel, 1998). Además el contacto físico ayuda a reducir el dolor e incrementa la hemoglobina (Levitan, 1999).

Por lo tanto, si el contacto físico de apoyo es importante, este debería formar parte de las técnicas de tratamiento del cáncer. Una técnica hipnótica diseñada para fortalecer el sistema inmune en pacientes con cáncer a través de la imaginación y que incluyen un contacto mano a mano, fue desarrollada por Battino y South (2005) y es utilizada en este estudio.

## **CAPÍTULO III**

### ***MÉTODO***

En este estudio se utilizó un diseño cuasi experimental, éste tipo de diseño se utiliza cuando la asignación aleatoria no es posible o por razones prácticas o éticas (Kirk, 1995; García, 2009). Debido a la falta de asignación aleatoria y a otras regulaciones propias del diseño experimental se siguieron las recomendaciones de Wilkinson y la APA Task Force on Statistical Inference (1999) denominando al grupo de comparación como grupo de contraste en lugar de control y grupo de intervención en lugar de grupo experimental.

La presente investigación tuvo como objetivo determinar los efectos de una intervención de hipnoterapia en pacientes con cáncer de mama de reciente diagnóstico recibiendo quimioterapia, comparados con un grupo contraste con tratamiento estándar.

#### **Participantes**

Las participantes eran pacientes de dos hospitales del área metropolitana de Monterrey, que cumplieran con los criterios de inclusión anteriormente mencionados (Unidad Médica de Atención Ambulatoria [UMAA] 7 del Instituto Mexicano del Seguro Social [IMSS] y Hospital Metropolitano “Bernardo Sepúlveda” de la Secretaría de Salud de Nuevo León).

La muestra seleccionada fue no probabilística, de 56 pacientes referidas por un oncólogo que formaba parte del equipo de investigación, 40 concluyeron la primera fase del estudio, las primeras 20 pacientes contactadas participaron en el grupo de intervención con hipnoterapia y las siguientes 20 participaron como grupo de contraste, recibiendo únicamente tratamiento médico estándar. En la segunda fase sólo 35 pacientes completaron el estudio. Se procuró mantener la

igualdad de condiciones para todas las pacientes con cáncer de mama al momento de aplicar los instrumentos de evaluación y realizar la toma de muestra de sangre al grupo de contraste, tomando en cuenta los periodos de tiempo del grupo de intervención.

### ***Criterios de inclusión***

Mujeres con cáncer de mama en estadios iniciales (I, II y III), sin metástasis, sin cáncer previo, sin participación anterior en hipnoterapia y que estuvieran programadas para quimioterapia dentro de las siguientes dos semanas.

### ***Criterios de exclusión***

Haber tenido cáncer previamente, participación en algún estudio de investigación simultáneamente, haber iniciado el tratamiento de quimioterapia o radioterapia antes del inicio del estudio, tener metástasis o encontrarse en estadio IV, dificultades de lenguaje, cognitivas y diagnóstico de enfermedad psiquiátrica.

En base a los criterios anteriores, 13 pacientes rechazaron participar y 2 fueron excluidas del estudio. En la primera fase del estudio participaron 20 pacientes en cada grupo. En la segunda fase del estudio, abandonaron de manera voluntaria 5 pacientes: 2 de grupo de intervención y 3 del grupo de contraste (Figura 1). No se observaron diferencias significativas en las características sociodemográficas de las participantes, para las cuales la media de edad fue de 52 años, en ambos grupos la mayoría era casada, con hijos, con nivel socioeconómico medio y la media de años de estudios fue de 8 (Tabla 1). El grupo de hipnosis tuvo una media de 8.5 (DE=1.8) en susceptibilidad hipnótica.

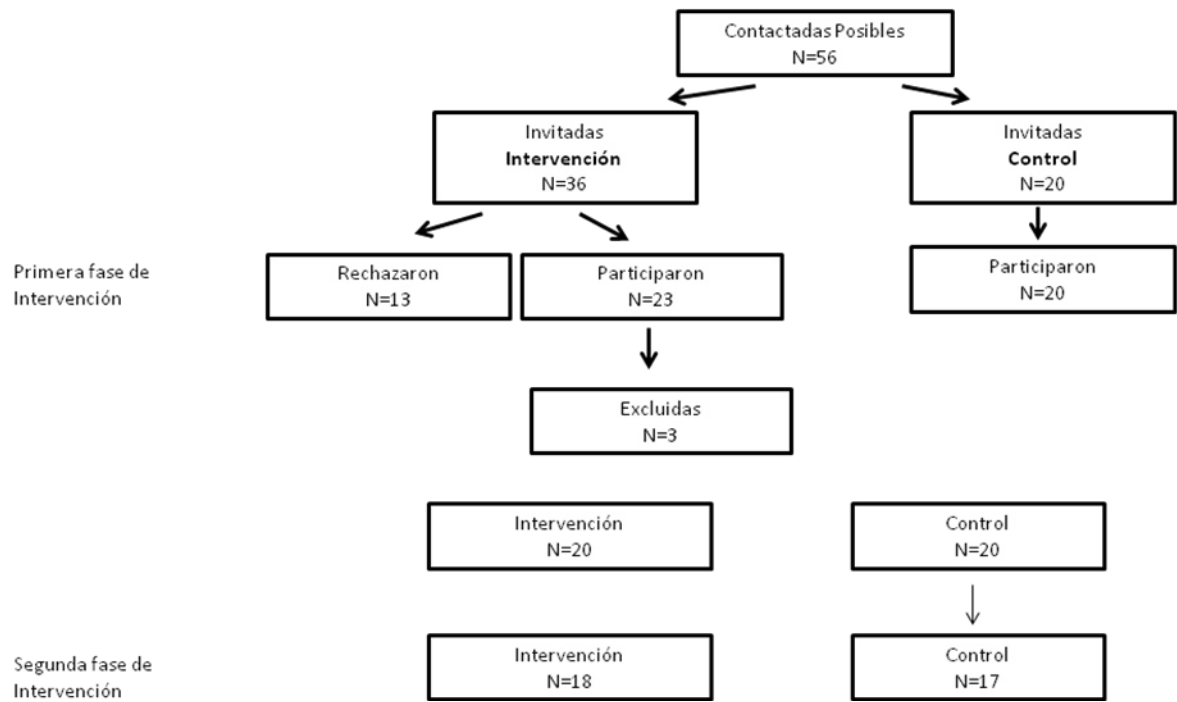


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes

Tabla 1. Variables Sociodemográficas

| Variable                      | Hipnoterapia<br><i>n</i> = 20 | Contraste<br><i>n</i> = 20 |
|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Edad ( <i>M</i> ± <i>DE</i> ) | 52 ± 8.8                      | 52.3 ± 11.0                |
| Estado civil (%)              |                               |                            |
| Soltera                       | 10                            | 15                         |
| Casada                        | 45                            | 65                         |
| Unión Libre                   | 15                            | 5                          |
| Divorciada                    | 15                            | 10                         |
| Viuda                         | 15                            | 5                          |
| Hijos (%)                     |                               |                            |
| Si                            | 100                           | 85                         |
| No                            | 0                             | 15                         |
| Nivel socioeconómico (%)      |                               |                            |
| Bajo                          | 55                            | 25                         |
| Medio                         | 45                            | 75                         |
| Años de estudio <sup>a</sup>  | 7.9 ± 3.7                     | 8.4 ± 3.9                  |

*M=Media, DS= Desviación Estandar*

## INSTRUMENTOS

Los instrumentos de evaluación psicosocial que fueron usados en esta investigación fueron los siguientes:

Escala de Estrés Percibido (Perceived Stress Scale, PSS), que cuenta con 14 reactivos y fue elaborada por Cohen, Kamarck y Mermelstein (1983) para evaluar el grado en que las situaciones de la vida son valoradas como estresantes. Esta escala fue traducida al español por Remor y Carroble (2001) con una buena consistencia interna ( $\alpha = .67$ ). Sin embargo, González y Landero (2007) encontraron algunas dificultades en la comprensión de algunos reactivos

con la población mexicana, por lo que realizaron una adaptación de PSS a la cultura mexicana obteniendo un alfa de Cronbach de .83. Esta última versión es la que fue utilizada en este estudio.

Escala de Autoestima de Rosenberg (1965) la cual evalúa el nivel de satisfacción de uno mismo. Esta escala está conformada por 10 reactivos generales, cinco de ellos enunciados en forma positiva y cinco en forma negativa. Se usó la traducción validada al español de Martín-Albo, Núñez, Navarro y Grijalvo (2007). La consistencia interna de este instrumento varía entre .84 y .88 (Vázquez, Jiménez y Vázquez, 2004).

La Escala de optimismo disposicional LOT-R (Life Orientation Test-Revised) de Scheier y Carver (1985) en la versión en español de Otero, Luengo, Romero, Gómez y Castro (1998) la cual consta de 10 reactivos, tres miden optimismo, tres pesimismo y cuatro son de contenido neutro. Se ha encontrado un alfa de Cronbach de .82.

El Cuestionario de Apoyo Social Funcional de Duke-UNC, el cual fue elaborado originalmente por Broadhead, Gehlbach, Degruy y Kaplan (1988) también fue usado en este trabajo. En este estudio se utilizó la versión de Bellón, Delgado, Luna y Lardelli (1996), la cual tiene un índice de fiabilidad de .92. La puntuación obtenida con la suma del total de los 11 reactivos es un reflejo del apoyo percibido.

La escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS), la cual consta de 14 reactivos y fue elaborada por Zigmond y Snaith (1983) y evalúa el estado emocional de pacientes atendidos en servicios hospitalarios, se utilizó la versión española de Tejero, Guimerá, Farré y Peri (1986), la cual tiene un coeficiente alfa de Cronbach de .80.

El Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la

Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30), es un sistema integrado para la evaluación de la calidad de vida de pacientes con cáncer. La EORTC QLQ-C30 es un cuestionario auto-administrado, diseñado para su uso en ensayos clínicos y otros tipos de investigación. Contiene 30 reactivos, 24 se dividen en diferentes dimensiones: una escala global, cinco escalas funcionales (física, rol, emocional, cognitivo y social) y escalas de síntomas como la fatiga, el dolor y las náuseas (Aaronson et al., 1993).

El Cuestionario de Calidad de Vida, Módulo específico para cáncer de mama (EORTC QLQ-C30, BR23). Se ha desarrollado para medir la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama en sus diferentes estadios: diagnóstico, cirugía, quimioterapia y tratamiento hormonal (Aaronson et al., 1993; Fayers, 2001).

La Escala de Susceptibilidad Hipnótica Stanford Forma C (SHSS: C) de Weitzenhoffer y Hilgard (1962) se compone de 12 reactivos que miden la respuesta de los sujetos a las sugerencias hipnóticas dirigidas a modificar la memoria, la percepción y las funciones motoras. Tiene una puntuación en un rango de 0 a 12. Se utilizó una adaptación a la población mexicana de esta escala realizada por Sánchez-Armass, Barabasz y Barabasz (2007), en la cual se obtuvo una media de 7.5 (SD= 2.29) para esta población.

#### Pruebas Inmunológicas

Se tomó una muestra de sangre con anticoagulante en un horario entre 8 am y 9 am a cada una de las participantes. Las muestras fueron analizadas por el personal calificado del Laboratorio de Inmunología y Virología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la UANL. Los indicadores inmunológicos evaluados fueron:

Cuantificación de Subpoblaciones Linfocitarias por Citometría: Linfocitos T (CD

3), T cooperadores (CD 3+ CD4+), T citotóxicos (CD 3+ CD8+), Linfocitos T activados (CD 25+) Linfocitos B (CD 19). Células Natural Killer (CD16+ CD56+).

### Pruebas Inmunológicas

Aislamiento de células mononucleares de sangre periférica (CMSP).

Se analizaron los marcadores de superficie celular de linfocitos mediante la técnica de citometría de flujo de antígenos de superficie celular.

La sangre total fue incubada durante 15 minutos con un set de anticuerpos monoclonales (CD3<sup>+</sup> FITC/CD8<sup>+</sup>, PE/CD45<sup>+</sup>, PerCP/CD4<sup>+</sup>APC, CD3<sup>+</sup> FITC/CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>PE/CD45, PerCP/CD19<sup>+</sup>APC) (BD Multitest IMK Kit). Los eritrocitos fueron lisados adicionando 450  $\mu$ L de solución de lisis (1x BD FACS<sup>TM</sup>) e incubando durante 15 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad. Las muestras estuvieron listas para ser analizadas en el citómetro de flujo. La adquisición de la lectura fue realizada en un equipo Accuri C6 BD empleando un software BD Multiset con un software automatizado para el gate BD worklist manager para un fácil análisis de cada sub grupo de la población celular.

### **Análisis de Citocinas**

Se tomaron sangre total de pacientes, sin anticoagulante para colectar el suero y determinar la producción de citocinas. El suero fue almacenado en tubos eppendorf conteniendo 500  $\mu$ l de suero a -20°C hasta su lectura.

### **Preparación de los reactivos**

Todos los reactivos se prepararon el mismo día del inmunoensayo para evitar errores por daños a los controles de calidad durante el almacenamiento, los reactivos se prepararon como se describe a continuación.

### **Preparación de microesferas magnéticas (Antibody-Immobilized beads)**

Se agitaron en Vórtex por 30 segundos cada uno de los 11 viales de las microesferas magnéticas con el anticuerpo de cada citocina: G-CSF, GM-CSF, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12p40, IL-17A, INF-  $\gamma$ , TNF- $\alpha$  y VEGF (un vial por cada



citocina), posteriormente, se tomaron 60  $\mu$ l de cada vial al bote de mezclado y se llevó a un volumen final de 3 ml con el diluyente de perlas. Finalmente, se agitó la mezcla durante 10 segundos.

### **Preparación de los controles de calidad**

Se reconstituyeron los controles de calidad 1 (límite de concentración mínima) y 2 (límite de concentración máxima) con 250  $\mu$ l de agua Milli-Q, ambos controles son concentraciones conocidas y establecidas por el proveedor. Cada vial se mezcló por inversión varias veces y después se utilizó agitación en Vórtex, dejando reposar los viales por 10 minutos posteriormente.

### **Preparación del buffer de lavado**

Se dejó a temperatura ambiente el buffer de lavado y se diluyeron 30 ml con 270 ml de agua Milli-Q.

### **Preparación de la matriz de suero**

La matriz de suero liofilizada se reconstituyó con 1.0 ml de agua Milli-Q en el frasco que la contiene. Se mezcló y se dejó reposar 10 minutos para su completa reconstitución.

### **Preparación del estándar de citocinas humanas**

El estándar que incluye las 11 citocinas se reconstituyó con 250  $\mu$ l de agua Milli-Q para obtener una concentración de 10,000 pg/ml de cada una, se agitó por inversión hasta la desaparición de grumos y en vortex por 10 segundos. Posteriormente, se colocaron en 6 tubos de poliestireno 200  $\mu$ l del buffer de ensayo en cada uno. Luego, se agregaron 50  $\mu$ l del estándar a uno de los tubos con 200  $\mu$ l de buffer de ensayo para obtener una concentración de 2000 pg/ml. A partir de esta dilución se tomaron 50  $\mu$ l y se agregaron al segundo tubo con 200  $\mu$ l de buffer de ensayo para obtener la concentración de 400 pg/ml. Sucesivamente, se obtuvieron las concentraciones de 80 pg/ml, 16 pg/ml y 3.2 pg/ml en el tercero, cuarto y quinto tubo, respectivamente. Finalmente, el sexto tubo únicamente permaneció con 200  $\mu$ l de buffer de ensayo para ser utilizado como blanco de concentración de 0 pg/ml.

## **Ensayo Multiplex**

Se realizó un diagrama de colocación de estándares a diferentes concentraciones, controles 1 y 2, blanco (todos éstos por duplicado), y las muestras problema (por triplicado) en una configuración vertical. Los estándares se colocaron de menor concentración (3.2 pg/ml) a mayor concentración (10,000 pg/ml).

Una vez preparados los reactivos, los sueros se descongelaron a temperatura ambiente y se agitaron con Vórtex.

### Primera fase

- 1.- Se agregaron 200 µl de buffer de lavado en cada pozo de la placa y se selló. Posteriormente, se agitó en el Roto Shaker suavemente por 10 min a temperatura ambiente (20 a 25 °C).
- 2.- Se decantó el buffer de lavado y se removieron cantidades residuales de todos los pozos invirtiendo el plato sobre un papel absorbente varias veces.
- 3.- Se agregaron 25 µl de cada estándar incluyendo el blanco y controles de calidad 1 y 2 en los pozos correspondientes.
- 4.- Posteriormente, se agregaron 25 µl de buffer de ensayo a los pozos donde se colocarán las muestras.
- 5.- Se adicionaron 25 µl de la solución matriz de suero a los pozos del blanco, estándares y controles de calidad.
- 6.- Se agregaron 25 µl de cada una de las muestras de suero de los pacientes en los pozos correspondientes.
- 7.- Se agregaron 25 µl de las perlas premezcladas a todos los pozos agitando el bote de mezclado cada vez para evitar asentamientos.

8.- Finalmente, se selló el plato y se envolvió con papel aluminio para incubarlo en agitación en el equipo BRINKMANN ORBIMIX 1010 suavemente durante 24 horas a 4 °C. Este paso se puede llevar a temperatura ambiente por dos horas.

#### Segunda fase

9.- Posterior al periodo de incubación se retiró el plato, una vez a temperatura ambiente, se agregaron 150 µl del buffer de lavado a todos los pozos y se dejó reposar la placa durante 10 segundos.

10.- Se colocó la placa del ensayo sobre un imán especial, y se dejó reposar 10 segundos más. Posteriormente, se invirtió la placa sobre un papel secante para eliminar el exceso.

11.- Se repitieron los pasos 9 y 10.

12.- Se agregaron 25 µl de anticuerpos de detección a cada pozo.

13.- Se selló y cubrió con papel aluminio para incubar en agitación por una hora a temperatura ambiente.

14.- Posteriormente, se añadieron 25 µl de streptavidin-phycoerithrin a cada pozo con los 25 µl de anticuerpos de detección.

15.- Nuevamente se selló el plato, se cubrió con papel aluminio y se incubó en agitación por 30 min a temperatura ambiente.

16.- Cuidadosamente se removió el contenido de los pozos para lavar dos veces la placa como ya se mencionó anteriormente (pasos 9 y 10).

17.- Se agregaron 150 µl de Drive Fluid a todos los pozos y se resuspendieron suavemente las esferas en el agitador por 5 min.

18.- Se colocó la placa en el equipo Luminex® MAGPIX™.

19.- Los resultados se obtuvieron con el Software Luminex® xPONENT® aproximadamente durante una hora de lectura.

20.- Finalmente, los resultados para cada paciente se obtuvieron del promedio de

las tres repeticiones.

### **Equipo**

Luminometro: Luminex® MAGPIX™, Modelo: MAGPIX Número de serie: MAGPX122116701.

Agitador: ROTO SHAKE GENIE: MODELO SI-1100 Número de serie RO-1477.

Agitador: BRINKMANN ORBIMIX 1010.

Agitador tipo Vortex Genie.

Refrigerador

Magneto MILLIPLEX® MAG Cat. #40-285

Micropipeta multicanal Biopipette ATM Labnet International, Inc.

