

ESTRÉS POR DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA: EFECTO EN LA INMUNIDAD INNATA Y SEGUIMIENTO AL AÑO



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO: 2019-2020

AUTORA: MERCEDES NÚÑEZ DURÁN

TUTOR: ALFREDO CORELL ALMUZARA

COTUTORA: LAURA BARRERO REAL

(Departamento de Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia, Universidad de Valladolid)

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. HIPÓTESIS.....	5
3. OBJETIVOS.....	5
4. MATERIAL Y MÉTODOS	6
4.1. Participantes	6
4.1.1. Criterios de inclusión.....	6
4.1.2. Criterios de exclusión	6
4.1.3. Puntos de estudio.....	7
4.2. Evaluación de los rasgos de personalidad, ansiedad y estrés.....	7
4.3. Evaluación del sistema inmunitario.....	8
4.4. Citología y bioquímica sanguínea	8
4.5. Análisis estadístico.....	9
5. RESULTADOS	9
5.1. Estudio comparativo de los niveles de estrés y ansiedad.....	9
5.1.1. Ansiedad Estado en el diagnóstico y un año después.....	9
5.1.2. Ansiedad Rasgo en el diagnóstico y un año después.....	10
5.2. Estudio comparativo del sistema inmunitario	11
5.2.2. Inmunidad innata celular cuantitativa.....	12
1) Linfocitos NK.....	12
5.2.3. Inmunidad innata celular funcional.....	13
5.3. Fagocitosis y Ansiedad	16
5.4. Estrés oxidativo y ansiedad.....	17
6. DISCUSIÓN.....	18
7. CONCLUSIONES	20
8. BIBLIOGRAFÍA.....	21

RESUMEN

El cáncer de mama es el más prevalente en el sexo femenino en la mayor parte del mundo, y presenta un elevado índice de mortalidad en las mujeres. El objetivo de este trabajo es realizar un seguimiento de los efectos del estrés originado en el momento de diagnóstico en el sistema inmunitario innato, y compararlo con los resultados obtenidos un año después de éste, un plazo suficiente para que se haya producido la extirpación quirúrgica del tumor y se hayan finalizado los tratamientos de quimio y radioterapia. Se seleccionó una muestra de 73 mujeres, en las que se estudió la comparación del rasgo y estado ansioso con el sistema inmunitario innato. Se objetivó que el estado de inmunosupresión presentado en el momento del diagnóstico se revertía significativamente un año después, aumentando la actividad antitumoral de las células NK, los niveles de C4 y la capacidad fagocítica de monocitos y granulocitos a medida que disminuyen los niveles de estrés y ansiedad. Estos hallazgos tienen una implicación pronóstica y terapéutica en estas pacientes, en las que su sistema inmunitario se ve suprimido. Estos conocimientos, podrían ayudar a mejorar el enfoque terapéutico en el futuro.

ABSTRACT

Breast cancer is the most prevalent cancer in females in the majority of the world, and it has a high mortality rate in women. The objective of this work is to monitor the effects of the stress levels at the time of the diagnosis on the innate immune system, and to compare this with the results obtained one year later, a timeframe long enough to have completed the surgical removal of the tumour as well as the chemo and radiotherapy treatments. A sample of 73 women was selected and the comparison of the trait and anxious state with the innate immune system was studied. It was observed that the immunosuppressive state presented at the time of diagnosis was significantly reversed one year later, increasing the antitumor activity of NK cells, C4 levels, and the phagocytic capacities of monocytes and granulocytes as stress levels and anxiety decreased. These findings have prognostic and therapeutic implications in these patients, with suppressed immune systems. This knowledge could help improving the therapy of these women in the future.

KEYWORDS

Stress, breast cancer, innate immune system, anxiety, immunosuppressive state, therapeutic implications, antitumor activity.

1. INTRODUCCIÓN

El trabajo que aquí abordamos intenta discernir la influencia del estrés del individuo ante situaciones emocionalmente complicadas, como son asimilar la noticia del padecimiento de una dolencia grave (cáncer) y cómo actúa su capacidad para enfrentarse a ella de forma positiva o negativa en el desarrollo de la enfermedad. En concreto este análisis se centra en el cáncer de mama y el impacto emocional que supone para las mujeres desde que reciben por primera vez el diagnóstico en la fase inicial de comunicación: “padece Ud. un cáncer de mama” y sus distintas fases de evolución a lo largo de un año teniendo en cuenta el grado de estrés y capacidad de manejo y de enfrentamiento psicológico de cada paciente, afrontando una situación de elevado riesgo, inseguridad e incertidumbre que afecta al bien más preciado para el ser humano: **su salud**.

Según el Observatorio de cáncer de la AECC , en España se diagnosticaron 33.307 nuevos casos en 2019; lo que representa algo más del 30% de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país. El mayor número de diagnósticos se encuentra en las mujeres en la franja de edad que comprende de los 45 a-70 años. Los datos son estimados, pero podemos concluir que, tanto el número de casos diagnosticados como las tasas de incidencia (nuevos casos detectados por cada 100.000 habitantes), aumentan lentamente en España y en el mundo, probablemente debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más exhaustivo y precoz. Con todos estos datos se estima que 1 de cada 8 mujeres españolas tendrá un cáncer de mama en algún momento de su vida. (1)

Estudios recientes del cáncer mamario, reconocen la existencia de un conjunto de cánceres con mutaciones asociadas al gen BRCA (2). Las mutaciones en el gen BRCA1 se han relacionado con el desarrollo de carcinomas lobulares mientras que, en portadores de BRCA2 es más común que presenten carcinomas medulares (3). Esta clasificación supone tan solo un 10% de todos los diagnósticos de cáncer de mama, el 90% restante se ha relacionado con tumores esporádicos en los que podrían influir determinados factores de riesgo (factores ambientales, hormonales, reproductivos, de estilo de vida, psicológicos, etc.) que están muy estrechamente relacionados con el estrés crónico, algunos de los cuales, podrían resultar potencialmente modificables. (4) Por ello, investigar y estudiar la relación del estrés en el cáncer de mama resulta de gran interés a la hora de tomar medidas de carácter preventivo y seleccionar un tratamiento acorde según el caso y el paciente (5).

Sin embargo, aunque el cáncer mamario resulte ser uno de los más frecuentes en la población mundial, existen numerosas diferencias según las estadísticas realizadas en cada país, por ejemplo, se ha observado una reciente disminución de la tasa de mortalidad por cáncer de mama en los países del norte y oeste de Europa, así como en EEUU, cuya tasa de mortalidad se ha visto reducida en un 40% en los últimos 10 años, pese a que la tasa de incidencia haya aumentado un 0.3% (6,7). Esto creemos es debido a que actualmente los avances tecnológicos existentes han permitido el desarrollo de estrategias de detención/prevención más específicas, entre ellas

podríamos destacar la incorporación de la mamografía, cuyos resultados han mejorado mucho la precisión de los modelos de predicción de riesgo dado que esta excelente prueba de diagnóstico puede detectar lesiones en las mamas hasta dos años antes de que puedan ser palpables, y lo más importante, cuando aún el tumor no ha llegado a invadir en profundidad ni se ha diseminado, por ello significamos su importancia dado que en estos casos, podrían aplicarse tratamientos menos agresivos con menor número de secuelas físicas y psicológicas para la mujer. (8,1)

La comunidad científica estima que el estrés psicológico puede afectar al crecimiento y diseminación de algunos tumores por lo que se encontraría directamente relacionado con la mayor incidencia, progresión y mortalidad por cáncer. Además, se ha evidenciado que numerosos procesos relacionados con el estrés pueden afectar a las vías implicadas en la progresión de la enfermedad como la angiogénesis, inmunoregulación y la invasión tumoral. Actualmente, se considera que la terapia psicológica y social es un punto clave y primordial en el tratamiento (las tasas de estrés moderado y severo se ven reducidas un 6% en los 2-3 años después del diagnóstico) (9,10). Aunque los síntomas de esta enfermedad desaparezcan o se vean atenuados, los niveles de estrés pueden mantenerse o incluso aumentar en el tiempo. Este hecho revela la importancia de establecer un diagnóstico y tratamiento del estrés de forma precoz e instaurar un tratamiento psicológico temprano que busque no solo disminuir el estrés actual, sino evitar el mantenimiento de este en el tiempo y como consecuencia un empeoramiento de la calidad de la vida de los pacientes a largo plazo (11) Estos estudios y sus resultados muestran una clara evidencia de que la atención psicosocial en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, constituye una herramienta clave e importantísima que supone una clara mejoría de la calidad de vida y además constituye en muchas ocasiones una disminución del riesgo de recurrencia y muerte por cáncer.(12)

