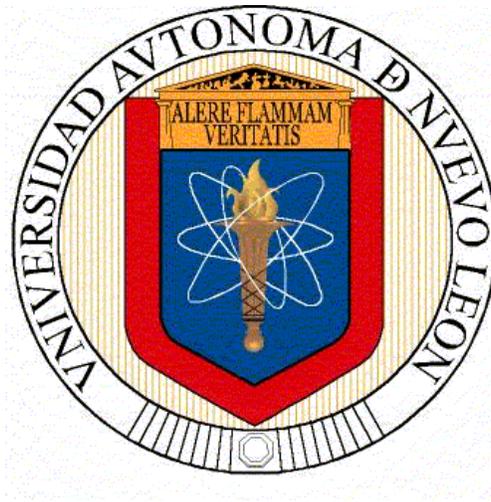


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE PSICOLOGÍA**



TESIS

**RITMO DIURNO DEL CORTISOL Y SU RELACIÓN CON
VARIABLES PSICOLÓGICAS EN MUJERES CON CÁNCER
DE MAMA**

PRESENTA

DEHISY MARISOL JUÁREZ GARCÍA

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

ENERO 2015

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



TESIS

**RITMO DIURNO DEL CORTISOL Y SU RELACIÓN CON
VARIABLES PSICOLÓGICAS EN MUJERES CON CÁNCER
DE MAMA**

PRESENTA

M. C. DEHISY MARISOL JUÁREZ GARCÍA

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

**DIRECTOR DE TESIS
DR. RENÉ LANDERO HERNÁNDEZ**

MONTERREY, NUEVO LEÓN, MÉXICO

ENERO DE 2015

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

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

DOCTORADO EN FILOSOFÍA CON ESPECIALIDAD EN PSICOLOGÍA

La presente tesis titulada “Ritmo diurno del cortisol y su relación con variables psicológicas en mujeres con cáncer de mama” presentada por M.C. Dehisy Marisol Juárez García ha sido aprobada por el comité de tesis.

Dr. René Landero Hernández
Director de tesis

Dra. Mónica T. González Ramírez
Revisor de tesis

Dr. Carlos E. Medina de la Garza
Revisor de tesis

Dr. Víctor Manuel Padilla Montemayor
Revisor de tesis

Dr. Everardo J. Camacho Gutiérrez
Revisor de tesis

Monterrey, N. L., México a 04 de Diciembre del 2014

DEDICATORIA

A Dios por creer en mí:

...Aquel que llama las cosas que no son, como si fuesen (Romanos 4:17).

A mi amada familia:

Edgar, Lizbeth & Santiago

AGRADECIMIENTOS

A las pacientes con cáncer que participaron brindándome su valioso tiempo.

A mi Director de tesis: el Dr. René Landero Hernández por darme la oportunidad de aprender de su experiencia y mostrarme su apoyo y confianza durante el desarrollo de este proyecto.

A mi Comité Doctoral: Dra. Mónica González, Dr. Carlos Medina, Dr. Víctor Padilla y Dr. Everardo Camacho por su interés, buena disposición y valiosas aportaciones que mejoraron mucho este trabajo.

Al Dr. Manuel García Solís y Dr. Jorge Luis Martínez Rodríguez por su confianza en mi trabajo y su gran ayuda en el contacto con las pacientes.

Al Dr. Armando Peña Director de la Facultad de Psicología por el apoyo brindado para cursar el doctorado y para capacitarme en la evaluación del cortisol.

Al Mtro. Arnoldo Téllez por apoyarme en mi desarrollo profesional y permitirme ser parte de su equipo en la Unidad de Psicología del CIDICS.

A la Lic. Leticia Jaime, Claudia López y Priscila Gómez quienes me apoyaron en la recolección de datos y las actividades durante la estancia de las pacientes.

A las instituciones: CONACYT y PAICYT por el apoyo económico para realizar mis estudios y llevar a cabo este proyecto de investigación.

A mis compañeros de generación que me permitieron aprender de ellos y con ellos, personas muy capaces: Daniela Belloc, Gaby Torres, Guillermo Candía, Martha Cabello, Luz Escalona y Hugo Tirado.

A mis padres Esther y Víctor por ser parte de cada etapa de mi vida. A mi esposo Edgar por su incansable apoyo y a todas las personas que contribuyeron de una u otra forma a realizar este trabajo.

RESUMEN

El cortisol es una hormona con efectos en el metabolismo, se secreta por la activación del eje hipotalámico pituitario adrenal y tiene un ritmo diurno con mayor secreción durante la mañana que disminuye durante el día. El ritmo diurno del cortisol se ha visto alterado en los pacientes con cáncer. Diferentes factores psicológicos, médicos y metodológicos pueden contribuir a esta alteración, sin embargo, aun no queda claro cuál es el determinante para esta condición. El objetivo de esta tesis fue evaluar y comparar el ritmo diurno y la secreción de cortisol en mujeres con cáncer de mama en diferentes estadios. Así como analizar la relación entre la secreción de cortisol y las variables psicológicas y determinar cuáles son la(s) variable(s) predictor(a) del mismo. Se evaluaron 17 mujeres con cáncer de mama en estadios I, II y III, se obtuvieron un total de 12 muestras de cortisol salival durante 2 días. Se aplicaron las escalas psicológicas de Estrés Percibido, el Inventario Multidimensional de Fatiga, Escala de Orientación de vida (Optimismo) y la Escala de Ajuste Mental en Cáncer (Estrategias de afrontamiento). Las pacientes con cáncer en los tres estadios presentan un ritmo diurno de cortisol normal y no difieren estadísticamente de manera significativa en la concentración total. En cuanto a las variables psicológicas, solo difieren en la variable de optimismo. Las estrategias de espíritu de lucha y evitación cognoscitiva son las variables que tienen más influencia en la secreción del cortisol durante el día en pacientes con cáncer de mama explicando un 63% de la varianza.

Palabras clave: cáncer de mama, estrés, ritmo diurno, cortisol, fatiga.

ABSTRACT

Cortisol is a hormone with metabolism effects, secreted by the activation of the hypothalamic- pituitary- adrenal axis and has a diurnal rhythm with increased secretion in the morning to decrease during the day. The diurnal cortisol rhythm has been altered in cancer patients. Different psychological, medical and methodological factors may contribute to this alteration. It is not clear, however, which is the determining factor for this condition. The aim of this thesis was to evaluate and compare the diurnal rhythm and cortisol secretion in women with breast cancer at different stages. To analyze the relationship between cortisol levels and psychological variables and determine which are the predictor variable. Seventeen women with breast cancer stages I, II and III were assessed, a total of 12 samples of salivary cortisol were obtained during 2 days. Perceived Stress Scale, Multidimensional Fatigue Inventory, Life Orientation Test (optimism) and Mental Adjustment to Cancer (coping strategies) Scales were applied. Cancer patients at tree stages show a normal diurnal cortisol rhythm and do not differ significantly in the total cortisol concentration during the day, only in the optimism scale. Coping strategies fighting spirit and cognitive avoidance are the variables that have more influence on the cortisol secretion during the day in patients with breast cancer, explaining 63% of variance.

Keywords: breast cancer, stress, diurnal cortisol rhythm, fatigue.

INDICE

Agradecimientos.....	iv
Resumen.....	v
CAPÍTULO 1	10
INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. ANTECEDENTES.....	10
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	21
1.4. OBJETIVO GENERAL	23
1.5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
1.6. HIPÓTESIS.....	24
CAPÍTULO 2	25
MARCO TEÓRICO.....	25
2.1. RITMOS BIOLÓGICOS.....	25
2.2. CORTISOL.....	26
2.3. CÁNCER DE MAMA	31
2.4. PSICONEUROENDOCRINOLOGIA	37
2.5. ESTRÉS.....	38
2.5.1. Enfoque Biológico del Estrés.....	38
2.5.2. Enfoque Psicológico	43
2.6. FATIGA	45
2.7. OPTIMISMO	47
2.7.1. Optimismo, estrés y estrategias de afrontamiento.....	48
2.8. ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO	49
CAPÍTULO 3	51
MÉTODO.....	51
3.1. PARTICIPANTES.....	51
3.2. INSTRUMENTOS	52
3.2.1. Medición de Cortisol Salival	52
3.2.2. Escalas de Evaluación Psicológica (Anexo 1*)	53
Estrés Percibido.....	53

Fatiga.....	53
Optimismo.....	54
Estrategias de Afrontamiento.....	54
Calidad de Sueño	55
Depresión	55
3.3. PROCEDIMIENTO.....	56
3.3.1. Diseño utilizado:.....	56
3.3.2. Recolección de Datos:.....	56
3.3.3. Análisis de Datos:.....	57
3.3.4. Aspectos éticos:	59
CAPÍTULO 4.....	60
RESULTADOS	60
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	60
4.2. ANÁLISIS DEL RITMO DIURNO DEL CORTISOL Y VARIABLES PSICOLÓGICAS EN RELACIÓN AL ESTADIO DEL CÁNCER.....	62
4.3. ANÁLISIS DE COMPARACION POR ESTADIO	64
4.4. ANÁLISIS DE RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES.....	65
4.5 ANÁLISIS DE REGRESIÓN	68
CAPÍTULO 5.....	71
DISCUSIÓN.....	71
CAPÍTULO 6.....	84
CONCLUSIONES.....	84
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	85
ANEXOS.....	105

Índice de Tablas

Tablas

Tabla 1. Clasificación de los estadios de cáncer	33
Tabla 2. Prueba de normalidad para muestras de cortisol.....	60
Tabla 3. Prueba de normalidad para variables psicológicas.....	61
Tabla 4. Análisis de varianza por estadios del AUC del cortisol	64
Tabla 5. Análisis de varianza por estadios de las variables psicológicas	65
Tabla 6. Análisis de correlación entre AUC de cortisol y variables psicológicas	66
Tabla 7. Análisis de regresión de la media de AUCg de cortisol.....	69
Tabla 8. Análisis de regresión de la media de AUCi de cortisol.....	70

Índice de Figuras

Figura 1. Selección de participantes.	51
Figura 2. Media de secreción de cortisol por estadios en el día 1	¡Error!
Marcador no definido.	
Figura 3. Media de secreción de cortisol por estadios en el día 2	63

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES

El ritmo es un cambio repetido con un patrón similar. Los humanos y otros organismos tienen ritmos que subyacen a la vida. El cambio constante es la norma para la vida, la ritmicidad del tiempo hace predecible la realidad. Cada 24 horas hay cambios en la orientación, en la temperatura humana, en los niveles de actividad, estos son solo algunos de una gran red de ritmos biológicos. Todas las variables de la vida, desde los niveles de potasio en una célula, los estadios del sueño, el abrir y cerrar de las flores, tienen directa o indirectamente un ritmo y la importancia de esto se observa en que la presencia o ausencia de ciertas oscilaciones como las ondas cerebrales y los latidos de corazón, son usados en la medicina para distinguir entre la vida y la muerte y entre enfermedad y salud (Koukkari & Sother, 2006).

Los ritmos circadianos se presentan en casi todos los organismos y son regulados por una parte del hipotálamo llamada núcleo supraquiasmático, el cual es conocido como el reloj circadiano o el marcapasos maestro. La retina y la glándula pineal también son considerados marcapasos centrales debido a que junto con el núcleo supraquiasmático generan los ritmos circadianos en todo el organismo. Existen marcadores u osciladores periféricos en la mayoría de las células y tejidos, ambos, marcadores centrales y periféricos, sincronizan el

cerebro, el cuerpo, órganos y células para responder a los cambios repetidos que se presentan en el ambiente (Dickeims, 2009; Karatsoreos, 2012).

Los ritmos biológicos son distinguidos o agrupados por una referencia de longitud de período. Los ritmos circadianos muestran un ritmo cercano a las 24h (24-28h). Estos ritmos biológicos tienen la característica de ser endógenos (autosostenidos) no se relacionan con fenómenos del ambiente, pero también hay ritmos biológicos exógenos (forzado) que se relacionan con los cambios cíclicos del medio ambiente externo (Koukkari & Sother, 2006; Liddle, 1966).

Para determinar experimentalmente si un ritmo es circadiano y si su producción es endógena con un período aproximado de 24h, animales de experimentación se mantienen en condiciones sin información acerca de la hora del día (condiciones constantes de oscuridad o luz). Si el ritmo estudiado persiste, entonces es descrito como circadiano. Los estímulos ambientales son sincronizadores del ritmo circadiano de un período de 24h. El hecho de ir en el mismo sentido de la rotación de la tierra, hace del ciclo luz/oscuridad una potente señal para la sincronización. Otros sincronizadores son el consumo regular de comida, la interacción social y el ejercicio (Lee & Smale, 2007).

Ésta condición lleva a diferenciar entre ritmo diurno y ritmo circadiano. El ritmo diurno tiene una duración de 24h, pero se presenta en respuesta a señales repetitivas del ambiente como la luz-oscuridad. El ritmos circadiano persiste ante condiciones constantes como la oscuridad y se conoce que es regulado por el

núcleo supraquiasmático y tejidos periféricos (Dunlap et al. 2004 como se citó en Stevens et al., 2007).

El núcleo supraquiasmático se conecta con los tejidos y los relojes periféricos a través de conexiones simpáticas y parasimpáticas de las cuales recibe señales. Los ciclos hormonales, metabólicos y celulares controlan y regulan la proliferación celular y se han asociado al crecimiento de los tumores cancerígenos, por lo que actualmente se estudian los mecanismos por los cuales los factores circadianos y el cáncer se relacionan (Greene, 2012).

El marcapasos circadiano que regula los ritmos en los ciclos de sueño, la secreción hormonal y otras funciones fisiológicas no puede ser examinado directamente en humanos, por lo que existen marcadores que muestran su función y su respuesta a estímulos ambientales. Así, la temperatura central del cuerpo, la melatonina y el cortisol en plasma, son tres indicadores utilizados para estimar la fase del marcapasos humano (Klerman, Gershengorn, Duffy & Kronauer, 2002).

El cortisol es un glucocorticoesteroide de la corteza adrenal y tiene efectos en el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos. Los niveles de concentración del cortisol no se mantienen constantes sino que fluctúan en un ciclo de 24h de duración. La mayor actividad adrenal ocurre en horas muy tempranas de la mañana (6am-8am) y disminuye lenta y progresivamente hasta llegar a una actividad mínima en horas después de la tarde (4pm-6pm), este patrón se

presenta en personas sanas y es considerado un ritmo circadiano (Fischbach & Dunning, 2009; Gwinup, 1967; Kronfol, Nair, Zhang, Hill & Brown, 1997).

Los cambios en el cortisol dependen de las interacciones hormonales del Eje Hipotalámico Pituitario Adrenal (HPA), el cual también secreta de manera circadiana la Hormona liberadora de corticotropina (ACTH por sus siglas en inglés), que es generada por los cambios periódicos de la estimulación de la hipófisis por la CRH (Hormona liberadora de adrenocorticotropina) (Cardinali & Esquifino, 2006; Lopez- Mato & Boullosa, 2004).

Un punto importante de la relación del eje HPA es el sistema negativo de retroalimentación, que implica que si la concentración que circula de esteroides adrenales (como el cortisol) en sangre es baja, el ACTH se secreta de la glándula pituitaria para incrementarlo a través de la estimulación de la glándula suprarrenal, la cual elabora un grado más alto de esteroides para que el equilibrio sea restablecido. Sin embargo, si la producción de los esteroides adrenales continua, la secreción de la glándula pituitaria es inhibida, lo cual sirve para evitar la sobrecompensación y excesiva producción de esteroides (Gwinup, 1967).

Este mecanismo correctivo es parte de los factores que mantienen el equilibrio del organismo, y es definido como homeóstasis. Este tipo de homeóstasis es entendida como reactiva debido a que cuando se sobrepasan ciertos límites, se activan mecanismos para compensarlos. La organización circadiana es un tipo de homeóstasis predictiva la cual se genera por las perturbaciones que se

presentan todos los días a la misma hora. El concepto de homeóstasis es importante ya que permite analizar la enfermedad como una alteración en el medio interno que provoca mecanismos compensadores para defenderse de la misma (Cardinali & Esquifino, 2006).

De esta manera, la activación del eje HPA surge como una respuesta homeostática del organismo ante diferentes desafíos estresantes y la activación constante debida a un estrés crónico puede generar un desbalance bioquímico y deterioro en diferentes sistemas del cuerpo, entre ellos el sistema inmunológico, que incrementa la vulnerabilidad a enfermedades y del sistema neuroendocrino, que altera los ritmos circadianos (Moscoso, 2009; Sephton & Spiegel, 2003; Young & Welsh, 2005).

El estrés y el cáncer se relacionan desde el momento en que una persona se siente vulnerable a padecer dicha enfermedad. Los efectos de esta percepción de riesgo y la incertidumbre que conlleva el diagnóstico se observan en la respuesta biológica y psicológica del estrés (Barroilhet, Forjaz & Garrido, 2005; Dettenborn, James, Valdimarsdottir, Montgomery & Bovbjerg, 2006; Lang, Berbaum, & Lutgendorf, 2009).

Dentro de los efectos acumulativos del estrés crónico puede presentarse fatiga debido a la persistencia de los estresores. Personas con fatiga han mostrado alteración del eje HPA y el ritmo circadiano del cortisol (Cleare, Blair, Chambers & Wessely, 2001; Nater, Solomon et al., 2008; Nater, Maloney et al., 2008; Shelley, 2008; Sood & Moynihan, 2005; Torres-Harding et al., 2008).