### **Reactivos**

El kit utilizado fue: MILLIPLEX® MAP KIT Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel 96 Well Plate Assay. Cat. # HCYTOMAG-60K, HCYTOMAG-60K-PX29, HCYTOMAG-60K-PX29, HCYTOMAG-60K-PX30, HCYTOMAG-60K-PX38, HCYTOMAG-60K-PX41. El cual incluye:

- a) Estándar liofilizado de citocinas humanas.
- b) Controles de calidad 1 y 2 para citocinas humanas (liofilizados).
- c) Matriz de suero liofilizada (contiene 0.08% de azida de sodio).
- d) Placa de 96 pozos junto con 2 selladores.
- e) 30 ml Buffer de ensayo.
- f) 30 ml Buffer de lavado 10X.
- g) 3.2 ml Estreptavidina-Ficoeritrina
- h) 3.5 ml Diluyente de perlas.
- i) 1 vial de 100 µl de microesferas magnéticas para cada citocina a estudiar (IL-2,

IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, G-CSF, GM-CSF, VEGF, TNF $\alpha$ ).

MAGPIX @DRIVE FLUID, Referencia: MPXDF-4PK Lote: B31534.

## **PROCEDIMIENTO**

La investigación se realizó en la ciudad de Monterrey, N.L. y fue aprobada por parte del comité de ética del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Nuevo León (Protocolo No. 29, Agosto 18, 2011, CIDICS-UANL), Centro donde tuvieron lugar las sesiones de hipnoterapia. Todas las participantes firmaron un consentimiento informado previo al inicio del procedimiento.

El estudio fue financiado por la entidad federativa PAICYT 2011-2012 con la clave de proyecto SA332, por un monto aprobado de \$35.000,00 pesos mexicanos que se usaron para cubrir el transporte de las pacientes hacía el CIDICS-UANL y la compra de mp3 para las sesiones de refuerzo en casa.

La secuencia del grupo de hipnoterapia fue el siguiente:

- 1.- Evaluación psicosocial y pruebas inmunológicas
- 2.- Intervención Hipnoterapéutica
- 3.- Reevaluación psicosocial y de pruebas inmunológicas.
- 4.- Intervención Hipnoterapéutica de seguimiento cada 15 días
- 5.- Reevaluación psicosocial y de pruebas inmunológicas (6 meses después de 1er evaluación).

Una vez terminada la intervención con las primeras 20 pacientes se contactaron a las pacientes que conformaron el grupo de contraste, las cuales pasaron por la misma secuencia (1, 3 y 5) excepto la intervención hipnoterapéutica.

Las pacientes del grupo de hipnoterapia tuvieron su primera evaluación 1 ó 2 semanas previas a su tratamiento médico, específicamente de su primer ciclo

de quimioterapia, la segunda evaluación al terminar las 12 sesiones de hipnosis y previo a su segundo ciclo de quimioterapia, esto con el fin de controlar los efectos de la quimioterapia sobre el sistema inmunológico. El grupo de contraste fue evaluado siguiendo los mismos periodos de tiempo.

La intervención consistió en 24 sesiones de hipnoterapia grupal con una duración de 90 minutos cada una y un mínimo de tres personas, compuesta por 2 fases:

La primera fase de 12 de sesiones, con una frecuencia de 3 sesiones por semana durante un mes y la segunda fase de 12 sesiones cada quince días por seis meses. En las tablas 2 y 3 se observa el objetivo de cada sesión, así como las técnicas hipnóticas utilizadas.

Tabla 2. Descripción de las 12 sesiones de la primera fase

| <b>PRIMERA FASE</b>  |   |   |
|----------------------|---|---|
| <b>No. de Sesión</b> | <b>Objetivo</b>                                       | <b>Técnica</b>  |
| 1                    | Relajación física y psicológica profunda              | Las 3 frases (Ricardo Figueroa, 1985)   |
| 2                    |   | Trance para reducción del estrés (Field citado por Hammond, 1990)                                     |
| 3                    | Facilitar el sueño y relajación                       | Confusión Semántica (Arnoldo Téllez, 2007)  |
| 4                    | Fortalecimiento de la autoestima                      | Metáfora del árbol prominente (Pelletier, 1979)   |
| 5                    |   | Fortalecimiento del ego (Torem citado por Hammond, 1990)  |
| 6                    |   | Alfombra mágica (Cobian, 1998)  |
| 7                    |   | Regresión para fortalecer la autoestima (Watkins, citado por Hammonds, 1990))                         |
| 8                    | Resolución de eventos traumáticos del pasado          | Abreacción silenciosa (Watkins, 1980)   |
| 9                    |   | Imaginación Religiosa de Sanación Universal para el fortalecimiento del ego y el dolor (Wright, 1987) |
| 10                   |   | Silla vacía hipnótica (Rocha y Téllez, 2016)  |
| 11                   | Sanación física                                       | Sinfonía psicológica para la sanación (Dilts, Halbom y Smith, 1998)                                   |
| 12                   | Fortalecimiento de expectativas positivas u optimismo | Imaginando el resultado final (Korn y Patt citados en Hammond, 1990).                                 |

Tabla 3. Descripción de las 12 sesiones de la segunda fase.

| <b>SEGUNDA FASE</b>    |   |  |
|------------------------|---|--|
| <b>No. de Sesión</b>   | <b>Objetivo</b>   | <b>Técnica</b>   |
| 1<br>4<br>5<br>7<br>12 | Sanación física   | Imaginación sanadora (Hunter, 1994)<br>Hipnosis para náuseas y vómito (Levitan, 1999, citado por Hammond, 1990)<br>Técnica de sanación espiritual (Tatarunis, 2003)<br>Sugestiones hipnóticas para cáncer (Auerbach, 1977)<br>Sueños de sanación (Modificada de Hammond, 1990) |
| 2<br>6                 | Relajación física y psicológica                                       | El lugar de la serenidad (Hammond, 1990)<br>Estados místicos evocados hipnóticamente (Sacerdote, 1977)   |
| 3<br>8                 | Fortalecimiento de la autoestima                                      | Técnica abstracta para el fortalecimiento de la Autoestima (Gorman, 1974)  |
| 9<br>11                | Fortalecimiento de expectativas positivas y motivación para el cambio | Metáfora para el cambio en preferencias (Hammond, 1990)<br>Trance activo para el establecimiento de metas (Arnoldo Téllez)   |
| 10                     | Facilitar el sueño y relajación                                       | Hipnosis para Insomnio (Staton citado por Hammond, 1990)   |



Las sesiones de hipnoterapia fueron grupales con el siguiente esquema:

1. Bienvenida
2. Intervención hipnótica: En cada sesión se aplicó una técnica sugestiva con un objetivo específico y con una duración promedio de 15 a 20 minutos cada una.
3. Pausa: Descanso de 5 a 10 minutos después de la primera inducción hipnótica para comentar lo experimentado en la primera técnica. Las pacientes escribieron sus experiencias subjetivas y calificaron en una escala del uno al diez su sensación de relajación.
4. Segunda técnica hipnótica: Esta técnica de Battino y South (2005) se mantuvo constante durante todas las sesiones, consiste en tomar la mano de la paciente y darle una serie de sugerencias dirigidas a fortalecer el sistema inmunológico. Se les pidió que usaran como modelo el sistema inmune del terapeuta que se “encuentra funcionando óptimamente”, también se les sugirió que visualizaran su propio sistema inmunológico fortalecido atacando y destruyendo las células del cáncer. Esta técnica se aplicó en las 24 sesiones con la intención de fortalecer el sistema inmune durante todo el tratamiento.
5. Tareas: Se entregó un equipo MP3 a las pacientes del grupo de hipnoterapia con las técnicas audio-grabadas que fueron utilizadas en las sesiones para que las escucharan en sus hogares, esto con el objetivo de reforzar los efectos terapéuticos.

### **Recolección de Datos:**

Los datos se obtuvieron en el Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud y UMAA 7 del IMSS.

### ***Análisis de Datos***

Debido a que la asignación a los grupos no fue aleatoria, se prefirió usar el puntaje de cambio en lugar de los puntajes brutos de las diferentes escalas para evitar las diferencias entre grupos en el pretest.

Algunos investigadores recomiendan usar el análisis de covarianza (ANCOVA) con puntajes brutos para estos diseños y otros el ANOVA con puntajes de cambio o “change score”. Breukelen (2006) comparó la técnica de análisis de covarianza (ANCOVA) con la técnica de análisis de varianza (ANOVA) con puntajes de cambio. La ANCOVA compara los datos postprueba como resultado, con los datos de preprueba como covariante. Por su parte la ANOVA evalúa los puntajes de cambio que se obtiene con los datos de posprueba menos los datos de preprueba, y el tratamiento como factor. Este investigador encontró que la ANCOVA es superior en poder y de menor sesgo que la ANOVA cuando se trabaja con grupos aleatorizados, pero la ANOVA es superior en cuanto a sesgos cuando se trabaja con grupos no aleatorizados, como es el caso de esta investigación.

Kisbu-Sakarya, MacKinnon y Aiken (2013), recomiendan que el método a elegir debe estar basado en las preguntas de investigación, si el investigador quiere contestar la pregunta “qué grupo cambio más?”, el puntaje de las diferencias es lo más conveniente. Si la pregunta es condicional “si los grupos no difieren en el pretest, ¿cuál de los dos grupos habrá cambiado más?”, entonces el ANCOVA es el mejor método. En esta investigación se desea saber cuál grupo cambió o mejoró más, y debido a que se encontraron diferencias en el pretratamiento, se usó el puntaje de cambio. Los datos fueron analizados usando el paquete estadístico SPSS versión 21. Se usó el ANOVA de un factor con puntajes de

cambio, como lo recomienda Huck y McLean (1975) para ajustar las posibles diferencias en la evaluación pre-test.

Siguiendo las recomendaciones de The Publication Manual of the American Psychological Association (American Psychological Association [APA], 2010), además de las pruebas de significación estadística, se obtuvo el tamaño del efecto (TE) y sus respectivos intervalos de confianza. Se usaron los puntos de corte recomendados por Cohen (1992) para el tamaño del efecto que son las siguientes:  $d=0$  - .19 efecto trivial,  $d=.20$ - $.49$  efecto pequeño (1/5 de una SD);  $d=.50$ - $.79$  efecto mediano (1/2 de una SD) y  $d=.80$  en adelante efecto grande (8/10 de una SD). El tamaño del efecto se calculó a través de la fórmula de Carlson y Schmidt (1999) para diseños pretest-postest con grupo control (ppc). La  $d_{ppc}$  es equivalente a la  $d$  de Cohen y la fórmula es la siguiente:

$$d_{ppc2} = c_p \left[ \frac{(M_{post,T} - M_{pre,T}) - (M_{post,C} - M_{pre,C})}{SD_{pre}} \right]$$

El usar únicamente la desviación estándar de los datos combinados de pretest del grupo control y de tratamiento como estandarizador, nos da un estimado sin sesgo, ya que estos no tienen el impacto del tratamiento, que si tiene el usar la desviación estándar de los datos postest (Morris, 2008). En donde la desviación estándar de la pre-prueba (SD pre) es:

$$SD_{pre} = \sqrt{\frac{(n_T - 1)SD_{pre,T}^2 + (n_C - 1)SD_{pre,C}^2}{n_T + n_C - 2}}$$

Morris (2008) le añadió a esta fórmula un ajuste para disminuir el sesgo ( $C_p$ ), y que consiste en:

$$c_p = 1 - \frac{3}{4(n_T + n_C - 2) - 1}$$

Por lo tanto, este tipo análisis para calcular el tamaño del efecto es el que se usó en este trabajo, por ser de acuerdo a Morris (2008), la más adecuada para este diseño de investigación.

Los intervalos de confianza del tamaño del efecto se obtuvieron utilizando el calculador en línea de Campbell collaboration. <http://www.campbellcollaboration.org/escalc/html/EffectSizeCalculator-SMD-main.php>

La significancia clínica o valor práctico de la hipnoterapia en la calidad de vida también se obtuvo de la interpretación del tamaño del efecto de acuerdo a la guía de Cocks et al., 2011 estos autores establecieron pautas para la interpretación de las diferencias en las puntuaciones en el QLQ-C30, para lo cual usaron cuatro clases del tamaño del efecto: *Grande (g)* que representa una relevancia clínica inequívoca. *Medio (m)* que es probable que sea clínicamente relevante, pero en menor medida. *Pequeño (p)* un cambio sutil, sin embargo clínicamente relevante. *Trivial* que indica circunstancias con poca probabilidad de relevancia clínica o donde no hubo diferencias, asimismo menciona que cada uno de estos tamaños del efecto es diferente en las subescalas de funcionamiento: Cognitivo de 3-9 (p), 11-15 (m), >15 (g); Físico 5-14(p), 14-22(m), >22 (g); Rol de 6-19(p), 19-29(m), >29(g); Social de 5-11(p), de 11-15(m), >15 (g). Finalmente calidad de vida global de 4-10(p), de 10-15 (m), >15 (p).

También se usó la prueba Exacta de Fisher 3 x 2 con un calculador en línea ([www.quantitativeskills.com/sisa/](http://www.quantitativeskills.com/sisa/)) para comparar la proporción de pacientes que reportaron cambios de un tamaño del efecto individual clínicamente significativo, es decir igual o mayor a .50, tanto positivo (mejoría) como negativo (deterioro) o pacientes sin cambio (<.50). Se usó como punto de corte clínico el

tamaño del efecto de .50, que corresponde a un tamaño del efecto mediano (Cohen, 1992) y se ha considerado como un criterio de cambio clínicamente significativo o importante (Sloan, 2003; Sloan, Cella, y Hays, 2005; Norman, Sloan, y Wyrwich, 2003). El tamaño del efecto para cada paciente se calculó restando su calificación pretratamiento de la calificación postratamiento, entre la desviación estándar del grupo al que pertenecía cada paciente, asumiendo que cada paciente contribuye en forma similar a la totalidad de la varianza grupal. Para esto se usó la siguiente fórmula (<http://www.decd.sa.gov.au/farnorthandaboriginallands/pages/Curriculum/effectsizes/>):

$$\text{Tamaño del efecto} = (X_i \text{ pos} - X_i \text{ pre}) / (SD \text{ promedio del grupo})$$

Donde  $X_i$  pre, y  $X_i$  pos, es el puntaje individual antes y después de la hipnoterapia respectivamente. Por ejemplo, si una paciente obtuvo una calificación de 28 en el pretratamiento y el puntaje se incrementó a 38 en el postratamiento en la escala de autoestima, y la desviación estándar promedio del grupo fue de 7, entonces el TE para esa paciente en particular es de  $(38-28)/7$ , resultando en  $d=1.4$ , indicando una mejoría de magnitud importante para esa paciente en particular.

## CAPITULO IV

### RESULTADOS

#### *Análisis de comparación entre los grupos: variables psicológicas*

Comparado con el grupo contraste, el grupo de hipnoterapia mostró un incremento estadística y clínicamente significativo en el puntaje de autoestima al mes de tratamiento intensivo ( $F=4.25$ ,  $p=.046$ ,  $d=.71$  [.06, 1.34]), esta mejoría fue más evidente a los seis meses de tratamiento regular ( $F=8.0$ ,  $P=.008$ ,  $d=.94$  [0.24, 1.64]) (Ver Figura 2).

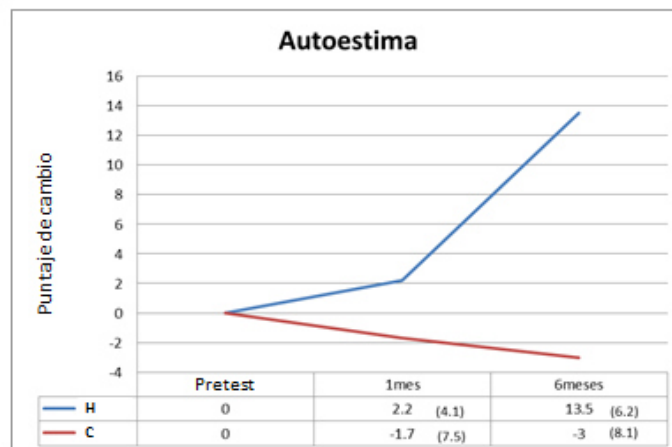


Figura 2. Se muestra los puntajes de cambio de mejoría o empeoramiento del grupo de hipnoterapia (H) y el grupo de contraste (C) en la variable de autoestima.

Lo mismo ocurrió con los puntajes en la escala de optimismo al mes ( $F=4.11$ ,  $P=.050$ ,  $d=.60$  [.005, 1.2]) y seis meses de tratamiento ( $F=10.13$ ,  $p=.003$ ,  $d=.90$  [0.20, 1.59]), pero no se observaron cambios en el apoyo social ni en el estrés percibido (Ver tabla 4).

Asimismo, en el grupo de hipnoterapia los puntajes de la ansiedad medida por el HADS tuvieron una reducción estadística ( $F=11.0$ ,  $p=.002$ ) y clínicamente ( $d=$

.99 [-1.6,-.32]) significativa al mes de tratamiento, pero a los seis meses solo se mantenía la diferencia significativa clínica, pero no la estadística ( $F=3.13$ ,  $p=.086$ ,  $d=.59$  [-1.26, .09]). En cuanto a la depresión no hubo ningún cambio durante las dos fases, pero si se encontró que hubo una reducción estadística y clínicamente significativa en el HADS total (distrés general) al mes del tratamiento ( $F=12.80$ ,  $p=.001$ ,  $-1.10$  [-1.16, -.33]), y al término del tratamiento de seis meses solo se mantuvo la diferencia clínica ( $F=2.85$ ,  $p<.10$ ,  $d=-.65$  [-1.23, .03]).

#### *Análisis de comparación entre los grupos: Calidad de vida*

En el primer mes de tratamiento intensivo se observaron diferencias significativas a favor del grupo de hipnoterapia en las subescalas de funcionamiento físico, social y calidad de vida global, estos dos últimos con tamaño del efecto grande (tabla 5).