Son numerosas las investigaciones en el campo de la psiconeuroinmunología las que han demostrado que la influencia de los factores biopsicosociales, en nuestro caso el estrés, pueden alterar las vías inmunitarias, angiogénicas e inflamatorias las cuales tienen un papel muy importante en la aparición, progresión y control de la enfermedad (13) Los procesos ambientales y psicosociales inician un torrente de rutas de procesamiento de información en el sistema nervioso central (SNC) y periferia, que con posterioridad producen y liberan respuestas de estrés de combate o huida en el sistema nervioso autónomo (SNA) o, por el contrario, respuestas de derrota/retirada que son realizadas por el eje hipotalámico- pituitario- adrenal (HPA). Estas últimas, se encuentran mediadas por la producción del factor liberador de corticotropina (CRH) y vasopresina arginina en el hipotálamo, que impulsan la secreción de hormonas hipofisarias tales como la hormona adreno-córtico-trópica (ACTH), endorfinas y encefalinas. La propia ACTH es la encargada de la liberación de glucocorticoides, como el cortisol procedente de la corteza suprarrenal. Estos glucocorticoides, son los que se encargan de controlar el crecimiento, metabolismo y función inmunitaria del individuo y a su vez, desempeñan un papel clave en la regulación del estado basal y reacción del organismo al estrés. Del mismo modo, las respuestas ANS al estrés suceden primordialmente debido a la activación del sistema nervioso simpático (SNS) y la

subsiguiente liberación de catecolaminas (sobre todo adrenalina y noradrenalina). Estas últimas, son las que se elevan considerablemente en aquellas personas sometidas a episodios de estrés agudo o crónico, como sucede particularmente en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama. En primer lugar, la activación de estos viales en el ser humano para enfrentarse y sobrevivir a una amenaza “aguda” se consideran una respuesta innata, la catalogada como respuesta inflamatoria la cual es de origen inespecífico, pero se ha constatado que en aquellos individuos en los que el estímulo estresante persiste y se ven sometidos a un estado de <<estrés crónico>> , presentan numerosas afectaciones fisiológicas negativas por la continua y prolongada exposición a glucocorticoides y catecolaminas, que conllevan a una supresión del sistema inmune no solo innato, sino también adaptativo. Estos cambios dan lugar a consecuencias muy perjudiciales para la salud, de hecho, en los últimos años se ha evidenciado cada vez mas y con mayor claridad, que las alteraciones crónicas en la dinámica neuroendocrina pueden afectar a numerosos procesos fisiológicos también involucrados en la capacidad metastásica del tumor y un menor índice de supervivencia a plazo. (14, 15) **(Ver figura 1)**

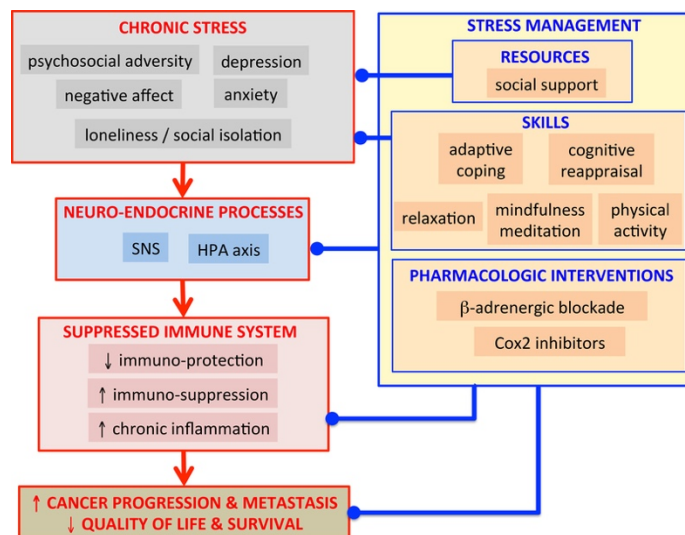


Figura 1. Impacto del estrés psicossocial y su manejo en las respuestas inmunitarias relevantes para el cáncer. Fuente: referencia 16.

En este característico estado de inmunosupresión, los principales intermediarios de los efectos inmunomoduladores del estrés, catecolaminas y glucocorticoides, adrenalina y noradrenalina pueden ejercer cierta influencia directa en el correcto funcionamiento del sistema inmune. (17) En episodios de estrés psicológico agudo se ha constatado una estimulación del sistema inmune que se traduce en un aumento de la hipersensibilidad retardada, actividad de los linfocitos NK, CD8 y TNF- α , así como un incremento en la producción de IL-6, IL-10, IL-13, IL-4 e Ig A secretora. Esta situación cambia cuando hablamos de estrés crónico, que se caracteriza por una disminución de las células B, los niveles de linfocitos y su proliferación, así como la actividad de las células NK. También se ha demostrado que el estrés prolongado conduce a un

disfunción de la respuesta inmunitaria con predominio de la respuesta Th2 y alteración del cociente Th1/Th2. (18)

A pesar de los datos aportados, aunque existen numerosos estudios encaminados a explicar la influencia del estrés en el sistema inmunitario en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, pocos incluyen un análisis exhaustivo de los cambios producidos en la inmunidad innata 1 año después del diagnóstico. Esto es precisamente lo que se pretende abordar en este trabajo, analizando los cambios producidos en el estrés y sistema inmunitario en una muestra homogénea de 73 mujeres con cáncer de mama en el momento del diagnóstico y un año después del mismo.

2. HIPÓTESIS

Las mujeres que son diagnosticadas de “**cáncer de mama**” sufren una experiencia emocional devastadora: la ansiedad, miedo, depresión e incertidumbre se multiplican en el momento del diagnóstico. Existen muchas evidencias de cómo el estrés puede alterar el sistema inmune a través de inervación directa del SNC o mediante la liberación de mediadores solubles (hormonas y citocinas). Con este estudio se pretenden objetivar los cambios producidos en la inmunidad innata de estas pacientes y el estudio de la ansiedad un año después del diagnóstico de cáncer de mama.

3. OBJETIVOS

Entre los objetivos principales que se plantean demostrar con este trabajo destacan:

- 1) Estudiar el nivel de estrés y ansiedad generado por el diagnóstico de cáncer de mama en un grupo de 73 mujeres españolas atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).
- 2) Estudiar los cambios producidos en la inmunidad innata a lo largo de un año en dichas pacientes y correlacionarlo con los niveles de estrés y ansiedad.
 - Innata humoral: C3 y C4.
 - Innata celular: Fagocitosis, explosión oxidativa de monocitos y granulocitos y células NK.
- 3) Estudiar la evolución del nivel de estrés/ansiedad y de la función inmunitaria con el tiempo, en concreto, al diagnóstico y un año después (plazo suficiente para que se haya extirpado el tumor y se hayan terminado los tratamientos de quimio y radioterapia).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo trata de un estudio retrospectivo en el que los datos recopilados durante el periodo 2008-2011 en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) han sido revisados y depurados, incorporándolos a una base de datos (Microsoft Excel) para su análisis estadístico. Así pues, se han tomado en consideración: Una primera visita, en el momento del diagnóstico, y una segunda, al año de este, intervalo de tiempo suficiente en el que se ha procedido a la extirpación quirúrgica del tumor y finalizar los subsiguientes tratamientos de quimioterapia y radioterapia. Este Trabajo de Fin de Grado ha sido aprobado por el Comité Ético del Área de Salud Este de Valladolid (**ver anexo I**).

4.1. Participantes

4.1.1. Criterios de inclusión

El estudio realizado cuenta con la participación de **73 mujeres** diagnosticadas de cáncer de mama en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se incluyeron aquellas pacientes cuyas edades estaban comprendidas entre los 40 y 70 años, previa aceptación voluntaria del tratamiento de sus datos, las características del estudio y el tipo de la intervención quirúrgica pautada en cada uno de los casos.

El rango de edad establecido (40-70 años) tiene también una explicación de base inmunológica. Las mujeres < 40 años pueden mostrar mayor grado de ansiedad debido al posible deseo de tener descendencia en los siguientes años, tengamos en cuenta que aproximadamente 1 de cada 10 recién nacidos en España proceden de madres > 40 años. Por otro lado, la criba para > 70 años podría explicarlo la definición de inmunosenescencia, puesto que, en personas ancianas, este proceso provocado por el avance natural de la edad del ser humano produce un deterioro gradual del sistema inmunitario y podría alterar los resultados del estudio.

4.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio mujeres que manifestaron alguna de las siguientes:

Alteración del sistema inmune	Enfermedad crónica, Consumo excesivo de tabaco y/o alcohol (o consumo de drogas) Tratamiento farmacológico inmunosupresor. Malnutrición
Rechazo de la terapia antitumoral	Cirugía + Quimioterapia

Discapacidad intelectual o psicopatología grave	Retraso mental Esquizofrenia
Enfermedades neurológicas	Demencia Alzheimer

Tabla 1. Criterios de exclusión del estudio. Fuente: Elaboración propia

4.1.3. Puntos de estudio

Las mujeres seleccionadas, son estudiadas en dos momentos del tiempo:

- **Una primera visita** (al diagnóstico) que resultó ser el momento del diagnóstico. A estas mujeres, se les realizó una entrevista clínica valorando si cumplían o no los criterios de inclusión y se les aportó la información de las características del estudio mediante un consentimiento informado escrito. Una vez seleccionadas para el estudio, se les realizó una 1ª evaluación psicológica e inmunológica. Tras todo esto, se obtuvo una muestra de n=73 mujeres que comenzarían el ensayo.
- **Una segunda visita** (al año) en la que se realizó una reevaluación clínica, una 2ª evaluación psicológica y una 2ª evaluación inmunológica para explicar los cambios producidos un año después del diagnóstico, plazo suficiente para que se haya extirpado quirúrgicamente el tumor, y se hayan terminado los tratamientos de quimio y radioterapia.

Para calcular el cambio relativo que se produce en cada variable entre los dos momentos de estudio, se estudian las correlaciones entre las variables clínicas, analíticas e inmunológicas con los resultados del Test STAI (Estado y Rasgo).