Esto es importante debido a que la fatiga es un síntoma reportado con frecuencia en pacientes con cáncer y aunque su mayor prevalencia se presenta en estadios avanzados, el 80% la presenta en alguna fase de la enfermedad (Font, Rodríguez & Buscemi, 2004; Stone, Richards, A'Hern & Hardy, 2000; Servaes, Verhagen & Bleijenberg, 2002).

Por otro lado, además de la participación del hipotálamo y tallo cerebral, que son esenciales para las respuestas autonómicas y neuroendocrinas al estrés, las áreas cognoscitivas del cerebro desempeñan un papel clave en la memoria, la ansiedad y la toma de decisiones, ya que permiten la interpretación de experiencias como amenazantes o no amenazantes y determinan las respuestas fisiológicas y de comportamiento ante cada situación (Mc Ewen, 2007).

Estas interpretaciones dependen de variables psicológicas llamadas *estrategias de afrontamiento* o recursos psicológicos y sus efectos se observan en la modulación de la respuesta al estrés a través de mecanismos que la persona utiliza para hacerle frente a las situaciones que evalúa como estresantes, de manera que estos mecanismos median entre los estresores y las repuestas del organismo (Pulgar, Garrido, Muela & Reyes, 2009; Remor, Amoros & Carroble, 2006, Taylor & Stanton, 2007).

Los mecanismos por los cuales los recursos psicosociales pueden atenuar la respuesta biológica del estrés son 1) menor percepción o menor sentimiento de vulnerabilidad de la amenaza y 2) un manejo más efectivo cuando la amenaza es detectada (Taylor et al., 2008).

Además, la falta de recursos de afrontamiento se asocia a desordenes clínicos, factores de riesgo, pobre pronóstico o recurrencia. Entre las variables consideradas recursos de afrontamiento se encuentran el optimismo, el control psicológico, la autoestima y el apoyo social, estos pueden tener efectos directos sobre la salud física y mental (Taylor & Stanton, 2007).

La presencia de estas variables permitiría una mejor adaptación que mantendría la homeóstasis del organismo y por tanto el equilibrio entre los sistemas.

Debido a la interacción que muestran estos factores, surge el interés en esta tesis de conocer más sobre el comportamiento del ritmo diurno del cortisol en mujeres con cáncer de mama y su relación con variables como el estrés percibido, la fatiga, el optimismo y las estrategias de afrontamiento.

En relación a esto, los ritmos circadianos se han asociado a la incidencia, progresión y supervivencia del cáncer. Se ha encontrado que pacientes con cáncer de mama, ovario, próstata, estómago y colon presentan una alteración de la función circadiana endocrina, la cual se observa en cambios en la amplitud, cambios de fase, de período, picos y canales irregulares de la secreción del cortisol (Sephton & Spiegel, 2003).

Así, Touitou, Bogdan, Lévi, Benavides y Auzéby (1996) encontraron que 9 de 13 (69%) mujeres con cáncer de mama y 15 de 20 (75%) con cáncer de ovario, presentaban un perfil aplanado, entendiéndose este como valores del cortisol constantemente bajos o altos o, puntos altos y bajos irregulares. Asimismo,

Abercrombie et al. (2003) reportaron que las pacientes con cáncer de mama, a diferencia de un control sano, muestran una pendiente aplanada de cortisol.

Por otra parte, pacientes con cáncer de ovario mostraron niveles altos de cortisol en la tarde-noche y una menor variabilidad, a diferencia de pacientes con enfermedades benignas y personas sanas: una menor variabilidad del cortisol se asocia a fatiga, menor funcionamiento y menor bienestar físico (Weinrib et al., 2010). En pacientes con cáncer de pulmón también se ha reportado alteración en el ritmo circadiano del cortisol, valores endocrinos como TRH (Hormona liberadora de Tirotrópina), TSH (Hormona Estimulante de la Tiroides) y GH (Hormona de Crecimiento) e indicadores inmunológicos como la cantidad de células CD3+, CD8+, CD8dim, CD16+, CD20+ (Mazzoccoli et al., 2010, Mazzoccoli et al., 2011).

Sephton, Sapolsky, Kraemer y Spiegel (2000) muestran que pendientes aplanadas de cortisol predicen períodos cortos de sobrevivencia y se relaciona con factores como la toma de megestrol, despertares nocturnos, disrupción marital y menor cantidad de células naturales asesinas (NK), esto también se ha reportado en pacientes con cáncer de pulmón (Sephton et al., 2012).

Por otra parte, se ha encontrado que pendientes planas de cortisol se relacionan con la represión de emociones (Giese- Davis, Sephton, Abercrombie, Durán & Spiegel, 2004) y pendientes normales de cortisol se asocian a la expresión del afecto negativo como el miedo, enojo, tristeza (Giese- Davis, DiMiceli, Sephton & Spiegel, 2006).

Mujeres con cáncer de mama fatigadas presentan poco cambio en la respuesta de cortisol ante pruebas de estrés, a diferencia de las que no presentan fatiga (Bower, Ganz & Aziz, 2005). En sobrevivientes con cáncer de mama fatigadas se encontraron pendientes planas del ritmo diurno del cortisol a diferencia de las no fatigadas. Asimismo, las mujeres fatigadas presentaban mayores niveles de cortisol a las 10pm que las no fatigadas (Bower, Ganz, Dickerson et al., 2005).

Sin embargo, hay otros estudios en pacientes con cáncer de mama en los que no se encuentra alteración en el ritmo diurno del cortisol, sino que se observa una alta amplitud del cortisol con picos y punto bajos, comparable a la de los grupos sanos (Carlson, Campbell, Garland & Grossman, 2007; Garland et al., 2004; Haus, Dumitriu, Nicolau, Bogola & Sackaett-Lundeeen, 2001; Mazzoccoli, Giuliani & Sothern, 2012; Porter et al., 2003, Vedhara et al., 2006).

En el estudio de Carlson et al. (2007) aunque las pacientes presentaban niveles de estrés, ansiedad y depresión mayores a los del grupo control, estas variables no se relacionaron con cambios en el ritmo del cortisol, igual a lo anteriormente reportado por Vedhara et al. (2003) y Abercrombie et al. (2003). Las estrategias de afrontamiento y el estado de salud muestran los mismos resultados (Garland et al., 2004).

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es importante mencionar que al analizar las diferencias en el ritmo diurno del cortisol en personas sanas, se ha encontrado que un 10% no presenta ritmo diurno del cortisol y un 31% presenta un ritmo inconsistente. Esta alteración no es explicada por factores demográficos, ni psicológicos en esta muestra (Smyth et al., 1997). En pacientes con cáncer de mama se ha reportado hasta un 63% con un ritmo de cortisol aplanado (declinación lenta o cambios en el punto alto de secreción) (Septhon et al., 2000) y al igual que en las personas sanas, no queda claro cuáles son los factores que determinan esta alteración.

De acuerdo a lo observado, existen diferentes factores que pueden contribuir a la alteración del ritmo diurno del cortisol en los pacientes con cáncer: el número de muestras utilizadas para la definición del ritmo, toma de alimentos, ejercicio y la condición misma de la enfermedad (Stone et al., 2001).

En cuanto al avance de la enfermedad, se han realizado estudios que analizan su posible influencia, pero los datos son contradictorios ya que Touitou et al. (1995) muestran que las pacientes con metástasis perdieron el ritmo bioquímico incluido el del cortisol y Porter et al. (2003) mencionan que el avance de la enfermedad se relaciona con un ritmo aplanado y con una disminución de los niveles de cortisol. Sin embargo, Nakaya et al. (2005) no encontraron asociación entre el estadio de la enfermedad, la sobrevivencia y la secreción de cortisol durante 24h. Asimismo, Weinrib et al. (2010) no encontraron diferencias en el ritmo diurno en cuanto estadio tempranos (I y II) y estadios avanzados (III y IV).

Referente a la metodología utilizada existe una gran variabilidad en cuanto a los participantes (tipo de cáncer, estadio de la enfermedad), obtención de la muestra (ambiente natural o laboratorio, número de muestras, tipo de muestra: sangre, saliva, orina). Por ejemplo, algunos estudios que muestran una alteración del ritmo diurno del cortisol, participan pacientes con cáncer de mama avanzado, miden el cortisol a través de una muestra salival la cual es obtenida por las pacientes en su casa y después enviada al investigador (Giese-Davis et al., 2004; Giese-Davis et al., 2006; Septhon et al., 2000), por otra parte algunos estudios que no encuentran alteración miden el cortisol en sangre y sincronizan las actividades de las pacientes durante el estudio o desde antes del mismo (Haus et al., 2001). Estas condiciones generan confusión para identificar el ritmo diurno del cortisol en los pacientes con cáncer.

Por otra parte, las variables psicológicas que son tomadas para la explicación de la alteración del ritmo diurno del cortisol como el estrés han mostrado correlaciones bajas o nulas con los niveles y el ritmo del cortisol (Carlson et al., 2007; Vedhara et al., 2003; Vedhara et al., 2006). Asimismo los mecanismos por los cuales se desarrolla la fatiga en los pacientes con cáncer aún no ha sido identificado pero las alteraciones en el eje HPA y la modulación del ritmo circadiano se han considerado para su explicación (Holland et al., 2010; Shelley, 2008). Por último, el optimismo y las estrategias de afrontamiento han mostrado beneficios en la salud, amortiguando los efectos del estrés e incrementando el funcionamiento del sistema inmunológico (Segerstrom, Taylor, Kemeny & Fahey, 1998; Antoni & Lutgendorf, 2007; Sjögren, Leanderson & Kristenson, 2006). Sin

embargo, los efectos directos de estas variables sobre la regulación neuroendocrina han sido poco evaluados (Lai et al., 2005; Brydon, Walker, Wawrzyniak, Chart & Steptoe, 2009)

En base a lo anterior se plantea el siguiente problema de investigación:

¿Cuál es la relación entre el ritmo diurno del cortisol y las variables psicológicas (estrés, fatiga, optimismo, estrategias de afrontamiento) en mujeres con cáncer de mama en estadios I y IV, y determinar cuáles son las variables predictoras del mismo?.

1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

A nivel mundial, el cáncer de mama es una amenaza para la salud de la mujer, por lo que se considera una prioridad en salud en los países desarrollados, ya que a nivel mundial el cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres (Knaul et al., 2009; Organización Panamericana de la Salud. OPS, 2014).

En México el cáncer de mama es la cuarta causa de muerte por tumores malignos y la segunda en mujeres mayores de 20 años, en el 2012 tres de cada diez mujeres fueron hospitalizadas por cáncer de mama presentándose la incidencia más alta con 26 casos nuevos por cada 100 mil mujeres de 20 años o más. El rango de edad con incidencia más alta es de 60 a 64 años (67 casos nuevos por cada 100 mil mujeres). En el estado de Nuevo León, el cáncer de mama tiene una incidencia media, sin embargo tiene una alta mortalidad con una

tasa de 18 a 20 por cada 100 mil mujeres (Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI, 2014).

La importancia del estudio de los ritmos circadianos en pacientes con cáncer radica en sus efectos encontrados sobre la tolerancia y eficacia de los tratamientos anticáncer y en su posible influencia en la promoción del crecimiento del tumor (Mormont & Lévi, 2003). Además, el cáncer de mama es un tumor sensible a hormonas por lo que es de interés conocer los efectos de la secreción del cortisol en el pronóstico de las pacientes con cáncer (Spiegel, 2007).

Por otro lado, son conocidos los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides, los cuales producen cambios en diferentes parámetros inmunológicos, provocando una rápida disminución de linfocitos, monocitos y células asesinas naturales en la sangre (Firdaus, Dabhar & Mc Ewen, 2001, Miller, Ritchey & Cohen, 2002, van der Pompe, Antoni & Heijnen, 1997).

Finalmente es importante buscar una metodología que permita detectar de la manera más fiable el ritmo diurno del cortisol en las pacientes con cáncer ya que la necesidad de mediciones repetidas para su detección, hace difícil la aplicación de un protocolo tanto en contextos médicos y en ambientes naturales o ambulatorios. En los primeros debido a que en los hospitales el personal desconoce sobre estas necesidades y en cuanto a la recolección en casa, aunque cada vez existan indicaciones y recomendaciones precisas, esto nunca

llega a igualar el control que puede tenerse en un laboratorio. Además se ha encontrado que variables de sintomatología y socio demográficas tales como trabajar de tiempo completo, tener hijos menores de 18 años y presentar fatiga pueden dificultar la adherencia a los protocolos de investigación. La falta de adherencia lleva a la pérdida de datos, ya sea en algunos de los puntos o en todos ellos, además los tiempos del muestreo pueden ser inexactos lo que puede sesgar los datos del cortisol (Adam & Kumari, 2009; Hall et al., 2011; Kudielka, Gierens, Hellhammer, Wuts & Schlotz, 2012; Mormont et al., 1998).

Por esta razón se propuso un trabajo que superase las desventajas de las metodologías anteriormente utilizadas. Se invitó a las pacientes a la Unidad de Psicología de la Salud del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDICS) UANL, en donde fueron recolectadas las muestras, asegurando de esta manera la adherencia al protocolo y el control de variables que alteran la secreción del cortisol.

1.4. OBJETIVO GENERAL

Evaluar y comparar el ritmo diurno y los niveles del cortisol en mujeres con cáncer de mama de varios estadios y analizar la relación entre los niveles de cortisol y las variables psicológicas (estrés, fatiga, estrategias de afrontamiento y optimismo) y determinar cuáles son las variables que predicen los niveles de cortisol.

1.5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar el ritmo diurno del cortisol en las pacientes con cáncer de mama diferenciando por estadio.
2. Evaluar si existen diferencias en los niveles de cortisol y las variables psicológicas de las mujeres con cáncer de mama de acuerdo a los estadios.
3. Evaluar la relación entre los niveles de cortisol, el estrés percibido, la fatiga, el optimismo y las estrategias de afrontamiento en las mujeres con cáncer de mama y determinar las variable predictoras de los niveles del cortisol en las mujeres con cáncer de mama.

1.6. HIPÓTESIS

1. Las pacientes de estadios avanzados presentarán un ritmo de cortisol alterado (cambios en el pico de secreción de cortisol o mostrar un nivel constante del mismo durante el día).
2. El estrés y las estrategias enfocadas a la emoción como la evitación, ansiedad y desesperanza se relacionaran positivamente con los niveles del cortisol.
3. La fatiga, el optimismo y la estrategia de afrontamiento de espíritu de lucha se relacionará negativamente con los niveles de cortisol.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

2.1. RITMOS BIOLÓGICOS

Según Cardinali, Jordá y Sánchez (1994) el ritmo es una secuencia de eventos que se repite de manera regular a lo largo del tiempo, con el mismo orden y los mismos intervalos, por su parte el ritmo biológico es toda oscilación regular en el tiempo de una variable biológica. Un ritmo cuenta con los siguientes parámetros:

- Período: intervalo de tiempo entre dos acontecimientos idénticos o duración de un ciclo completo.
- Nivel medio (mesor): valor medio de la variable estudiada, calculado a lo largo del período completo.
- Amplitud: diferencia entre el valor medio y el valor máximo de la variable alcanzado durante el período.
- Fase: describe las partes de un ritmo y la relación entre 2 o más ritmos.

Se considera ritmo circadiano si el período de oscilación es aproximadamente 24h y continua en condiciones constantes, como luz constante u oscuridad constante. Si un ritmo no continua bajo condiciones constantes, este puede estar dirigido por estímulos externos llamados zeitgeber más que por un ritmo interno. El tiempo en el que una oscilación circadiana ocurre bajo condiciones constantes se le conoce como período de libre curso. Bajo condiciones normales los ritmos circadianos no tienen un curso libre sino que son sincronizados por el medio

ambiente local. Cuando esto sucede se hace referencia a ellos como ciclos de sincronización (Kuhlman & Mackey, 2007).

Los ritmos circadianos juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeóstasis y la función normal del organismo, por lo que se puede deducir que la alteración de la regulación circadiana puede afectar la función fisiológica y bioquímica normal y esto puede conducir a enfermedades. Los efectos de la perturbación de los ritmos circadianos pueden variar de condiciones menores y fácilmente reversibles a daños graves en el sistema (Sukumaran, Almon, DuBois & Jusko, 2010).

Los ritmos circadianos pueden interactuar con la enfermedad de dos maneras posibles 1) que la anomalías del ritmo circadiano generen la enfermedad y 2) que la enfermedad no esté basada en el ritmo circadiano pero la expresión de éste, ya sea anormal o alterada puede contribuir a alterar otros sistemas generando una predisposición a la misma (Klerman, 2005).

2.2. CORTISOL

La síntesis de los glucocorticoides se da a través de la hormona ACTH (corticotropina) la cual es un estímulo primario cuya liberación es facilitada por hormona liberadora de corticotropina (CRH del inglés) de origen hipotalámico. La secreción de ACTH, al igual que el cortisol está sujeta a un ritmo circadiano, siendo mayores sus niveles plasmáticos hacia las 6 de la madrugada y mínimos en la media noche. Los niveles de cortisol plasmático alcanzan su pico a las 8 ó

9 de la mañana, lo que impide la secreción de CRH. En adultos normales, la glándula suprarrenal secreta 20mg diarios de cortisol. Otra estimación aproximada es que la corteza suprarrenal en el adulto sintetiza 10-12 mg diarios de cortisol por metro cuadrado de superficie corporal. El ACTH inhibe las funciones de linfocitos y monocitos, disminuyendo así, la síntesis de anticuerpos (Pelta & Vivas, 1992).