Tabla 4. Efectos of hipnoterapia en variables psicosociales a 1 y 6 meses de tratamiento en comparación con el grupo de contraste.

| Variables         | 12 Sesiones (1 mes)  |                       |                |                     | 24 Sesiones (6 meses) |                       |              |                     |
|-------------------|----------------------|-----------------------|----------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|---------------------|
|                   | Hipnosis<br>MPC (SD) | Contraste<br>MPC (SD) | F-value<br>(p) | d [95% CI]          | Hipnosis<br>MPC (SD)  | Contraste<br>MPC (SD) | F-value (p)  | d [95% CI]          |
| <b>Estrés</b>     | -6.1<br>(11.2)       | -1.2 (5.8)            | 2.7 (0.103)    | -.51[-1.14, 0.11]   | -5.9 (6.5)            | -0.52 (7.4)           | 3.3 (0.077)  | -0.58 [-0.09, 1.2]  |
| <b>Autoestima</b> | 2.2 (4.1)            | -1.7 (7.5)            | 4.25 (.046)    | 0.71 [0.06, 1.34]   | 13.5 (6.2)            | -3.0 (8.1)            | 8.0 (0.008)  | 0.90 [0.20, 1.59]   |
| <b>Optimismo</b>  | 3.2 (6.7)            | -0.15 (3.3)           | 4.11 (.050)    | 0.60 [0.005, 1.2]   | 4.6 (0.64)            | -1.7 (5.3)            | 10.1 (0.003) | 0.90 [0.20, 1.59]   |
| <b>Depresión</b>  | -1.5 (2.4)           | -0.95 (4.4)           | 0.28 (.600)    | 0.16 [-0.46, 0.78]  | -1.6 (2.5)            | -0.05 (4.0)           | 1.88 (0.179) | -0.24 [-0.90, 0.42] |
| <b>Ansiedad</b>   | -3.5 (3.1)           | -0.20 (3.1)           | 11.0 (.002)    | -0.99 [0.32, 1.6]   | -2.9 (3.4)            | -0.23 (5.4)           | 3.13 (0.086) | -0.59 [-1.26, 0.09] |
| <b>HADS-T</b>     | -5.0 (5.0)           | 0.30 (4.4)            | 12.8 (.001)    | -1.0 [-1.16, -0.33] | -4.5 (6.2)            | 0.29 (8.4)            | 2.85 (0.100) | -0.60 [-1.23, 0.03] |
| <b>A Social</b>   | 2.1 (11.5)           | 1.30 (3.5)            | .08 (.769)     | 0.09 [-0.52, 0.71]  | 1.0 (10.6)            | -0.41 (4.6)           | 0.15 (0.697) | 0.08 [-0.58, 0.74]  |

MPC = Media de Puntaje de cambio; d = Tamaño del efecto; HADS-T = Puntaje Total del HADS (Depresión y Ansiedad); A Social= Apoyo Social



Tabla 5. Análisis de comparación entre los grupos de la subescalas de funcionamiento del QLQ.

| Subescalas | 12 sesiones (1 mes) |             |             |                   | 24 sesiones (6 meses) |             |             |                    |
|------------|---------------------|-------------|-------------|-------------------|-----------------------|-------------|-------------|--------------------|
|            | MPC (DE)            |             | Valor F (p) | d [IC95%]         | MPC (DE)              |             | Valor F (p) | d [IC95%]          |
|            | QLQ-30              | Hipnosis    | Contraste   |                   | Hipnosis              | Contraste   |             |                    |
| Físico     | 4.9(15.2)           | -3.3(8.8)   | 4.36(.043)  | 0.42[-0,21,1.00]  | 0(16.3)               | -15(30.2)   | 3.69(0.63)  | 0.91[-0.20, 1.60]  |
| Rol        | 5(30.1)             | -0.83(23.2) | .469(.497)  | 0.21[-0.41,0.83]  | 5.5(30.7)             | -8.8(41.2)  | 1.37(.249)  | 0.58[-0.09, 1.25]  |
| Emocional  | 14.5(17.9)          | 13.7(22.6)  | .017(.898)  | 0.04[-0.58, 0.66] | 13.8(18.9)            | 11.2(26.1)  | .115(.736)  | -0.14[-0.80, 0.52] |
| Cognitivo  | 0.83(15.7)          | -3.3(19.1)  | .563(.457)  | 0.19[-0.43, 0.81] | 19.1(20.5)            | -6.8(35.2)  | 7.16(.011)* | 1.18[0.45, 1.89]   |
| Social     | 8.5(30.6)           | -11.2(18.5) | 6.11(.018)  | 0.83[0.17, 1.50]  | 10.1(30.3)            | -19.6(38.2) | 6.55(.015)* | 1.02[0.30, 1.71]   |
| CV Global  | 13.3(26.6)          | -5.8(29.9)  | 5.19(.028)  | 1.0[0.33, 1.60]   | 6.9(23.3)             | -5.3(25.5)  | 2.23(.144)  | 0.51[-0.12,1.14]   |

MPC: Media del puntaje de cambio, DE: Desviación Estándar, d: Tamaño del efecto, IC: Intervalo de confianza. CV: Calidad de vida. Los valores p en negritas y asterisco indican la significancia estadística.

Asimismo, en el grupo de hipnoterapia los puntajes de la ansiedad medida por el HADS tuvieron una reducción estadística ( $F=11.0$ ,  $p=.002$ ) y clínicamente ( $d=.99$  [-1.6,-.32]) significativa al mes de tratamiento, pero a los seis meses solo se mantenía la diferencia significativa clínica, pero no la estadística ( $F=3.13$ ,  $p=.086$ ,  $d=.59$  [-1.26, .09]). En cuanto a la depresión no hubo ningún cambio durante las dos fases, pero si se encontró que hubo una reducción estadística y clínicamente significativa en el HADS total (distrés general) al mes del tratamiento ( $F=12.80$ ,  $p=.001$ , -1.10 [-1.16, -.33]), y al término del tratamiento de seis meses solo se mantuvo la diferencia clínica ( $F=2.85$ ,  $p<.10$ ,  $d=-.65$  [-1.23, .03]).

*Análisis de comparación entre los grupos: Calidad de vida*

En el primer mes de tratamiento intensivo se observaron diferencias significativas a favor del grupo de hipnoterapia en las subescalas de funcionamiento físico, social y calidad de vida global, estos dos últimos con tamaño del efecto grande (Tabla 5).

En la Figura 3 se observan que los cambios más notables a los seis meses fueron en las subescalas de funcionamiento cognitivo ( $p=.011$ ,  $d=1.18$ ) y la escala de funcionamiento social ( $p=.015$ ;  $d=1.02$ ), ambas con un tamaño del efecto grande.

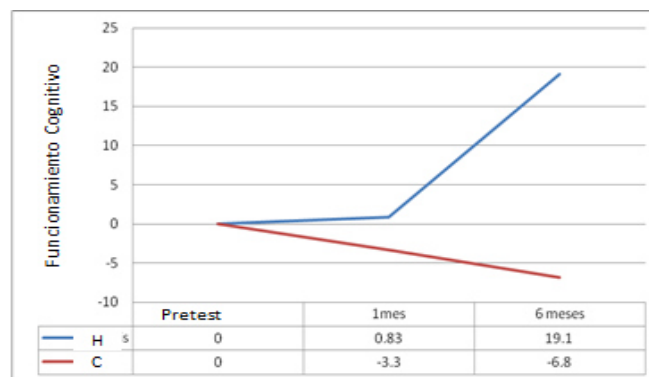


Figura 3. Comparación del funcionamiento cognitivo del grupo de hipnoterapia y grupo control a las 12 (1 mes) y 24 sesiones (6 meses).

En el caso del funcionamiento físico se observa un tamaño del efecto grande ( $d=0.91$ ), en el funcionamiento de rol ( $d=.58$ ) y calidad de vida global ( $d=.51$ ) un tamaño del efecto mediano pero sin significancia estadística (Tabla 5). Esto indica que existe un efecto terapéutico y que incrementando el tamaño de la muestra (potencia estadística) se alcanzaría la significancia estadística.

En las escalas de síntomas (Tabla 6), aunque las pacientes del grupo de intervención muestran una mayor disminución de los mismos, estos cambios no fueron significativos, excepto que en el grupo de contraste mayor estreñimiento con un tamaño del efecto mediano, y el grupo de hipnosis mayor diarrea también con tamaño del efecto mediano.

Tabla 6. Análisis de comparación de las subescalas de síntomas

| Síntomas                  | 12 sesiones (1mes) |             |             | 24 sesiones (6 meses) |            |            |            |                  |
|---------------------------|--------------------|-------------|-------------|-----------------------|------------|------------|------------|------------------|
|                           | MPC (DE)           |             | Valor F (p) | MPC (DE)              |            | Valor F(p) | d [IC95%]  |                  |
| QLQ-C30                   | Hipnosis           | Contraste   |             | Hipnosis              | Contraste  |            |            |                  |
| <b>Fatiga</b>             | -9.4(17.3)         | -2.2(20.2)  | 1.46(.234)  | .38[-0.24, 1.0]       | 3.7(17.4)  | 17.4(35.5) | .978(.330) | .33[-0.33, 1.0]  |
| <b>Nausea/Vomito</b>      | 1.6(15.7)          | 8.2(20.3)   | 1.29(.262)  | .35[-0.26, 0.79]      | 1.8(17.9)  | 1.9(10.0)  | .002(.964) | .01[-0.64, 0.67] |
| <b>Dolor</b>              | -7.5(21.2)         | -5.8(19.7)  | .066(.799)  | .25[-0.36, 0.87]      | 0.92(28.8) | 3.9(34.6)  | .000(.990) | 0[-0.66, 0.66]   |
| <b>Disnea</b>             | -8.2(14.6)         | -1.7(31.3)  | .717(.402)  | .26[-0.35, 0.89]      | 5.5(23.5)  | 7.8(27.2)  | .097(.758) | 0.1[-0.55, 0.76] |
| <b>Insomnio</b>           | -13.3(41)          | -6.6(35.2)  | .304(.585)  | .17[-0.44, 0.79]      | -5.5(52.7) | 3.9(52.5)  | .040(.843) | .21[-0.45, 0.87] |
| <b>Pérdida de apetito</b> | -1.6(19.9)         | 2.2(24)     | .312(.580)  | .17[-0.44, 0.79]      | 16.6(28.5) | 3.9(38.8)  | 1.11(.299) | .35[-0.31, 1.02] |
| <b>Estreñimiento</b>      | -6.4(22.5)         | -4.9 (30.7) | .031(.861)  | .17[-0.44, 0.79]      | -5.5(23.5) | 12.5(36.2) | 3.03(.091) | .58[-0.08, 1.26] |
| <b>Diarrea</b>            | -1.6(14.7)         | 2.2(32.5)   | .136(.715)  | .11[-0.5, 0.79]       | 24(19.1)   | 9.8(28.2)  | 3.63(.065) | .64[-0.03, 1.3]  |

MPC: Media del puntaje de cambio, DE: Desviación Estándar, d: Tamaño del efecto, IC: Intervalo de confianza. CV: Calidad de vida. Los valores p en negritas y asterisco indican la significancia estadística.

En cuanto al módulo específico de calidad de vida para pacientes con cáncer de mama del QLQ-C30, al mes de tratamiento el grupo de hipnoterapia mostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en la escala de síntomas de la mama ( $F=8.58$  ( $p=.006$ ),  $d=.92$  [0.27, 1.57]), y solo una mejoría clínica en los efectos del tratamiento ( $d=.55$  [-0.07, 1.18]). A los 6 meses de tratamiento el grupo de hipnoterapia mostró mejorías clínicamente significativas en las escalas de imagen corporal ( $d=.92$  [-0.13, 1.21]), perspectiva de futuro ( $d=.54$  [-0.22, 1.61]) y síntomas del brazo ( $d=.85$  [-0.16, 1.51]) (Tabla 7).

Tabla 7. Subescalas del módulo específico cáncer de mama de calidad de vida

| QLQ BR23                | 12 sesiones (1mes) |             |              |                  | 24 sesiones (6 meses) |             |             |                  |
|-------------------------|--------------------|-------------|--------------|------------------|-----------------------|-------------|-------------|------------------|
|                         | MPC (DE)           |             | Valor F(p)   | d [IC95%]        | MPC (DE)              |             | Valor F (p) | d [IC95%]        |
|                         | Hipnosis           | Contraste   |              |                  | Hipnosis              | Contraste   |             |                  |
| Imagen corporal         | 7.1(20.0)          | -3.1(24.5)  | 2.08(.157)   | .45[-0.17, 1.08] | 6 (23.0)              | -12.7(38.8) | 7.41(.072)  | .92[-0.13, 1.21] |
| Funcionamiento sexual   | -2.5 (16.4)        | 1.6(20.1)   | .512(.478)   | .55[-0.07, 1.18] | 1.6 (20.1)            | 3.9 (27.9)  | —           | -----            |
| Perspectiva futura      | 23.3(28.8)         | 10.8(22.6)  | 2.35(.134)   | .48[-0.14, 1.11] | 27.7(38.3)            | -3.9(51.2)  | 2.55(.208)  | .54[-0.22, 1.61] |
| Efectos del tratamiento | 5.9(21.4)          | 16.7(17.3)  | 3.07(.088)   | .55[-0.07, 1.18] | 5.5(16.6)             | 17.1(28.1)  | .006(945)   | .02[-0.63, 0.68] |
| Síntomas de la mama     | -11.6(14.6)        | -28 (20.3)  | 8.58(.006)** | .92[0.27, 1.57]  | -6 (14.5)             | -2.4(18.5)  | .556(.510)  | .25[-0.41, 0.91] |
| Síntomas del brazo      | -8.8(20.2)         | -10.5(12.7) | .097(757)    | .31[-0.31, 0.93] | -6.7 (20.5)           | 2.2 (35.6)  | 6.40(.085)  | .85[-0.16, 1.51] |

*Porcentaje de pacientes que alcanzaron una mejoría clínica significativa:  
Variables psicológicas*

Se comparó el porcentaje de pacientes entre ambos grupos que mejoró, empeoró o no presentó cambios en las diferentes escalas psicosociales durante las dos fases.

Como se puede ver en la tabla 8, al terminar el tratamiento intensivo de un mes, el grupo de hipnoterapia tuvo un porcentaje significativamente mayor de pacientes con una mejoría clínica en las escalas de ansiedad (70% vs 30%,  $p < .001$ ), distrés general (65% vs 30%,  $p < .008$ ) y un incremento de la autoestima (55% vs 30%,  $p < .03$ ) comparado con el grupo de contraste. Además el grupo de contraste tuvo un mayor número de pacientes que incrementaron sus niveles de depresión (30% vs 10%,  $p < .03$ ). No hubo diferencias en apoyo social, estrés y optimismo.

Tabla 8. Comparación de porcentaje de pacientes que mejoran o empeoran en cada grupo a las 12 sesiones (1 mes)

| Variables    | Hipnosis |         |           | Control |          |           | p*    |
|--------------|----------|---------|-----------|---------|----------|-----------|-------|
|              | Mejora   | Empeora | No Cambio | Mejora  | Emperora | No Cambio |       |
| Estrés       | 55       | 15      | 30        | 40      | 20       | 40        | .07   |
| Optimismo    | 55       | 25      | 20        | 30      | 30       | 40        | .12   |
| Autoestima   | 55       | 15      | 30        | 20      | 30       | 50        | .03** |
| Apoyo Social | 30       | 30      | 40        | 45      | 30       | 25        | .52   |
| Ansiedad     | 70       | 0       | 30        | 30      | 30       | 40        | .00** |
| Depresión    | 55       | 10      | 35        | 55      | 35       | 10        | .03** |
| HADS-T       | 65       | 0       | 35        | 20      | 15       | 65        | .00** |

\* Prueba exacta de Fisher's, \*\*Valor de  $p < .05$

Como se puede observar en la Tabla 9, después de 6 meses y al término del tratamiento de quimioterapia, comparado con el grupo de hipnosis, el grupo de contraste tuvo una proporción mayor de pacientes que incrementaron sus niveles de estrés (41% vs 0%,  $p=.009$ ) y ansiedad (29% vs 6%,  $p<.02$ ), y disminuyeron sus niveles de autoestima (42% vs 6%,  $p<.03$ ) y optimismo (42% vs 6%,  $p<.03$ ) (figura 4).

Tabla 9. Comparación de porcentaje de pacientes que mejoran o empeoran en cada grupo a las 24 sesiones (6 meses)

| Variables    | Hipnosis |         |           | Contraste |         |           | p*    |
|--------------|----------|---------|-----------|-----------|---------|-----------|-------|
|              | Mejora   | Empeora | No Cambio | Mejora    | Empeora | No Cambio |       |
| Estrés       | 66       | 0       | 34        | 41        | 41      | 18        | .00** |
| Optimismo    | 56       | 6       | 39        | 29        | 42      | 29        | .03** |
| Autoestima   | 50       | 6       | 44        | 23        | 42      | 35        | .03** |
| Apoyo Social | 33       | 22      | 45        | 24        | 29      | 47        | .78   |
| Ansiedad     | 66       | 6       | 28        | 29        | 36      | 35        | .02** |
| Depresión    | 56       | 11      | 33        | 41        | 36      | 23        | .12   |
| HADS-T       | 44       | 6       | 50        | 29        | 36      | 35        | .08   |

\* Prueba exacta de Fisher's, \*\*Valor de  $p <.05$

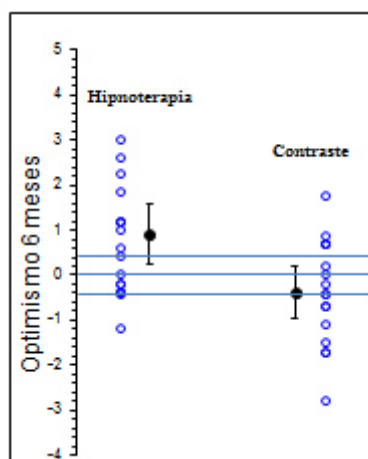


Figura 4. Número de pacientes que mejoraron (+.50), empeoraron (-.50) o se mantuvieron sin cambios (>± .50).

*Porcentaje de pacientes que alcanzaron una mejoría clínica significativa:  
Calidad de vida*

La tabla 10 muestra el número de pacientes que empeora en las escalas de funcionamiento del QLQ-C30, estos resultados son similares a los análisis de puntajes grupales. A los seis meses y término de la quimioterapia, el número de pacientes del grupo de contraste empeoró casi 8 veces más (6% vs 47%) ( $p=.003$ ,  $d= 1.04$ ) en el funcionamiento cognitivo (Figura 5), 3 veces más en el funcionamiento social y en la calidad de vida global, todos con un tamaño del efecto grande y estadísticamente significativos.

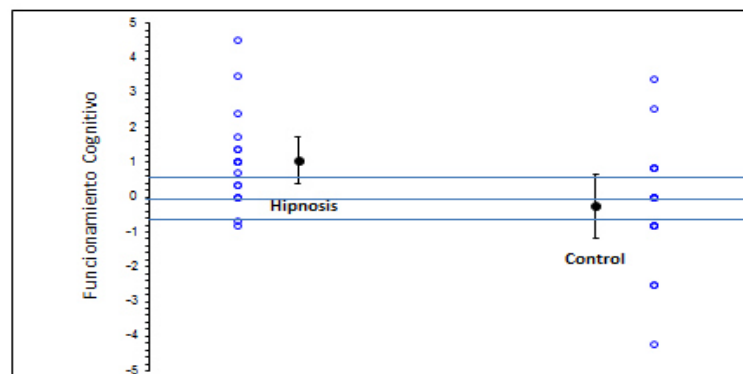


Figura 5. Esta gráfica muestra el número de pacientes que mejoraron (+.50), empeoraron (-.50) o se mantuvieron sin cambio (<  $\pm$ .50) en el funcionamiento cognitivo después de 6 meses.

También el grupo de contraste tuvo un mayor número de pacientes que empeoraron en su funcionamiento físico y de rol con un tamaño del efecto mediano, pero sin significancia estadística. En el funcionamiento emocional no se observaron cambios.



**Tabla 10. Porcentaje de pacientes que empeoraron en la subescala de funcionamiento de la QLQ-C30**

| QLQ-C30                | Hipnosis | Contraste | P    | Tamaño del efecto (d) |
|------------------------|----------|-----------|------|-----------------------|
| Físico                 | 22       | 59        | .11  | .66*                  |
| Rol                    | 28       | 47        | .12  | .54*                  |
| Emocional              | 16       | 11        | .38  | .43                   |
| Cognitivo              | 6        | 47        | .003 | 1.04**                |
| Social                 | 17       | 59        | .03  | .80**                 |
| Calidad de Vida Global | 11       | 41        | .05  | .80**                 |

\*Significancia estadística \*\*Significancia estadística y clínica.