El cambio relativo se define como:

$$x_{\text{cambio } i} = \frac{x_{\text{post } i} - x_{\text{pre } i}}{x_{\text{pre } i}} \quad i = 1, 2, \dots, 82 \quad \text{siendo:}$$

$x_{\text{pre } i}$ = valor de la variable x en el momento previo a la cirugía para la paciente i

$x_{\text{post } i}$ = valor de la variable x un año después de la cirugía para la paciente i

4.2. Evaluación de los rasgos de personalidad, ansiedad y estrés.

El grado de ansiedad/estrés resultó fácilmente medible en ambos momentos mediante entrevista clínica y la realización de la escala *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) (Spielberger, Gorsuch y Lushene, adaptada por TEA, 1982) (**ver anexo II**). Este cuestionario, comprende escalas de autoevaluación separadas que miden dos conceptos de la ansiedad: A/E (Ansiedad Estado) y A/R (Ansiedad Rasgo). La A/E podría definirse como un estado o condición emocional transitoria del organismo caracterizado por la presencia de sentimientos subjetivos (tensión, aprensión)

conscientemente percibidos, junto a determinados cambios fisiológicos, mientras que la A/R no se manifiesta de forma directa en la conducta del individuo, sino que se desencadena tras una situación en particular (19). Por lo tanto, esta prueba consta de 40 ítems divididos en dos subescalas: Ansiedad- Rasgo (20 ítems) y Ansiedad- Estado (20 ítems) con respuestas tipo Likert de 0 a 3 que permite clasificar la puntuación obtenida en tres categorías (0 - Baja, 1 - Moderada y 2- Alta). De esta forma, los decatipos que se encontraban entre 0 y 4 fueron catalogadas con ansiedad baja, de 5 a 7 correspondieron a ansiedad moderada y por último las que presentaron decatipo de 8 a 10 fueron englobadas en el grupo de ansiedad alta. Este cuestionario ha demostrado ser una herramienta fiable y altamente sensible para la medición de los niveles de ansiedad, por ello, es uno de los métodos más utilizados en la actualidad.

DECATIPOS	CATEGORIA	NOMBRE CATEGORIA
De 0 a 4	0	ANSIEDAD BAJA
De 5 a 7	1	ANSIEDAD MODERADA
De 8 a 10	2	ANSIEDAD ALTA

Tabla 2. Clasificación de la ansiedad estado-rasgo (State-Trait-Anxiety Inventory, STAI Spielberger). Fuente: elaboración propia

4.3. Evaluación del sistema inmunitario.

En ambos momentos del estudio se realizó una extracción de sangre para estudiar los siguientes parámetros:

- **Inmunidad humoral adaptativa e innata:** Se cuantificaron en suero las inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) y los niveles de las proteínas del complemento (C3 y C4) mediante nefelometría cinética.
- **Inmunidad celular innata:** Se estudió la capacidad y la intensidad de la fagocitosis y de la actividad oxidativa (“burst”) de los monocitos y granulocitos, tanto basal como estimulada, mediante citometría de flujo.
- **Recuento leucocitario:** Se cuantificaron leucocitos, linfocitos, linfocitos absolutos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos en sangre.
- **Inmunidad celular adaptativa:** Se estudiaron las subpoblaciones linfocitarias mediante inmunofluorescencia directa con un citómetro de flujo. Se determinaron los linfocitos totales, los linfocitos T (CD3+), linfocitos T helper (CD4+), linfocitos T citotóxicos (CD8+), linfocitos B (CD19+) y los linfocitos NK (CD16, CD56). Además, se realizó un estudio de la función de linfocitos mediante Immuknow. Se analiza la producción de ATP por los linfocitos T CD4 tras la estimulación con el mitógeno PHA.

4.4. Citología y bioquímica sanguínea

Para conocer el estado general de salud de las pacientes se les realizó una bioquímica y citología sanguínea:

- **Bioquímica sanguínea:** Cuantificación de urea, glucosa, creatinina, ácido úrico, triglicéridos, colesterol, proteínas, albúmina, bilirrubina, GOT, GGT, fosfatasa, transferrina, cortisol.
- **Citología sanguínea:** Eritrocitos, hemoglobina, V. hematocrito, Volumen Corpuscular Medio, Hemoglobina Corpuscular Media, leucocitos, % linfocitos, RDW, linfocitos ABS, % monocitos, monocitos ABS, % neutrófilos, neutrófilos ABS, % eosinófilos, % basófilos, plaquetas y Volumen Plaquetario Medio

4.5. Análisis estadístico.

Se construyó una base de datos en Excel y SPSS con todos los datos de las pacientes descritas anteriormente. Se realizó un análisis descriptivo, con medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación típica y rango) para las variables cuantitativas, y la frecuencia absoluta y relativa (%) para las variables cualitativas. Las variables fueron analizadas mediante las pruebas de normalidad: Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilks. En las que resultaron normales se aplicó una estadística paramétrica para comparar los datos obtenidos (prueba U de Mann-Whitney), en contraposición, las que resultaron no estar dentro del rango de normalidad se evaluaron mediante el test no paramétrico de Wilcoxon. Para el estudio de correlación, se utilizó el coeficiente de relación de Spearman, por la presencia de datos extremos y la presencia de distribuciones no normales. En todos los casos, se consideró un intervalo de confianza del 95%, aceptando un error α de 0,05. Para el uso de las pruebas estadísticas se excluyeron los valores atípicos extremos (mayor o menor a 3 veces el rango intercuartílico) encontrados para cada variable.

5. RESULTADOS

5.1. Estudio comparativo de los niveles de estrés y ansiedad.

Todas las mujeres completaron el cuestionario STAI descrito con anterioridad en ambos momentos. Se descartaron algunos de los resultados por mostrar errores en la contestación, considerándose muestras no válidas. Se obtuvieron así 73 resultados que se distribuyeron en tres categorías (ansiedad baja, ansiedad moderada y ansiedad alta) según la puntuación obtenida a través del test realizado.

5.1.1. Ansiedad Estado en el diagnóstico y un año después.

La distribución marginal del STAI es distinta en el momento del diagnóstico y un año después del mismo. Se observa que, al año de la intervención, hay mayor tendencia hacia la “ansiedad baja” (disminuye la frecuencia en ansiedad alta y media y aumenta la frecuencia de ansiedad baja).

STAI A-ESTADO		Categorías STAI AE (Un año después)			Total
		Ansiedad baja	Ansiedad moderada	Ansiedad alta	
Categorías STAI AE (Diagnóstico)	Ansiedad baja	16	6	0	22
	Ansiedad moderada	13	24	3	40
	Ansiedad alta	2	7	2	11
Total		31	37	5	73

Tabla 3. Tabla comparativa de la Ansiedad Estado en el momento del diagnóstico y un año después. Fuente: Elaboración propia

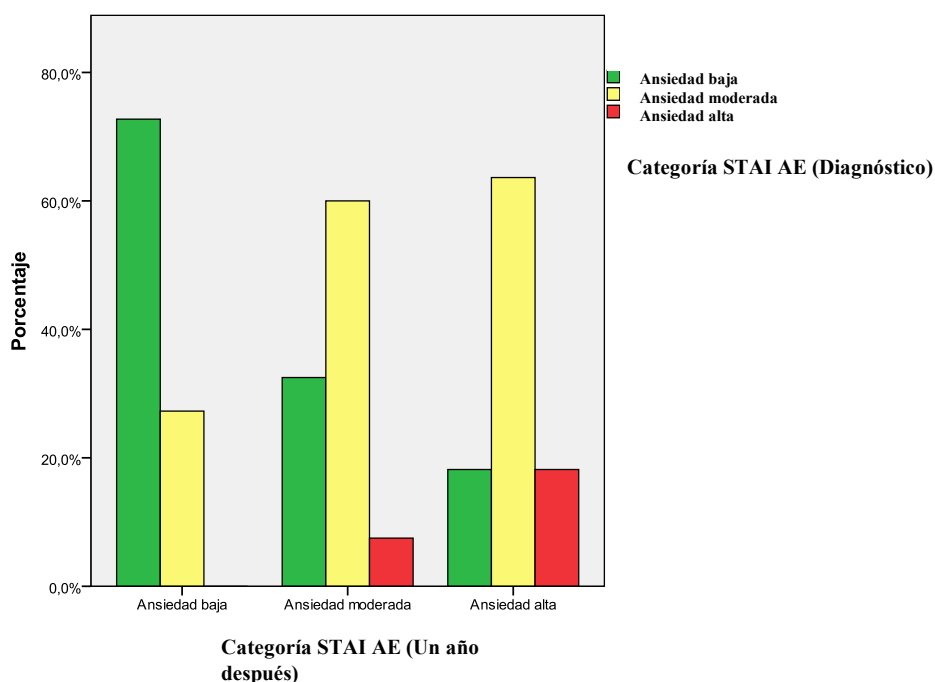


Figura 2. Comparación de la Ansiedad Estado en ambos momentos del estudio. Fuente: elaboración propia

Existen diferencias significativas en la AE en los dos momentos del estudio: de las 22 mujeres que presentaban ansiedad baja en el momento 1, 16 se mantuvieron en este mismo grupo y 6 presentaron ansiedad moderada en el momento 2 (ninguna de ellas presentó ansiedad alta). Del mismo modo, de las 40 pacientes con ansiedad moderada, 13 presentaron ansiedad baja, 24 ansiedad moderada y 3 ansiedad alta en la segunda visita y, por último, de las 11 pacientes con ansiedad alta en el momento 1, 2 presentaron ansiedad baja, 7 ansiedad moderada y 2 ansiedad alta.