De acuerdo con Fischbach y Dunning (2009) algunas características de la secreción del cortisol son las siguientes:

Valores normales:

8am: 5-23mg/dL ó 138-635 nmol/L

4pm: 3-16mg/dL ó 83-441 nmol/L

Medianoche: <50% del nivel de las 8am

Implicaciones Clínicas:

1. Los niveles de cortisol son disminuidos en las siguientes condiciones:

- Hiperplasia adrenal
- Enfermedad de Addison
- Hiposecreción de la hipófisis anterior (por destrucción de pituitaria)
- Hipotiroidismo

2. Los niveles de cortisol puede incrementarse en las siguientes condiciones:

- Hipertiroidismo
- Estrés (trauma, cirugía)
- Carcinoma (aumento en la mañana y no hay variación en la tarde del día)
- Síndrome de Cushing (aumento pero no hay variación durante el día)
- Alta producción de ACTH por tumores o células cancerígenas
- Adenoma adrenal
- Obesidad

Factores que interfieren la evaluación del cortisol:

- El embarazo aumenta los valores
- Hay una variación diurna anormal en pacientes en situaciones de estrés
- Algunas drogas y anticonceptivos orales aumentan los valores
- Niveles bajos se pueden encontrar en personas que toman dexametasona, prednisona o prednisolona (esteroides).

Otros factores a considerarse en la secreción del cortisol son la edad y el sexo. Van Cauter, Leproult y Kupfer (1996) encontraron que el nivel basal del cortisol aumenta de un 20 a 50% entre los 20 y los 80 años de edad, en cuanto a diferencias de sexo, las mujeres pre menopáusicas mostraron una media menor que los hombres en el mismo rango de edad. Asimismo, en los perfiles de cortisol de hombres y mujeres jóvenes se obtuvieron diferencias significativas, ya que las mujeres presentan un período inactivo más largo, una menor acrofase matutina y una amplitud pequeña de la variación diurna absoluta que los hombres. En las mujeres, el nivel de la acrofase incrementa de adulto joven a adulto mayor, en los hombres no.

Por otro lado, los resultados de Aardal y Holm (1995) en cuanto diferencias de edad y sexo en las concentraciones de cortisol, indican que las mujeres menores de 40 años mostraban una concentración más alta que las mayores de 40. Asimismo las mujeres que tomaban anticonceptivos presentaban una concentración media más alta durante la mañana en comparación con las que no los tomaban; aunque se muestra un decremento de las concentraciones de cortisol con el aumento de la edad, no se encontraron diferencias significativas.

En cuanto a diferencias del sexo en la respuesta fisiológica y psicológica ante un estrés agudo, Weekes et al. (2006) encontraron que las mujeres tenían menores niveles de cortisol que los hombres al ser sometidos a una prueba de estrés de exámenes académico.

Medición del cortisol en la saliva

La saliva es producto de glándulas salivales encontradas bajo la mucosa oral. La saliva tiene una función de lubricación y reparación de la mucosa oral. Contiene diferentes componentes que permiten explorar la salud general para un diagnóstico temprano de enfermedades como VIH y cáncer. Las pruebas de saliva se usan como herramienta de diagnóstico en el área clínica y de investigación como virología, inmunología, endocrinología, epidemiología y medicina forense (Lawrence, 2002).

Anteriormente, la sangre era el fluido más utilizado, pero mostraba algunos inconvenientes para la investigación en cortisol debido a que estas muestras son un intenso trabajo en el laboratorio, son de mayor precio y el procedimiento puede activar el eje HPA (McEwen, 2007). En cambio, las pruebas con saliva usan técnicas no invasivas de fácil recolección tanto en personas muy jóvenes o muy adultas, el costo de almacenamiento y envío tiende a ser más bajos que los de la sangre y orina (Lawrence, 2002; Tabak, 2001).

La metodología estándar para la medición en saliva es detallar las instrucciones acerca del propósito de la recolección de saliva, la importancia de que la muestra sea tomada en el tiempo exacto, el procedimiento de la toma y almacenamiento de la muestra, indicaciones acerca de comer o lavarse los dientes antes de la muestra, provisión del material necesario para la recolección de saliva (Kudielka, Broderick & Kirschbaum, 2003).

2.3. CÁNCER DE MAMA

Es el cáncer que se forma en los tejidos de la mama, por lo general en los conductos (tubos que llevan leche al pezón) y los lobulillos (glándulas que producen leche) (National Cancer Institute, NCI, 2010).



Imagen tomada del sitio: healthcare.utah.edu

De acuerdo a la Sociedad Americana del Cáncer (2014) el cáncer de mama se puede clasificar en varios tipos en función de la forma en que las células cancerosas se ven al microscopio. Dependiendo de la localización (conductos o lóbulos) y de la apariencia de las células cancerosas, algunos tipos de cáncer son:

Cáncer ductal in situ: Las células no se han propagado a través de las paredes de conductos hacia el tejido que rodea el seno, por lo que se considera cáncer de mama no invasivo.

Cáncer ductal invasivo o infiltrante: comienza en el conducto lácteo de la mama. penetra a través de la pared del conducto y crece en el tejido adiposo del seno, tiene la capacidad de propagarse a otras partes del cuerpo a través del sistema linfático y el torrente sanguíneo.

Cáncer lobulillar invasivo o infiltrante: comienza en las glándulas productoras de leche (lobulillos) y se puede propagar a otras partes del cuerpo.

De los factores de riesgo asociados al cáncer de mama, el más importante es ser mujer, ya que la relación de este cáncer entre mujeres y hombres es aproximadamente de 100 a 1; también señalan que la incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad. Existe evidencia que indica que la exposición a estrógenos es un factor crítico para el cáncer de mama; sobre esto se resalta que una menstruación temprana y una menopausia tardía se asocian a largos períodos de exposición a estrógenos, además la nuliparidad y los embarazos en edad avanzada también aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama junto con el uso de hormonas y anticonceptivos, el efecto de estos como factores de riesgo va a depender del tiempo de uso, de la edad en que se inició la ingesta y la dosis y tipo de hormonas empleadas (Brandan & Villaseñor 2006).

La estadificación del cáncer de mama se realiza de acuerdo a la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), la cual se basa en las características clínicas y patológicas del sistema TNM: T se refiere al tumor y recibe una numeración de 0 a 4 la cual indica el tamaño del tumor y su

diseminación a la piel o pared torácica, N se refiere a los ganglios linfáticos y recibe una numeración de 0 a 3 que indica el grado y cantidad de diseminación a los nódulos linfáticos y M indica metástasis y se califica de 0 a 1 indicado la presencia de diseminación a partes distantes del cuerpo (García & Martín, 2007; Hartmann & Loprinzi, 2005).

Tabla 1. Clasificación de los estadios de cáncer

Estadio Anatómico	Grupos pronósticos		
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1*	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1*	N1mi	M0
Estadio IIA	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Algún T	N3	M0
Estadio IV	Algún T	Algún N	M1

Nota. T (tumor), N (ganglios linfáticos) y M (metástasis) is: In Situ, * T1 incluye T1mi (Tumor≤1mm), ** T0 y los tumores T1 con solo micrometástasis nodal, se excluyen del estadio IIA y se clasifican Estadio IB. De: American Joint Committee on Cancer (2009), Staging Posters.

La estrategia terapéutica contra el cáncer es el control regional de la enfermedad, dando primeramente tratamiento sobre la mama y sus cadenas ganglionares regionales, además de tratar la enfermedad a distancia, es decir, las micrometástasis en los estadios iniciales o avanzados. De acuerdo a lo anterior, los tratamientos se dividen en dos tipos: 1) tratamientos locales como la cirugía y la radioterapia, que actúan solo en la zona anatómica del tumor que incluye la mama y sus cadenas linfoganglionares regionales; 2) tratamientos sistémicos como la quimioterapia, la hormonoterapia y tratamientos biológicos, estos actúan sobre todo el organismo para erradicar la enfermedad metastásica o micrometastásica (García & Martín, 2007). Existen varias opciones de tratamiento para el cáncer de mama (Hartmann & Loprinzi, 2005):

Cirugía

Es la primera forma de tratamiento del cáncer de mama, con el objetivo de extirpar el tumor. Además, proporciona información acerca del tipo y la extensión del cáncer. Existen dos opciones de cirugía: La nudolectomía, también llamada cirugía conservadora de la mama, en la cual solo se extrae la parte de la mama en la que se encuentra el tumor, y a la cual sigue generalmente otro tratamiento como la radioterapia para tratar de eliminar cualquier célula cancerosa que no haya sido extraída en la cirugía.

La mastectomía es un término utilizado para indicar la extirpación del seno. Esta se realiza cuando la nudolectomía no es posible o cuando la mujer lo decide. Se pueden realizar varios tipos de mastectomía:

1. Mastectomía radical: requiere la extirpación de la mayor parte del tejido como el seno, músculos de la pared torácica, nódulos linfáticos axilares y grasa y piel adicional.
2. Mastectomía radical modificada: es la más común para tratar el cáncer invasivo, incluye la extirpación de la mama completa, piel, areola y pezón y algunos nódulos linfáticos axilares.
3. Mastectomía simple: comprende la extirpación del tejido mamario, piel areola y pezón pero no los nódulos linfáticos.

Radioterapia

En este tratamiento se utiliza rayos X de alta energía para matar a las células cancerosas o para impedir la capacidad de crecer y dividirse. La radioterapia puede ser aplicada en varias formas llamadas externa e interna. La primera la radiación proviene de una fuente externa y es dirigida a todo el seno y áreas circundantes que contienen nódulos linfáticos. La segunda (radioterapia interna o braquiterapia), se colocan partes de material radioactivo en sondas que se colocan directamente en el tejido mamario y se mantienen ahí por un tiempo.

Quimioterapia

En este tipo de tratamiento se utilizan medicamentos que son tóxicos para las células cancerosas. Se da por un período largo de 3 a 6 meses en ciclos de una a cuatro semanas. Los medicamentos se administran comúnmente por vía intravenosa, pero también pueden ser tomados oralmente. En ocasiones se dan

3 medicamentos quimioterapéuticos diferentes para atacar a los tumores de diferentes formas. Algunos fármacos y combinaciones incluyen los siguientes: Ciclofosfamida, Doxorubicina, 5- fluorouracilo, Metrotrexato y Taxanos.

Terapia Hormonal

Es una de las más importantes cuando el tumor es positivo para receptores estrógenos, progesterona o ambos. Su objetivo es bloquear los efectos de la hormona femenina la cual es sabido que estimula la mayoría de los cánceres de mama. Este tipo de tratamiento maneja tres abordajes diferentes:

1. Uso de medicamentos antiestrógenos como el tamoxifeno.
2. En las mujeres premenopáusicas se realiza el procedimiento de extirpar los ovarios.
3. En las mujeres posmenopáusicas se usan inhibidores de la aromatasa.

Los avances en neurociencias han permitido conocer los cambios que se producen en el sistema endocrino y en el sistema inmunitario en relación a las respuestas emocionales y como estos sistemas pueden modificar los estados emocionales. Esto ha abierto un área de conocimiento que intenta clarificar la interacción entre estas vías que regulan las respuestas homeostáticas del organismo, esta área es llamada psiconeuroinmunoendocrinología (Cabranes, 2004).

2.4. PSICONEUROENDOCRINOLOGIA

Los principios básicos de la Psiconeuroendocrinología se pueden extraer de los esfuerzos de caracterizar la compleja interacción entre el sistema nervioso central, las hormonas y el comportamiento. Los principios que se derivan de los estudios tradicionales de la Psiconeuroendocrinología son: 1) la disrupción hormonal puede tener efectos el comportamiento, 2) la administración exógena de hormonas puede tener efectos psicoafectivos y 3) la disfunción endocrina y los síntomas psiquiátricos pueden coexistir en las endocrinopatías primarias y los desórdenes psiquiátricos primarios.

El segundo conjunto de principios incorpora una visión más reciente, matizada por la fisiología como base general de la regulación del comportamiento: 4) la alteración de la función neuroendocrina genera anomalías en el comportamiento en un solo conjunto de individuos, 5) las anomalías de comportamiento pueden ser etiológicamente ligadas con el funcionamiento endocrino normal y 6) el contexto ambiental puede modular esta relación entre la función endocrina y el comportamiento. Las observaciones que dan lugar a estos últimos principios sugieren que a pesar de la clara importancia de la función endocrina a una variedad de experiencias afectivas y de comportamiento, el papel etiológico de las hormonas en estas experiencias es altamente dependiente del contexto (Rubinow, Crowder, Schmidt & Rubinow, 2012).

2.5. ESTRÉS

El estrés tiene diferentes definiciones y énfasis, sin embargo, se pueden encontrar aspectos comunes entre los enfoques y se pueden integrar en modelos que expliquen el rol del estrés en la enfermedad. Existe un consenso en cuanto al proceso del estrés, el cual se define como: demandas del medio ambiente que exceden la capacidad adaptativa del organismo, resultando en cambios biológicos y psicológicos que ponen en riesgo la salud de las personas (Cohen, Kessler & Underwood, 1998).

El estrés se ha estudiado desde diferentes enfoques, a continuación se presentan dos de los que se manejan en este estudio:

2.5.1. Enfoque Biológico del Estrés

Dentro de esta perspectiva, W.C. Cannon es el primero en usar el término estrés de manera sistemática, como una respuesta fisiológica regulatoria del organismo ante las amenazas. Siguiendo esta línea, Hans Selye aplicó diferentes tipos de estresores a animales encontrando, ante diversos desafíos, el mismo patrón de respuesta, al que llamo Síndrome General de Adaptación, en cual identifica tres estadios. El primero es la reacción de alarma, en el que el estresor es registrado en el sistema y el organismo da una respuesta. El segundo es el estadio de resistencia, donde el organismo produce los cambios metabólicos necesarios para mantener la vida y compensar una reacción a largo plazo. El estadio final es el de agotamiento en el que la capacidad para resistir se reduce y produce un agotamiento (Lovallo, 2005).

Estrés Agudo y Estrés Crónico

Una condición o situación estresante puede generar dos tipos de respuestas o activación biológica, por lo que de esto se derivan los dos tipos de estrés que a continuación se explican: el estrés agudo es provocado por una experiencia de amenaza que genera la respuesta conocida como de "lucha-huida". En esta respuesta están involucrados el sistema nervioso simpático y el sistema endocrino. El sistema nervioso simpático estimula la médula adrenal para la secreción de catecolaminas en las que se incluyen la adrenalina y noradrenalina.

Por otro lado, el estrés prolongado o crónico manifiesta un tipo de respuesta diferente: el hipotálamo produce la CRH, que a su vez estimula la pituitaria para producir adrenocorticotropina, la cual estimula la corteza adrenal que secreta las hormonas relacionadas con el estrés llamadas corticoesteroides, dentro de los cuales el más importante es el cortisol. Si este tipo de estrés se prolonga generando altos niveles de estas hormonas, puede deteriorar los sistemas del cuerpo, dentro ellos el sistema inmunológico incrementando la susceptibilidad a enfermedades y afectando el sistema de autorregulación previamente mencionado (Young & Welsh, 2005).

De esta manera, la exposición continua a situaciones estresantes eleva los niveles de cortisol, lo que indica la activación de la corteza suprarrenal, por lo que la activación del eje HPA es producida por las dos condiciones de estrés: estrés agudo y estrés crónico. Al estrés agudo corresponde a la activación del

HPA y al estrés crónico corresponde la desregulación o alteración del HPA. (Garland et al., 2004 Kirschbaum et al., 1995).

A continuación se presentan algunos estudios que evidencian la experiencia de estrés agudo en población general y en mujeres con cáncer de mama.

Fan et al. (2009) muestran la dinámica del cortisol antes y después de una prueba de estrés agudo, en la cual observaron un incremento del cortisol de la línea basal a la medida posterior a la prueba. Asimismo, Schoofs, Hartmann y Wolf (2008) evaluaron la respuesta del HPA a través del cortisol en estudiantes exponiéndolos a exámenes orales, registrando la concentración de cortisol días antes y durante el día la prueba, los resultados mostraron una media alta de cortisol en el día de la prueba en comparación con los días control.

Estudios en mujeres con cáncer de mama muestran la misma activación del HPA ante pruebas de estrés, como el estudio realizado por Van Der Pompe, Antoni y Heijnen (1996) en el que se expuso a mujeres con cáncer de mama de reciente diagnóstico, cáncer de mama metastásico y mujeres sanas a una prueba de comportamiento. Los resultados indican diferencias en las medidas de línea basal de cortisol en los 3 grupos. Se observó que las mujeres con cáncer de mama metastásico obtuvieron una línea base de cortisol más alta que las de primeros estadios. Además, los 2 grupos con cáncer obtuvieron un nivel más alto de cortisol que las mujeres sanas. En cuanto a la evaluación posterior a la prueba, el grupo de cáncer de mama metastásico mostró una rápida disminución

de cortisol a diferencia del grupo de cáncer de mama con diagnóstico reciente y de mujeres sanas.

Asimismo, mujeres con riesgo familiar de cáncer de mama mostraron un incremento en los niveles de cortisol después de una prueba breve de estrés en el laboratorio, mientras que las mujeres con riesgo normal mostraron una declinación del cortisol (Gold, Zakowski, Valdimarsdottir & Bovbjerg, 2003).

Homeóstasis y Allostasis (estrés como proceso homeostático)

Homeóstasis se refiere a la habilidad del organismo para mantener el ambiente interno en los límites permitidos para la supervivencia. También se refiere a un proceso de autorregulación y a un mecanismo de defensa del organismo.