### Células del sistema inmune

El evaluar el impacto en las citocinas se observó que las únicas diferencias significativas entre los grupos en el puntaje de cambio ocurrieron a los 6 meses de tratamiento, observándose una disminución en el factor de estimulación de colonias de granulocitos o GCSF en el grupo de Hipnoterapia (F= 5.59, DE=.024, d= .80, IC= -0.11, 1.48) y un incremento en el factor necrótico tumoral o TNF en el grupo control (F=11.06, p=.002: d= 1.13, IC= 0.42, 1.84).

Tabla.11 aquí se observan los valores de las diferentes citocinas a las 12 y 24 sesiones de tratamiento.

| Citocinas | 12 sesiones |              |              |                   | 24 sesiones |              |                     |                   |
|-----------|-------------|--------------|--------------|-------------------|-------------|--------------|---------------------|-------------------|
|           | MCS (DE)    |              | Valor F(p)   | d [IC95%]         | MCS (DE)    |              | Valor F(p)          | d [IC95%]         |
|           | Hipnosis    | Contraste    |              |                   | Hipnosis    | Contraste    |                     |                   |
| G-CSF     | 33.2(12)    | 2.6(12.4)    | 3.121 (.087) | .55 [-0.07, 1.19] | -5.4(16.9)  | 52.1(17.4)   | <b>5.59 (.024)*</b> | .80 [-0.11, 1.48] |
| GM-CSF    | -1.19(3.5)  | -0.36(3.6)   | 0.026 (.872) | .16 [-0.45, 0.78] | -11.0(5.3)  | .45(5.4)     | 2.29(.139)          | .51 [-0.16, 1.18] |
| IL-2      | .033(1.0)   | 0.04(1.0)    | 0.000 (.995) | 0[0]              | -2.2(1.2)   | -.18(1.3)    | 1.21(.278)          | .37 [-0.29, 1.04] |
| IL-4      | -3.8(6.1)   | -1.90(6.3)   | .047(.829)   | .06 [-0.55, 0.68] | -37 (23.8)  | -4.8(24.5)   | .88(.354)           | .31 [-0.35, 0.97] |
| IL-6      | -26.8(15.5) | -0.08(15.9)  | 1.464 (.235) | .38 [-.24, 1.00]  | -2.0(1.9)   | .87(2.0)     | 1.02(.318)          | .34 [-0.32, 1.00] |
| IL-10     | -3.13(4.1)  | -1.09(4.2)   | 0.117(.735)  | .27 [-0.35, 0.89] | -10.6(4.6)  | -2.9(4.8)    | 1.33(.257)          | .34 [-0.32, 1.00] |
| IL-12     | -.502(3.0)  | 1.15(3.1)    | 0.145(.706)  | .26 [-0.35, 0.88] | -2.23(1.2)  | -.18(1.3)    | 1.21(.278)          | .37 [-0.29, 1.04] |
| IL-17     | -2.87(2.1)  | -0.12(2.1)   | 0.831(.368)  | .19 [-0.42, 0.81] | -4.64(3.1)  | -.421(3.2)   | .88(.354)           | .31 [-0.34, 0.98] |
| INF       | -8.02(6.0)  | -1.84(6.2)   | 0.508(.481)  | .21 [-0.40, 0.84] | -12.24(7)   | -.91(8.1)    | .98(.327)           | .33 [-0.33, 1.00] |
| TNF       | 2.6(1.1)    | 3.0(1.1)     | 0.063(.804)  | .07 [-0.54, 0.69] | .527(1.6)   | 8.2(1.6)     | <b>11.06(.002)*</b> | 1.13 [0.42, 1.84] |
| VEGF      | -4.6(99.4)  | 136.7(102.2) | 0.983(.329)  | .31 [0.31, 0.93]  | -7.8(127)   | 284.1(131.4) | 2.53(.121)          | .53 [-0.13, 1.21] |

MPC: Media del puntaje de cambio, DE: Desviación Estándar, d: Tamaño del efecto, IC: Intervalo de confianza. CV: Calidad de vida. Los valores p en negritas y asterisco indican la significancia estadística.

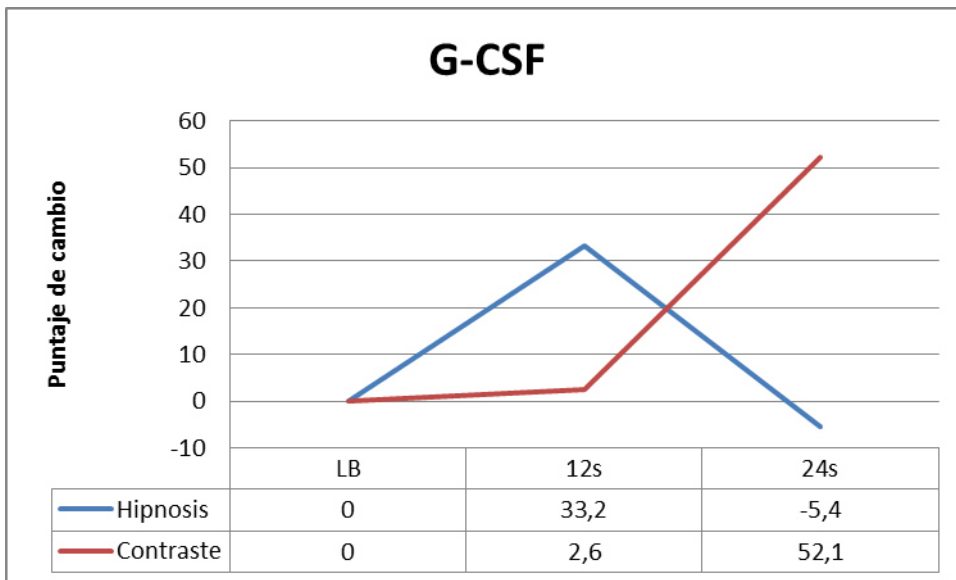


Fig. 6 el puntaje de cambio del factor de estimulación de colonias de granulocitos al mes y 6 meses de tratamiento.

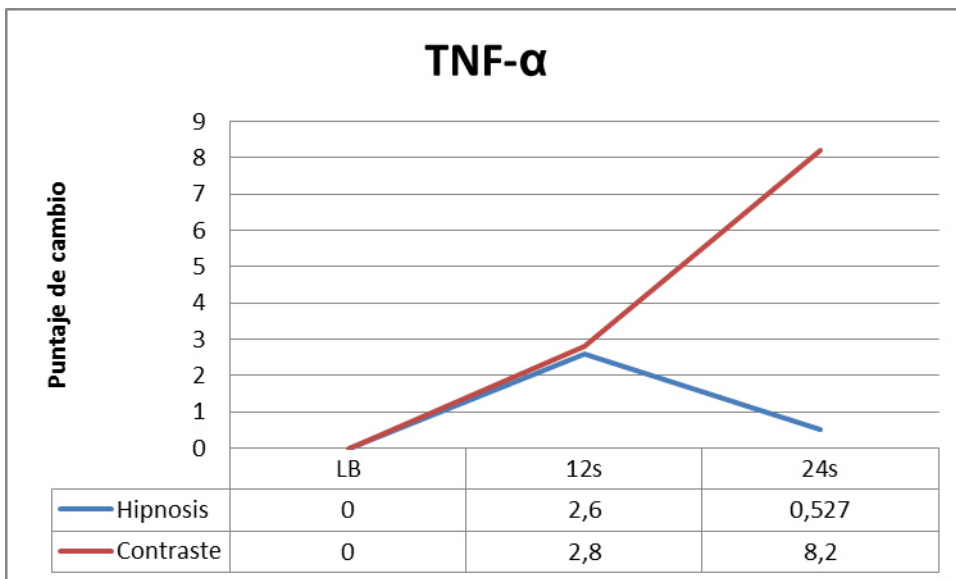


Fig. 7 El puntaje de cambio del factor de necrosis tumoral al mes y 6 meses de tratamiento.

Como se puede observar en la figura 8, el factor de crecimiento vascular endotelial se incrementó en el grupo de contraste comparado con el grupo de hipnoterapia, aunque no alcanzó la significancia estadística, tuvo un tamaño del efecto mediano ( $F=2.53$ ,  $DE= .121$ ,  $d=.53$  [-0.13, 1.21]).

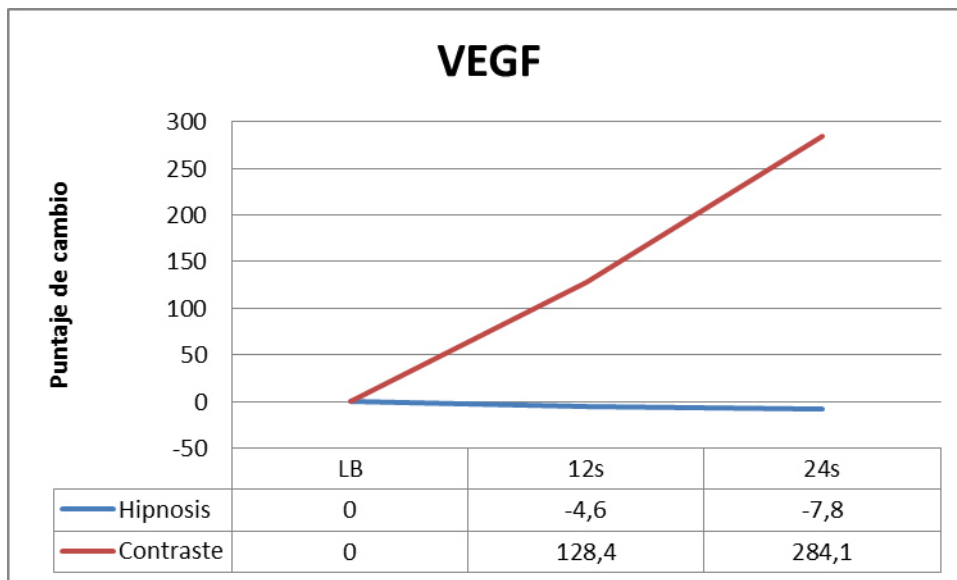


Fig. 8. El puntaje de cambio el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) al mes y 6 meses de tratamiento.

## CAPITULO V

### ***DISCUSION Y CONCLUSIONES***

#### VARIABLES PSICOLÓGICAS

Los resultados de este estudio muestran que la hipnoterapia aplicada en forma intensiva durante el primer mes de tratamiento de quimioterapia es una herramienta eficaz para reducir la ansiedad y el estrés e incrementar el optimismo y la autoestima en pacientes con cáncer de mama. La aplicación de sesiones regulares de hipnoterapia durante los siguientes seis meses que dura aproximadamente la quimioterapia permite que el optimismo y la autoestima se incrementen de un tamaño del efecto mediano a un tamaño grande.

Cuando se analizaron los datos por el número de pacientes que mejoran, empeoran o no cambian, se encontró que el grupo de contraste tuvo un número mayor de pacientes que empeoraron sus niveles de optimismo, autoestima y ansiedad en comparación del grupo de hipnoterapia, en forma similar a los datos obtenidos grupalmente. Sin embargo, en variables como depresión y estrés, donde no se habían observado cambios estadísticamente significativos en forma grupal, se encontró una diferencia importante en el número de pacientes que redujeron sus niveles de estrés y depresión en el grupo de hipnosis, inversamente al grupo de contraste, donde un mayor porcentaje de pacientes empeoró en estas variables.

Lo anterior indica que también es importante que en los ensayos clínicos, además de analizar los datos en forma grupal, se haga por número de pacientes que mejoran, empeoran o no cambian usando puntos de corte clínico. Este tipo de análisis puede revelar información diferente y complementaria, especialmente en cuanto a la relevancia clínica de las intervenciones. Ambos

análisis nos muestran el papel que la hipnoterapia puede tener para amortiguar los efectos emocionales consecuentes a la quimioterapia.

Otros estudios han encontrado que la hipnosis es efectiva en reducir la ansiedad y depresión e incrementar el optimismo en mujeres programadas para biopsia (Montgomery et al., 2007; Lang et al., 2006, Téllez, Sánchez-Jáuregui, Juárez-García y García- Solís, 2016). Similarmente, la hipnosis disminuye el distrés y el dolor, incrementa la energía y el estado de ánimo positivo en pacientes con cáncer metastásico (Laidlaw et al., 2005; Lioffi y White, 2001; Plaskota et al., 2012), y reduce la fatiga e incrementa el afecto positivo durante la radioterapia (Schnur et al, 2009; Montgomery et al., 2009). En sobrevivientes de cáncer, la hipnosis reduce la depresión, ansiedad, bochornos y fatiga, y mejora la calidad del sueño (Jensen et al., 2012; Elkins et al., 2008). A nuestro conocimiento este es el primer estudio que indica que la hipnosis también puede incrementar el optimismo y la autoestima durante el proceso de quimioterapia.

El incremento de la autoestima y el optimismo es muy importante ya que estas variables se han considerado como protectoras de la salud mental y física (Taylor y Stanton, 2008). El optimismo se asocia con una mejor calidad de vida en mujeres con cáncer de mama metastásico (Applebaum et al., 2014) así como menores niveles de ira, de dolor, de cansancio y miedo (Pastells y Font, 2014). Asimismo, el mantener una autoestima adecuada es importante para reducir la ansiedad, la depresión y tener una mejor calidad de vida (Manos, Sebastián, Bueno, Mateos, y de la Torre, 2005; Sowislo y Orth, 2013).

Caprara (2009) ha propuesto que el optimismo y la autoestima son dos componentes de una triada, junto con la satisfacción de vida, de un factor común latente que él ha denominado *orientación positiva*. La orientación positiva es una forma común de ver el mundo y afrontar las situaciones de la vida diaria, que influye fuertemente en la forma en que las personas construyen sus experiencias y se predisponen a la acción. La orientación positiva es un

factor estable a través del tiempo y es un fuerte predictor de depresión, de salud, de afecto positivo y negativo. Caprara (2009) afirma con respecto al diseño de intervenciones terapéuticas "...uno de los mayores desafíos para los investigadores, clínicos y psicólogos de la salud, es desarrollar estrategias para poder nutrir y fortalecer una visión positiva de uno mismo, la vida y el futuro..." (p.47). Los resultados de este estudio sugieren que la hipnosis puede ser una opción para lograr este objetivo.

El efecto obtenido sobre la autoestima y el optimismo puede ser explicado por el uso de las técnicas de fortalecimiento del ego y de técnicas para el fortalecimiento de expectativas positivas, ya que estas van dirigidas a mejorar la autoestima y autoconfianza del paciente, además de incrementar sus habilidades de afrontamiento y autoeficacia (Alladin, 2008; Heap, 2012).

#### Calidad de vida

Este estudio muestra que 24 sesiones de hipnoterapia grupal durante un período de 6 meses mejoran la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama durante el tratamiento de quimioterapia. En los análisis realizados, las escalas de funcionamiento que mostraron mejoría fueron la social, la física, la cognitiva y la calidad de vida en general del QLQ-C30, con tamaños del efecto de mediano a grande. Las escalas de funcionamiento emocional y de rol no mostraron diferencias significativas.

La importancia de realizar diferentes tipos de análisis, tales como la prueba exacta Fisher para el número de pacientes que mejora o empeora y la interpretación de los puntajes del QLQ-C30 de acuerdo a la guía de Cocks et al. (2011) nos permite determinar si el tratamiento, en este caso la hipnoterapia, hace una diferencia real o palpable en la vida cotidiana del paciente (Kazdin, 1999).

Uno de los efectos más notable de la hipnoterapia fue el mejoramiento en el

funcionamiento cognitivo. Las alteraciones cognitivas están entre los síntomas más comunes relacionados al cáncer (Janelins et al., 2011). La evaluación del funcionamiento cognitivo global, así como los trastornos en el recuerdo libre inmediato, memoria demorada, memoria verbal, atención selectiva, capacidad de atención y razonamiento abstracto indican un deterioro durante y después de los tratamientos oncológicos (Lindner et al., 2014; Biglia et al., 2012; Vearncombe et al., 2009; Ando-Tanabe et al., 2014).

Se ha reportado que después de la mastectomía y con el paso del tiempo (12-24 meses) todas las escalas de funcionamiento del QLQ-C30 mejoran, excepto el funcionamiento cognitivo (Härtl et al. 2010). Estos déficits cognitivos pueden detectarse incluso hasta 20 años después de haber terminado la quimioterapia (Koppelmans et al., 2012). Los resultados encontrados en la presente investigación, nos sugieren que 24 sesiones de hipnoterapia pueden impedir el deterioro en el funcionamiento cognitivo. En algunos casos inclusive pueden mejorarlo.

Aunque existen evidencias de la alteración cognitiva producida por el tratamiento médico en pacientes con cáncer de mama, pocos estudios han comprobado la eficacia de técnicas psicológicas que mejoren o prevengan el deterioro cognitivo en éstas pacientes. Algunas de las estrategias que han resultado efectivas en la mejoría de las alteraciones cognitivas relacionadas a la quimioterapia, han sido las técnicas de entrenamiento cognitivo (King y Green, 2015) y de rehabilitación neuropsicológica (Poppelreuter, Weis, y Bartsch, 2009). Sin embargo, la presente es la primera evidencia que sugiere que la hipnoterapia puede tener un efecto positivo en el funcionamiento cognitivo auto-reportado en pacientes con cáncer de mama.

Generalmente durante la quimioterapia las pacientes pueden disminuir su actividad social drásticamente debido a la presencia de fatiga y a la alteración de la autoimagen causada por la caída del cabello. Aunque algunos estudios han encontrado que el funcionamiento social no se ve afectado durante la quimioterapia (Recalde y Samudio, 2012; Denieffe, Cowman, y Gooney, 2013),

en este estudio el grupo de contraste empeoró 20 puntos en esta escala, mientras que el grupo de hipnoterapia mejoró 10 puntos, es decir, casi 30 puntos de diferencia entre ambos grupos. Richardson et al. (1997) reportaron una mejoría en este tipo de funcionamiento utilizando la imaginación guiada. Estos resultados son importantes debido a que se ha resaltado la importancia del funcionamiento social como un factor predictivo de sobrevivencia para pacientes con cáncer (Efficace et al., 2006).

Asimismo, en el grupo de hipnoterapia se observaron cambios triviales en el funcionamiento físico al primer mes y sin cambio a los 6 meses, mientras que el grupo de contraste mostró un empeoramiento en este funcionamiento. Esto indica que las pacientes con hipnoterapia mantuvieron su nivel normal de funcionamiento físico a pesar del tratamiento de quimioterapia. Como la ha señalado Kazdin, (1999) un cambio pequeño o incluso un no-cambio puede ser de relevancia clínica en circunstancias donde se espera un deterioro.

El funcionamiento físico es importante porque permite a las pacientes lograr cierta independencia para realizar las actividades de la vida cotidiana, tales como levantarse, vestirse y alimentarse, además de favorecer la posibilidad de que la paciente pueda reintegrarse a la vida laboral y social, mejorando su calidad de vida (Campbell et al., 2012).