5.1.2. Ansiedad Rasgo en el diagnóstico y un año después.

La distribución marginal del STAI no sufre modificaciones. Las tendencias en la Ansiedad-Rasgo se mantienen en ambos momentos.

STAI A-RASGO		Categorías STAI AR (Un año después)			Total
		Ansiedad baja	Ansiedad moderada	Ansiedad alta	
Categorías STAI AR (Diagnóstico)	Ansiedad baja	17	9	0	26
	Ansiedad moderada	14	16	5	35
	Ansiedad alta	0	6	6	12
Total		31	31	11	73

Tabla 4. Comparación de la Ansiedad Rasgo en el momento del diagnóstico y un año después. Fuente: Elaboración propia

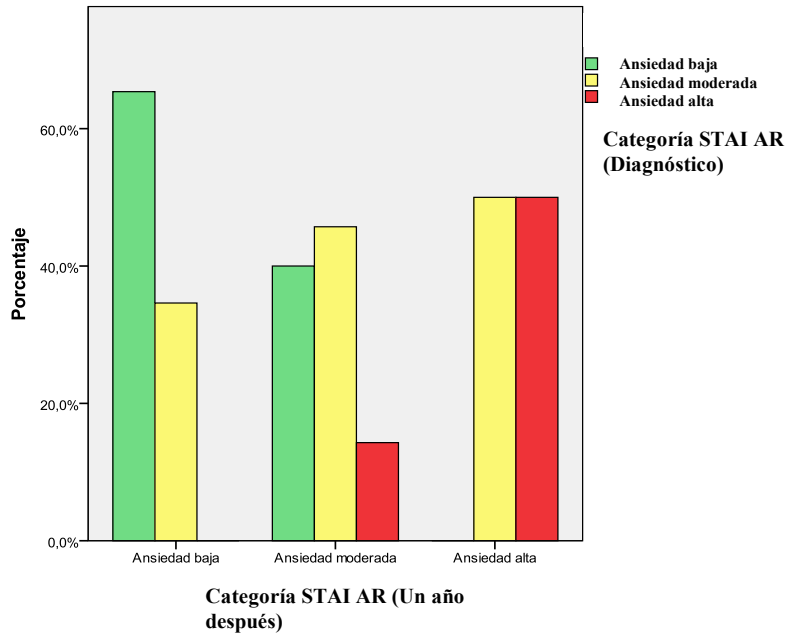


Figura 3. Comparación de la Ansiedad Rasgo en ambos momentos del estudio. Fuente: Elaboración propia

No existen diferencias significativas en la AR en los dos momentos del estudio: De las 26 mujeres con ansiedad baja en el momento 1, 17 mantuvieron ese mismo nivel de ansiedad y 9 mostraron ansiedad moderada (ninguna presentó ansiedad alta). Del mismo modo, de las 35 pacientes con ansiedad moderada en el momento 1, 14 presentaron ansiedad baja, 16 ansiedad moderada y 5 ansiedad alta en el momento 2. Por último, de las 12 que padecían ansiedad alta en el momento 1, 6 tuvieron ansiedad moderada y 6 ansiedad alta en el momento 2 (ninguna presentó ansiedad baja en este subgrupo).

5.2. Estudio comparativo del sistema inmunitario

Se describieron las variables inmunológicas y se hizo una comparación entre los dos períodos del estudio, haciéndose mayor hincapié en la inmunidad innata.

5.2.1. Inmunidad innata humoral

Variables	n	Al diagnóstico		Un año después		Diferencia medias -p valor (prueba no paramétrica)	Diferencia medias -p valor (t-test variables normales)
		Media	Desvío	Media	Desvío		
C3	74	132,73	33,01	139,34	30,47	nc	0,0818
C4	74	27,22	8,23	30,50	14,94	0,0214	nc

Diferencia de medias significativa al 5%

Tabla 5. Comparación de la inmunidad innata humoral en el momento del diagnóstico y un año después. Fuente: Elaboración propia

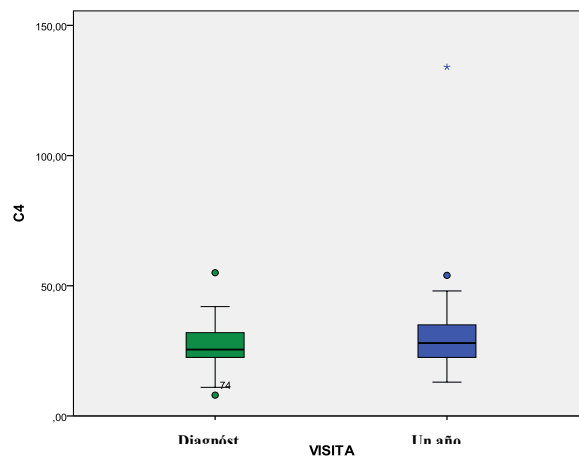


Figura 4. Diferencias significativas en los niveles de C4 en el momento del diagnóstico y un año después. Fuente: Elaboración propia

Se mostró que la media de C4 es mayor un año después del diagnóstico que en la primera visita.

5.2.2. Inmunidad innata celular cuantitativa.

1) Linfocitos NK.

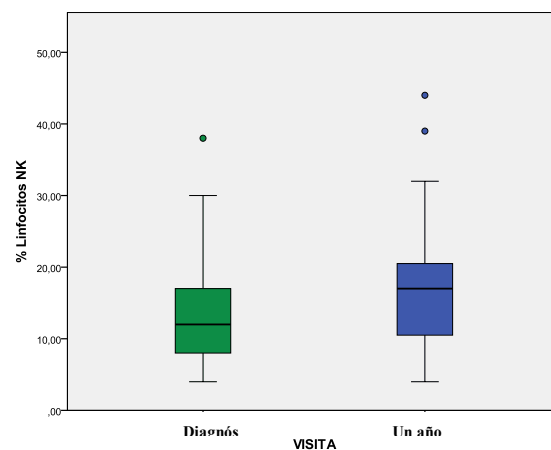


Figura 5. Diferencias significativas en células NK en el momento del diagnóstico y un año después. Fuente: Elaboración propia

Un año después del diagnóstico se evidencia un aumento de la actividad de las células NK, lo que demuestra que se ha incrementado el número de las células antitumorales.

2) Recuento leucocitario.

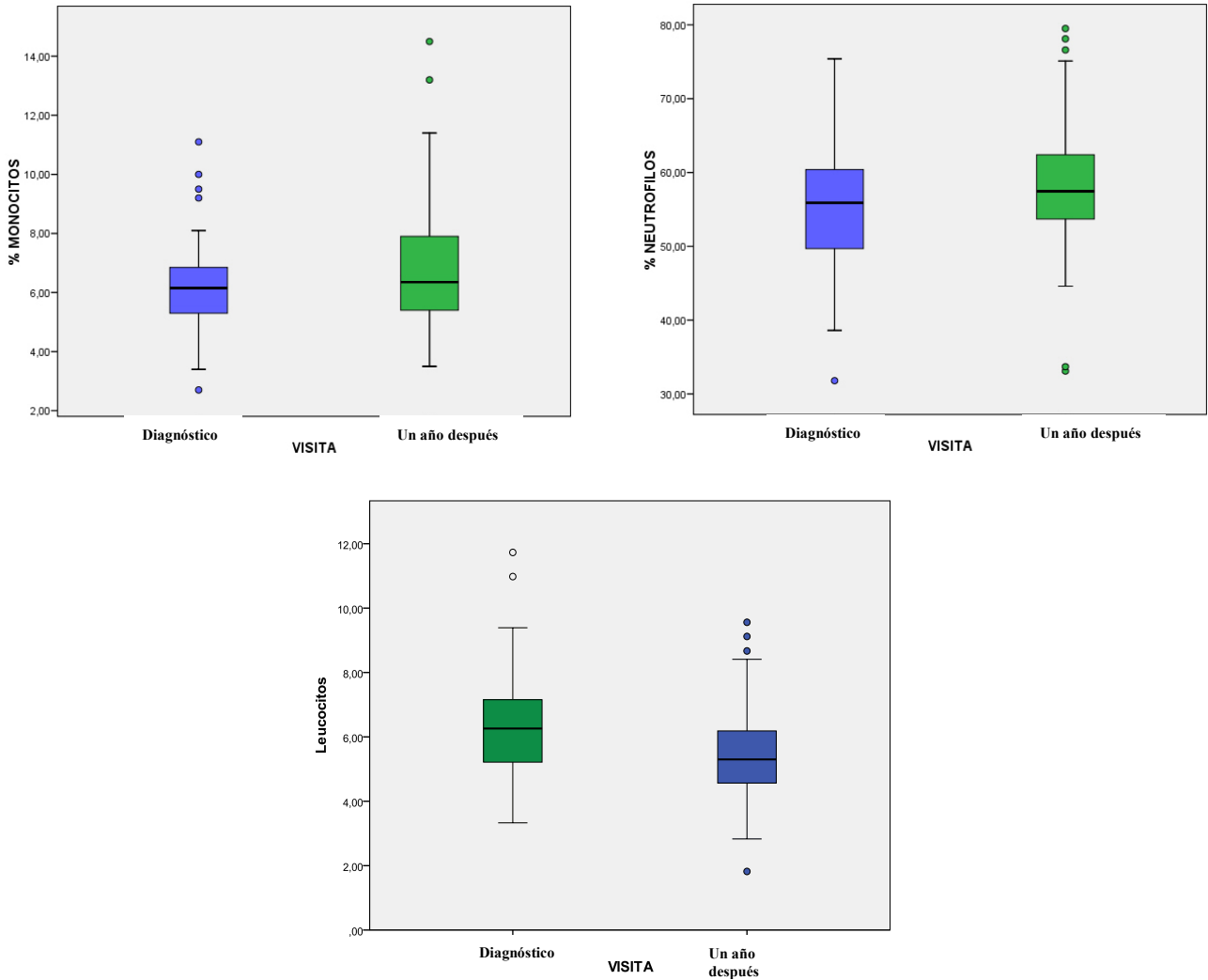


Figura 6. Comparación del recuento leucocitario en el momento del diagnóstico y un año después.
Fuente: Elaboración propia

Se observa una clara leucocitosis en el momento del diagnóstico debida a una linfocitosis (inmunidad adaptativa) ya que los niveles de neutrófilos y monocitos se encuentran dentro del rango de normalidad. Al comparar este momento con el seguimiento al año, desaparece la leucocitosis y se obtienen valores muy similares en los niveles de neutrófilos y monocitos.