La adaptación a los eventos estresantes y a los cambios ambientales es un proceso activo que involucra la salida de mediadores como neurotransmisores y moduladores, así como hormonas y citocinas del sistema inmune. La meta de la adaptación es mantener la homeóstasis y promover la supervivencia del organismo. Sin embargo, el proceso de adaptación también produce un inevitable desgaste en el cuerpo y el cerebro y, este desgaste se incrementa o se exagera, si hay muchos eventos estresantes y mediadores que normalmente promueven la desregulación, es decir, altera las reacciones adecuadas del organismo para desactivarse cuando debe activarse o viceversa. Por esta razón, el término de *allostasis* y *allostasis load* surgen de la necesidad de reevaluar el proceso de restablecimiento de la homeóstasis como respuesta a un desafío y

que bajo algunas circunstancias se puede exacerbar en enfermedad (McEwen, 2010).

La allostasis distingue entre el sistema que es esencial para la vida (homeóstasis) y como se mantiene ese sistema en balance (allostasis). En contraste con el sistema homeostático que se mantiene en un rango limitado, el sistema allostático (adaptación) tiene un amplio límite de operación. Este sistema permite a un organismo responder a su estado físico (despierto, dormido, parado, sentado, etc.) y enfrentar el ruido, temperaturas extremas, estrés psicológico.

Allostasis load y allostasis overload. Es el resultado acumulativo del estado allostático (Ejemplo: La acumulación de grasa prepara al oso para el invierno, el pájaro se prepara para la migración) eso es allostasis load o carga alostatica. Esta es considerada como el resultado de las rutinas diarias o estacionales para obtener comida y sobrevivir, la obtención de la energía extra para emigrar, etc. Sin embargo, si se superpone una carga adicional o un evento impredecible, enfermedad o disturbio, la carga alostatica se incrementa dramáticamente. Lo que trae dos diferentes resultados:

1. Cuando las demandas de energía exceden el ingreso y pueden movilizar el almacenamiento, es cuando ocurre la sobrecarga tipo 1 (allostasis overload). Las características de la sobrecarga allostática tipo 1 resultan en un agudo aumento en los glucocorticoides (y otros mediadores de la allostasis) que desencadenan respuestas fisiológicas y comportamentales

que dirigen las rutinas diarias y cíclicas: esto reduce la carga alostatica a un nivel en que hay recursos disponibles para la alimentación.

2. Si las demandas de energía no son excedidas y el organismo continua tomando o almacenando más energía de la que necesita, esto puede resultar en estrés relacionado con el consumo de alimentos o la elección de una dieta rica en grasas que trae como resultado un desbalance metabólico a favor del almacenamiento de grasa que es cuando ocurre la allostasis overload tipo 2 o sobrecarga alostatica. Esta acumulación trae cambios acumulativos en otros sistemas. La sobrecarga alostatica puede ser aliviada por cambios en el ambiente como aprender a evitar la carga alostatica a través de cambios en el estilo de vida (McEwen, 2007).

2.5.2. Enfoque Psicológico

Lazarus y Folkman (1984) definen el estrés psicológico como una relación entre la persona y el medio ambiente, el cual es evaluado por la persona como agotador y excedente de sus recursos y amenazante para su bienestar.

Esta relación es mediada por 2 procesos: el de evaluación y el afrontamiento. El proceso de evaluación determina en qué medida una transacción particular o serie de transacciones entre la persona y el medio ambiente son estresantes. El afrontamiento es el proceso mediante el cual el individuo maneja las demandas de la relación persona-ambiente que son evaluadas como estresantes (Lazarus & Folkman, 1984).

El proceso de evaluación se da a través de acciones cognoscitivas que realiza el sujeto, siendo o no consiente de ello. Existen dos tipos de evaluación (primaria y secundaria) las cuales actúan de manera interdependiente.

La evaluación primaria, se centra en la situación y es generada en un encuentro o transacción de alguna demanda externa o interna; en esta se incluyen cuatro modalidades de evaluación: 1) Amenaza: anticipación de un posible daño; 2) Daño/ pérdida: resultados de la amenaza; 3) Desafío: valoración de resultados inciertos y 4) Beneficio: valoración positiva que no induce al estrés. Esta evaluación considera si la situación es relevante para los propios valores, para los compromisos relacionados a los objetivos, para las creencias sobre el yo, el mundo y los recursos personales.

En la evaluación secundaria se da un proceso cognoscitivo-evaluador que se centra en lo que la persona puede hacer sobre la relación estresante (persona-ambiente), en esta evaluación considera la eficacia que tendrán las medidas que se adopten para enfrentar la situación; se incluyen los recursos de afrontamiento que pueden ser físicos, psicológicos, ambientales y sociales.

Por último, se hace una reevaluación que permite hacer acciones correctivas, asimilando la nueva información y los cambios de situación que llevan a cambios de conducta (Lazarus, 2000).

2.6. FATIGA

El diagnóstico de cáncer sigue siendo un reto de salud debido las consecuencias medicas y psicológicas que los pacientes enfrentan aun después del tratamiento. Entre las consecuencias psicológicas se encuentra la depresión, la fatiga, los trastornos del sueño y la disfunción cognoscitiva, siendo estas las secuelas más comunes en las pacientes con cáncer de mama (Bower, 2008; Miller, Ancoli-Israel, Bower, Capuron & Irwin, 2008).

De esta manera, es conocido que el cáncer y su tratamiento se caracterizan por diferentes síntomas como el dolor, disminución del apetito, úlceras en la boca, náuseas y vómito. Sin embargo, entre todos estos síntomas, la fatiga es el más comúnmente experimentado y es considerado uno de los principales problemas que afectan la calidad de vida de los pacientes con cáncer (Font, Rodríguez & Buscemi, 2004; Smets, Garssen, Schuster-Uitterhoeve & Haes, 1993).

La fatiga es un síntoma poco definido debido a que involucra componentes físicos, mentales y motivacionales, lo que lo hace una experiencia multidimensional que involucra sentimientos subjetivos de cansancio, debilidad o poca energía (Bower et al., 2000).

De acuerdo con Patarca- Montero (2004) la fatiga relacionada con el cáncer se caracteriza por una experiencia crónica y anormal de cansancio en todo el cuerpo, la cual disminuye la capacidad física y mental por el persistente agotamiento, que es desproporcionado, sin relación con el esfuerzo y no se alivia con el reposo.

Los mecanismos por los cuales se desarrolla la fatiga en los pacientes con cáncer aún no han sido identificados. Sin embargo, la investigación dentro esta línea se ha centrado en conocer la contribución de factores como: indicadores tumorales, efectos del tratamiento, así como condiciones físicas y psicosociales como la anemia, el dolor, depresión, ansiedad, alteraciones en el dormir. Así como cambios en la función neuromuscular, en la síntesis del trifosfato de adenosina, en la regulación de la serotonina, alteraciones en el eje HPA, modulación del ritmo circadiano, todos estos se han relacionado con el desarrollo de la fatiga (Holland et al., 2010; Shelley, 2008).

Así como la definición de fatiga es difícil, su evaluación y cuantificación también es complicada, esto se observa en que diferentes escalas miden diferentes aspectos de la fatiga. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en sus guías prácticas de cáncer relacionado con fatiga, recomienda usar escalas de autoreporte numéricas o verbales para evaluar la gravedad de la fatiga, la fatiga es un síntoma que como el dolor, es más preciso cuando se describe por autoinforme (Holland et al., 2010).

Por otro lado, respecto al curso de la fatiga durante las diferentes fases y tipo de tratamiento, así como etapas de la enfermedad, Stone, Richards, A'Hern y Hardy (2000) encontraron una mayor prevalencia de fatiga en pacientes con cáncer avanzado. En pacientes con cáncer de mama, Tchen (2003) encontró que las pacientes que recibían quimioterapia presentaban más fatiga que el grupo control sano, asimismo Donovan et al. (2004) evaluaron la fatiga en pacientes que recibían quimioterapia, radioterapia o ambas. Los resultados indican un

incremento significativo de la fatiga del inicio a la mitad de los ciclos de la quimioterapia y una disminución al finalizar. Este mismo patrón se observó en las pacientes que recibieron radioterapia con o sin quimioterapia como pretratamiento. Esto es similar a lo reportado por Byar, Berger, Bakken y Cetak (2006) quienes observaron que las pacientes presentan una fatiga de moderada a intensa, la cual se mantiene relativamente estable durante el tratamiento y se reduce al finalizar el mismo.

2.7. OPTIMISMO

El optimismo disposicional se define como una creencia o expectativa estable, generalizada, de que en la vida ocurrirán cosas positivas. Se habla de optimismo y pesimismo disposicional debido a que son expectativas estables y generalizadas acerca de las cosas que suceden en la vida. Esta teoría se basa en el modelo de autorregulación de la conducta, en el que se plantea que al surgir dificultades, las expectativas favorables aumentan los esfuerzos de las personas para alcanzar los objetivos; a diferencia de las expectativas desfavorables que reducen tales esfuerzos (Scheier & Carver, 1985).

Las expectativas se refieren a los resultados que la gente es capaz de anticiparse y se relacionan con factores cognoscitivos de la personalidad (Otero, Luengo, Romero, Gómez & Castro, 1998). El optimismo es importante en la determinación y persistencia de las personas en dirigir sus metas, para el desarrollo de tareas y las experiencias emocionales (Scheier & Carver, 1987 como se citó en Vera-Villaruel & Guerrero, 2003).

La expectativa es esencial para la teoría del optimismo ya que la definición del optimismo y pesimismo está en términos de las expectativas, las cuales a su vez se relacionan con la teoría de la motivación. Los modelos de valor- expectativa asumen que el comportamiento ocurre con el propósito de obtener las metas que se desean. El esfuerzo que muestra por obtener o alcanzar una meta revela la importancia de esta, es decir, el esfuerzo que se ponga será proporcional al valor que se le dio al objetivo o meta o que se tenga. En cuanto a la expectativa, esta depende de la confianza o duda que se tiene de que la meta será alcanzada. Si la persona pierde la confianza, la acción o el esfuerzo es detenido (Scheier & Carver, 2000).

Las personas optimistas tienen una perspectiva favorable y esperan que las cosas salgan a su manera. En general, estas personas esperan que le ocurran más cosas buenas que malas. En oposición, los pesimistas que no cuentan con que las cosas salgan a su manera y anticipan que evolucionen mal. Estas características son estables en el tiempo y en el contexto, ya que los optimistas tienen expectativas positivas independientemente de la situación o conducta, igualmente los pesimistas le dan una apariencia sombría al mundo (Scheier & Carver, 1985).

2.7.1. Optimismo, estrés y estrategias de afrontamiento.

La conexión entre optimismo y estrés se encuentra en que la construcción de metas provee una ventana a la experiencia al estrés y al afrontamiento, el estrés ocurre cuando la persona experimenta dificultad para dirigirse hacia sus deseos

o para mantenerse alejado de los estados indeseables. De esta manera el estrés se produce cuando se presentan impedimentos para alcanzar la meta y el afrontamiento actúa como esfuerzos que crean las condiciones que le permite a las personas continuar en movimiento en dirección, ya sea para alcanzar el estado deseado o alejarse del estado indeseable (Scheier & Carver, 2000).

En cuanto al uso de estrategias de afrontamiento los optimistas tienden a usar aquellas que son enfocadas al problema. Cuando estas estrategias no son factibles, utilizan estrategias basadas en el humor, la aceptación y la reformulación positiva. Los pesimistas tienden a usar la negación y la desconexión o el abandono mental y físico de sus metas con las que el estrés interviene (Rasmussen, Wrosch, Scheier & Carver, 2006).

2.8. ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO

De acuerdo con Lazarus y Folkman (1984) afrontamiento es un esfuerzo constante, cognoscitivo y conductual, para manejar demandas específicas, internas o externas, que son evaluadas como excedentes de los recursos personales.

El proceso de afrontamiento es iniciado como respuesta del individuo a la evaluación de que sus metas son amenazadas o pueden perderse. Esta evaluación se caracteriza por emociones negativas que suelen ser intensas. La respuesta inicial de afrontamiento se da en un ambiente emocional donde la tarea es regular o disminuir las emociones negativas que causan las situaciones

estresantes y que pueden interferir con las estrategias instrumentales (Folkman & Moskowitz, 2004).

Existen 2 formas de afrontamiento que a su vez se desglosan en diferentes estrategias: la basada en la emoción y la enfocada al problema.

La forma de afrontamiento *basada en la emoción* incluye un grupo de procesos cognoscitivos dirigidos a disminuir el estrés emocional e incluye estrategias como evitación, minimización, distanciamiento, atención selectiva, comparaciones positivas y darle un valor positivo a los eventos negativos.

La forma de afrontamiento *enfocada al problema* se dirige a definir el problema, ver alternativas su solución, evaluar cuál es la mejor de acuerdo a costos y beneficios, elegir una de ella y actuar en consecuencia, aunque incluye una amplia gama de estrategias orientadas al problema, resolver el problema implica un objetivo, un proceso analítico del ambiente (Lazarus & Folkman, 1984).

El afrontamiento es una de las variables que se propone para entender mejor la adaptación y las diferencias de bienestar observadas entre pacientes en las mismas condiciones médicas, ya que permiten comprender como se enfrentan a reorganizar su vida diaria en los diferentes ámbitos como el social, laboral, interpersonal, familiar y sexual (Font & Cardoso, 2009; Urquidi, Montiel & Gálvez, 1999).

CAPÍTULO 3

MÉTODO

3.1. PARTICIPANTES

La selección de las participantes se observa en la Figura 1. Los criterios de inclusión fueron: mujeres diagnosticadas con cáncer de mama programadas para la quimioterapia y que firmaran el consentimiento de participación, se excluyeron a pacientes con cáncer bilateral, cáncer previo y en tratamiento hormonal. Los criterios de eliminación fueron muestras incompletas o cantidad insuficiente de saliva, cuestionario incompleto.

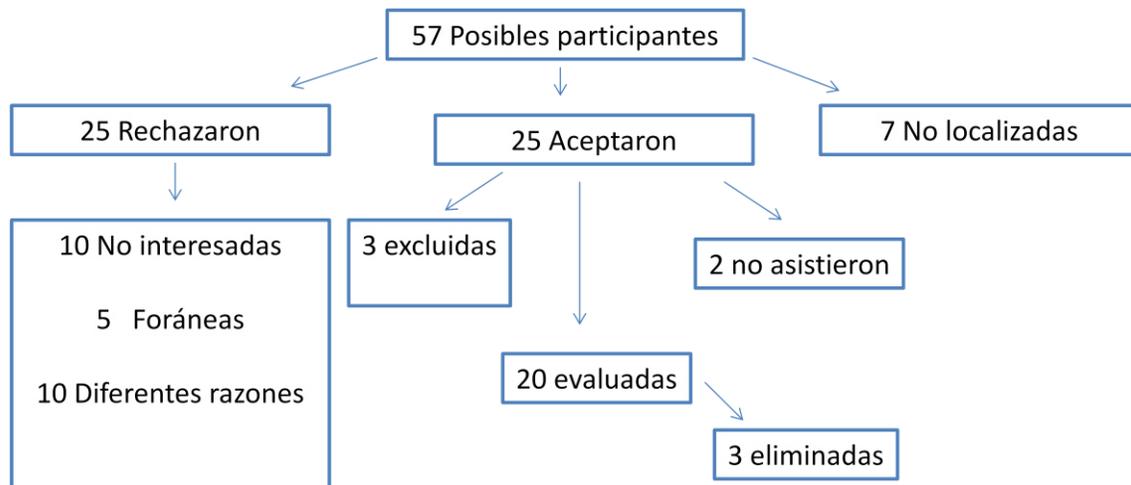


Figura 1. Selección de participantes.

Los datos de 17 mujeres con cáncer de mama con edad media de 50.65 años (DE= 8.3) fueron analizados. 11 de ellas eran casadas, 3 solteras, 2 vivían en unión libre y una viuda. Solo 4 de ellas trabajaban al momento del estudio.

En cuanto al tipo de cáncer, 9 de ellas presentaban ductal invasor, 2 ductal infiltrante, 1 ductal in situ, 1 lobulillar infiltrante, 4 no especificado. 14 tenían cirugía y 3 no. Referente al estadio de la enfermedad 6 de ellas se encontraban en el estadio I, 6 en el estadio II, 4 en estadio III, y 1 dato no disponible.

3.2. INSTRUMENTOS

3.2.1. Medición de Cortisol Salival

Método Oral Swab (Salimetrics ®) es un método comercial y se lleva a cabo al colocar y mantener por 2 minutos un algodón bajo la lengua y posteriormente depositarlo en un tubo de almacenamiento. Este método es adecuado y fácil de usar para la recolección de cortisol, además cuenta con la ventaja de filtrar la mucosidad y otra materia de la muestra lo que facilita mejores resultados de inmunoensayo. El rango del volumen que se puede recolectar es 200µL a 2ML, la cantidad mínima requerida que se necesita para un ensayo repetido de cortisol es de 75 µL, sin embargo se recomienda recolectar 300µL más por posible pérdida de líquidos y repeticiones (Salimetrics, 2011; Salimetrics, 2012).

La determinación del cortisol se llevó a cabo de manera comercial en los laboratorios de Salimetrics en State College, P.A. EEUU. Brevemente, se uso un inmuno- ensayo enzimático competitivo, donde el cortisol de las pruebas compete con el cortisol conjugado con el peróxido presente en la placa de ensayo.

Las muestras fueron enviadas al laboratorio comercial siguiendo tiempos, procedimientos y especificaciones del laboratorio de Salimetrics. Los resultados fueron enviados por el laboratorio con las cifras correspondientes a cada ensayo . El procesamiento de la muestra se especifica en el punto 3.3.3.