En comparación con el grupo de contraste, la calidad de vida global de las pacientes del grupo de intervención mejoró. Esto es importante ya que la percepción de calidad de vida global implica una sensación de bienestar general en la vida de las pacientes (Bellver, 2007). La calidad de vida global es uno de los principales aspectos considerados para desarrollar e implementar intervenciones efectivas para promover el bienestar, reducir los efectos individuales y sociales que conlleva el cáncer (Weaver et al., 2012). Por lo que se puede considerar a la hipnoterapia como una intervención que promueve la calidad de vida y la percepción de bienestar en las pacientes con cáncer de mama.



## Sistema Inmunológico

En el cáncer de mama, la quimioterapia es empleada en alrededor del 30% de los casos y se recomienda generalmente cuando los tumores muestran mal pronóstico, incluyendo la diseminación a ganglios linfáticos, tamaño del tumor, alto grado y/o falta de expresión de receptores de estrógeno y progesterona (Anampa, Makower y Sparano, 2015).

Sin embargo, la quimioterapia está asociada con un amplio rango de efectos adversos sobre los tejidos que no son blanco terapéutico, incluyendo un daño sustancial al sistema inmune, en particular a efectores del sistema inmune adaptativo y a los neutrófilos (Fontanella, Bolzonello, Lederer, y Aprile, 2014).

A pesar de esto, el conocimiento del efecto de la quimioterapia sobre el sistema inmune es incompleto y se necesitan nuevos enfoques de estudio. Por ejemplo, nueva evidencia indica que el funcionamiento óptimo del sistema inmune es esencial para una buena respuesta a adyuvantes terapéuticos biológicos, tales como el anticuerpo monoclonal *Trastuzumab*. Se especula que una disfunción del sistema inmune inducida por la quimioterapia, podría volver a los pacientes menos respondedores a las terapias antitumorales (Kroemer, Senovilla, Galluzzi, André y Zitvogel, 2015).

En el presente estudio se observó un decremento significativo del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) en el grupo de hipnoterapia. Fisiológicamente, el G-CSF tiene la importante función de movilizar las células madre hematopoyéticas progenitoras y células maduras, particularmente los neutrófilos, hacia la circulación sanguínea. Además, el G-CSF es necesario para diferenciar los progenitores en células de tipo granulocito, tales como neutrófilos, eosinófilos y basófilos (Lieschke et al, 1998). En algunos casos, la quimioterapia puede afectar los niveles G-CSF contribuyendo a la neutropenia causada por la toxicidad directa hacia las células precursoras. La neutropenia es una reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos (rango normal 2000-6000 células/mm<sup>3</sup>). Los granulocitos neutrófilos son la principal defensa innata del cuerpo contra las infecciones bacterianas y micóticas. Si la neutropenia es profunda, aumenta el riesgo a estas infecciones, su gravedad y por ende,

aumenta la morbi-mortalidad del paciente bajo quimioterapia. La neutropenia por quimioterapia se trata administrando dosis de G-CSF (Filgrastim).

La baja de G-CSF en el grupo de hipnoterapia se pudiera considerar en primera instancia como un factor negativo para la salud de las pacientes. Sin embargo, Okazaki et al (2006) encontraron en modelos animales que el G-CSF en presencia de tumores, favorece su crecimiento al incrementarse la angiogénesis tumoral, por aumento de las células progenitoras endoteliales. En ausencia de tumores, el G-CSF no tiene este efecto. Por su parte, Kowanetz et al (2010) encontraron que el G-CSF facilita las propiedades metastásicas de varios tumores y además promueve un comportamiento invasivo de los tumores no-metástasicos. Esto es interesante porque, como se mencionó anteriormente, el G-CSF es utilizado para tratar la neutropenia producida por la quimioterapia. Kowanetz et al afirman sin embargo, que en estos casos no es peligroso su uso porque se administra por corto tiempo y junto con la quimioterapia, y que solo la administración a largo plazo pudiese tener un efecto promotor de la metástasis. Además la sobre-expresión de G-CSF observada en una variedad de tumores se correlaciona con un mal pronóstico (Mabuchi, Matsumoto, Morii, Morishige, y Kimura, 2010).

En vista de lo anterior, los resultados obtenidos sugieren que la disminución de el G-CSF en el grupo de hipnoterapia más que un factor negativo, pudiera ser un factor positivo, ya que podría estar relacionado con una disminución en la posibilidad de crecimiento y/o metástasis del tumor.

La disminución del G-CSF en el grupo de hipnoterapia, ocurre simultáneamente con un incremento significativo en los niveles del factor de necrosis tumoral (TNF) en el grupo de contraste ( $X=0.527$   $DE=1.6$  vs  $X=8.2$ ,  $DE=1.6$ ) ( $F=11.06$ ,  $p=.002$ ;  $d= 1.13$  [ $IC= 0.42, 1.84$ ]).

El TNF- $\alpha$  es una citocina proinflamatoria importante, llamada así por su capacidad para inducir necrosis hemorrágica rápida en tumores. A pesar de este efecto protector ante neoplasias, y su aprobación como agente

anticancerígeno, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) ha sido también implicado de manera paradójica y dual también en el desarrollo y progresión de neoplasias (Ham et al.,2016). En particular, como mediador central de la inflamación, el TNF podría representar uno de los eslabones moleculares entre la inflamación crónica y el posterior desarrollo de una enfermedad maligna. Además, la expresión regulación positiva del TNF dentro del microambiente tumoral, parece favorecer la invasión de tejido celular maligno, la migración y, en última instancia, la formación de metástasis (Ham et al.,2016). Por otro lado, el TNF claramente posee efectos antitumorales no sólo en los modelos preclínicos, sino también en el ámbito clínico. Hamed, Zakhary, y Maximous, (2012 ) creen que el TNF tiene actividad importante apoptótica, pero cuando este mecanismo es superado por los mecanismos protectores del tumor, entonces el TNF favorece el crecimiento tumor debido a que también estimula la angiogenesis.

Por otra parte el TNF- $\alpha$  también se ha asociado a alteraciones cognitivas, tales como falta de concentración o de memoria en pacientes con cáncer de mama, especialmente durante la quimioterapia (Kesler et al 2013). Recientemente, Patel et al (2015) mostraron que la memoria estaba significativamente reducida en mujeres recién diagnosticadas con cáncer de mama, en comparación con el grupo control. Al investigar las citocinas pro-inflamatorias en estas pacientes, no se encontraron diferencias en la IL-6 entre ambos grupos. En los pacientes con cáncer, mayores niveles de TNF sugieren mayores problemas de memoria (Patel et al., 2015). Ganz et al. (2013) encontraron que después de la quimioterapia, de las citocinas proinflamatorias evaluadas, solo el TNF- $\alpha$  se había incrementado. Además, los niveles altos de TNF- $\alpha$  encontrados en mujeres con cáncer de mama, que ocurrieron tanto al inicio como después de la quimioterapia, se correlacionaron con mayores problemas cognitivos. El incremento de TNF- $\alpha$  asociado a mayores problemas de memoria o cognitivos en general, es consistente con los niveles elevados de TNF-a

observado en el grupo control, el cual presento significativamente mas problemas de memoria autorreportados, que el grupo de hipnoterapia. Por ello, al correlacionar los procesos cognitivos estudiados y el nivel de TNF, es posible especular que un efecto de la hipnosis clínica pudiera estar relacionado con una disminución del efecto negativo de la quimioterapia en la memoria, por la presencia de niveles bajos de TNF.

Por otro lado es de interés señalar que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se incrementó en el grupo de contraste comparado con el grupo de hipnoterapia. El VEGF es una citocina muy importante ya que promueve la angiogénesis durante la cicatrización de las heridas, por ejemplo. La angiogenesis se refiere al proceso de revascularización a partir de células vasculares endoteliales ya existentes en los capilares a través de una proliferación y migración continua. Está bien establecido que la actividad del VEGF es promover en el crecimiento de las células endoteliales derivadas de las arterias, venas y vasos linfáticos. (Sa-nguanraksa, 2012).

En el caso de los tumores sólidos, estos necesitan oxígeno y nutrientes, así como eliminar los desechos del metabolismo, y eso es solo posible a través de los vasos sanguíneos, ya que sin ellos los tumores no crecen más de 2 mm<sup>3</sup>. De esta manera la angiogénesis es necesario para crecimiento tumoral constante, y esto se hace a través de los diferentes factores de crecimiento, tales como el VEGF, que el mismo tumor secreta (Cao, 2015). Se ha encontrado que en mujeres con cáncer de mama, los altos niveles de VEGF se asocian con menor sobrevivencia y mayor número de recaídas (Gasparini, 2000).

Tomados en conjunto, el incremento de G-CSF, TNF- $\alpha$  y el VEGF en el grupo de contraste pero no el de hipnoterapia, podrían sugerir de manera especulativa, algún papel “protector” de esta intervención terapéutica, ya que estas tres citocinas se han asociado a un incremento en el riesgo del crecimiento del tumor y de metástasis.

## **RECOMENDACIONES PARA FUTUROS ESTUDIOS**

En el presente trabajo se describieron los beneficios de la hipnoterapia sobre las variables psicológicas, calidad de vida y células y mediadores del sistema inmune de las mujeres con cáncer de mama que reciben quimioterapia. Sin embargo, se debe mencionar que el muestreo fue por conveniencia y el tamaño pequeño de la muestra, limitan la generalización de los resultados. Por esta razón se sugiere extender esta experiencia a un ensayo clínico aleatorio de mayor amplitud, con seguimiento y suficiente poder estadístico. Para ello se recomiendan 64 pacientes por grupo, para obtener una potencia estadística de .80, que es la recomendable para confirmar estos resultados, según Cohen (1992). Además, es importante utilizar instrumentos específicos para evaluar las diferentes dimensiones, por ejemplo, para el funcionamiento cognitivo es necesario utilizar pruebas neuropsicológicas más que pruebas de autorreporte. A pesar de estas limitaciones, esta investigación hace una contribución en el conocimiento del efecto positivo de la hipnoterapia sobre la calidad de vida, funcionamiento cognitivo en las pacientes con cáncer de mama durante la quimioterapia terapéutica, y aporta datos de referencia futura sobre parámetros del sistema inmunológico que parecen ser modificados en esta intervención.

## REFERENCIAS

- Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., & Kaasa, S. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, *85*(5), 365-376. DOI: 10.1093/jnci/85.5.365
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2012). *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences.
- Ader, R., & Cohen, N. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosomatic Medicine*, *37*(4), 333-340.
- Aguayo-Alcaraz G., Jimenez-Pérez L. M., Celis- de la Rosa A. & Canales Muñoz, J. L. (2008). Mortalidad por Cáncer de Mama: Tendencia y Distribución Geográfica, 1981-2001. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. *46*, 367-374.
- Ahmadzadeh, M., & Rosenberg, S. A. (2006). IL-2 administration increases CD4+ CD25hi Foxp3+ regulatory T cells in cancer patients. *Blood*, *107*(6), 2409-2414.
- Akinyemiju, T. F., Soliman, A. S., Johnson, N. J., Altekuse, S. F., Welch, K., Banerjee, M., ... & Merajver, S. (2013). Individual and neighborhood socioeconomic status and healthcare resources in relation to black-white breast cancer survival disparities. *Journal of cancer epidemiology*, 2013. doi.org/10.1155/2013/490472
- Aktipis, C. A., Boddy, A. M., Jansen, G., Hibner, U., Hochberg, M. E., Maley, C. C., & Wilkinson, G. S. (2015). Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity. *Philosophical Transaction of the Royal Society B*, *370*(1673). 1- 21. DOI: 10.1098/rstb.2014.0219
- Alladin, A. (2008). *Cognitive Hypnotherapy: An integrated approach to the treatment of emotional disorders*. USA: John Wiley & Sons Inc.

- Allison, P.J., Guichard, C., Fung, K. & Gilain, L. (2003). Dispositional optimism predicts survival status 1 year after diagnosis in head and neck cancer patients. *Journal of clinical oncology*, 21(3), 543 – 548.
- American Psychological Association. (2010). *Publication Manual of the American Psychological Association*. Washington, DC: Author.
- Amézquita, M. V. (2014). Reflexión sobre el constructo de “autoestima” y propuesta del uso de la autoaceptación incondicional como meta terapéutica en la práctica clínica. *Psicología*, 18:5. <http://hdl.handle.net/10401/6597>
- Anampa, J., Makower, D. & Sparano. J. A. (2015). Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: An overview. *BMC Medicine*, 13(1), 195. DOI: 10.1186/s12916-015-0439-8
- Andersen, B., Farrar, W., Golden- Kreutz, D., Glaser, R., Emery, C., Crespín, T., Shapiro, C. & Carson, W. (2004). Psychological, behavioral, and immune changes after a psychological intervention: a clinical trial. *Journal Clinical Oncology*, 22: 3570- 3580.
- Andersen, B.L., Yang, H. C., Farrar, W.B., Golden-Kreutz, D.M., Emery, C.F., Thornton, L. M.,...& Carson, W.E. (2008). Psychologic intervention improves survival for breast a randomized clinical trial. *Cancer*, 113, 3450–3458.
- Anderson, K. N., Schwab, R. B., & Martinez, M. E. (2014). Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature. *Breast cancer research and treatment*, 144(1), 1-10. DOI 10.1007/s10549-014-2852-7
- Ando-Tanabe, N., Iwamitsu, Y., Kuranami, M., Okazaki, S., Yasuda, H., Nakatani, Y., & Miyaoka, H. (2014). Cognitive function in women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy and healthy controls. *Breast Cancer*, 21(4), 453-462. DOI 10.1007/s12282-012-0405-7
- Antoni, M. (2003). *Stress Management Intervention for Women with Breast Cancer*. American Psychological Association: Washington, DC.
- Applebaum, A., Stein, E., Lord-Bessen, J., Pessin, H., Rosenfeld, B., &

- Breinbart, W. (2014). Optimism, social support, and mental health outcomes in patients with advanced cancer. *Psycho-Oncology*, 23(3), 299-306. doi: [10.1002/pon.3418](https://doi.org/10.1002/pon.3418).
- Bakke, A. C., Purtzer, M. Z., & Newton, P. (2002). The effect of hypnotic-guided imagery on psychological well-being and immune function in patients with prior breast cancer. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 1131-1137.
- Bardwell, W. A. & Ancoli-Israel, S. (2008). Breast Cancer and Fatigue. *Sleep Medicine Clinic*, 3(1), 61-71.
- Barling, N.R. & Raine, S.J. (2005). Some effects of hypnosis on negative affect and immune system response. *Australian Journal of Clinical & Experimental Hypnosis*, 33 (2), 160-177
- Battino, R. & South, T. L. (2005). *Ericksonian approaches: A comprehensive manual*. Wales, UK: Crown House Publishing.
- Baum, A. E., & Andersen, B. L. (2001). Psychosocial interventions for cancer. American Psychological Association.
- Baum, A. & Posluszny, D. (2001). Traumatic Stress as a Target for Intervention with Cancer Patients. En A. Baum & B. Anderson, *Psychosocial Interventions for Cancer*. 143-173.
- Bayram, Z., Durna, Z. & Akin, S. (2014). Quality of life during chemotherapy and satisfaction with nursing care in Turkish breast cancer patients. *European Journal of Cancer Care*, 23, 675–684. DOI: 10.1111/ecc.12185
- Bellón, J. A., Delgado, A., Luna, J. D., & Lardelli, P. (1996). Validez y fiabilidad del cuestionario de apoyo social funcional Duke-UNC-11 [Validity and reliability of the Duke-UNC-11 functional social support questionnaire]. *Atención Primaria*, 18(4), 153-163.
- Bellver, A. (2007). “Eficacia de la terapia grupal en la calidad de vida y el estado emocional en mujeres con cáncer de mama”. *Psicooncología*, 4(1), 133-142.
- Berkow, T. & Fletcher. A.J. (1989). *El manual merck de diagnóstico y terapéutica*. Barcelona: doyma.
- Bianconi, E., Piovesan, A., Facchin, F., Beraudi, A., Casadei, R., Frabetti, F., ...



- & Perez-Amodio, S. (2013). An estimation of the number of cells in the human body. *Annals of human biology*, 40(6), 463-471.
- Biglia, N., Bounous, V. E., Malabaila, A., Palmisano, D., Torta, D. M. E., D'alonzo, M., .... & Torta, R. (2012). Objective and self-reported cognitive dysfunction in breast cancer women treated with chemotherapy: a prospective study. *European Journal of Cancer Care*, 21(4), 485-492. DOI: 10.1111/j.1365-2354.2011.01320.x
- Birgul, O., Selahattin, M., Ahmet, O. & Serdar, S. (2014). Effects of Follow-up by Phone Interview and Anger Management Training Provided to Patients with Breast Cancer Undergoing Radiotherapy on Levels of Self-Esteem, Anger and Depression. *International Journal of Hematology and Oncology*, 4(24), 260 – 269. doi: 10.4999/uhod.14474.
- Bower, J.E., Ganza, P.A., Irwin, M.R., Kwan, L., Breen, E.C. & Cole, S.W. (2011). Inflammation and behavioral symptoms after breast cancer treatment: do fatigue, depression, and sleep disturbance share a common underlying mechanism? *Journal of Clinical Oncology*, 29(26), 3517 – 3522. Doi: 10.1200/JCO.2011.36.1154
- Bredal, I. S., Kåresen, R., Skaane, P., Engelstad, K. S., y Ekeberg, Ø. (2013). Recall mammography and psychological distress. *European Journal of Cancer*, 49(4), 805-811. doi:10.1016/j.ejca.2012.09.001
- Broadhead, W. E., Gehlbach, S. H., De Gruy, F. V., & Kaplan, B. H. (1988). The Duke-UNC Functional Social Support Questionnaire: Measurement of social support in family medicine patients. *Medical care*, 26(7), 709-723.
- Burrows, G. D., Stanley, R. O., y Bloom, P. B. (Eds.). (2002). *International handbook of clinical hypnosis*. John Wiley y Sons.
- Cabrera Macias, Y., López González, E. J., Ramos Rangel Y., González Brito, M., Valladares Gonzalez, A. M. y López Angulo, L. (2013). La hipnosis: una técnica al servicio de la Psicología. *Medisur*, 11(5), 534 - 541.
- Campbell, K. L., Pusic, A. L., Zucker, D. S., McNeely, M. L., Binkley, J. M., Cheville, A. L., & Harwood, K. J. (2012). A prospective model of care for