5.2.3. Inmunidad innata celular funcional

1) Comparación de momentos: Choque oxidativo (Burst test).

Variables	n	Al diagnóstico		Un año después		Diferencia medias -p valor Prueba no paramétrica	Diferencia medias -p valor (t-test variables normales)
		Media	Desvío	Media	Desvío		
%Monocitos (-)	75	3,03	1,51	2,42	0,93	0,0015	Ninguna variable de Burst Test sigue aprox. Una distribución Normal.
Monocitos (-) x-mean	75	10,58	2,00	9,79	1,95	0,0121	
% Monocitos (+)	75	91,28	8,76	91,96	5,36	0,7603	
Monocitos (+) x-mean	75	54,19	17,10	52,30	13,95	0,3486	
Monocitos índice	75	42,39	37,48	43,26	15,43	0,0121	
Monocitos índice intens	74	5,20	1,60	5,45	1,52	0,3836	
% Granulocitos (-)	74	8,21	3,48	9,58	3,02	0,0007	
Granulocitos (-) x-mean	74	13,73	3,66	12,64	3,21	0,0334	
% Granulocitos	74	99,18	1,85	99,55	0,43	0,8032	
Granulocitos (+) x-mean	74	225,50	112,33	233,86	96,04	0,3322	
Granulocitos índice	74	14,35	7,12	11,33	3,23	0,0001	
Granulocitos índice intensidad	74	16,95	8,70	18,98	7,41	0,0359	

Diferencia de medias significativa al 5%

Tabla 6. Comparación del Choque Oxidativo al diagnóstico y un año después. Fuente: Elaboración propia.

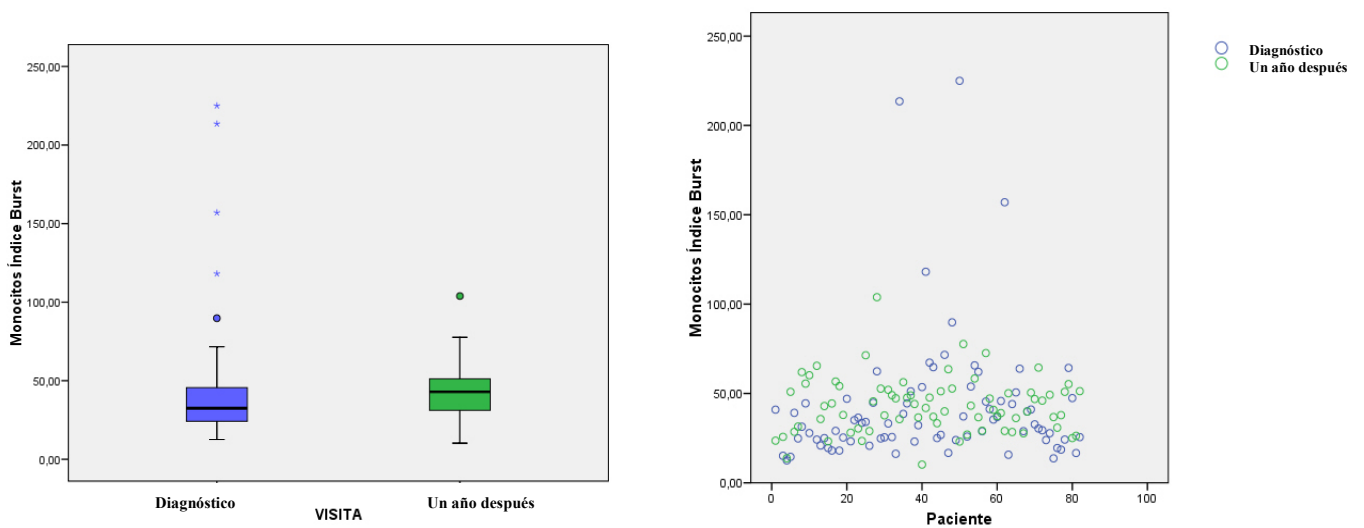


Figura 7. Comparación del choque oxidativo (Burst test) en el momento del diagnóstico y un año después. Fuente: Elaboración propia

No existen diferencias estadísticamente significativas en el índice del choque oxidativo de los monocitos. Por otro lado, la disminución porcentual del choque oxidativo de

granulocitos se ve compensada por una mayor intensidad oxidativa de los que permanecen activos.

2) Comparación de momentos: Phago test

Variables	n	Al diagnóstico		Un año después		Diferencia medias - p valor Prueba no paramétrica	Diferencia medias - p valor (t-test variables normales)
		Media	Desvío	Media	Desvío		
%Monocitos (-)	74	1,12	1,09	0,93	0,44	0,2204	<0,0001
Monocitos (-) x-mean	74	7,95	1,22	8,59	2,00	0,0665	
% Monocitos (+)	75	91,24	6,07	93,34	5,40	0,0011	
Monocitos (+) x-mean	75	218,30	54,82	251,14	42,10	nc	
Monocitos índice	74	123,10	77,02	129,13	79,72	0,5698	
Monocitos índice intens	74	27,64	6,72	30,92	8,51	0,0002	
% Granulocitos (-)	74	7,03	3,45	6,60	3,19	0,4622	
Granulocitos (-) x-mean	74	7,85	1,22	8,20	1,78	0,3029	
% Granulocitos (+)	75	98,47	1,34	98,97	2,26	<0,0001	
Granulocitos (+) x-mean	75	341,40	116,04	326,77	66,11	0,5542	
Granulocitos índice	74	17,06	8,12	19,00	10,14	0,1526	
Granulocitos índice intens	74	44,11	15,72	41,39	9,88	0,3669	

Diferencia de medias significativa al 5%

Tabla 7. Comparación de la fagocitosis al diagnóstico y un año después. Fuente: Elaboración propia

Pasado un año del diagnóstico, se aprecia un notorio aumento de la capacidad fagocítica tanto en monocitos como en granulocitos.

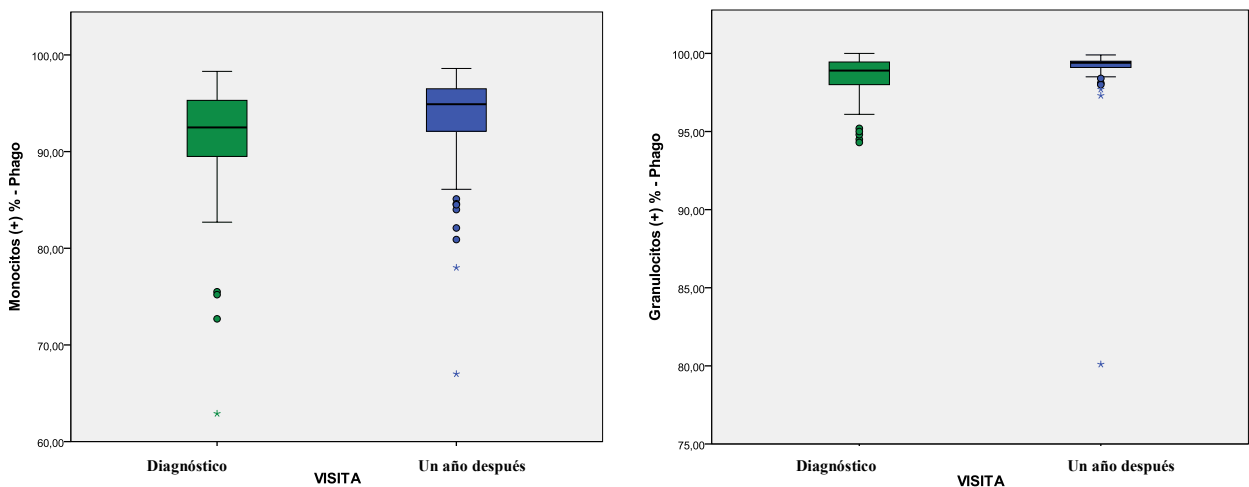


Figura 8. Comparación de la fagocitosis en el momento del diagnóstico y un año después.