3.2.2. Escalas de Evaluación Psicológica (Anexo 1*)

Estrés Percibido

La Escala de Estrés Percibido (Perceived Stress Scale, PSS) fue elaborada por Cohen, Kamarak y Mermelstein (1983) para evaluar el grado en que las situaciones de la vida son valoradas como estresantes, obteniendo un alfa de Cronbach de .75. En este estudio se utilizó la adaptación cultural realizada en México por González y Landero (2007), la cual cuenta con 14 ítems y un coeficiente de alfa de Cronbach de 0.83, además de confirmar la estructura factorial de la escala original, utilizando un análisis factorial confirmatorio. La puntuación va de nunca -0- a muy a menudo -4-. Invirtiéndose la puntuación en los ítems: 4, 5, 6, 7, 9, 10 y 13. La mayor puntuación corresponde a mayor estrés percibido. El alfa de Cronbach obtenido en esta muestra fue de 0.86 (Para obtención de alfa de Cronbach ver punto 3.3.3).

Fatiga

Se utilizó el Multidimensional Fatigue Inventory, (MFI) diseñado por Smets, Garssen, Bonke y Haes (1995) para medir fatiga.

*Solo se anexan los instrumentos con permiso de los autores.

Cuenta con 20 ítems que se agrupan en 5 dimensiones (fatiga general, fatiga física, fatiga mental, reducción de motivación, reducción de actividad). Estas subescalas contienen 2 elementos indicativos para la fatiga y 2 contra indicativos, en los que una puntuación alta representa alto grado de fatiga o bajo grado de fatiga respectivamente. Ha reportado un alfa de Cronbach de 0.79 a 0.93 y en esta muestra 0.84.

Optimismo

La escala LOT-R Life Orientation Test de Scheier, Carver y Bridges (1994) consta de 10 ítems en escala Lickert de 5 puntos. Seis de los ítems miden el optimismo disposicional y los otros 4 sirven para hacer menos evidente el contenido del test; esta escala cuenta con una fiabilidad adecuada ($\alpha = .79$). Se utilizó la versión española de Otero, Luengo, Romero, Gómez y Castro (1998) del LOT-R. De los 6 ítems de optimismo disposicional, 3 están redactados en sentido positivo (optimismo) y 3 en sentido negativo (pesimismo). Las puntuaciones de los ítems redactados en sentido negativo se invierten y se obtiene una puntuación total orientada hacia el polo de optimismo, cuyo recorrido es de 6 a 30. En ésta muestra el alfa de Cronbach fue de 0.64.

Estrategias de Afrontamiento

Se utilizó la Escala de Ajuste al Cáncer elaborada por Watson et al. (1988) para medir las estrategias de afrontamiento en los pacientes con cáncer. Cuenta con 40 ítems que se dividen en 5 subescalas: Esperanza- desesperanza, ansiedad-

preocupación, espíritu de lucha, evitación cognitiva y fatalismo. Cuenta con un coeficiente de alfa de Cronbach de 0.84 y en ésta muestra de 0.64.

Algunos estudios indican relación entre la calidad de sueño y la depresión con los niveles de cortisol (Ahrens et al., 2008; Backhaus, Junghanns & Hohagen, 2004; Burke, Fernald, Gertler & Adler, 2005; Ho, Fong, Chan & Chan, 2013). Por lo que se agregaron escalas de evaluación de éstas variables para controlar sus efectos.

Calidad de Sueño

Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh, el cual fue elaborado por Buysse, Reynolds, Monk, Berman y Kuper (1989), validado en español por Macías y Royuela (1996). Proporciona una puntuación global de la calidad de sueño y puntuaciones parciales en siete componentes distintos: calidad subjetiva del sueño, latencia, duración, eficiencia habitual, alteraciones, uso de medicación hipnótica y disfunción diurna. Cuenta con un coeficiente de alfa de Cronbach de 0.67 y 0.81, en ésta muestra fue de 0.72.

Depresión

Inventario de Depresión de Beck, (BDI) traducido y adaptado por Sanz, Navarro y Vázquez (2003). Los ítems del BDI-II cubren todos los criterios diagnósticos sintomáticos del DSM-IV para el trastorno depresivo mayor y el distímico. Los niveles de severidad de depresión corresponden a la sumatoria de los 21 ítem: depresión mínima (0-13); depresión leve (14-19), depresión moderada (20-28), depresión grave (≥ 29) puntos. Cuenta con un coeficiente de alfa de Cronbach

de 0.89 y en ésta muestra fue de 0.92.

3.3. PROCEDIMIENTO

Las pacientes fueron contactadas a través de la Clínica de Mama del Hospital Metropolitano "Bernardo Sepúlveda" y referidas por un Oncólogo; las que eran diagnosticadas con cáncer se les tomaban sus datos y posteriormente se les llamaba para invitarlas al estudio; las que aceptaban la invitación firmaban un consentimiento informado (Anexo 2).

3.3.1. Diseño utilizado:

No experimental, Correlacional, Comparativo con una muestra no probabilística.

3.3.2. Recolección de Datos:

Las pacientes pasaban dos días consecutivos en la Unidad de Psicología de la Salud del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDICS) de la UANL. Durante estos días se les tomaron 6 muestras de saliva, en los siguientes horarios:

1. Al despertar (7:00-9:00am)
2. 30 minutos después de despertar
3. 60 minutos después de despertar
4. 12 horas
5. 16:00 horas
6. Antes de dormir (21:30- 12:00pm).

Cada muestra fue etiquetada y congelada (-20°C) hasta que fueron enviadas para su análisis al Laboratorio de Salimetrics.

Los datos psicológicos fueron recolectados durante los dos días para evitar la fatiga a las participantes. Las pacientes contaban con un programa de actividades que iniciaba a la hora que despertaran y finalizaba con su hora de dormir (respetando sus horarios habituales para detectar el ritmo del cortisol de manera natural) (Anexo 3). Durante su estancia se les proporcionaban alimentación y al finalizar su participación se les daba apoyo económico para transporte.

Por otra parte durante su estancia y para la correcta toma de muestra, se les dieron indicaciones y se supervisó que evitaran:

- Lavarse los dientes antes de la recolección o usar chicles
- Usar estimulantes de saliva como: chicles, jugo de limón, azúcar, bebidas
- Consumir alimentos una hora antes de la recolección
- Consumir alcohol 12 horas antes de la recolección
- Consumir comida alta en ácidos o en azúcar 20 minutos antes de la recolección (Salimetrics, 2011).

3.3.3. Análisis de Datos:

Los niveles de cortisol fueron determinados por un inmunoensayo enzimático realizado por Salimetrics, Inc. (Véase punto 3.2.1). Los datos fueron reportados en microgramos por decilitro ($\mu\text{g/dL}$). La sensibilidad del ensayo esta en un

rango de de 0 a 0.007 $\mu\text{g/dL}$. Los rangos de los coeficientes de variación del Intra-ensayo son de 4 a 7% y del inter-ensayo de 3 a 11% (Salimetrics, 2013).

Se realizó la captura de datos obtenidos de los cuestionarios en el programa y de las muestras de cortisol en el programa SPSS. Como primer paso del análisis se llevó a cabo la revisión de los datos, así como la recodificación de ítems negativos de las escalas. Se analizó la consistencia interna de los instrumentos de evaluación psicológica con el coeficiente alfa de Cronbach y se obtuvieron los datos descriptivos y de normalidad.

Para analizar el ritmo diurno del cortisol se realizó una representación gráfica del patrón para cada participante (Anexo 4), por grupo y representaciones gráficas del ritmo diurno del cortisol por estadios. Para validar los cambios en el tiempo de la secreción del cortisol se realizó la prueba de Friedman. Se obtuvieron 2 índices de "Área bajo la Curva": el Área bajo la curva con respecto a la base (AUCg, del inglés Area Under Curve, ground) y el área bajo la curva con respecto al incremento (AUCi, del inglés, Area Under Curve, increase) la primera nos indica la concentración total del cortisol y la segunda el incremento del mismo y su sensibilidad a los cambios en el tiempo (Pruessner, Kirschbaum, Meinlschmid & Hellhammer, 2003). La media de la AUCg y AUCi fue utilizada para los siguientes análisis.

Para la comparación por estadio de los niveles de cortisol (AUC) y las variables psicológicas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Para el análisis de correlación

se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Por último, se llevó a cabo el análisis de regresión múltiple con el método pasos sucesivos para evaluar las variables que explican la variable dependiente (AUCg y AUCi de cortisol).

3.3.4. Aspectos éticos:

Este proyecto fue autorizado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital Bernardo Sepúlveda de la Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León (Anexo 5), así como por el Comité de Bioética del CIDICS de la UANL (Anexo 6).

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

Se realizaron los análisis de los datos con el fin de cubrir los objetivos planteados al inicio de este trabajo.

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó la prueba de normalidad de las muestras de cortisol (Tabla 2), de las cuales se obtuvieron solo cuatro variables significativas, lo que indica que la mayoría de las muestras de la secreción de cortisol tienen un comportamiento normal.

Tabla 2. Prueba de normalidad para muestras de cortisol

Variable	Kolmogorov- Smirnov		Shapiro- Wilk	
	Estadístico	Significancia	Estadístico	Significancia
Concentración cortisol 1	.102	.200	.984	.987
Concentración cortisol 2	.095	.200	.968	.774
Concentración cortisol 3	.266	.002**	.817	.003**
Concentración cortisol 4	.176	.169	.871	.023*
Concentración cortisol 5	.135	.200	.944	.371
Concentración cortisol 6	.151	.200	.859	.015*
Concentración cortisol 7	.141	.200	.975	.905
Concentración cortisol 8	.117	.200	.976	.910
Concentración cortisol 9	.149	.200	.936	.271
Concentración cortisol 10	.194	.089	.863	.017*
Concentración cortisol 11	.155	.200	.922	.162
Concentración cortisol 12	.152	.200	.906	.087

** $p \leq .01$, * $p \leq .05$

Asimismo, se realizó la prueba de normalidad para las variables psicológicas (tabla 3), obteniendo solo cinco variables significativas sin distribución normal.

Tabla 3. Prueba de normalidad para variables psicológicas.

Variable	Kolmogorov- Smirnov		Shapiro- Wilk	
	Estadístico	Significancia	Estadístico	Significancia
Estrés	.158	.200	.959	.612
Fatiga General	.262	.003**	.858	.014*
Fatiga Física	.209	.047*	.879	.030*
Reducción de Actividad	.172	.194	.875	.026*
Reducción de Motivación	.134	.200	.912	.107
Fatiga Mental	.107	.200	.942	.348
Optimismo	.145	.200	.939	.308
Estrategias de Afrontamiento				
Espíritu de lucha	.193	.093	.872	.024*
Desesperanza	.179	.152	.905	.081
Ansiedad	.183	.134	.926	.187
Fatalismo	.134	.200	.944	.366
Evitación	.322	.000**	.740	.000**

** $p \leq .01$, * $p \leq .05$

Debido a los resultados en las pruebas de normalidad se decidió utilizar pruebas no paramétricas para los análisis planteados.

4.2. ANÁLISIS DEL RITMO DIURNO DEL CORTISOL Y VARIABLES PSICOLÓGICAS EN RELACIÓN AL ESTADIO DEL CÁNCER.

Se obtuvo la media de cada muestra de cortisol por día, los datos indican que los tres estadios analizados (I, II, III) muestran un patrón normal del cortisol durante los 2 días, presentando un incremento de la muestra antes de dormir (1) a la muestra tomada al despertar (2) y un decremento en la secreción del cortisol partir de la muestra tomada media hora después de despertar (3) (Figura 2 y 3).

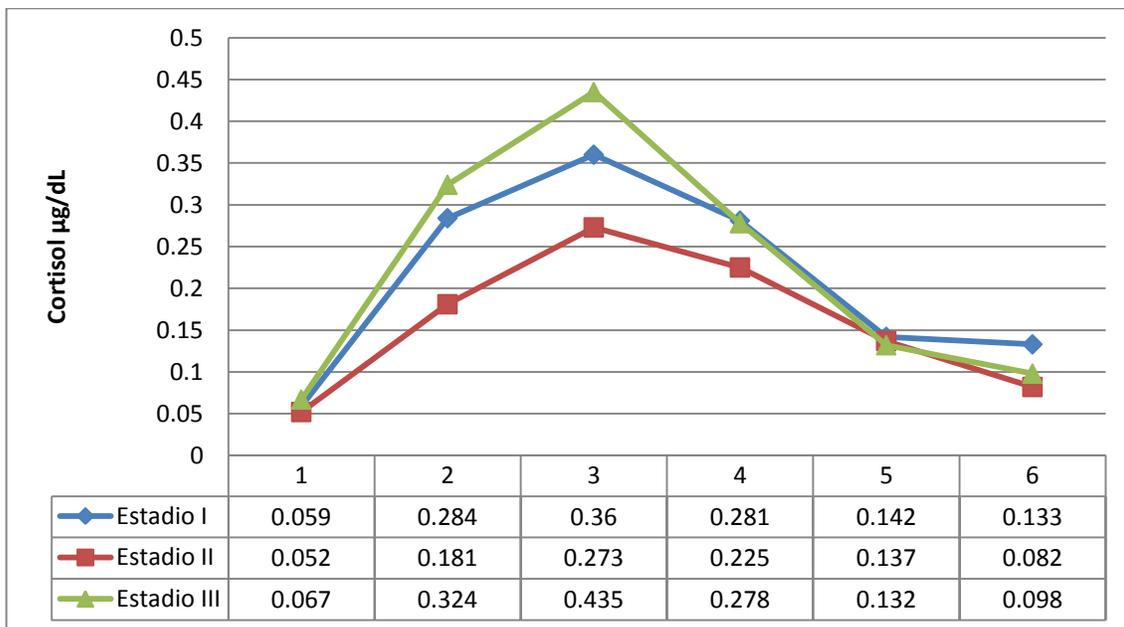


Figura 2. Media de secreción de cortisol salival por estadios en el día 1

Nota: 1. Antes de dormir, 2. Al despertar, 3. 30 min después de despertar, 4. 60 minutos después de despertar, 5. 12h, 6. 16h. Estadio I n=6, estadio II n=6 y estadio III n=4.

La figura 2 nos muestra que los tres estadios tienen el patrón normal del cortisol en el día 1, sin embargo se observa que las pacientes del grupo del estadio III muestran niveles más altos de secreción de cortisol en las muestras 1, 2, 3 y 6.

Las pacientes en el estadio II presentan valores de cortisol más bajos en todas las muestras en comparación con las pacientes del estadio I y III.

Las variaciones en las concentraciones de cortisol durante el día 1 fueron significativas para los tres estadios: estadio I (Friedman= 24.4, $p= .000$), estadio II (Friedman= 23.5, $p= .000$) y estadio III (Friedman= 18.2, $p= .003$).

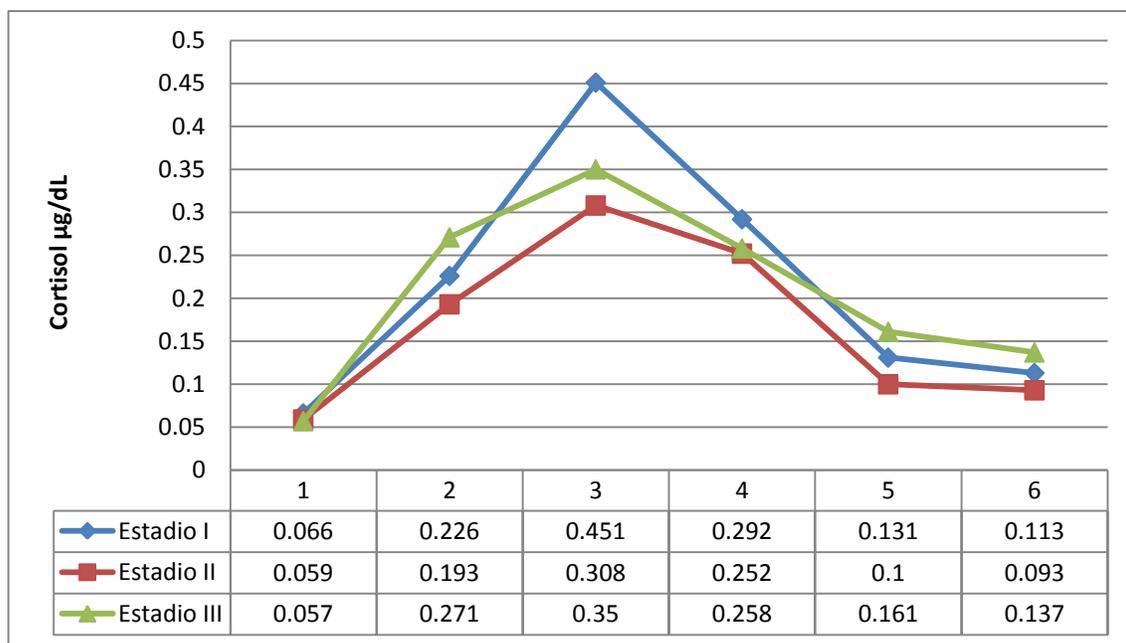


Figura 3. Media de secreción de cortisol por estadios en el día 2

Nota: 1. Antes de dormir, 2. Al despertar, 3. 30 min después de despertar, 4. 60 minutos después de despertar, 5. 12h, 6. 16h. Estadio I n=6, estadio II n=6 y estadio III n=4.

En el día 2 (Figura 3) los tres grupos vuelven a mostrar un patrón normal de secreción del cortisol, sin embargo las pacientes del estadio I presentan una secreción más alta en el punto 1, 3 y 4; el grupo del estadio III presenta niveles

más altos en el punto 2, 5 y 6; el estadio 2 vuelve a obtener los valores de secreción más bajos de los 3 grupos.