- breast cancer rehabilitation: function. *Cancer*, 118(S8), 2300-2311.  
DOI: 10.1002/cncr.27464
- Cantley, L. C., & Baselga, J. (2011). The era of cancer discovery. *Cancer discovery*, 1(1), 1-1. DOI: 10.1158/2159-8274.CD-11-0049
- Cao Z. (2015). VEGF-Mediated Vascular Functions in Health and Disease. Thesis for Doctoral Degree ( Ph.D. ) Linköping University, Sweden.
- Caprara, G. V. (2009). Positive orientation: Turning potentials into optimal functioning. *European Health Psychologist*, 11, 46-48.
- Caprara, G. V., Steca, P., Alessandri, G., Abela, J. R., & McWhinnie, C. M. (2010). Positive orientation: Explorations on what is common to life satisfaction, self-esteem, and optimism. *Epidemiologia e psichiatria Sociale*, 19(1), 63-71. doi: 10.1017/S1121189X00001615.
- Carlson, N. R. (1996). *Fundamentos de Psicología Fisiológica*. México: Prentice Hall.
- Carlson, K. D., & Schmidt, F. L. (1999). Impact of experimental design on effect size: Findings from the research literature on training. *Journal of applied psychology*, 84(6), 851.
- Carver, C.S. & Scheier, M.F. (2014). Dispositional optimism. *Trends Cognitive Science*, 18(6), 293 – 299. doi: 10.1016/j.tics.2014.02.003.
- Carver, C.S., Scheier, M.F. & Segerstrom, S.C. (2010). Optimism. *Clinical Psychology Review*, 30(7), 879 – 889. doi: 10.1016/j.cpr.2010.01.006.
- Carver, C.S., Smith, R.G., Antoni, M. H., Petronis, V. M., Weiss, S. & Derhagopian, R. P. (2005). Optimistic personality and psychosocial well-being during treatment predict psychosocial well-being among long-term survivors of breast cancer. *Health Psychology*, 24(5), 508- 516.
- Cervantes –Sánchez, G. (2001). Cáncer de mama y su Problemática Mundial. *Boletín de la Sociedad Mexicana de Estudios Oncológicos*, recuperado de: [www.smeo.org.mx/boletín.html](http://www.smeo.org.mx/boletín.html)
- Céspedes, M. & Gómez, V. (2007). Inmunidad Tumoral: Inmunooncología. En

- Salinas, M. (2007). *Inmunología Médica*. México: McGraw-Hill Interamericana.
- Chou, A. F., Stewart, S. L., Wild, R. C., & Bloom, J. R. (2012). Social support and survival in young women with breast carcinoma. *Psycho-Oncology*, *21*(2), 125-133. doi:10.1002/pon.1863.
- Cobb S. (1976). Social Support as a Moderator of Life Stress. *Psychosomatic Medicine*, *38*, 300-314.
- Cocks, K., King, M. T., Velikova, G., St-James, M. M., Fayers, P. M., & Brown, J. M. (2011). Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Journal of Clinical Oncology*, *29*(1), 89-96. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.0107
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, *112*(1), 155-159.
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, *24*(4), 385-396.
- Colby, D. A., & Shifren, K. (2013). Optimism, mental health, and quality of life: a study among breast cancer patients. *Psychology, health & medicine*, *18*(1), 10-20.
- Costanzo, E. S., Sood, A. K., & Lutgendorf, S. K. (2011). Biobehavioral influences on cancer progression. *Immunology and allergy clinics of North America*, *31*(1), 109-132.
- Cramer, H., Lauche, R., Langhort, J. & Dobos, G. (2012). Efficacy of preoperative hypnosis in breast cancer surgery, a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Integrative Medicine*, *4*(1), 127.
- Cramer, H., Lauche, R., Paul, A., Langhorst, J., Kümmel, S., & Dobos, G. (2014). Hypnosis in Breast Cancer Care: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Integrative Cancer Therapies*, *14*(1), 5-15. doi: 1534735414550035.
- Crawford, H. J. (2002). Obituary: Ernest R'Jack'Hilgard, 1904-2001.

*Contemporary Hypnosis & Integrative Therapy, 19(1), 1.*

- Currier, M. B., & Nemeroff, C. B. (2014). Depression as a risk factor for cancer: from pathophysiological advances to treatment implications. *Annual review of medicine, 65*, 203-221.
- David, D., Montgomery, G.H. & Bovbjerg, D.H. (2006). Relations between coping responses and optimism – pessimism in predicting anticipatory psychological distress in surgical breast cancer patients. *Personality and Individual Differences, 40(2)*, 203 – 213. DOI: [10.1016/j.paid.2005.05.018](https://doi.org/10.1016/j.paid.2005.05.018)
- De Pergola, G., & Silvestris, F. (2013). Obesity as a major risk factor for cancer. *Journal of obesity, 2013*. doi.org/10.1155/2013/291546
- Denieffe, S., Cowman, S., & Gooney, M. (2013) Symptoms, clusters and quality of life prior to surgery for breast cancer. *Journal of Clinical Nursing, 23(17)*, 2491–2502. DOI: 10.1111/jocn.12430
- Desai, G., Chaturvedi, S. K. & Ramachandra, S. (2011). Hypnotherapy: Fact or Fiction: A review in palliative care and opinions of health professionals. *Indian Journal of Palliative Care, 17(2)*, 146 - 149. DOI: 10.4103/0973-1075.84537
- Dinarello, C.A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest, 118*, 503-508.
- Doan, R. N. & Bishop, A. (2001). Psychosocial support for breast cancer survivors: Supporting Women in Ukraine. *West Journal of Medicine, 175*, 296-298.
- Domínguez Gil, M. R., Acosta Mosquera, M. E., Méndez Martín, I., Maestre Ramos, I., Pedrote Ramírez, C., & Frutos Cantó, M. (2009). Evaluación de la Calidad de Vida tras el tratamiento primario del cáncer de mama. *Index de Enfermería, 18(4)*, 246-248.
- Dunn, J., Holland, J., Hyde, M. K., & Watson, M. (2015). Psycho-oncology and primary prevention in cancer control plans: an absent voice? *Psycho-Oncology, 24(10)*, 1338-1345. DOI: 10.1002/pon.3917

- Efficace, F., Bottomley, A., Smit, E. F., Lianes, P., Legrand, C., Debruyne, C., ... & Meerbeeck, J. V. (2006). Is a patient's self-reported health-related quality of life a prognostic factor for survival in non-small-cell lung cancer patients? A multivariate analysis of prognostic factors of EORTC study 08975. *Annals of Oncology*, *17*(11), 1698-1704. DOI: 10.1093/annonc/mdl183
- El Jamal, S. M., Taylor, E. B., Elmageed, Z. Y. A., Alamodi, A. A., Selimovic, D., Alkhateeb, A., ... & Haikel, Y. (2016). Interferon gamma-induced apoptosis of head and neck squamous cell carcinoma is connected to indoleamine-2, 3-dioxygenase via mitochondrial and ER stress-associated pathways. *Cell Division*, *11*(11), 1-14.
- Elkins, G. R., Fisher, W. I., Johnson, A. K., Carpenter, J. S. & Keith, T. Z. (2013). Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*, *20*(3), 291-298. doi: 10.1097/GME.0b013e31826ce3ed
- Elkins, G., Marcus, J., Stearns, V., Perfect, M., Rajab, M. H., Ruud, C., ... Keith, T. (2008). Randomized Trial of a Hypnosis Intervention for Treatment of Hot Flashes Among Breast Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, *26*(31), 5022–5026. <http://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6389>
- Elkins, G.R., Barabasz, A.F., Council, J.R. & Spiegel, D. (2015). Advancing research and practice: the revised APA Division 30 definition of hypnosis. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, *63*(1), 1 -9. doi: 10.1080/00207144.2014.961870.
- Ewertz, M. & Jensen, A. B. (2011). Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. *Acta Oncologica*, *50*, 187-193. doi: 10.3109/0284186X.2010.533190.
- Fabre, J., Giustiniani, J., Garbar, C., Antonicelli, F., Merrouche, Y., Bensussan, A., ... & al-Dacak, R. (2016). Targeting the Tumor Microenvironment: The Protumor Effects of IL-17 Related to Cancer Type. *International Journal*

of Molecular Sciences, 17(9), 1433.

Fagundes, C. P., Lindgren, M. E., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2013). Psychoneuroimmunology and cancer: Incidence, Progression, and Quality of life. *Psychological aspects of cancer*, 1-11.

Faller, H., Schuler, M., Richard, M., Heckl, U., Weis, J., & Küffner, R. (2013). Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 31(6),782–93 doi:10.1200/JCO.2011.40.8922

Fayers P. (2001) Interpreting quality of life data population-based reference data for the EORTC QLQ-C30, *European Journal of Cancer*, 37, 1331-1334

Fayers, P., & Bottomelyc, A. (2002). Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. *European Journal of Cancer*, 38(4), 125–133. DOI:10.1016/S0959-8049(01)00448-8

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... & Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), E359-E386. DOI: 10.1002/ijc.29210

Fontanella C, Bolzonello S, Lederer B, Aprile G. Management of breast cancer patients with chemotherapy-induced neutropenia or febrile neutropenia. *Breast care*. 2014;9(4):239–45.

Friedenreich, C. M., Neilson, H. K., & Lynch, B. M. (2010). State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *European journal of cancer*, 46(14), 2593-2604.

Gansler, T., Chiewkwei, K., Crammer, C. & Smith, T. (2008). A population – based study of prevalence of complementary methods use by cancer survivors: a report from the American Cancer Society’s studies of cancer survivors. *Cancer*, 113(5), 1048 – 1057. doi: 10.1002/cncr.23659.

García, C. H. (2009). *Cómo investigar en psicología*. Ciudad de México: Trillas.

Gasparini, G. (2000). Prognostic value of vascular endothelial growth factor in

- breast cancer. *The oncologist*, 5(Supplement 1), 37-44.
- Giese-Davis, J., Collie, K., Rancourt, K. M., Neri, E., Kraemer, H. C., & 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*, 29(4), 413-420. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.4455
- Globocan 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [documento en internet]. Lyon, France: IARC, 2012 [consultado 23 de junio de 2016]. Recuperado de: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- Godbout, J.P., & Glaser, R. (2006). Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol*, 1, 421–427.
- Goldstein, R., Hanley, C., Morris, J., Cahill, D., Chandra, A., Harper, P., ... & Burbridge, S. (2011). Clinical investigation of the role of interleukin-4 and interleukin-13 in the evolution of prostate cancer. *Cancers*, 3(4), 4281-4293.
- González, M. T. & Landero, R. (2007). Factor structure of the perceived stress scale (PSS) in a sample from Mexico. *The Spanish Journal of Psychology*, 10(1), 201-208. [doi.org/10.1017/S1138741600006466](https://doi.org/10.1017/S1138741600006466).
- Gouin, J. P. (2011). Chronic stress, immune dysregulation, and health. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 5(6), 476-485. DOI: 10.1177/1559827610395467.
- Granados, D. C. (2015). Inmunoterapia: Un nuevo enfoque en la lucha contra el Cáncer. *MoleQla: revista de Ciencias de la Universidad Pablo de Olavide*, (17), 3-3.
- Green, B. L., Rowland, J. H., Krupnick, J. L., Epstein, S. A., Stockton, P., Stern, N. M., ... Steakley, C. (1998). Prevalence of Posttraumatic Stress Disorder in Women with Breast Cancer. *Psychosomatics*, 39(2) 102-111.

- Group, T. W. (1998). The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties. *Social science y medicine*, 46(12), 1569-1585.
- Gruppi, A., Bermejo, D., Serrán, M. G., Vesely, M. C. A., y Rodríguez, E. A. (2013). Los linfocitos B, células productoras de anticuerpos, tienen la capacidad de producir citocinas que operan de modo anti-inflamatorio. *Bitácora Digital*, 1(1).
- Gurevich, M., Devins, G.M. & Rodin G.M. (2002). Stress response syndromes and cancer: conceptual and assessment issues. *Psychosomatics*, 42(3), 259 – 281.
- Ham, B., Fernandez, M. C., D'Costa, Z., & Brodt, P. (2016). The diverse roles of the TNF axis in cancer progression and metastasis. *Trends in cancer research*, 11(1), 1.
- Hamed, E. A., Zakhary, M. M., & Maximous, D. W. (2012). Apoptosis, angiogenesis, inflammation, and oxidative stress: basic interactions in patients with early and metastatic breast cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 138(6), 999-1009.
- Hammond, D.C. (1990). *Hypnotic Suggestions and Metaphors*. New York: Norton
- Härtl, K., Engel, J., Herschbach, P., Reinecker, H., Sommer, H., & Friese, K. (2010). Personality traits and psychosocial stress: quality of life over 2 years following breast cancer diagnosis and psychological impact factors. *Psycho-Oncology*, 19(2), 160-169. DOI: 10.1002/pon.1536.
- Hay, M. & Jay-Lynn, S. (2000). Hypnotic treatment of women with breast cancer or gynecological cancer. En Hornyak, L. M. y Green, J.P. (Editores) *“Healing from within: the Use of Hypnosis in Women’s Health Care”*. 139-140.
- Heap, M. (2012). *Hypnotherapy: a handbook*. New York: McGraw Hill.
- Hernández, C. Á., Pérez, P. V., Brusint, B., Rouco, C. C., García, N. D., y Díaz, L. R. (2014). Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V).



*SEMERGEN-Medicina de Familia*, 40(8), 460-472. doi:  
10.1016/j.semerg.2014.04.006

- Hernández, M., Cruzado, J. A., Prado, C., Rodríguez, E., Hernández, C., González, M. Á., & Martín, J. C. (2012). Salud mental y malestar emocional en pacientes con cáncer. *Psicooncología*, 9(2-3), 233.
- Hilgard, E. R. (1994). Neodissociation theory: En Lynn, Steven Jay (Ed); Rhue, Judith W. (Ed). (1994). *Dissociation: Clinical and theoretical perspectives*, (pp. 32-51). New York, NY, US: Guilford Press, xvii, 477
- Hilgard, E. & Hilgard J. (1990). *La Hipnosis en el alivio del Dolor*. México: Fondo de Cultura Económica.
- Hjerl, K., Andersen, E.W., Keiding, N., Mouridsen, H.T., Mortensen, P.B. & Jorgensen, T. (2003). Depression as a prognostic factor for breast cancer mortality. *Psychosomatics*, 44(1), 24 – 30. DOI: [10.1176/appi.psy.44.1.24](https://doi.org/10.1176/appi.psy.44.1.24)
- Hodges, K. & Winstanley, S. (2012). Effects of optimism, social support, fighting spirit, cancer worry and internal health locus of control on positive affect in cancer survivors: a path analysis. *Stress Health*, 28(5), 408 – 415. doi: 10.1002/smi.2471.
- Holdevici, I. (2014). A Brief Introduction to the History and Clinical Use of Hypnosis. *Romanian Journal of Cognitive Behavioral Therapy and Hypnosis*, 1(1), 1.
- Holland, J. C. (2003). Psychological Care of Patients: Psycho-Oncology's Contribution. *Journal of Clinical Oncology*, 21, 253s-265s.
- Holland, J.C. & Alici, Y. (2010). Management of distress in cancer patients. *Journal of Supportive Oncology*, 8(1), 4 – 12.
- Honkoop, A. H., Luykx-de Bakker, S. A., Hoekman, K., Meyer, S., Meyer, O. W., van Groeningen, C. J., ... & Wagstaff, J. (1999). Prolonged neoadjuvant chemotherapy with GM-CSF in locally advanced breast cancer. *The Oncologist*, 4(2), 106-111.
- Howren, M.B., Lamkin, D.M. & Suls, J. (2009). Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosomatic*

- Medicine*, 71(2), 171 – 186. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b.
- Huang, Y., Ma, C., Zhang, Q., Ye, J., Wang, F., Zhang, Y., ... & Peng, G. (2015). CD4+ and CD8+ T cells have opposing roles in breast cancer progression and outcome. *Oncotarget*, 6(19), 17462-17478  
[http://digitalcommons.wustl.edu/open\\_access\\_pubs/4121](http://digitalcommons.wustl.edu/open_access_pubs/4121)
- Huck, S. W., & McLean, R. A. (1975). Using a repeated measure ANOVA to analyze the data from a pretest-posttest design: A potentially confusing task. *Psychological Bulletin*, 82(4), 511-518. DOI: 10.1037/h0076767
- Hudacek, K. C. (2007). A review of the Effects of Hypnosis on the Immune System in Breast Cancer Patients. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 55, 411-425
- Hughes, S., Jaremka, L. M., Alfano, C. M., Glaser, R., Povoski, S. P., Lipari, A. M., ... & Malarkey, W. B. (2014). Social support predicts inflammation, pain, and depressive symptoms: Longitudinal relationships among breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*, 42, 38-44.
- Im-Kim, J., Song, Y., Lee, J. H., Kim, H. J., Hong, E. J., Kim, S. A., ... & Chang, O. J. (2015). Depression, stress and self-esteem according to treatment phase in patients with breast cancer. *Indian Journal of Science and Technology*, 8(25). DOI: 10.17485/ijst/2015/v8i25/80219
- Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. (2016). Estadísticas a Propósito del día Mundial Contra el Cáncer: Datos Nacionales. Recuperado el 24 de octubre del 2016 de:  
[http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/cancer2016\\_0.pdf](http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/cancer2016_0.pdf)
- Jaime Bernal, L., Téllez López, A., Juárez García, D. M., García Cadena, C. H. & García García, E. (2015). El efecto de la hipnoterapia sobre la calidad de sueño en mujeres con cáncer de mama. *Revista de Psicooncología*, 12(1), 39-50.
- Janelins, M. C., Mustian, K. M., Peppone, L. J., Sprod, L. K., Shayne, M., Mohile, S., ...& Morrow, G. R. (2011). Interventions to alleviate symptoms related to breast cancer treatments and areas of needed

- research. *Journal of Cancer Science & Therapy, Suppl 2*, S2–001.  
DOI:10.4172/1948-5956.S2-001
- Jaremka, L. M., Lindgren, M. E., & Kiecolt- Glaser, J. K. (2013). Synergistic relationships among stress, depression, and troubled relationships: insights from psychoneuroimmunology. *Depression and anxiety*, 30(4), 288-296.
- Jensen, M. P., Gralow, J. R., Braden, A., Gertz, K. J., Fann, J. R., & Syrjala, K. L. (2012). Hypnosis for symptom management in women with breast cancer: A pilot study. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 60(2), 2012, 135-159. doi:10.1080/00207144.2012.648057.
- Juárez García, D. M. & Landero Hernández, R. (2009). Variables psicosociales y salud en mujeres con cáncer de mama. *Summa Psicológica*, 6(2), 79 – 88.
- Kazdin, A. E. (1999). The meanings and measurement of clinical significance. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67(3), 332-339. Doi.org/10.1037/0022-006X.67.3.332
- Kelly, B., McClement, S. & Chochinov, H. M. (2006). Measurement of psychological distress in palliative care. *Palliative Medicine*, 20, 779-789.
- Kesler, S., Hosseini, S. H., Heckler, C., Janelins, M., Paresh, O., Mustian, K., & Morrow, G. (2013). Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Clinical breast cancer*, 13(4), 299-306.
- Kiecolt-Glaser J. K., Marucha Ph. T., Atkinson C., & Glaser, R. (2001). Hypnosis as a Modulator of Cellular Immune Dysregulation during Acute Stress. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 69, 674-682.
- Kiecolt-Glaser, J. K., Robles, T. F., Heffner, K. L., Loving, T. J., & Glaser, R. (2002). Psycho-oncology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer. *Annals of Oncology-English Edition*, 13(4), 165-170.
- Kiecolt-Glaser, J.K., McGuire, L., Robles, T.F. & Glaser, R. (2002). Psychoneuroimmunology: psychological influences on immune function