Fuente: Elaboración propia

5.3. Fagocitosis y Ansiedad

VARIABLES		Granulocitos (-) % - Phago (CAMBIO)	Granulocitos (-) x-mean - Phago (CAMBIO)	Granulocitos (+) % - Phago (CAMBIO)	Granulocitos (+) x-mean - Phago (CAMBIO)	Índice Phago (Granulocitos) (CAMBIO)	Índ.Int.Phago (Granulocitos) (CAMBIO)
Decatipos STAI AE (CAMBIO)	Coef. de correlación	-0,0673	0,0070	-0,1436	0,0501	0,0623	0,0665
	p-valor	0,5827	0,9544	0,2357	0,6806	0,6112	0,5871
	n	69	69	70	70	69	69
Decatipos STAI AR (CAMBIO)	Coef. de correlación	-0,2720	0,0081	-0,1201	0,0942	0,2587	0,0629
	p-valor	0,0237	0,9473	0,3219	0,4381	0,0319	0,6078
	n	69	69	70	70	69	69

Coefficiente de correlación significativamente distinto de 0, con un nivel de significación del 5%.

Tabla 8. Comparación de la Fagocitosis con la Ansiedad para la variable cambio. Fuente: Elaboración propia

Existen correlaciones estadísticamente significativas entre la variación ocurrida en la puntuación en los decatipos del test STAI A-RASGO y el cambio ocurrido en las variables: Porcentaje de fagocitosis de Granulocitos (-) e índice de fagocitosis (Granulocitos). A medida que aumenta la Ansiedad Rasgo, aumenta el índice de fagocitosis de los granulocitos, puesto que se trata de una correlación positiva. Por el contrario, en el caso del porcentaje de fagocitosis de Granulocitos, existe una correlación negativa en la que, a medida que aumenta la Ansiedad Rasgo, disminuye esta variable.

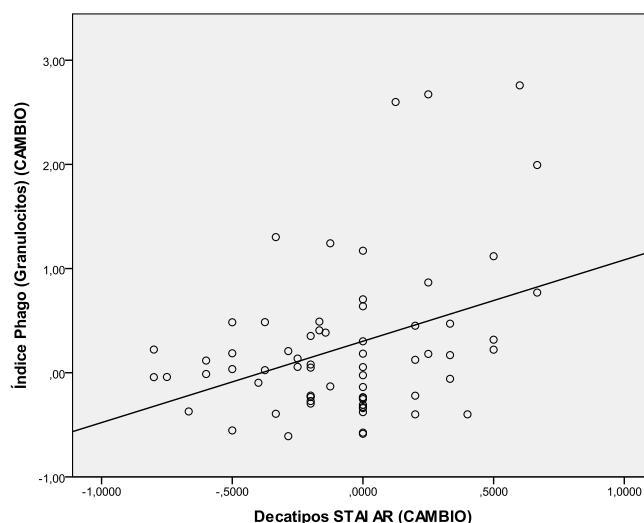


Figura 9. Correlación de Índice de Fagocitosis con la Ansiedad Rasgo para la variable cambio.

Fuente: Elaboración propia

5.4. Estrés oxidativo y ansiedad

VARIABLES		Granulocitos (-) % - Burst (CAMBIO)	Granulocitos (-) x-mean - Burst (CAMBIO)	Granulocitos (+) % - Burst (CAMBIO)	Granulocitos (+) x-mean - Burst (CAMBIO)	Índice Burst (Granulocitos) (CAMBIO)	Índ.Int. Burst (Granulocitos) (CAMBIO)
Decatipos STAI AE (CAMBIO)	Coef. de correlación	-0,1293	-0,1644	0,1159	0,1353	0,1304	0,2564
	p-valor	0,2896	0,1771	0,3428	0,2678	0,2855	0,0334
	n	69	69	69	69	69	69
Decatipos STAI AR (CAMBIO)	Coef. de correlación	-0,2049	-0,0504	-0,0953	-0,1073	0,2044	-0,0141
	p-valor	0,0913	0,6807	0,4361	0,3801	0,0921	0,9087
	n	69	69	69	69	69	69

Coefficiente de correlación significativamente distinto de 0, con un nivel de significación del 5%.

Tabla 9. Comparación del Estrés oxidativo con la Ansiedad para la variable cambio. Fuente: Elaboración propia

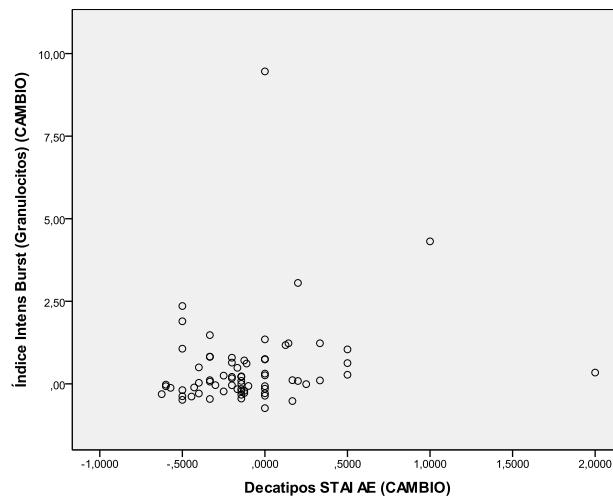


Figura 10. Correlación de Índice de intensidad del choque oxidativo de granulocitos con la Ansiedad Estado para la variable cambio. Fuente: Elaboración propia

Se observa que a medida que aumenta la Ansiedad Estado, se incrementa el índice de la intensidad del choque oxidativo.

6. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este trabajo nos permiten concluir que en las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama se producen alteraciones significativas en la inmunidad innata, asociadas al grado de estrés y ansiedad que sufren estas pacientes durante todo el transcurso de la enfermedad.

Durante las últimas décadas, son numerosos los estudios que se han centrado en intentar demostrar que los desafíos psicológicos tienen capacidad de modificar negativamente destacados parámetros del sistema inmune.

En un metaanálisis realizado por *Seegerstrom et al.* se menciona que, ante un estímulo estresante agudo, los principales parámetros que se ven alterados corresponden a una regulación positiva de la inmunidad innata, marcados en este caso por un evidente aumento en el número de células asesinas (NK) y linfocitos granulares en sangre periférica. Según los datos de este estudio, también se incluiría en este grupo, un aumento del número de neutrófilos en sangre periférica y aumento de la producción de IL6 y IFN γ . Esta situación parece revertirse cuando se trata de un estresor crónico, produciéndose una inmunosupresión a nivel global desencadenada por una secreción prolongada de GC, dando lugar a una regulación negativa de la inmunidad innata con la consiguiente reducción significativa de la citotoxicidad de células NK y otros parámetros. (20) En nuestros resultados, hemos encontrado diferencias significativas en los dos momentos del estudio (momento inicial con el diagnóstico y un año después) en los cuales podemos observar, que un año después del diagnóstico, se restablece la actividad de las células NK aumentando así la respuesta antitumoral produciéndose una mejoría de los niveles de estas células evidente debido al cese del estrés.

También *Demas y col* et al. realizaron consideraciones acerca de este tema, en ellas incluían alteraciones debidas al estrés agudo, que cursaban con leucocitosis, linfocitosis, monocitopenia y neutrofilia unidas a la expresión de citocinas proinflamatorias. En nuestro caso, no se obtuvieron alteraciones significativas en los parámetros de monocitos y neutrófilos en ninguno de los dos momentos del estudio, pero estas pacientes presentaron una leucocitosis debida a linfocitosis en el momento del diagnóstico que se revertió un año después, este hecho puede ser explicado debido a una disminución del estímulo estresante. (22)

Aunque todos estos estudios tienen en común una inmunosupresión debida al estrés tal y como se produce en nuestras pacientes, el desencadenante puede ser variado o diverso, por ejemplo, desde la época de exámenes en estudiantes universitarios, divorcios o fallecimiento del conyugue, traumas en la infancia, accidentes, catástrofes naturales etc, también se han realizado numerosos artículos en los que el estrés tiene influencia en el desarrollo de otras enfermedades como: asma, alergias, anorexia nerviosa, EM, enfermedades del SNC y un largo etc. (23) Sin embargo, son escasos los estudios existentes que aborden la influencia del estrés en el cáncer, por lo que es necesario seguir ahondando y realizando más investigaciones que se centren en el diagnóstico del cáncer como único estímulo. Además, no hemos encontrado otros

estudios que correlacionen la Ansiedad Estado y la Ansiedad Rasgo de forma independiente con las variables inmunológicas.

Quizás el hallazgo más importante de este estudio radique en que hemos detectado que se produce una sensible mejora de la capacidad fagocitaria de monocitos y granulocitos un año después del diagnóstico, analizada mediante la comparación de momentos con la herramienta *Fagotest*. Este hecho se traduce, en que cuando el estímulo estresante cesa, los fagocitos recuperan su capacidad para endocitar, matar y digerir las células malignas (24).

Por otro lado, en el complemento los niveles de C3 se mantuvieron en el mismo rango en ambos momentos del estudio, sin embargo, si se obtuvieron correlaciones significativas en los niveles de C4, hecho que demuestra que, al año, la inmunidad innata humoral mejora.

En cuanto al choque oxidativo de los monocitos, aunque se han obtenido valores estadísticamente significativos ninguno de ellos muestra relevancia clínica. Los resultados muestran una disminución porcentual del choque oxidativo de granulocitos que se ve compensada por una mayor intensidad oxidativa de los que permanecen activos. Lo mismo ocurre con las correlaciones realizadas entre la ansiedad y los parámetros del estrés oxidativo y la fagocitosis.

Por tanto, y basándome en la interpretación que realizo de los datos obtenidos en este trabajo creo poder indicar que, con el transcurso del tiempo, (en este caso un año), la inmunidad mejora como consecuencia de una disminución del estrés y la ansiedad, concretamente en este supuesto hablamos de una disminución de la ansiedad estado (AE) debido a que cesa el estímulo estresante, que en el estudio que nos ocupa radicaría en el diagnóstico de cáncer.