Las variaciones en las concentraciones de cortisol durante el día 2 fueron significativas para los tres estadios: estadio I (Friedman= 26.6, $p= .000$), estadio II (Friedman= 19.3, $p= .002$) y estadio III (Friedman= 17.4, $p= .004$). Lo que valida la variación diurna en los tres estadios.

4.3. ANÁLISIS DE COMPARACION POR ESTADIO

Se analizaron los estadios I, II y III comparando el AUCg, AUCi (Tabla 4) sin obtenerse diferencias significativas en ninguna de las variables.

Tabla 4. Análisis de varianza por estadios del AUC del cortisol

Variable	Estadio I n=6 Media(DE)	Estadio II n=6	Estadio III n=4	Kruskal Wallis ch²(p)
AUCg1	183.4(46.9)	136.8(51.4)	192.6(58.9)	3.01(221)
AUCg2	167.8(38.6)	139.0(57.4)	180.6(66.7)	1.69(429)
AUCi1	122.9(47.6)	82.9(47.5)	124.0(47.8)	3.11(210)
AUCi2	100.5(39.9)	78.6(61.3)	122.2(50.7)	1.83(339)

DE: Desviación estándar, AUCg1: Área bajo la curva base del día1, AUCg2: Área bajo la curva incremento del día 2. AUCi1: Área bajo la curva incremento del día1, AUCi2: Área bajo la curva incremento del día 2.

Estos resultados apoyan el rechazo de la hipótesis 1 planteada en este estudio.

Al realizar el análisis de comparación con las variables psicológicas (Tabla 5) solo se encontraron diferencias significativas en la variable de optimismo.

Tabla 5. Análisis de varianza por estadios de las variables psicológicas

Variable	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Kruskal-Wallis
Media(DE)	n=6	n=6	n=4	Ch² (p)
Estrés	18(4.8)	26.5(11.9)	29.2(6.2)	4.08(.130)
Fatiga General	7.5(3.9)	8.1(3.9)	6.7(3.2)	.222(.895)
Fatiga Física	10.1(4.6)	10.6(4.8)	11.7(3.3)	.264(.876)
Red. de Actividad	10.0(5.3)	12.6(5.4)	11.2(5.8)	.745(.689)
Red. de Motivación	6.3(1.6)	8.0(2.4)	6.2(3.3)	1.97(.372)
Fatiga Mental	11.3(4.3)	10.1(4.7)	7.0(3.8)	2.32(.313)
Optimismo	43.1(4.3)	38.5(6.1)	35(1.8)	7.40(.025)*
Espíritu de lucha	59.0(2.4)	53.6(5.2)	53(5.4)	3.93(.140)
Desesperanza	7.8(1.7)	9.1(3.4)	11.0(3.5)	2.31(.315)
Ansiedad	23.0(3.7)	24.3(5.4)	28(6.9)	1.57(.456)
Fatalismo	18.0(4.0)	21.5(4.1)	21.5(5.9)	1.59(.451)
Evitación	2.0(1.5)	2.0(1.5)	2.2(.95)	.291(.864)
Depresión	3.3(2.3)	16.3(14.2)	18.0(13.9)	5.18(.075)
Calidad de sueño	5.5(3.7)	7.0(4.7)	6.5(4.1)	.388(.824)

* p<.05 Red.=Reducción

4.4. ANÁLISIS DE RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES

Para relacionar las variables psicológicas con las muestras de cortisol se obtuvo la media de la AUC respecto a la base (AUC g) y la media de la AUC respecto al incremento (AUCi). Como se observa en la tabla 6, el AUCg del cortisol se correlacionó negativa y significativamente con estrés y con fatiga general, es decir, a mayor estrés menor secreción total del cortisol y a mayor fatiga menor

secreción total del cortisol. El AUCg se correlacionó positiva y significativamente con la estrategia de afrontamiento de espíritu de lucha y evitación, lo que indica que a mayor uso de las estrategias de espíritu de lucha y evitación cognitiva mayor secreción total del cortisol.

De manera similar el AUCi del cortisol se correlacionó negativamente con la fatiga general, lo que indica que a mayor fatiga menor reactividad o sensibilidad del cortisol. Por el contrario, el AUCi del cortisol se relaciona positiva y significativamente con las estrategias de espíritu de lucha y evitación lo que nos indica que a mayor uso de estas estrategias mayor reactividad del cortisol. Otras variables como el optimismo, la fatiga física y la reducción de la motivación aunque muestran correlación con la AUCg y AUCi del cortisol no obtienen la significancia estadística.

Tabla 6. Análisis de correlación entre AUC de cortisol y variables psicológicas

Variable	AUCg r_s(p)	AUCi r_s(p)
Estrés	-.593 (.012)*	-.447 (.072)
Fatiga	-.686 (.002)**	-.533 (.028)*
Fatiga Física	-.485 (.049)*	-.214 (.409)
Reducción de Actividad	.063 (.809)	-.326 (.202)
Reducción de Motivación	-.475 (.054)	-.326 (.202)
Fatiga Mental	-.411 (.101)	-.328 (.199)
Optimismo	.127 (.628)	-.022 (.933)
Espíritu de lucha	.642 (.005)**	.490 (.046)*
Desesperanza	.133 (.612)	.172 (.508)

Continuación Tabla 6

Variable	AUCg r_s(p)	AUCi r_s(p)
Ansiedad	-.183 (.482)	-.172 (.508)
Fatalismo	-.130 (.620)	-.002 (.992)
Evitación	.537 (.026)*	.566 (.018)*
Depresión	-.425 (.089)	-.220 (.397)
Calidad de sueño global	.028 (.914)	.044 (.866)

r_s: correlación de Spearman, p: significancia estadística, ** p<.01, * p<.05

En base a estos resultados las hipótesis 2 y 3 se rechazan debido a los resultados opuestos a lo esperado principalmente en las variables de estrés y las estrategias de afrontamiento como evitación cognitiva, espíritu de lucha y desesperanza.

En cuanto a la relación entre las variables psicológicas se encontró relación negativa y significativa entre el estrés y el optimismo ($r_s = -.618$, $p = .008$) y la estrategia de espíritu de lucha ($r_s = -.809$, $p = .000$) y positiva y significativa con depresión ($r_s = .602$, $p = .011$). Fatiga general se relaciona negativa y significativamente con la estrategia de espíritu de lucha ($r_s = -.544$, $p = .024$) y con la estrategia de evitación ($r_s = -.536$, $p = .026$) y positiva y significativamente con reducción de la motivación ($r_s = .544$, $p = .024$).

La reducción de la motivación se relacionó significativa y positivamente con la fatiga mental ($r_s = .593$, $p = .012$), la estrategia de fatalismo ($r_s = .510$, $p = .037$) y con depresión ($r_s = .708$, $p = .001$) y negativa y significativamente con optimismo ($r_s = -.543$, $p = .024$). La reducción de la actividad se correlacionó positiva y

significativamente con la fatiga física ($r_s = .508$, $p = .037$) y con el índice de calidad de sueño ($r_s = .679$, $p = .003$). El optimismo se relacionó positiva y significativamente con espíritu de lucha ($r_s = .663$, $p = .004$) y negativa y significativamente con depresión ($r_s = -.548$, $p = .023$). La estrategia de espíritu de lucha también correlacionó negativa y significativamente con depresión ($r_s = -.565$, $p = .018$).

4.5 ANÁLISIS DE REGRESIÓN

Se procedió a realizar el análisis de regresión utilizando el método *pasos sucesivos* con el criterio por default del programa (entrada de variable al .05 y .10 para salida de ellas del modelo). Los resultados fueron los siguientes:

En la regresión múltiple con la media de la AUCg como variable dependiente y la fatiga general, la estrategia de espíritu de lucha, evitación y el estrés como variables independientes, se obtuvieron dos modelos (Tabla 7), en el primero entra la estrategia de espíritu de lucha como variable predictiva con un cambio de F fue significativo ($p < .01$), el modelo que explica el 44.2% de la varianza. El coeficiente de regresión fue .665, el coeficiente Beta de la variable espíritu de lucha fue positivo y significativo.

En el segundo modelo aparece el espíritu de lucha y la estrategia de evitación como variables predictivas explicando el 63.1% de la varianza de la AUCg. El cambio en la F fue significativo ($p < .05$), el coeficiente de regresión fue .794, el coeficiente Beta para ambas variables fue positivo y significativo. El valor del

estadístico Durbin-Watson fue de 1.110, para los dos modelos por los que se consideran un adecuados.

Tabla 7. Análisis de regresión de la media de AUCg de cortisol

AUCg (VD)	B	Beta	T
Modelo 1			
Constante	188.758		-1.839
Espíritu de lucha	6.403	.665	3.449**
Modelo 2			
Espíritu de lucha	5.657	.588	3.561**
Evitación	16.969	.441	2.671*
Modelo 1 R= .665, R ² = .442, R ² _{aj} = .405 F = 11.897, gl = 1, p < .004			
Modelo 2 R= .794, R ² = .631, R ² _{aj} = .578 F = 7.133, gl = 1, p < .018			
* p < .05 ** p < .01			

En la regresión múltiple con la media de la AUCi como variable dependiente y la fatiga general, la estrategia de espíritu de lucha y evitación como variables independientes, también se obtuvieron dos modelos (Tabla 8). En el primero entra la estrategia de espíritu de lucha explicando el 37.4% de la varianza. El cambio de F fue significativo (p<.01), el valor del estadístico Durbin-Watson fue de 1.634, por lo que se considera adecuado el modelo de regresión. El coeficiente Beta de espíritu de lucha fue positivo y significativo.

En el segundo modelo, además de la estrategia de espíritu de lucha, se agrega la variable de evitación, ambas explican un 61.3% de la varianza de la AUCi del

cortisol. El cambio de F fue significativo ($p < .05$), el valor del estadístico Durbin-Watson fue de 1.634, siendo un modelo de regresión adecuado. El coeficiente Beta de ambas variables fue positivo y significativo.

Tabla 8. Análisis de regresión de la media de AUCi de cortisol

AUCg (VD)	B	Beta	T
Modelo 1			
Constante	-191.96		-1.944
Espíritu de lucha	5.351	.612	2.996**
Modelo 2			
Espíritu de lucha	4.588	.525	3.107**
Evitación	17.376	.497	2.943*
Modelo 1 R= .612, $R^2 = .374$, $R^2_{aj} = .333$ F = 8.975, gl = 1, $p < .009$			
Modelo 2 R= .783, $R^2 = .613$, $R^2_{aj} = .558$ F = 8.660, gl = 1, $p < .011$			
* $p < .05$ ** $p < .01$			

CAPÍTULO 5

DISCUSIÓN

El objetivo general de este estudio fue evaluar y comparar el ritmo diurno y los niveles de cortisol en mujeres con cáncer de mama en estadios I, II y III y analizar la relación entre los niveles de cortisol y las variables psicológicas para determinar cuáles son las variables predictoras del mismo.

Al realizar los análisis descriptivos del patrón de secreción del cortisol de cada estadio durante el día 1, se encontró que las pacientes en los tres estadios muestran un ritmo diurno de cortisol normal, es decir, muestran un aumento de la muestra nocturna a la muestra al despertar y de esta, a la muestra de 30 minutos después de despertar, a partir de esta muestra se observa un decremento en la secreción del cortisol en los 3 estadios. Sin embargo, las medias de secreción de cortisol de las pacientes en estadio III, en la muestra 1, 2 y 3 son más altas que las del estadio I y II.

El ritmo diurno del cortisol del día 2 también es normal en los tres estadios, sin embargo las pacientes del estadio I muestran una secreción más alta que las pacientes del estadio II y III en la muestra 1, 3 y 4. Las pacientes en el estadio III tiene muestras de secreción de cortisol más altas en la muestra 2, 5 y 6. Las pacientes del estadio II presentan las muestras de secreción más bajas los 2 días.

El hecho de encontrar ritmo diurno del cortisol en las pacientes con cáncer de mama es contrario a lo publicado en otros estudios como el de Touitou et al. (1996) encontró que 9 de 13 pacientes con cáncer de mama presentaban valores bajos de cortisol, un aumento y disminuciones irregulares al evaluarlo en sangre cada 4 horas. También Septhon et al. (2000) encontró alteración en el ritmo diurno del cortisol de mujeres con cáncer de mama, evaluando el cortisol en saliva. Esto puede ser debido a que en estos estudios, las pacientes presentaban metástasis y ya habían pasado por tratamientos como quimioterapia, la cual altera el eje HPA reduciendo la secreción del cortisol (Morrow, Hickok, Andrews & Stern, 2002). Asimismo, tratamientos hormonales como el megestrol disminuyen la secreción matutina del ACTH y cortisol (Raedler, Jahn, Goedeken, Gescher, Kellner & Wiedemann, 2003).

En éste trabajo, las pacientes fueron evaluadas después de la cirugía y previamente a la quimioterapia, excepto las pacientes del estadio III las cuales no habían tenido cirugía, porque primero llevarían quimioterapia. Sin embargo, todas estaban libres de efectos de tratamiento citotóxico como la quimioterapia: esto permite controlar los efectos de los tratamientos sobre el funcionamiento del eje HPA.

Este punto es importante, ya que en pacientes con cáncer de ovario, se ha encontrado que a 6 y 12 meses después de la cirugía, el ritmo diurno de cortisol se normaliza, lo cual se observa en una disminución en los niveles de cortisol de la mañana, tarde y noche (Schrepf et al., 2013). Este estudio fue en pacientes que no recibieron quimioterapia lo que nos sugiere que la alteración del ritmo

diurno del cortisol en las pacientes con cáncer puede presentarse en fases específicas de la enfermedad, es decir, previo o después de cirugía o previo o después del tratamiento de quimioterapia.

Referente a que en el día 1 las pacientes en estadio III presentaron secreción más alta en algunas muestras (1, 2, 3), que incluye específicamente la muestra al despertar y a los 30 minutos después de despertar y en el día 2 también obtiene la secreción más alta en la muestra 2. Existe controversia en cuanto a los niveles de concentración de cortisol en los pacientes con cáncer ya que algunos estudios reportan que la concentración de cortisol en pacientes con cáncer es más alta que la de controles sin cáncer (Porter et al., 2003) y que en pacientes con tumoración benigna (Wenrib et al., 2010). En este último estudio se encontró que la secreción más alta en las pacientes con cáncer se encontraba en las muestras de la tarde y de la noche.

Lissoni et al. (2007) encontraron altos valores de cortisol matutino en 19/50 (39%) de los pacientes con cáncer de pulmón, colorectal y mama, sin embargo, 11 de los 19 presentaban un ritmo de cortisol normal (definido como una declinación del 50% considerando la medida matutina) y los otros 8 (16%) no presentaron ritmo circadiano del cortisol. Asimismo, Mazzoccoli et al. (2010) observaron pacientes con cáncer de pulmón con valores más altos de cortisol en muestras nocturnas que controles sanos, sin embargo ambos presentaban un ritmo circadiano de cortisol normal. Esto puede indicar que aunque los pacientes con cáncer tengan secreción de cortisol más alta, no necesariamente esto muestra una alteración en el ritmo diurno del cortisol. Tampoco está claro si esta

condición a largo plazo pueda alterar el ritmo diurno del cortisol, aunque se ha encontrado que bajo la exposición repetida a estímulos estresantes la reactividad del cortisol disminuye o se habitúa (Schommer, Hellhammer & Kirschbaum, 2003).

Es importante mencionar que el hecho de que las pacientes del estadio II muestren una curva de cortisol más baja que el estadio I y III los dos días, puede ser debido a que una de las pacientes en este estadio obtuvo las secreciones de cortisol más bajas del total de las participantes, lo que puede estar alterando estos resultados.

Para conocer la relación entre la secreción diurna del cortisol y las variables psicológicas, se realizó el análisis de área bajo la curva (AUC) el cual es uno de los indicadores más utilizados y que se relaciona con los parámetros psicológicos, el cual no nos informa sobre la variación diurna del cortisol, pero nos proporciona una estimación de la media de secreción del cortisol (Adam & Kumari, 2009).

Al realizar el análisis de comparación del área bajo la curva del cortisol por estadios, no se observan diferencias significativas, sin embargo, el estadio III tiene una media más alta que el estadio I y el estadio II. De manera similar Weinrib et al. (2010) no encontraron diferencias entre estadios tempranos y avanzados en la concentración del cortisol.

Asimismo, al comparar las variables psicológicas, solo se encontraron diferencias significativas en la variable de optimismo, siendo las pacientes en el estadio III las que presentan un optimismo más bajo.

Las 6 muestras de cortisol tomadas durante 2 días consecutivos permiten ver de manera más clara la secreción de cortisol en los pacientes con cáncer. Esto es importante ya que al evaluar el ritmo circadiano de algún indicador se debe de considerar la frecuencia de la recolección debido a que puede afectar la estimación de sus fases y por consecuencia la precisión de los datos (Duffy & Dijk, 2002, Smith et al., 1997), la evaluación durante 2 días asegura la confiabilidad de los datos y que estos no sean debido a efectos de "estado" (Hellhammer, Fries, Schweisthal, Schlotz, Stone & Hagemann, 2007).

Otros estudios, aunque se toman muestras durante 3 días, solo se toman 4 muestras al día (Abercrombie et al., 2003; Septhon et al., 2000), lo que impide definir el ritmo diurno del cortisol. Otro estudio toma 5 muestras durante un solo día (Vedhara et al., 2003), lo que impide ver la consistencia del mismo.