- and health. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70(3), 537 – 547.
- Kiecolt-Glaser, J. K., & Glaser, R. (2002). Depression and immune function: central pathways to morbidity and mortality. *Journal of psychosomatic research*, 53(4), 873-876.
- Kim, J., Han, J. Y., Shaw, B., McTavish, F., & Gustafson, D. (2010). The roles of social support and coping strategies in predicting breast cancer patients' emotional well-being testing mediation and moderation models. *Journal of Health Psychology*, 15(4), 543-552.
- King, S., & Green, H. J. (2015). Psychological intervention for improving cognitive function in cancer survivors: a literature review and randomized controlled trial. *Frontiers in Oncology*, 5, 72. DOI:10.3389/fonc.2015.00072
- Kingsbury, K. (2007). *The Changing Face of Breast Cancer*. *Time*, Oct, 20-25.
- Kirk, R. E. (1995). *Experimental design: procedures for the behavioral sciences* (3rd ed.). Belmont, CA: Brooks/Cole Publishing.
- Kissen, D. M., & Eysenck, H. J. (1962). Personality in male lung cancer patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 6(2), 123-127.
- Kleibl, Z., & Kristensen, V. N. (2016). Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management. *The Breast*, 28, 136-144. doi:10.1016/j.breast.2016.05.006
- Koh, K. B. (2013). Psychosocial aspects of breast cancer: Focus on interventions. In *Somatization and Psychosomatic Symptoms* (pp. 239-257). Springer: New York.
- Koppelmans, V., Breteler, M. M., Boogerd, W., Seynaeve, C., Gundy, C., & Schagen, S. B. (2012). Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 30(10), 1080-1086. DOI:10.1200/JCO.2011.37.0189
- Kroemer, G., Senovilla, L., Galluzzi, L., André, F., & Zitvogel, L. (2015). Natural and therapy-induced immunosurveillance in breast cancer. *Nature*

- medicine, 21(10), 1128-1138.
- Kroenke, C. H., Kwan, M. L., Neugut, A. I., Ergas, I. J., Wright, J. D., Caan, B. J., ... & Kushi, L. H. (2013). Social networks, social support mechanisms, and quality of life after breast cancer diagnosis. *Breast cancer research and treatment*, 139(2), 515-527. DOI 10.1007/s10549-013-2477-2
- Kwekkeboom, K.L., Cherwin, C.H., Lee, J.W. & Wanta B. (2010). Mind – body treatments for the pain – fatigue – sleep disturbance symptom cluster in person with cancer. *Journal of Pain Symptom Manage*, 39(1), 126 – 138. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.05.022.
- Laidlaw, T., Bennett, B.M., Dwivedi, P., Naito, A. & Gruzelier, J. (2005). Quality of life and mood changes in metastatic breast cancer after training in self-hypnosis or Johrei: a short report. *Contemporary Hypnosis*, 22(2), 84 – 93. DOI: 10.1002/ch.27
- Lam, W., Shing, Y., Bonanno, G., Mancini, A., & Fielding, R. (2012). Distress trajectories at the first year diagnosis of breast cancer in relation to 6 years survivorship. *Psycho-Oncology*, 21(1), 90-99. doi: 10.1002/pon.1876.
- Lang, E. V., Berbaum, K. S., Faintuch, S., Hasiopoulou, O., Halsey, N., Li, X., Berbaum, M. L., Laser, E., & Baum, J. (2006). Adjunctive self-hypnotic relaxation for outpatient medical procedures: A prospective randomized trial with women undergoing large core breast biopsy. *Pain*, 126(1-3), 155-164. doi:10.1016/j.pain.2006.06.035.
- Lazarus, R. S. (1993). Coping theory and research: past, present, and future. *Psychosomatic medicine*, 55(3), 234-247.
- Lazarus, R. S., Miyar, M. V., y Folkman, S. (1986). *Estrés y procesos cognitivos*. Ediciones Martínez Roca.
- Lenk, W. (1992). Hypnotherapeutic treatment of a cancer patient. *W. Bongartz: Hypnosis*, 175, 367-374.
- León-Pizarro, C., Gich, I., Barthe, E., Rovirosa, A., Farrus, B., Casas, F., ... Arcusa, A. (2007) .A randomized trial of the effect of training in relaxation and guided imagery techniques in improving psychological and quality-of-

life indices for gynecologic and breast brachytherapy patients. *Psycho-Oncology*, 16, 971-979.

- Levitan, A. A. (1999). Oncology. En Roberta Temes “*Medical Hypnosis: An Introduction and Clinical Guide*”. 107-114. New York: Churchill Livingstone.
- Liamputtong, P., y Suwankhong, D. (2015). Breast cancer diagnosis: biographical disruption, emotional experiences and strategic management in Thai women with breast cancer. *Sociology of health y illness*, 37(7), 1086-1101.
- Liao, W., Lin, J. X., & Leonard, W. J. (2013). Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy. *Immunity*, 38(1), 13-25. DOI:10.1016/j.immuni.2013.01.004
- Lieschke, G. J., Grail, D., Hodgson, G., Metcalf, D., Stanley, E., Cheers, C., ... & Dunn, A. R. (1994). Mice lacking granulocyte colony-stimulating factor have chronic neutropenia, granulocyte and macrophage progenitor cell deficiency, and impaired neutrophil mobilization. *Blood*, 84(6), 1737-1746.
- Lim, C.C., Devi, M.K. & Ang, E. (2011). Anxiety in women with breast cancer undergoing treatment: a systematic review. *International Journal of Evidence-Based Healthcare*, 9(3), 215 – 235. doi: 10.1111/j.1744-1609.2011.00221.x.
- Linden, W., Vodermaier, A., MacKenzie, R., y Greig, D. (2012). Anxiety and depression after cancer diagnosis: Prevalence rates by cancer type, gender, and age. *Journal of affective disorders*, 141(2), 343-351.
- Lindner, O. C., Phillips, B., McCabe, M. G., Mayes, A., Wearden, A., Varese, F., & Talmi, D. (2014). A meta-analysis of cognitive impairment following adult cancer chemotherapy. *Neuropsychology*, 28(5), 726-740. DOI:10.1037/neu0000064
- Liossi, C. & White, P. (2001). Efficacy of clinical hypnosis in the enhancement of quality of life of terminally ill cancer patients. *Contemporary*

*Hypnosis*, 18(3), 145-160.

Liu, L., Fiorentino, L., Natarajan, L., Parker, B. A., Mills, P. J., Sadler, G. R., Dimsdale, J. E., Rissling, M., He, F. & Ancoli-Israel, S. (2009). Pretreatment symptom cluster in breast cancer patients is associated with worse sleep, fatigue and depression during chemotherapy. *Psycho-Oncology*, 18(2), 187-194.

Lockefer, J. P. M. y De Vries, J. (2013). What is the relationship between trait anxiety and depressive symptoms, fatigue, and low sleep quality following breast cancer surgery?. *Psycho-Oncology*, 22, 1127–1133. DOI: 10.1002/pon.3115.

Lopez–Class, M., Perret-Gentil, M., Kreling, B., Caicedo, L., Mandelblatt, J. & Graves, K.D. (2011). Quality of life immigrant Latina breast cancer survivors: realities of culture and enhancing cancer care. *Journal of cancer Education*, 26(4), 724 – 733. doi: 10.1007/s13187-011-0249-4.

Lupiani, M., Gala Leon, F. J., Bernalte, A., Lupiani, S. Dávila, J. & Miret, M.T. (2005). El humor, la alegría y la salud. *Cuadernos de Medicina Psicosomática y Psiquiatría de Enlace*, 75, 40 – 48.

Lynn, S. J., y Kirsch, I. (2005). Teorías de hipnosis. *Papeles del psicólogo*, 25(089), 1-25 DOI: 10.1177/0959354316648019

Lyubomirsky, S., Tkach, C. y DiMatteo, M. R. (2006). What are the differences between happiness and self-esteem? *Social Indicators Research*, 78, 363-404. DOI 10.1007/s11205-005-0213-y.

Mabuchi, S., Matsumoto, Y., Morii, E., Morishige, K., & Kimura, T. (2010). The first 2 cases of granulocyte colony-stimulating factor producing adenocarcinoma of the uterine cervix. *International Journal of Gynecological Pathology*, 29(5), 483-487.

Mangotra, A., Singhmar, E., Kumar, R., Khuttan, A., & Gautam, S. K. (2014). Molecular genetics in cancer research: current scenario and future prospective. *International Journal of Cell Science and Biotechnology*,

2(2013). 15-20.

- Manos, D., Sebastian, J., Bueno, M. J., Mateos, N., & De la Torre, A. (2005). Body image in relation to self-esteem in a sample of Spanish women with early-stage breast cancer. *Psicooncología*, 2(1), 103-116.
- Mariño, J. S., Bernal, G., Rodríguez, L., Gómez, K., y Morales, J. (2012). Asuntos conceptuales, metodológicos y éticos de la hipnosis como terapia psicológica adjunta al tratamiento del cáncer de mama//Conceptual, methodological and ethical issues of hypnosis as psychological therapy attached to breast cancer treatment. *Salud y Sociedad*, 3(2), 212-236
- Martín, A. P., Escudero, J. B., Rodríguez, H. B., y Martín, D. D. (2013). Funciones de los linfocitos B. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(28), 1752-1759.
- Martin, P. (1997). *The Healing Mind: the Vital Links between Brain and Behavior, Immunity and Disease*. New York
- Martín-Albo, J., Núñez, J. L., Navarro, J. G., & Grijalvo, F. (2007). The Rosenberg Self-Esteem Scale: translation and validation in university students. *The Spanish Journal of Psychology*, 10(02), 458-467. [doi.org/10.1017/S1138741600006727](http://doi.org/10.1017/S1138741600006727).
- Mavros, M. N., Athanasiou, S., Gkegkes, I. D., Polyzos, K. A., Peppas, G., y Falagas, M. E. (2011). Do psychological variables affect early surgical recovery? *PLoS One*, 6(5), <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020306>.
- Mehta, R. D., y Roth, A. J. (2015). Psychiatric considerations in the oncology setting. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(4), 299-314.
- Miller, A. H., Maletic, V., y Raison, C. L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*, 65(9), 732-741.
- Miller, G. E., & Cohen, S. (2001). Psychological interventions and the immune system: A meta-analytic review and critique. *Health Psychology*, 20, 47-63. DOI: 10.1037//0278-6133.20.1.47



- Miller, K., y Massie, M. J. (2006). Depression and anxiety. *The Cancer Journal*, 12(5), 388-397.
- Mocellin, S., Panelli, M. C., Wang, E., Nagorsen, D., & Marincola, F. M. (2003). The dual role of IL-10. *Trends in immunology*, 24(1), 36-43.
- Montes, L. A., Mullins, M.J. y Urrutia, M.T. (2006). Calidad de vida en mujeres con cáncer cérvico. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 71(2), 129-134.
- Montgomery, G. H., Bovbjerg, D. H., Schnur, J. B., David, D., Goldfarb, A., Wetz, C. R., Schechter, C., Graff-Zivin, J., Tatrow, K., Price, D. D., & Silverstein, J. H. (2007). A randomized clinical trial of a brief hypnosis intervention to control side effects in breast surgery patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(17), 1304-1312. doi: 10.1093/jnci/djm106.
- Montgomery, G. H., David, D., Kangas, M., Green, S., Sucala, M. Bovbjerg,.... Schnur, J. B. (2014). Randomized Controlled Trial of a Cognitive-Behavioral Therapy Plus Hypnosis Intervention to Control Fatigue in Patients Undergoing Radiotherapy for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 32(6), 557-563. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3437.
- Montgomery, G. H., Kangas, M., David, D., Hallquist, M. N., Green, S., Bovbjerg, D. H., & Schnur, J. B. (2009). Fatigue during breast cancer radiotherapy: An initial randomized study of cognitive-behavioral therapy plus hypnosis. *Health Psychology*, 28(3), 317-322. [doi.org/10.1037/a0013582](https://doi.org/10.1037/a0013582).
- Montgomery, G. H., Schnur, J. B. y Kravits, K. (2013). Hypnosis for cancer care: over 200 years young. *CA Cancer J Clin*, 63(1), 31-44. doi: 10.3322/caac.21165.
- Montgomery, G.H., Wetz, C.R., Seltz, M. & Bovbjerg, D.H. (2002). Brief presurgery hypnosis reduces distress and pain in excisional breast biopsy

- patients. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 50(1), 17 – 32. DOI:[10.1080/00207140208410088](https://doi.org/10.1080/00207140208410088).
- Montoya, C. J., & Ayala, A. M. (2001). Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF): propiedades generales y aplicaciones terapeuticas. *Revista de la Asociacion Colombiana de Alergia, Asma e Inmunologia*, 10(1), 20-30.
- Morales, C. C., y Hidalgo, D. M. (2015) Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Recuperado de: <http://www.cnegsr.salud.gob.mx/contenidos/descargas/cama/MortalidadCaMa2000a2013.pdf>
- Morris, S. B. (2008). Estimating effect sizes from the pretest-posttest-control group designs. *Organizational Research Methods*, 11(2), 364-386. doi: 10.1177/1094428106291059.
- Mumm, J. B., Emmerich, J., Zhang, X., Chan, I., Wu, L., Mauze, S., ... & Sheppard, C. (2011). IL-10 elicits IFN $\gamma$ -dependent tumor immune surveillance. *Cancer cell*, 20(6), 781-796.
- Nelson, H. D., Zakher, B., Cantor, A., Fu, R., Griffin, J., O'Meara, E. S., ... y Mandelblatt, J. S. (2012). Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 156(9), 635-648.
- Norman, G. R., Sloan, J. A., & Wyrwich, K. W. (2003). Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Medical Care*, 41(5), 582-592.
- Obermair, A., Kucera, E., Mayerhofer, K., Speiser, P., Seifert, M., Czerwenka, K., ... & Zeillinger, R. (1997). Vascular endothelial growth factor (VEGF) in human breast cancer: correlation with disease-free survival. *International journal of cancer*, 74(4), 455-458.
- O'Donovan, A., Tomiyama, A. J., Lin, J., Puterman, E., Adler, N. E., Kemeny, M., ... y Epel, E. S. (2012). Stress appraisals and cellular aging: A key role for anticipatory threat in the relationship between psychological stress and telomere length. *Brain, behavior, and immunity*, 26(4), 573-

579. doi:10.1016/j.bbi.2012.01.007

- O'Sullivan, T., Saddawi-Konefka, R., Vermi, W., Koebel, C. M., Arthur, C., White, J. M., ... & Smyth, M. J. (2012). Cancer immunoediting by the innate immune system in the absence of adaptive immunity. *The Journal of Experimental Medicine*, 209(10), 1869-1882.
- Okazaki, T., Ebihara, S., Asada, M., Kanda, A., Sasaki, H., & Yamaya, M. (2006). Granulocyte colony-stimulating factor promotes tumor angiogenesis via increasing circulating endothelial progenitor cells and Gr1+ CD11b+ cells in cancer animal models. *International immunology*, 18(1), 1-9.
- Olivares, M. E., Martín, M. D., Román, J. M. & Moreno, A. (2010). Valoración biopsicosocial en pacientes con patología mamaria oncológica quirúrgica. *Psicooncología*, 7(1), 81-97.
- Orditura, M., Romano, C., De Vita, F., Galizia, G., Lieto, E., Infusino, S.,... Catalano, G. (2000). Behaviour of interleukin-2 serum levels in advanced non-small-cell lung cancer patients: relationship with response to therapy and survival. *Cancer Immunol Immunother*, 49(10), 530 – 536. doi:10.1007/s002620000150
- Organización panamericana de la salud. (2014). El cáncer de mama en las américas. Recuperado de: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=17926&Itemid=999999&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=17926&Itemid=999999&lang=es)
- Orth, U., y Robins, R. W. (2013). Understanding the link between low self-esteem and depression. *Current Directions in Psychological Science*, 22(6), 455-460. DOI: 10.1177/0963721413492763
- Ortiz-Rodríguez, S. P., Torres-Mejía, G., Mainero-Ratchelous, F., Ángeles-Llerenas, A., López-Caudana, A. E., Lazcano-Ponce, E. & Romieu, I. (2008). Actividad física y riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Salud Pública de México*, 50 (2), 126-135.
- Osoba D., Rodrigues G., Myles J., Zee B., y Pater J. (1998) Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *Journal of Clinical Oncology*, 16(1), 139-144.

- Osoba, D. (2011). Health-related quality of life and cancer clinical trials. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 3(2), 57-71. doi: [10.1177/1758834010395342](https://doi.org/10.1177/1758834010395342).
- Oswens, B., Jackson, M. & Berndt, A. (2009). Complementary therapy used by Hispanic women during treatment for breast cancer. *Journal of Holistic Nursing*, 27(3), 167 – 176. doi: 10.1177/0898010108330801.
- Otero, J. M., Luengo, A., Romero, E., Gómez, J. A., & Castro, C. (1998). *Psicología de la personalidad. Manual de practicas [Psychology of the personality. Manual of practices]*. Barcelona: Ariel Practicum.
- Obermair, A., Kucera, E., Mayerhofer, K., Speiser, P., Seifert, M., Czerwenka, K., ... & Zeillinger, R. (1997). Vascular endothelial growth factor (VEGF) in human breast cancer: correlation with disease-free survival. *International journal of cancer*, 74(4), 455-458.
- Palmer, J. R., Boggs, D. A., Wise, L. A., Adams-Campbell, L. L., & Rosenberg, L. (2012). Individual and neighborhood socioeconomic status in relation to breast cancer incidence in African-American women. *American Journal of Epidemiology*, 176(12), 1141-1146.
- Palmer, W. C., & Patel, T. (2012). Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*, 57(1), 69-76.
- Pastells, S. & Font, A. (2014). Optimismo disposicional y calidad de vida en mujeres con cáncer de mama [Dispositional optimism and quality of life in women with breast cancer]. *Psicooncología*, 11(1), 19-29. doi: 10.5209/rev\_PSIC.2014.v11.n1.44914.
- Peynovska, R., Fisher, J., Oliver, D. & Mathew, V.M. (2005). Efficacy of Hypnotherapy as a Supplement Therapy in Cancer Intervention. *European Journal of Clinical Hypnosis*, 6(1), 2-7.
- Plaskota, M., Lucas, C., Evans, R., Pizzoferro, K., Saini, T., & Cook, K. (2012). A hypnotherapy intervention for the treatment of anxiety in patients with cancer receiving palliative care. *International Journal of Palliative Nursing*, 18(2), 69-75. Doi: <http://dx.doi.org/10.12968/ijpn.2012.18.2.69>.