No obstante y remitiéndonos al ya clásico estudio de *Spiegel* et al. que demuestra que, mujeres con cáncer de mama metastásico que recibieron tratamiento psicológico tenían menor tasa de mortalidad que otro, al que no se le administraba esa opción terapéutica, evidenciamos que el factor psicológico debería ser y suponer un porcentaje elevado dentro del tratamiento de la enfermedad, dado que como se demostró, las mujeres que se enfrentaron abiertamente a su enfermedad consiguieron una tasa de supervivencia mayor que las que afrontaron la enfermedad con actitudes depresivas o de aceptación negativa y fatalista. Trabajar en reducir la tensión, la ansiedad y la angustia a través del entrenamiento de relajación y desarrollar habilidades interpersonales. (25)

Por ello concluir que, aunque el sistema inmune se recupera una vez transcurrido un tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad, hay factores intrínsecos al ser humano que no debemos obviar, continuar vigilando y manejando adecuadamente como es el fundamental papel del factor psicológico. Además, conocer los parámetros del sistema inmunitario que se ven afectados principalmente por el estrés secundario al diagnóstico del propio de cáncer de mama, permite obtener dianas terapéuticas que abran nuevas vías de investigación para tratar de potenciar la inmunidad de estas mujeres mediante tratamientos higiénico-dietéticos o farmacológico e intentar

disminuir el impacto perjudicial que tiene el estrés que se produce derivado de este proceso. (26)

Por último, hay que señalar que este estudio tiene algunas limitaciones que debo indicar, dado que a pesar de ser uno de los estudios con mayor ratio de muestras de mujeres con cáncer de mama realizado en nuestro país, el número de pacientes manejado es insuficiente para poder extrapolar estos resultados de forma eficiente al resto de la población, por lo que es evidente que estos datos necesitarán reafirmarse con estudios posteriores en los que se trabaje con un mayor tamaño muestral.

7. CONCLUSIONES

-La Ansiedad-Rasgo fue equivalente en los dos momentos del estudio, sin embargo, la Ansiedad- Estado fue significativamente superior al diagnóstico.

- Cambios en la inmunidad innata:

Una vez que el estrés cesa y se ha “superado” la enfermedad, se produce un aumento de la capacidad fagocítica de monocitos y granulocitos, de los niveles de C4 y del porcentaje de las células NK (aumento de la actividad antitumoral)

No se obtuvieron datos de interés en las correlaciones del Estrés oxidativo y la Fagocitosis con la Ansiedad Estado y Ansiedad Rasgo

- Un año después del diagnóstico, el estado de inmunosupresión mejora debido a que cesan los niveles de estrés y la ansiedad.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española Contra el Cáncer. DATOS CÁNCER DE MAMA 2019 [Internet]. Madrid AECC; 2019 [citado 27 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.aecc.es/sites/default/files/content-file/Datos-cancer-mama_2019_0.pdf
2. Berger AC, Korkut A, Kanchi RS, Hegde AM, Lenoir W, Liu W, et al. A comprehensive Pan-Cancer molecular study of gynecologic and breast cancers. *Cancer Cell*. 9 de abril de 2018;33(4):690.
3. Hatano Y, Tamada M, Matsuo M, Hara A. Molecular Trajectory of BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Front Oncol* [Internet]. 25 de marzo de 2020 [citado 27 de mayo de 2020];10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7109296/>
4. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(4):651-72.
5. Montes-Nogueira, I., Romo-González, T. (2017, 07 de septiembre). El estrés y su relación con el cáncer de mama. *Revista Psicología Científica.com*, 16(3). Disponible en: <http://www.psicologiacientifica.com/estres-cancer-de-mama>
6. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2018;103:356-87.
7. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(6):438-51.
8. Evans DGR, Harkness EF, Brentnall AR, van Veen EM, Astley SM, Byers H, et al. Breast cancer pathology and stage are better predicted by risk stratification models that include mammographic density and common genetic variants. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176(1):141-8.
9. Lutgendorf SK, Sood AK, Antoni MH. Host factors and cancer progression: biobehavioral signaling pathways and interventions. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de septiembre de 2010;28(26):4094-9.
10. Park J-H, Chun M, Jung Y-S, Bae SH. Predictors of Psychological Distress Trajectories in the First Year After a Breast Cancer Diagnosis. *Asian Nurs Res*. 1 de diciembre de 2017;11(4):268-75.
11. Golden-Kreutz DM, Thornton LM, Gregorio SW-D, Frierson GM, Jim HS, Carpenter KM, et al. Traumatic Stress, Perceived Global Stress, and Life Events: Prospectively Predicting Quality of Life in Breast Cancer Patients. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc*. mayo de 2005;24(3):288-96.
12. Giese-Davis J, Collie K, Rancourt KMS, Neri E, Kraemer HC, Spiegel D. Decrease in Depression Symptoms Is Associated With Longer Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis. *J Clin Oncol*. 1 de febrero de 2011;29(4):413-20.
13. Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology--cross-talk between the immune and nervous systems. *J Neurol*. mayo de 2007;254 Suppl 2:II8-11.
14. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer*. marzo de 2006;6(3):240-8.

15. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF, Glaser R. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol.* 2002;53:83-107.
16. Antoni MH, Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer.* 01 de 2019;125(9):1417-31.
17. Gómez GB, Escobar A. Estrés y sistema inmune. *Rev Mex Neuroci.* 2006;7(1):30-38.
18. Solano R, Liseti, Velásquez V., Emma, Efecto inmunomodulador del estrés psicológico.. *Salus [Internet].* 2012;16(1):51-57. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375939023009>
19. Guillén-Riquelme A, Buena-Casal G. Metaanálisis de comparación de grupos y metaanálisis de generalización de la fiabilidad del cuestionario State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Rev Esp Salud Pública.* febrero de 2014;88(1):101-12.
20. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychol Bull.* julio de 2004;130(4):601-30.
21. Solano L, Velasquez Villalba E. Efecto inmunomodulador del estrés psicológico. *Salus.* 1 de enero de 2012;16:74-82.
22. Bustamante C, Fernando P. Estudio de marcadores del sistema inmune en roedores en un contexto de estrés. Su aplicación a estudios eco-epidemiológicos. *Markers of the rodent immune system in a context of stress Its application to ecoepidemiological studies [Internet].* 3 de marzo de 2017 [citado 27 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar/handle/11185/1032>
23. González B. Estrés e inmunidad. *Medwave [Internet].* 1 de noviembre de 2001 [citado 27 de mayo de 2020];1(11). Disponible en: </link.cgi/Medwave/PuestaDia/Congresos/576>
24. Rojas-Espinosa O. Fagocitosis: mecanismos y consecuencias. Primera parte. 2003;28(4):11.
25. Boticario CB. Sistema inmune y cáncer. *An Real Acad Dr.* 2003;7(1):85-96.
26. Antoni MH. PSYCHOSOCIAL INTERVENTION EFFECTS ON ADAPTATION, DISEASE COURSE AND BIOBEHAVIORAL PROCESSES IN CANCER. *Brain Behav Immun.* marzo de 2013;30(Suppl):S88-98.

ANEXO I

 <p data-bbox="430 425 638 470">Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11 gerente.hcu@va.uva.es</p>	<p data-bbox="670 347 1133 459">DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID</p>	<p data-bbox="1228 425 1308 459">V.ABRIL-2020</p>
--	--	---

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

SERVICIO: Servicio de Ginecología y Obstetricia de Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dra. Laura Barrero Leal, Alfredo Corell Almuzara

TELÉFONO DE CONTACTO: 609 018 328 **EMAIL:** lbarreroreal@gmail.com

NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO: ESTRÉS POR DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA:
EFECTO EN LA INMUNIDAD INNATA Y SEGUIMIENTO EN UN AÑO

VERSIÓN DE DOCUMENTO: (Número de versión, fecha):

-
1) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:

Explicar al paciente / control sano:

1. El objeto del estudio.

El presente estudio tiene como objetivos:

1. Estudiar el nivel de estrés y ansiedad generado por el diagnóstico de cáncer de mama en un grupo de 75 mujeres españolas.
2. Estudiar la función inmunitaria en dichas pacientes:
 - Innata humoral (C3 y C4)
 - Innata celular (fagocitosis y explosión oxidativa de monocitos y granulocitos)
3. Estudiar la evolución del nivel de estrés/ansiedad y de la función inmunitaria con el tiempo, en concreto, al diagnóstico y 1 año después (plazo suficiente para que se haya extirpado quirúrgicamente el tumor y se hayan terminado los tratamientos de quimio y radioterapia).

2. La implicación del paciente en el mismo (realización de test, realización de radiografías, visitas que tendrá que realizar...) y riesgos y beneficios potenciales.

- **Momento 1:**

En una primera visita, las mujeres seleccionadas son sometidas a una evaluación clínica. Al cumplir criterios de inclusión, se realiza la firma del consentimiento informado.

En su segunda visita se realiza una primera evaluación psicológica, inmunológica y en algunos casos se procede a la intervención quirúrgica del tumor. Se les realiza también, una evaluación del nivel de estrés y ansiedad mediante la escala STAI.