Por la variabilidad en los enfoques de los análisis estadísticos utilizados en los diferentes estudios, hay dificultades para hacer comparaciones entre los resultados de los mismos (Powell, Liossi, Moss-Morris & Schlotz, 2013). Sin embargo, a continuación se discuten los resultados obtenidos en cuanto a la relación entre variables psicológicas y la AUC de cortisol.

Opuesto a lo esperado se encontró una relación negativa entre la media de la AUC_g y la AUC_i del cortisol y el estrés percibido. Esta correlación fue más fuerte

($r = -0.528$, $p < 0.029$; $r = -0.444$, $p = 0.074$) que las reportadas en otros estudios, por ejemplo Vedhara et al. (2006) solo encontró relación significativa entre la AUCi y el estrés ($r = 0.27$) aunque esta relación no fue con la AUC sino con los niveles de cortisol en general. Otros estudios no encuentran correlación entre variables psicológicas como estrés, depresión, ansiedad y la AUC del cortisol (Carlson et al., 2007; Porter et al., 2003; Septhon et al., 2000; Vedhara et al., 2003). El único estudio encontrado que reporta una relación negativa entre estrés crónico y cortisol matutino es el de Rosal, King, Yunsheng y Reed (2004), que aunque encuentra una relación en esta dirección, no fue significativa.

Se esperaba la relación del estrés y la AUC del cortisol fuera positiva debido a que los estudios reportan que cuando el estrés percibido aumenta, también aumenta la secreción de cortisol (Fan et al., 2009; Schoofs, Hartmann & Wolf, 2008), sin embargo se obtuvo una dirección negativa. Esto puede ser explicado debido a la diferencias en los estudios, ya que la relación positiva se reporta en situaciones de estrés agudo, condiciones de un momento, que puede que no tenga que ver con la secreción total del cortisol durante el día.

Por otra parte algunos estudios han comenzado a observar la posibilidad de una relación negativa entre estrés percibido y cortisol, esto en relación al estrés crónico. Los estudios reportan que debido a situaciones estresantes constantes, el organismo se habitúa de manera que la secreción de cortisol disminuye, lo podría explicar que a mayor estrés menor secreción total (AUCg) y reactividad o cambio (AUCi) del cortisol (Fries, Hesse, Hellhammer & Hellhammer 2005;

Heim, Ehlert & Hellhammer, 2000; Wüst, Fedorenko, vanRossum, Koper, & Hellhammer, 2005).

En un meta análisis Miller, Chen y Zhou (2007) encontraron que el estrés altera el patrón de secreción de cortisol debido a que los estresores crónicos en un primer momento activan el eje HPA elevando los niveles de cortisol, pero al pasar el tiempo, la actividad disminuye y la secreción de cortisol se recupera por debajo de lo normal.

Aunque en este estudio se evalúa el estrés percibido, las pacientes evaluadas ya experimentaron varias situaciones estresantes como el procedimiento de biopsia, incertidumbre de padecimiento de la enfermedad, un diagnóstico negativo y algunas una cirugía, por lo que esto podría causar esta relación entre el cortisol y el cáncer.

La relación entre la AUCg, AUCi de cortisol y la fatiga resultó como se esperaban una relación negativa, a mayor fatiga menor AUCg y menor AUCi de cortisol, también se encontró relación negativa con las sub escalas de fatiga como reducción de la motivación y fatiga física, sin embargo, no fueron significativas. Esto es similar a lo reportado en otros estudios que indican que la fatiga se relaciona con bajos niveles de cortisol (Bower, Ganz, Aziz & Fahey, 2002; Jerjes, Cleare, Wessely, Wood & Taylor, 2005). Algunos estudios muestran que los niveles bajos de cortisol predicen la fatiga durante y después de los tratamientos anticáncer (Von, Kang & Carpenter, 2008; Kumari et al., 2009).

Referente a la relación entre las estrategias de afrontamiento y la AUCg y AUCi del cortisol. Solo se encontró correlación positiva y significativa con espíritu de lucha y la estrategia de evitación con la AUCg y AUCi, además estas variables son las predictoras del AUCg y AUCi del cortisol.

Hay pocos estudios que analizan la relación entre las estrategias de afrontamiento y el cortisol, por ejemplo Sjögren, Leanderson y Kristenson (2006) encuentran una baja correlación positiva entre afrontamiento y los niveles de cortisol al despertar. O'Donnell, Badrick, Kumari y Steptoe (2008) encontraron una relación inversa entre la secreción de cortisol durante el día y las estrategias de afrontamiento de búsqueda de apoyo social y comprometido con el problema.

Desde un punto de vista psicológico la dirección de la relación entre la estrategia de afrontamiento de espíritu de lucha y los niveles de cortisol es inesperada ya que esta estrategia es considerada positiva, debido a que los pacientes tienen una visión optimista acerca del cáncer y lo toman como un reto y con la determinación de luchar contra él y no para permitir que se interrumpa su vida (Coyne & Tennen, 2010).

Sin embargo, desde la Teoría del estrés transaccional de Lazarus (2000) evaluar una condición como desafío conlleva una percepción de amenaza y una sensación de incertidumbre en cuanto a lo que puede suceder en el futuro. La sensación de control y el optimismo de la persona determinaran hacia donde se cargue la evaluación, hacia el desafío o la amenaza. También Blascovich (2008) menciona que ambos la amenaza y el desafío implican esfuerzos físicos,

psicológicos y fisiológicos hacia una meta, pero la amenaza es más variable y con elementos de más tensión y estrés que el desafío. Esto nos muestra, que al valorar una situación como reto o desafío no deja de ser parte de una condición estresante.

Lazarus (2000) también mencionó que una estrategia de afrontamiento no siempre disminuye el estrés, esto debido a que las personas que tratan de manejar más efectivamente las situaciones estresantes son las que más se involucran y esto genera un estrés potencial para sí mismos. Entonces, aunque el compromiso y la persistencia en alcanzar las metas (similar al espíritu de lucha) se consideren estrategias de adaptación, estas no siempre son la tarea menos estresante y pueden tener efectos diferentes a corto y a largo plazo en la salud (Solberg, Segerstrom & Septhon, 2005).

Un punto importante de la definición de espíritu de lucha es que implica una percepción optimista, en este estudio se obtuvo una relación positiva y significativa entre espíritu de lucha y el optimismo, aunque no entre el optimismo y la AUC del cortisol. Sin embargo esto puede indicar que optimismo media la relación entre el espíritu de lucha y la AUC de cortisol. El optimismo y la persistencia son características de las personas con espíritu de lucha.

Se ha encontrado que las personas optimistas, comprometidas y con más conciencia de sí mismos presentaban mayor conductancia de la piel y mayores niveles de cortisol durante el período de recuperación durante una prueba de estrés, debido a que los optimistas continúan con sus esfuerzos en las tareas

aunque estas sean estresantes, por lo que esto puede tener efectos en parámetros neuroendocrinos e inmunológicos (Seegerstrom, 2005; Solberg, Seegerstrom & Septhon, 2005).

En base a esto, los resultados obtenidos en esta tesis en cuanto a la relación inversa entre estrés percibido y espíritu de lucha puede explicarse debido a que el espíritu de lucha de una sensación de control al tratar de enfrentar el problema con optimismo, pero los esfuerzos por hacer frente al problema o situaciones causadas por el cáncer generan una activación del organismo específicamente del HPA, generando la secreción de cortisol por lo que se da una relación positiva entre el espíritu de lucha y la concentración del cortisol.

En la relación entre estrés percibido y espíritu de lucha, se encontró una relación negativa entre estas variables, pero no así entre cortisol y espíritu de lucha.

Por otra parte, la estrategia de afrontamiento de evitación también se correlacionó positivamente con la AUC de cortisol y junto con el espíritu de lucha explica la varianza del AUCg y AUCi del cortisol. Respecto a las variables psicológicas solo se correlacionó negativamente y significativamente con la ansiedad y fatiga general.

A diferencia de la estrategia de espíritu de lucha, la estrategia de evitación es más utilizada cuando se hace una valoración de amenaza, daño o pérdida (Bigatti, Steiner & Miller, 2012) y, contrario a lo que se encontró en este estudio, se ha relacionado con mayor ansiedad y depresión (Costanzo, Lutgendorf, Rothrock & Anderson, 2006; Donovan- Kicken & Caughlin, 2011) y no se

encuentra relación con indicadores del cortisol (Dedert et al., 2012), por lo que es importante realizar más estudios para aclarar la relación obtenida.

Por otra parte, al analizar la relación obtenida entre los niveles de cortisol y las estrategias de afrontamiento de espíritu de lucha y evitación desde una perspectiva biológica, los resultados son consistentes con la respuesta conductual clásica ante una condición amenazante la cual es luchar o huir (McEwen, 2007). Esto es importante ya que la activación del eje HPA produce la secreción del cortisol para movilizar y poner a disposición la energía del organismo para que pueda responder a las demandas del medio ambiente.

Los resultados obtenidos en esta tesis, muestran la naturaleza compleja de la relación entre las variables psicológicas y los indicadores del organismo como el cortisol, ya que se puede observar que en esta relación se involucran más factores, como características de los estresores, la temporalidad del estrés (crónico o agudo), si el estrés es controlable o incontrolable, si es novedoso o familiar, predecible o impredecible (Lazarus, 2000). Estas condiciones pueden cambiar la dirección de las relación de las variables psicológicas con indicadores del organismo en una dirección u otra.

Miller et al. (2007) menciona que cuando el estrés es persistente e incontrolable la actividad del eje HPA disminuye, pero cuando el estrés tiene algunos elementos controlables, es posible que se active el eje HPA para dar el soporte metabólico necesario para un afrontamiento activo, esto ha sido evidenciado en estudios experimentales (Vega-Michel, González & Camacho, 2014). Por lo que

en futuras investigaciones debe considerarse la variable de sensación de control para conocer si media las relaciones entre el cortisol y las variables psicológicas y entender mejor su interacción.

Una de las limitantes de este estudio es el bajo número de participantes, debido a las condiciones del estudio que implicaban pasar 2 noches en el laboratorio de la unidad, muchas pacientes en el estado de salud en que se encontraban, rechazaban la invitación, sin embargo las participantes se encuentran en la misma condición médica, previa al tratamiento de quimioterapia.

Otra de las limitantes del estudio es que carece de grupo control, aunque las pacientes con cáncer de mama muestran un patrón normal de cortisol, sería importante ver si hay alguna diferencia con mujeres sanas en cuanto a la concentración total del cortisol, ya que los resultados en cuanto a esto son inconsistentes.

Además, sería importante agregar al estudio pacientes en estadio IV, el cual es el más avanzado de la enfermedad para observar de manera más clara si hay diferencias en el ritmo diurno del cortisol por causa del avance de la enfermedad de cáncer.

Por último, la consistencia interna obtenida en esta muestra en las escalas de optimismo (LOT-R) y de estrategias de afrontamiento (MAC) es cuestionable por lo que puede afectar la precisión de la evaluación de estas variables. Asimismo, la estrategia de evitación es evaluada con un único ítem, por lo que los resultados de esta variable deben tomarse con precaución.

Por otra parte, los hallazgos de esta tesis son importantes debido a que se encontró relación entre variables psicológicas como el estrés y las estrategias de afrontamiento. Como se señaló al principio, las relaciones encontradas en otros estudios son escasas o nulas, por lo que la metodología propuesta para la recolección y análisis de los datos puede ser útil para futuras investigaciones que buscan conocer los mecanismos por los cuales las emociones afectan la salud.

Esta tesis muestra que la estrategia de afrontamiento de espíritu de lucha también es la que más influye en la secreción de cortisol, lo que nos lleva a revalorar la manera en que se maneja este constructo en una intervención, ya que aunque se considera como una estrategia de afrontamiento positiva y que genera un mejor ajuste ante la enfermedad de cáncer, entendiéndose este como menor ansiedad y depresión (Schnoll et al., 1998 como se citó en O'Brien & Moorey, 2010; Cordova et al., 2003) otros estudios sugieren que el fomentar el espíritu de lucha a veces es contraproducente en los pacientes, ya que no saben cómo mantener esta actitud durante todo el proceso de enfermedad por lo que a veces este puede ser desadaptativo (Spiegel, 2001; Watson, Haviland, Davidson & Bliss, 2000). También algunos estudios sugieren que la estrategia de evitación puede ser adaptativa y que la aplicación de cortisol permite la inhibición de la información que no es relevante para la meta (Master, Amodio, Stanton, Yee, Hilmert & Taylor, 2009; Putman & Roelofs, 2011). Lo que nos indica que debemos profundizar los estudios sobre la interacción entre estas variables.

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de este estudio son las siguientes:

1. Las pacientes con cáncer de mama en estadio I, II y III presentan ritmo diurno del cortisol normal, con secreción alta al despertar la cual disminuye durante el día y es consistente los 2 días.
2. Los tres estadios de cáncer no difieren significativamente en la concentración total de cortisol (AUCg) y el incremento de cortisol (AUCi) durante el día, solo difieren en los niveles de optimismo.
3. La concentración y el incremento del cortisol durante el día se relacionaron con algunas variables psicológicas, sin embargo las que más correlacionan con los niveles de cortisol son las estrategias de afrontamiento espíritu de lucha y evitación cognitiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aardal, E. & Holm, A. (1995). Cortisol in saliva- Reference ranges and relations to cortisol in serum. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 33, 927-932.
- Abercrombie, H. C., Giese-Davis, J., Sephton, S., Epel, E. S., Turner-Cobb, J. M. & Spiegel, D. (2003). Flattened cortisol rhythms in metastatic breast cancer patients. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1082–1092.
- Adam, E. & Kumari, M. (2009). Assessing salivary cortisol in large scale epidemiological research. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1423-1436.
- American Cancer Society (2014). Tipos de cáncer de seno. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeseno/guiadetallada/cancer-de-seno-what-is-breast-cancer-types>. Revisado el: 05 de Noviembre del 2014
- American Joint Committee on Cancer (2009). Staging Posters. Disponible en: <http://www.cancerstaging.org/>
- Antoni, M. & Lutgendorf, S. (2007). Psychosocial factors and disease progression in cancer. *Current Directions in Psychological Science*, 16(1), 42- 46.
- Ahrens, T., Deuschle, M., Krumm, B., Van der Pompe, G., Den Boer, J. A., y Lederbogen, F. (2008). Pituitary-adrenal and sympathetic nervous system responses to stress in women remitted from recurrent major depression. *Psychosomatic Medicine*, 70(4), 461-467.
- Armata, P. & Baldwin, D. (2008). Stress, optimism, resiliency, and cortisol with relation to digestive symptoms or diagnosis. *Individual Differences Research*, 6(2), 123-138.
- Backhaus, J., Junghanns, K. y Hohagen, F. (2004). Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1184-1191.

- Barroilhet, S., Forjaz, M. & Garrido, E. (2005). Conceptos, teorías y factores psicosociales en la adaptación al cáncer. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 33(6), 390-397.
- Bigatti, S., Steiner, J. & Miller, K. (2012). Cognitive Appraisals, Coping and Depressive Symptoms in Breast Cancer Patients. *Stress and Health*, 28, 355-361.
- Blascovich, J. (2008). Treath and challenge En Elliot, A. J. (ED.). (2008). *Handbook of Approach and Avoidance Motivation*. New York: Taylor & Francis Group.
- Bower, J. (2008). Behavioral Symptoms in patients with breast cancer and survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 26(5), 768-777.
- Bower, J., Ganz, P. & Aziz, N. (2005). Altered cortisol response to psychological stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosomatic Medicine*, 67, 277-280.
- Bower, J., Ganz, P., Aziz, N. & Fahey, J. (2002). Fatigue and Proinflammatory Cytokine Activity in Breast Cancer Survivors. *Psychosomatic Medicine*, 64, 604-611.
- Bower, J., Ganz, P., Desmond, K., Rowland, J., Meyerowitz, B. & Belin, T. (2000). Fatigue in breast cancer survivors: Occurrence, correlates, and impact on quality of life. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 743-753.
- Bower, J., Ganz, P., Dickerson, S., Petersen, L., Aziz, N. & Fahey, J. (2005). Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 92-100.
- Brandan, M. & Villaseñor, Y. (2006). Detección del cáncer de mama: Estado de la mamografía en México. *Cancerología*, 1, 147-162.