- Pocino, M., Luna, G., Canelones, P., Mendoza, A., Romero, G., Palacios, E. L.,... Castés M. (2007). La relevancia de la intervención psicosocial en pacientes con cáncer de mama. *Psicooncología*, 4(1), 59-73.
- Poppelreuter, M., Weis, J., & Bartsch, H. H. (2009). Effects of specific neuropsychological training programs for breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. *Journal of Psychosocial Oncology*, 27(2), 274-296. DOI: 10.1080/07347330902776044.
- Pronk, A., Ji, B. T., Shu, X. O., Chow, W. H., Xue, S., Yang, G., ... & Matthews, C. E. (2011). Physical activity and breast cancer risk in Chinese women. *British journal of cancer*, 105(9), 1443-1450.
- Pudrovska, T., y Anikputa, B. (2012). The Role of Early-Life Socioeconomic Status in Breast Cancer Incidence and Mortality Unraveling Life Course Mechanisms. *Journal of aging and health*, 24(2), 323-344.
- Raison, C.L., Capuron, L. & Miller, A.H. (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27(1),24 -31.
- Ramos, C., Leal, I. & Tedeschi, R. G. (2016). Protocol for the psychotherapeutic group intervention for facilitating posttraumatic growth in nonmetastatic breast cancer patients. *BMC Womens Health*, 4, 16 – 22. doi: 10.1186/s12905-016-0302-x.
- Ramos, V., Rivero, R., Piqueras, JA., García, LJ. y Oblitas, LA. (2008). Psiconeuroinmunología: Conexiones entre sistema nervioso y sistema inmune. *Summa Psicológica*, 15(1), 115-142.
- Raz, A. & Shapiro, T. (2002). Hypnosis and Neuroscience: A Cross talk between clinical and cognitive research. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 85 – 90.
- Recalde, M. T., & Samudio, M. (2012). Calidad de vida en pacientes con cáncer de mama en tratamiento oncológico ambulatorio en el Instituto de Previsión Social en el año 2010. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 10(2), 13-29.
- Redeker, N.S., Lev, E.L. & Ruggiero, J. (2000). Insomnia, Fatigue, anxiety,

- depression, and quality of life of cancer patients undergoing chemotherapy. *Research and theory for nursing practice*, 14(4), 275 – 290.
- Remor, E. A. & Carrobles, J. A. (2001). The perceived stress scale: Psychometric study with Spanish HIV+ sample. In 22nd International Conference STAR. Palma de Mallorca, Spain; 12-14 July 2001.
- Richardson, M. A., Post-White, J., Grimm, E. A., Moye, L. A., Singletary, S. E., & Justice, B. (1997). Coping, life attitudes, and immune responses to imagery and group support after breast cancer treatment. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, 3(5), 62-71.
- Ríos, P. R., Rivera, A. G., Cervantes, F. S., y Martínez, P. M. (2015). Tendencia de la mortalidad por cáncer en México: 1990-2012. *Evidencia Médica e Investigación en Salud*, 8(1), 5-15.
- Rocha, G. M., & Téllez, A. (2016). Use of Clinical Hypnosis and EMDR In. *Australian Journal*, 41 (1), 115-133.
- Rodríguez, E. M., Ramos, Z. C., & Bronfield, D. (2013). Efecto del factor estimulante de colonias de granulocitos sobre el cáncer en diferentes localizaciones. *MediSan*, 17(1), 45-53.
- Rosenberg, M. (1965). Rosenberg self-esteem scale (RSE). Acceptance and commitment therapy. Measures package, 61.
- Rosenberg, S. A., Lotze, M. T., Yang, J. C., Linehan, W. M., Seipp, C., Calabro, S., ... & White, D. E. (1989). Combination therapy with interleukin-2 and alpha-interferon for the treatment of patients with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 7(12), 1863-1874.
- Sa-nguanraksa, D. (2012). The role of vascular endothelial growth factor a polymorphisms in breast cancer. *International journal of molecular sciences*, 13(11), 14845-14864.
- Safarinejad, M. R., Shafiei, N., y Safarinejad, S. (2013). Quality of life and sexual functioning in young women with early-stage breast cancer 1 year after lumpectomy. *Psycho-Oncology*, 22(6), 1242-1248. DOI: 10.1002/pon.3130

- Saita, E., Acquati, C., y Kayser, K. (2014). Coping with early stage breast cancer: examining the influence of personality traits and interpersonal closeness. *Frontiers in psychology*, 6, 88-88.
- Sánchez, N. C. (2013). Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(4), 553-562.
- Sánchez-Armass, O., Barabasz, A.F. & Barabasz, M. (2007). Estandarización de la escala stanford de susceptibilidad hipnótica, forma c, en una muestra mexicana. *Enseñanza e Investigación en Psicología*, 12(1), 131-146
- Santana-Mariño, J., Bernal, G., Rodríguez, L., Gómez, K. y Morales, J. (2012). Asuntos conceptuales metodológicos y éticos de la hipnosis como terapia psicológica adjunta al tratamiento del cáncer de mama. *Salud & Sociedad*, 3(2), 212-227.
- Sanz, J. M., Torrijos, C. G., Martín, D. D., y Martín, A. P. (2013). Linfocitos" natural killer". *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 11(28), 1728-1736.
- Sapolsky, R. (2006). Pobreza y Enfermedad. *Investigación y Ciencia*, 353, 24-31
- Satin, J.R., Linden, W. & Phillips, M.J. (2009). Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta – analysis. *Cancer*, 115(22), 5349 – 5361. doi: 10.1002/cncr.24561.
- Scale, S., & Form, C. (2007). Estandarización de la escala stanford de susceptibilidad hipnótica, forma c, en una muestra mexicana. *Enseñanza e Investigación en Psicología*, 12(1), 131-146.
- Scheibe, K. E., & Barrett, F. J. (2016). Sarbin's way: Overcoming mentalism and mechanism in psychology. *Theory & Psychology*, 0959354316648019.
- Scheier, M. F., & Carver, C. S. (1985). Optimism, coping, and health:

- assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health psychology*, 4(3), 219.
- Scheier, M. F., Carver, C. S., & Bridges, M. W. (1994). Distinguishing optimism from neuroticism (and trait anxiety, self-mastery, and self-esteem): a reevaluation of the Life Orientation Test. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67(6), 1063-1078.
- Schenkel, J. M., Fraser, K. A., Vezys, V., y Masopust, D. (2013). Sensing and alarm function of resident memory CD8+ T cells. *Nature immunology*, 14(5), 509-513.
- Schleife, H., Sachtleben, C., Barboza, C. F., Singer, S., y Hinz, A. (2014). Anxiety, depression, and quality of life in German ambulatory breast cancer patients. *Breast Cancer*, 21(2), 208-213. DOI 10.1007/s12282-012-0378-6
- Schnur, J. B., David, D., Kangas, M., Bovbjerg, D. H., Green, S., & Montgomery, G. H. (2009). A randomized trial of a cognitive-behavioral therapy and hypnosis intervention on positive and negative affect during breast cancer radiotherapy. *Journal of Clinical Psychology*, 65(4), 443-455. doi: [10.1002/jclp.20559](https://doi.org/10.1002/jclp.20559).
- Schoen, M. & Nowack, K. (2013). Reconditioning the stress response with hypnosis CD reduces the inflammatory cytokine IL-6 and influences resilience: A pilot study. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 19(2), 83 – 88. doi: 10.1016/j.ctcp.2012.12.004.
- Schou, I., Ekeberg, O., Sandvik, L., Hjerstad, M. J. y Ruland, C. M. (2005). Multiple predictors of health-related quality of life in early stage breast cancer. Data from a year follow-up compared with the general population. *Quality of Life Research*, 14(8), 1813–1823.
- Schreiber, R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J. (2011). Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 331(6024), 1565-1570.
- Selye, H. (1973). The Evolution of the Stress Concept: The originator of the concept traces its development from the discovery in 1936 of the alarm reaction to modern therapeutic applications of syntoxic and catatoxic



- hormones. *American Scientist*, 61(6), 692-699.
- Shaheen, N., Andleeb, S., Ahmad, S. & Bano, A. (2014). Effect of Optimism on Psychological Stress in Breast Cancer Women. *Journal of Social Sciences*, 8(1), 84 – 90.
- Shea J D C (2003) Hypnosis with Cancer Patients. *Australian Journal of Clinical Hypnotherapy and Hypnosis*, 24, 98-111
- Sheehan, P. W., y Perry, C. W. (2015). *Methodologies of Hypnosis (Psychology Revivals): A Critical Appraisal of Contemporary Paradigms of Hypnosis*. Routledge.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., y Jemal, A. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*, 66(1), 7-30. DOI: 10.3322/caac.21332
- Sirgo, A., Gil, F. y Pérez-Manga, G. (2000). Intervención cognitivo-conductual en el tratamiento de las náuseas y vómito asociado a la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama. *Revista electrónica de psicología*, 3.
- Sloan, J. A. (2003). Assessing the clinical significance of Quality of Life (QoL) measures. *Society of Clinical Research Associates*. 23-25.
- Sloan, J. A., Cella, D., & Hays, R. D. (2005). Clinical significance of patient-reported questionnaire data: another step toward consensus. *Journal of Clinical Epidemiology*, 58(12), 1217-1219. [doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.07.009](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.07.009)
- Solloway, K. (2006). Can clinical hypnosis prevents stress-related immune deficiency: Review of Literature. *European Journal of Clinical Hypnosis*, 4, 44-55.
- Sowislo, J. F., y Orth, U. (2013). Does low self-esteem predict depression and anxiety? A meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological bulletin*, 139(1), 213. DOI: 10.1037/a0028931
- Spiegel, D. (1999). A 43-year-old woman coping with cancer. *Jama*, 282(4), 371-378.
- Spiegel, D. (2012). Mind matters in cancer survival. *Psycho-Oncology*, 21(6), 588-593.

- Spiegel, D. (2014). Minding the body: Psychotherapy and cancer survival. *British journal of health psychology*, 19(3), 465-485.
- Spiegel, D., Bloom, J.R., Kraemer, H.C. & Gottheil, E. (1989). Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet*, 2(8668), 888 – 891.
- Spiegel, D., Morrow, G. R., Classen, C., Raubertas, R., Stott, P. B., Mudaliar, N., ... & Riggs, G. (1999). Group psychotherapy for recently diagnosed breast cancer patients: a multicenter feasibility study. *Psycho-Oncology*, 8(6), 482-493.
- Spiegel, D., Sephton, S. E., Terr, A. I. & Stites, D. P. (1998), Effects of Psychosocial Treatment in Prolonging Cancer Survival May Be Mediated by Neuroimmune Pathways. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840, 674–683. doi:10.1111/j.1749-6632.1998.tb09606.x
- Sprague, B. L., Trentham-Dietz, A., Gangnon, R. E., Ramchandani, R., Hampton, J. M., Robert, S. A., ... & Newcomb, P. A. (2011). Socioeconomic status and survival after an invasive breast cancer diagnosis. *Cancer*, 117(7), 1542-1551.
- Sternberg, E. M. y Gold, P. W. (1997). The Mind Body Interaction and Disease. *Scientific American*, 7(1) 8-15.
- Sunnen, G. V. (2002). Hypnotic and Self-hypnotic Approaches to Comprehensive Cancer Care. *European Journal of Clinical Hypnosis*, 5, 14-19.
- Tae, Y.S., Heitkemper, M. & Kim, M.Y. (2012). A path analysis: a model of depression in korean women with breast cancer – mediating effects of self – esteem and hope. *Oncology Nursing Forum*, 39(1), E49 – E57. Doi: 10.1188/12.ONF.E49-E57.
- Taylor, S. & Stanton, A. (2008). Coping resources, coping processes, and mental health. *Annual Review of Clinical Psychology*, 3, 377-401. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091520.
- Tejero, A., Guimerá, E. M., Farré, J. M., & Peri, J. M. (1986). Uso clínico del HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) en población psiquiátrica:

- un estudio de su sensibilidad, fiabilidad y validez [Clinical use of the HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) in a psychiatric population: a study of its sensitivity, reliability and validity]. *Revista del Departamento de Psiquiatría Facultad de Medicina de Barcelona*, 13(5), 233-238.
- Téllez López, A. (2007). *Hipnosis clínica: Un enfoque ericksoniano*. México: Trillas
- Téllez, A., Sánchez-Jáuregui, T., Juárez-García, D. M., & García-Solís, M. (2016). Breast Biopsy: The Effects of Hypnosis and Music. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 64(4), 456-469.
- Thomson, C. S., Hole, D.J., Twelves, C. J. & Brewster, D.H. (2001). Prognostic factors in women with breast cancer: distribution by socioeconomic status and effect on differences in survival. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 55(5), 308 – 315.
- Thornton, L., Andersen, B., Crespin, T. & Carson, W. (2008). Individual trajectories in stress covary with immunity during recovery from cancer diagnosis and treatments. *Brain, Behavior and Immunity*, 21(2), 185-194.
- Thornton, L.M., Andersen, B.L., Schuler, T.A. & Carson, W.E. (2009). A psychological intervention reduces inflammatory markers by alleviating depressive symptoms: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Psychosomatic medicine*, 71(7), 715–724. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181b0545c.
- Tomasetti, C. & Vogelstein, B. (2015). Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*, 347(6217), 78 -81. DOI: 10.1126/science.1260825.
- Tschugguel W. (2007) Hypnotherapy in a Cancer Patient. *Breast Care*, 2, 203–207
- Tugues, S., Burkhard, S. H., Ohs, I., Vrohling, M., Nussbaum, K., Vom Berg, J., ... & Becher, B. (2015). New insights into IL-12-mediated tumor suppression. *Cell Death & Differentiation*, 22(2), 237-246.
- Umberson, D., y Montez, J. K. (2010). Social relationships and health a flashpoint for health policy. *Journal of health and social behavior*, 51(1 suppl), S54-S66. doi:10.1177/0022146510383501
- Uribe, A. (2009). Cáncer de mama. *Revista de Obstetricia y Ginecología*.

- Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse*, 4 (3), 223-232.
- Urzúa M, A. (2010). Calidad de vida relacionada con la salud: elementos conceptuales. *Revista Médica de Chile*, 138, 358 – 365.
- Urzúa, A., y Caqueo-Urizar, A. (2012). Calidad de vida: Una revisión teórica del concepto. *Terapia psicológica*, 30(1), 61-71.
- US Department of Health and Human Services. (2007). Understanding the immune system. How it works. NIH Publication.
- Ussher, J. M., Perz, J., y Gilbert, E. (2012). Changes to sexual well-being and intimacy after breast cancer. *Cancer nursing*, 35(6), 456-465.
- Vahdaninia, M., Omidvari, S., y Montazeri, A. (2010). What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 45(3), 355-361. DOI: 10.1007/s00127-009-0068-7
- Vallejos, R. M., Bravo, M. L. R., y Ruiz, P. O. (2000). Autoestima: un nuevo concepto y su medida. *Teoría de la Educación*, (12), 45-66.
- van Horssen, R., ten Hagen, T. L., & Eggermont, A. M. (2006). TNF- $\alpha$  in cancer treatment: molecular insights, antitumor effects, and clinical utility. *The Oncologist*, 11(4), 397-408.
- Vázquez, A., Jiménez, R., & Vázquez, R. (2004). Escala de autoestima de Rosenberg: fiabilidad y validez en población clínica Española [Rosenberg Self-esteem Scale: reliability and validity in Spanish clinical population]. *Apuntes de Psicología*, 22(2), 247-255.
- Vázquez, S. M., Mladovan, A. G., Pérez, C., Bruzzone, A., Baldi, A., y Lüthy, I. A. (2006). Human breast cell lines exhibit functional  $\alpha$ 2-adrenoceptors. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 58(1), 50-61.
- Vearncombe, K. J., Rolfe, M., Wright, M., Pachana, N. A., Andrew, B., & Beadle, G. (2009). Predictors of cognitive decline after chemotherapy in breast cancer patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(06), 951-962. DOI:10.1017/S1355617709990567

- Vélez Marín, V. M., Paris-Ángel & García-Moreno, L. F. (2007). Interleuquina-17: características, vías de diferenciación, señalización y funciones biológicas. *Iatreia*, 20(2), 186-195
- Verma, R., Foster, R. E., Horgan, K., Mounsey, K., Nixon, H., Smalle, N., ... & Carter, C. R. (2016). Lymphocyte depletion and repopulation after chemotherapy for primary breast cancer. *Breast Cancer Research*, 18(1), 1.
- Visser-Reiche, E. M., Vargas-Nunes, S. O., & KaminamiMorimoto, H. (2004). Stress, depression, the immune system, and cancer. *The lancet oncology*, 5(10), 617-625.
- Wagstaff, G. F. (2014). On the Centrality of the Concept of an Altered State to Definitions of Hypnosis. *The Journal of Mind-Body Regulation*, 2(2), 90-108.
- Walker L. (1998). Hypnosis and Cancer: Host Defences, Quality of Life and Survival. *Contemporary Hypnosis*, 15, 34-38.
- Walker, L. G., Walker, M. B., Ogston, K., Heys, S. D., Ah-See, A. K., Miller, I. D., ... Eremin, O. (1999). Psychological, clinical and pathological effects of relaxation training and guided imagery during primary chemotherapy. *British Journal of Cancer*, 80(1-2) 262-268. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690349
- Wanchai, A., Armer, J. M. & Stewart, B. R. (2010). Complementary and alternative medicine use among women with breast cancer: a systematic review. *Clinical journal of oncology nursing*, 14(4), E45 – E55. doi: 10.1188/10.CJON.
- Wang L, Jiang Y, Zhang Y, Wang Y, Huang S, et al. (2012) Association Analysis of IL-17A and IL-17F Polymorphisms in Chinese Han Women with Breast Cancer. *PLoS ONE* 7(3): e34400. doi:10.1371/journal.pone.0034400
- Weaver, K. E., Forsythe, L. P., Reeve, B. B., Alfano, C. M., Rodriguez, J. L., Sabatino, S. A., ... Rowland, J. H. (2012). Mental and physical health-related quality of life among US cancer survivors: population estimates from the 2010 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiology*

- Biomarkers & Prevention*, 21(11), 2108-2117. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-12-0740
- Weiseberg, M. (2008). Cognitive aspects of pain and pain control. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 46(1), 44-61
- Weitzenhoffer, A. M. & Hilgard, E. R. (1962). *Stanford hypnotic susceptibility scale, form C* (Vol. 27). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
- Wilkinson, L. (1999). Statistical methods in psychology journals: Guidelines and explanations. *American Psychologist*, 54(8), 594- 604.
- Wood, G. J., Bughi, S., Morrison, J., Tanavoli, S., Tanavoli, S. & Zadeh, H. H. (2003). Hypnosis, differential expression of cytokines by T-cell subsets, and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 45(3), 179-196.
- Wright, S. Courtney, U. & Crowther D. (2002). A quantitative and qualitative pilot study of the perceived benefits of autogenic training for a group of people with cancer. *European Journal of Cancer Care*, 11(2), 112 – 130.
- Yao, X., Huang, J., Zhong, H., Shen, N., Faggioni, R., Fung, M., & Yao, Y. (2014). Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacology & therapeutics*, 141(2), 125-139
- Yeh, M. L., & Lee, T. Y. (2015). A prospective study of the relationship between psychological factors and breast cancer. *Asia Pacific Journal of Oncology Nursing*, 3(2), 170 – 175.
- Zaza, C., Sellick, S. M. & Hillier, L. M. (2005). Coping with cancer: what do patients do. *Journal of Psychosocial Oncology*, 23(1), 55 – 73. DOI: 10.1300/J077v23n01\_04
- Zeig, J. K. (1985). *Un seminario didáctico con Milton H. Erickson*. Buenos Aires: Amorrotu.
- Zhu, X., Mulcahy, L. A., Mohammed, R. A., Lee, A. H., Franks, H. A., Kilpatrick, L., ... & Jackson, A. M. (2008). IL-17 expression by breast-cancer-associated macrophages: IL-17 promotes invasiveness of breast cancer cell lines. *Breast Cancer Research*, 10(6), 1.
- Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression

Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.