Se entrega copia de este documento al paciente

1

ANEXO II

A-ESTADO: INSTRUCCIONES

A continuación, encontrará una serie de frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y marque con una X la alternativa que indique mejor cómo se **siente usted ahora mismo**, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

	Nada	Algo	Bastante	Mucho
1. Me siento calmado	0	1	2	3
2. Me siento seguro.	0	1	2	3
3. Estoy tenso	0	1	2	3
4. Estoy afligido	0	1	2	3
5. Me siento cómodo (estoy a gusto)	0	1	2	3
6. Me siento alterado	0	1	2	3
7. Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras	0	1	2	3
8. Me siento descansado	0	1	2	3
9. Me siento angustiado	0	1	2	3
10. Me siento confortable	0	1	2	3
11. Tengo confianza en mí mismo/a	0	1	2	3
12. Me siento nervioso	0	1	2	3
13. Estoy inquieto	0	1	2	3
14. Me siento muy "atado" (como oprimido)	0	1	2	3
15. Estoy relajado	0	1	2	3
16. Me siento satisfecho	0	1	2	3
17. Estoy preocupado	0	1	2	3
18. Me siento aturdido y sobreexcitado	0	1	2	3
19. Me siento alegre	0	1	2	3
20. En este momento me siento bien	0	1	2	3

A-RANGO: INSTRUCCIONES

A continuación, encontrará una serie de frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo o una a sí misma. Lea cada frase y marque con una X la alterativa que indique mejor cómo se **siente usted en general, en la mayoría de las ocasiones**. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

	Nada	Algo	Bastante	Mucho
1. Me siento bien	0	1	2	3
2. Me canso rápidamente	0	1	2	3
3. Siento ganas de llorar	0	1	2	3
4. . Me gustaría ser tan feliz como otros	0	1	2	3
5. Pierdo oportunidades por no decidirme pronto	0	1	2	3
6. Me siento descansado	0	1	2	3
7. Soy una persona tranquila, serena, sosegada	0	1	2	3
8. Veo que las dificultades se amontonan y no puedo con ellas	0	1	2	3
9. Me preocupo demasiado por cosas sin importancia	0	1	2	3
10. Soy feliz	0	1	2	3
11. Suelo tomar las cosas demasiado seriamente	0	1	2	3
12. Me falta confianza en mí mismo/a	0	1	2	3
13. Me siento seguro	0	1	2	3
14. No suelo afrontar las crisis o dificultades	0	1	2	3
15. Me siento triste (melancólico)	0	1	2	3
16. Estoy satisfecho	0	1	2	3
17. Me rondan y molestan pensamientos sin importancia	0	1	2	3
18. Me afectan tanto los desengaños que no puedo olvidarlos	0	1	2	3
19. Soy una persona estable	0	1	2	3
20. Cuando pienso sobre asuntos y preocupaciones actuales me pongo tenso y agitado	0	1	2	3



Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina

ESTRÉS POR DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA: EFECTO EN LA INMUNIDAD INNATA Y SEGUIMIENTO AL AÑO

AUTORA: Mercedes Núñez Durán

TUTOR: Alfredo Corell Almuzara; COTUTORA: Laura Barrero Leal

Departamento de Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e H^o de la ciencia



INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el más prevalente en el sexo femenino en la mayor parte del mundo, y presenta un elevado índice de mortalidad en las mujeres. El diagnóstico de cáncer supone estrés y genera cierto grado de ansiedad en las mujeres que lo padecen. Esta situación nos lleva a realizar una comparación en dos fases de la enfermedad, una enfocada en el momento inicial del diagnóstico y la otra transcurrido un año del mismo, una vez se han concluido con los respectivos tratamientos. Evidenciamos que en la fase inicial (diagnóstico) se produce un incremento excesivo de los grados de estrés y ansiedad del paciente dando lugar a una importante inmunosupresión y a su vez observamos que transcurrido un año, esos niveles han disminuido significativamente debido a que cesa el estrés, lo cual conduce a una positiva y evidente mejoría en la función inmunitaria innata.

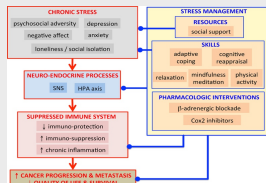
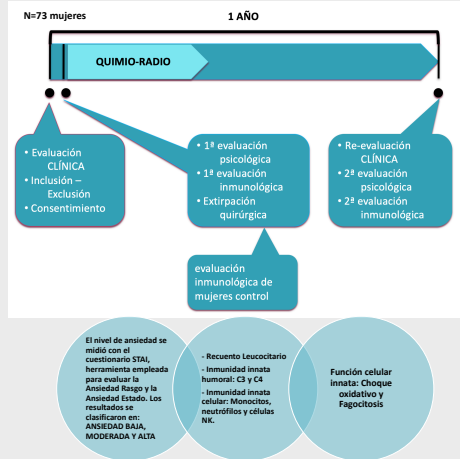


Figura 1. Impacto del estrés psicosocial y su manejo en las respuestas inmunitarias relevantes para el cáncer.

OBJETIVOS

1. Estudiar el nivel de estrés y ansiedad generado por el diagnóstico de cáncer de mama en un grupo de 73 mujeres españolas atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).
2. Estudiar los cambios producidos en la inmunidad innata a lo largo de un año en dichas pacientes y correlacionarlo con los niveles de estrés y ansiedad.
 - Inmunidad humoral: C3 y C4.
 - Inmunidad celular: Fagocitosis, expresión oxidativa de monocitos y granulocitos y células NK.
3. Estudiar la evolución del nivel de estrés/ansiedad y de la función inmunitaria con el tiempo, en concreto, al diagnóstico y un año después (plazo suficiente para que se haya extirpado el tumor y se hayan terminado los tratamientos de quimio y radioterapia).

MATERIAL Y MÉTODOS



RESULTADOS

Estudio comparativo de la Ansiedad Estado en el diagnóstico y un año después.

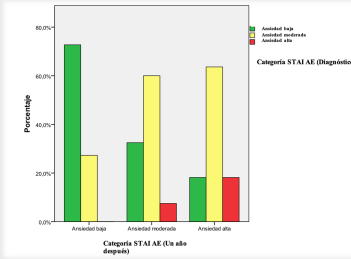


Figura 2. Comparación de la Ansiedad Estado en ambos momentos del estudio

Variables	AL DIAGNÓSTICO		UN AÑO DESPUÉS		Diferencia medias - p valor (prueba no paramétrica)	**Diferencia medias - p valor (t-test variables normales)
	Media	Desvío	Media	Desvío		
C4	27,22	8,23	30,50	14,94	0,0214	nc
% de Fagocitosis Monocitos (+)	91,24	6,07	93,34	5,40	0,0021	<0,0001
% de Fagocitosis de Granulocitos (+)	98,47	1,34	98,97	2,26	0,0001	<0,0001
Monocitos Índice Burst	42,39	37,48	43,26	15,43	0,0111	Méjora variable de Burn Test (pigeo agua, Una distribución normal).
% LINFOCITOS NK	13,71	7,10	16,79	7,79	0,0001	nc

Tabla 1. Resumen de los resultados más relevantes de la comparación de momentos (al diagnóstico y al año). *U de Mann-Whitney. ** Wilcoxon

Estudio comparativo de la inmunidad innata en el diagnóstico y un año después.

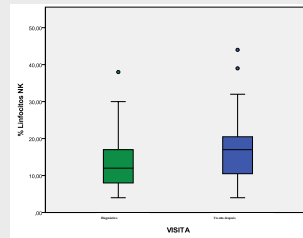


Figura 3. Diferencias en el porcentaje de células NK al diagnóstico y un año después

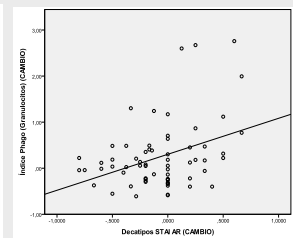


Figura 4. Correlación de índice de Fagocitosis con la Ansiedad Rasgo para la variable cambio.

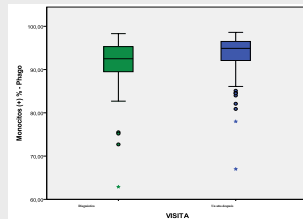
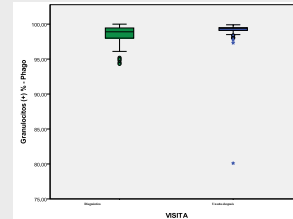


Figura 5 y 6. Diferencias en la fagocitosis de monocitos y granulocitos al diagnóstico y un año después



CONCLUSIONES

1. La Ansiedad-Rasgo fue equivalente en los dos momentos del estudio, sin embargo, la Ansiedad- Estado fue significativamente superior al diagnóstico.
2. Cambios en la inmunidad innata: Una vez que el estrés cesa y se ha "superado" la enfermedad, se produce un aumento de la capacidad fagocítica de monocitos y granulocitos, de los niveles de C4 y del porcentaje de las células NK (aumento de la actividad antitumoral) No se obtuvieron datos de interés en las correlaciones del Estrés objetivo y la Fagocitosis con la Ansiedad Estado y Ansiedad Rasgo
3. La inmunosupresión secundaria al estrés afecta a la inmunidad innata y mejora cuando cesa el estímulo estresante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Giese-Davis J, Collie K, Rancourt KMS, Neri E, Kraemer HC, Spiegel D. Decrease in Depression Symptoms Is Associated With Longer Survival in Patients With Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis. *J Clin Oncol.* 1 de febrero de 2011;29(4):413-20.

Seegerstrom SC, Miller GE. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychol Bull.* julio de 2004;130(4):601-30.

Antoni MH, Dhabhar FS. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer.* 01 de 2019;125(9):1417-31.