- Brydon, L., Walker, C., Wawrzyniak, A. Chart, H. & Steptoe, A. (2009). Dispositional optimism and stress-induced changes in immunity and negative mood. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(6), 810-816.
- Burke, H. M., Fernald, L. C., Gertler, P. J. & Adler, N. E. (2005). Depressive symptoms are associated with blunted cortisol stress responses in very low-income women. *Psychosomatic Medicine*, 67(2), 211-216.
- Buysee, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R. & Kupfer, D.J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): A new instrument for psychiatric research and practice. *Psychiatric Research*, 28, 193-213.
- Byar, K., Berger, A., Bakken, S. & Cetak, M. (2006). Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms, and quality of life. *Oncology Nursing Forum*, 33(1), 18-26.
- Cabranes, J. (2004). Estrés y Psiconeuroendocrinología. En López- Ibor, J., Leal, C. & Carbonell, C. (2004). *Imágenes de la Psiquiatría Española*. Barcelona: Glosa.
- Cardinali, D. & Esquifino, A. (2006). Biological Rhythms in Neuroendocrinology. 59-86. En Cardinali, D. & Pandi-Perumal, S. (2006). *Neuroendocrine Correlates of Sleep/Wakefulness*. Springer: New York. DOI: 10.1007/0-387-23692-9_4.
- Cardinali, D., Jordá, J. & Sánchez, E. (1994). Introducción a la Cronobiología: Fisiología de los ritmos biológicos. Universidad de Cantabria.
- Carlson, L., Campbell, T., Garland, S. & Grossman, P. (2007). Associations among salivary cortisol, melatonin, catecholamines, Sleep quality and stress in women with breast cancer and healthy controls. *Journal of Behavioral Medicine*, 30(1), 45-58.
- Carver, C., Scheier, M. & Segerstrom, S. (2010). Optimism. *Clinical Psychology Review*, 30(7), 879-889. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2010.01.006>

- Cleare, A., Blair, D., Chambers, S. & Wessely, S. (2001). Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, 158(4), 641-643.
- Cohen, S. Kamarak, T. & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24, 385-396.
- Cohen, S. & Rabin, B. (1998). Psychologic, Immunity, and cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(1), 3-4.
- Cordova, M., Giese-Davis, J., Golant, M., Kronnenwetter, C., Chang, V., McFarlin, S. & Spiegel, D. (2003). Mood disturbance in community cancer support groups: The role of emotional suppression and fighting spirit. *Journal of Psychosomatic Research*, 55, 5, 461–467.
- Costanzo, E., Lutgendorf, Rothrock, N. & Anderson, B. (2006). Coping and quality of life among women extensively treated for gynecologic cancer. *Psycho-Oncology*, 15, 132-142.
- Coyne, J. & Tennen, H. (2010). Positive Psychology in Cancer Care: Bad Science, Exaggerated Claims, and Unproven Medicine. *Annals of Behavioral Medicine*, 39, 16–26.
- Dedert, E., Lush, E., Chagpar, A., Dhabhar, F., Segestrom, S., Spiegel, D., Dayyat, E., Daup, M., McMasters, K. & Sephton, S. (2012). Stress, Coping, and Circadian Disruption Among Women Awaiting Breast Cancer Surgery. *Annals of Behavioral Medicine*, 44(1), 10-20.
- Dettenborn, L., James, G., Valdimarsdottir, H., Montgomery, G. & Bovbjerg, D., (2006). Breast cancer-specific intrusions are associated with increased cortisol responses to daily life stressors in healthy women without personal or family histories of breast cancer. *Journal of Behavioral Medicine*, 29(5), 477-485.

- Dickeims, T. (2009). Glucocorticoids and the circadian clock. *Journal of Endocrinology*, 200, 3–22.
- Donovan, K., Jacobsen, P., Andrykowsky, M., Winters, E., Balducci, L., Malik, U., Kenady, D. & McGrath, P. (2004). Course of fatigue in women receiving chemotherapy and/or radiotherapy for early stage breast cancer. *Journal Pain Symptom Manage*, 28(4), 373- 380.
- Donovan- Kicken, E. & Caughlin, J. (2011). Breast cancer patients' topic avoidance and psychological distress: The mediating role of coping. *Journal of Health Psychology*, 16(4), 596-606.
- Duffy, J. & Dijk, D. (2002). Getting Through to Circadian Oscillators: Why Use Constant Routines? *Journal of Biological Rhythms*, 17(1), 4-13.
- Endrighi, R., Hamer, M. & Steptoe, A. (2011). Associations of Trait Optimism With Diurnal Neuroendocrine Activity, Cortisol Responses to Mental Stress, and Subjective Stress Measures in Healthy Men and Women. *Psychosomatic Medicine* , 73 (8), 672-678.
- Fan, Y., Tang, Y., Lu, Q., Feng, S., Yu, Q., Sui, D., Zhao, Q., Ma, Y. & Li, S. (2009). Dynamic changes in salivary cortisol and secretory immunoglobulin a response to acute stress. *Stress and Health*, 25, 189-194.
- Firdaus, S., Dabhar, A. & Mc Ewen, B. (2001). Bidirectional effects of stress and glucocorticoid hormones on immune fuction. Possible explanations for paradoxical observations. En Ader, R., Felten, D. & Cohen, N. (2001). En *Psychoneuroendocrinology*, 1. Academic Press: San Diego, CA.
- Fischbach, F. & Dunning, M. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic test*. Ed 8. China: Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins.
- Folkman, S., & Moskowitz, J. (2004). COPING: Pitfalls and Promise. *Annual Review of Psychology*, 55(1), 745-774. doi:10.1146/annurev.psych.55.090902.141456

- Font, A. & Cardoso, A. (2009). Afrontamiento en cáncer de mama: Pensamientos, conductas y reacciones emocionales. *Psicooncología*, 6(1), 27-42.
- Font, A., Rodríguez, E. & Buscemi, V. (2004). Fatiga, expectativas y calidad de vida en cáncer. *Psicooncología*, 1(2-3), 45-56.
- Fox, S. & Lyon, D. (2007). Symptom Clusters and Quality of Life in Survivors of Ovarian Cancer. *Cancer Nursing*, 30(5), 354-361.
- Fries, E., Hesse, J., Hellhammer, J. & Hellhammer, D. (2005). A new view on hypocortisolisms. *Psychoneuroendocrinology*, 1-7.
- García, J. & Martín, M. (2007). *Cáncer de mama*. Madrid: Arán.
- Garland, M., Lavelle, E., Doherty, D., Golden-Mason, L., Fitzpatrick, P., Hill, A., Walsh, N. & O'Farrelly, C. (2004). Cortisol does not mediate the suppressive effects of psychiatric morbidity on natural killer cell activity: a cross-sectional study of patients with early breast cancer. *Psychological Medicine*, 34, 481-490.
- Giese-Davis, J., Sephton, S., Abercrombie, H., Durán, R. & Spiegel, D. (2004). Repression and high anxiety are associated with aberrant diurnal cortisol rhythms in women with metastasis breast cancer. *Health Psychology*, 23(6), 645-650.
- Giese-Davis, J., Wilhelm, F., Conrad, A., Abercrombie, H., Sephton, S., Yutsis, M. et al. (2006). Depression and stress reactivity in metastatic breast cancer. *Psychosomatic Medicine*, 68, 675-683.
- Gold, S., Zakowski, S., Valdimarsdottir, H. & Bovbjerg, D. (2003). Stronger endocrine responses after brief psychological stress in women at familial risk of breast cancer. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 584-593.

- González, M. & Landero, R. (2007). Factor structure of the perceived stress scale (PSS) in a sample from México. *The Spanish Journal of Psychology*, 10(1), 199-206.
- Greene, MW. (2012). Circadian rhythms and tumor growth. *Cancer Letters*; 318, 115–123.
- Gwinup, G. (1967). The Hypothalamic- Pituitary- Adrenocortical System: Clinical evaluation by farmacologic techniques. *California Medicine*, 159- 164.
- Hall, D., Blyler, D., Allen, D., Mishel, M., Crandell, J., Germino, B. & Porter, L. (2011). Predictor and patterns of participant adherence to cortisol collection protocol. *Psychoneuroendocrinology*, 36(4), 540-546.
- Hartmann, L. & Loprinzi, C. (2005). *Cáncer de Mama*. Clínica Mayo.
- Haus, E., Dumitriu, L., Nicolau, G., Bogola, S. & Sackaett-Lunden, L. (2001). Circadian Rhythms of basic fibroblast growth factor (bFGF), epidermal growth factor (EGF), insulin-like growth factor-1 (IGG-1), insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3,) cortisol and melatonin in women with breast cancer. *Chronobiology Internacional*, 18(4), 709-727.
- Heim, C., Ehlert, U. & Hellhammer, DH. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psyconeuroendocrinology*, 25(1), 1-35.
- Hellhammer, J., Fries, E., Schweisthal, O., Schlotz, W., Stone, A. & Hagemann, D. (2007). Several daily measurements are necessary to reliably assess the cortisol rise after awakening: State and trait components. *Psychoneuroendocrinology*, 32 (1), 80–86.
- Herman, H., Figueiredo, N., Mueller, M., Ostrander, R., Zhang, R., Tauchi, M. et al. (2007). Neurochemical systems regulating the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. En Lajtha, A. & Blaustein, J. (2007). *Handbook of*

neurochemistry and molecular neurobiology 3 ed. Behavioral neurochemistry and neuroendocrinology Springer: New York.

Ho, R., Fong, T., Chan, C. & Chan, C. (2013). The associations between diurnal cortisol patterns, self-perceived social support, and sleep behavior in Chinese breast cancer patients. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 2337-2342.

Holland, J., Breitbart, W., Jacobsen, P., Lederberg, M., Loscalzo, M. & McCorkle, R. (2010). *Psycho- Oncology*. New York: Oxford University Press.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI. (2014). Estadísticas a propósito del día internacional contra el cáncer de mama. Revisado el: 29 de Octubre del 2014. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2014/mama0.pdf>

Jerjes, W.K., Cleare, A.J., Wessely, S., Wood, P.J. & Taylor, N.F. (2005). Diurnal patterns of salivary cortisol and cortisone output in chronic fatigue syndrome. *Journal of Affective Disorders*, 87(2-3), 299-304.

Jobin, J., Wrosch, C. & Scheier, M. (2013). Associations Between Dispositional Optimism and Diurnal Cortisol in a Community Sample: When Stress Is Perceived as Higher Than Normal. *Health Psychology*, 1-10.

Karatsoreos, IN. (2012). Effects of Circadian Disruption on Mental and Physical Health. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12, 218–225.

Kirschbaum, C., Pruessner, J., Stone, A., Federenko, L., Gaab, J., Lintz, D., Schommer, N. & Hellhammer, D. (1995). Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy men. *Psychosomatic Medicine*, 57, 468-474.

Klerman, E. (2005). Clinical Aspects of Human Circadian Rhythms. *Journal of Biological Rhythms*, 20 (4), 375-386.

- Klerman, E., Gershengorn, H., Duffy, J. & Kronauer, R. (2002). Comparisons of the Variability of Three Markers of the Human Circadian Pacemaker. *Journal of Biological Rhythms*, 17, 181- 191.
- Knaul, F., Nigenda, G., Lozano, R., Arreola-Ornelas, H., Langer, A. & Frenk, J. (2009). Cáncer de mama en México: Una prioridad apremiante. *Salud Pública de México*, 51(2), 335-344.
- Koukkari, W. & Sothor, R. (2006). *Introducing Biological Rhythms*. Springer: United States of America.
- Kronfol, Z., Nair, M., Zhang, Q., Hill, E. & Brown, M. (1997). Circadian immune measures in healthy volunteers: Relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones and sympathetic neurotransmitters. *Psychosomatic Medicine*, 59, 42-50.
- Kudielka, B., Broderick, J. & Kirschbaum, C. (2003). Compliance with saliva sampling protocols: electronic monitoring reveals invalid cortisol daytime profiles in noncompliant subjects. *Psychosomatic Medicine*, 65, 313-319.
- Kudielka, B., Gierens, A., Hellhammer, D., Wust, S. & Schlotz, W. (2012). Salivary Cortisol in Ambulatory Assessment- Some Dos, Some Don'ts, and Some Open Questions. *Psychosomatic Medicine*, 74, 418-431.
- Kuhlman, S., Mackey, S. & Duffy, J. (2007). Introduction to Chronobiology. En Stillman, B., Stewart, D. & Grodzicker, T. (2007). *Clocks and Rhythms*. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Kumari, M., Badrick, E., Chandola, T., Adam, E., Stafford, M., Marmot, M., Kirschbaum, C. & Kivimäki, M. (2009). Cortisol secretion and fatigue: Associations in a community based cohort. *Psychoneuroendocrinology*, 34 (10), 1476–1485.

- Lai, J., Evans, P., Hung, S., Chong, A., Siu, O., Chan, C., Ho, S., Ho, R., Chan, P. & Chan, C. (2005). Optimism, positive affectivity, and salivary cortisol. *British Journal of Health Psychology, 10*, 467-484.
- Lang, E., Berbaum, K. & Lutgendorf, S. (2009). Large-Core Breast Biopsy: Abnormal Salivary Cortisol Profiles Associated with Uncertainty of Diagnosis. *Radiology, 250*(3), 631-637.
- Lawrence, H. (2002). Salivary markers of systemic diseases: Noninvasive diagnosis of disease and monitoring of general health. *Journal of the Canadian Dental Association, 68*(3), 170-174.
- Lazarus, R. (2000). *Estrés y Emoción: Manejo e implicaciones en nuestra salud*. Bilbao: Desclée de Brower.
- Lazarus, R. & Folkman, S. (1984). *Stress Appraisal and Coping*. New York: Springer.
- Lee, T. & Smale, L. (2007). Neuroendocrinology of Behavioral Rhythms. En Lajtha, A. & Blaustein, J. (2007). *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology 3 ed. Behavioral neurochemistry and neuroendocrinology*. Springer: New York.
- Liddle, G. (1966). An analysis of circadian rhythms in human adrenocortical secretory activity. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association, 77*, 151-160.
- Lissoni, P., Brivio, F., Fumagalli, L., Messina, G., Secreto, G., Romelli, B., Fumagalli, G., Rovelli, F., Colciago, M. & Brera, G. (2007). Immune and Endocrine Mechanisms of Advanced Cancer-related Hypercortisolemia. *In Vivo, 21*, 647-650.
- Lopez- Mato, A. (2004). *Psiconeuroendocrinología II*. Buenos Aires: Polemos.
- Lovallo, W. (2005). *Stress & Health: Biological and Psychological Interaction*. United States of America: Sage Publication.

- Macias, J. & Royuela, A. (1996). La versión española del índice de calidad de sueño de Pittsburgh. *Informaciones Psiquiátricas*, 146, 465-472.
- Master, S., Amodio, D., Stanton, A., Yee, C., Hilmert, C. & Taylor, S. (2009). Neurobiological Correlates of Coping through Emotional Approach. *Brain Behavior Immunity*. 23(1): 27–35. doi:10.1016/j.bbi.2008.04.007.
- Morrow, G., Hickok, J., Andrews, P. & Stern, R. (2002). Reduction in serum cortisol after platinum based chemotherapy for cancer: a role for the HPA axis in treatment-related nausea?. *Psychophysiology*, 39(4), 491-495.
- Mazzoccoli, G., Vendemiale, G., De Cata, A., Carughi, S. & Tarquini, R. (2010). Altered time structure of neuro-endocrine-immune system function in lung cancer patients. *BMC Cancer*, 10314 .
- Mazzoccoli, G., Tarquini, R., Durfot, T. & Francois, J. (2011). Chronodisruption in lung cancer and possible therapeutic approaches. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 65, 500–508.
- McEwen, BS. (2007). Physiology and Neurobiology of Stress and Adaptation: Central Role of the Brain. *Physiological Review*, 87, 873–904, doi:10.1152/physrev.00041.2006.
- McEwen, BS. (2010). Homeostasis, Rheostasis, Allostasis and Allostasis load. En Fink, G. (2010). *Stress Science: Neuroendocrinology*. Elsevier: USA
- Miller, A., Ancoli- Israel, S., Bower, J., Capuron, L. & Irwin, M. (2008). Neuroendocrine-Immune mechanisms of behavioral comorbidities in pacientes with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(6), 971-982.
- Miller, G., Chen, E. & Zhou, E. (2007). If It Goes Up, Must It Come Down? Chronic Stress and the Hypothalamic- Pituitary-Adrenocortical Axis in Humans. *Psychological Bulletin*, 133(1), 25–45.

- Miller, G., Ritchey, K. & Cohen, S. (2002). Chronic Psychological Stress and the regulation of pro- inflammatory cytokines: A glucocorticoid – resistance model. *Health Psychology, 21*(6), 531-541.
- Mazzoccoli, G., Giuliani, F. & Sothorn, R. (2012). Determination of whole body circadian phase in lung cancer patients: Melatonin vs. cortisol. *The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection, and Prevention, 36*, 46-53.
- Mormont, M., Hecquet, B., Bogdan, A., Benavides, M., Touitou, Y. & Levi, F. (1998). Non-invasive estimation of the circadian rhythm in serum Cortisol in patients with ovarian or colorectal cancer. *International Journal of Cancer, 78*, 421-424.
- Mormont, MC. & Levi, F. (2003). Cancer Chronotherapy: Principles, Applications, and Perspectives. *Cancer, 97*(1), 155-169.
- Moscoso, M. (2009). De la mente a la célula: Impacto del estrés en psiconeuroinmunoendocrinología. *LIBERABIT, 15*(2), 143-152.
- Nakaya, N., Fukudo, S., Akizuki, N., Yoshikawa, E., Kobayakawa, M., Fujimori, M. et al. (2005). Twenty-four-hour urinary cortisol levels before complete resection of non-small cell lung cancer and survival. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden), 44*(4), 399-405.
- Nater, U., Solomon, L., Jones, J., Unger, E., Miller, A., Reeves, W. & Heim, C. (2008). Alterations in diurnal salivary cortisol rhythm in a population-based sample of cases with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine, 70*, 298-305.
- Nater, M., Maloney, E., Boneva, R., Gurbaxani, B., Lin, J., Jones, J., Reeves, W. & Heim, G. (2008). Attenuated Morning Salivary Cortisol Concentrations in a Population- Based Study of Persons with Chronic Fatigue Syndrome and Well Controls. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolic, 93*(3), 703-709.

National Cancer Institute, 2010. Disponible en:
<http://www.cancer.gov/espanol/tipos/seno>

Organización Panamericana de la Salud, OPS (2014). La OPS observa el mes de concientización sobre el cáncer de mama. Disponible en:
http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10087&Itemid=40591&lang=es Revisado el: 29 de Octubre del 2014

Otero, J.M., Luengo, A., Romero, E. Gómez, J.A. & Castro, C. (1998). *Psicología de personalidad*. Manual de prácticas. Barcelona: Ariel Practicum.

O'Donnell, K., Badrick, E., Kumari, M. & Steptoe, A. (2008). Psychological coping styles and cortisol over the day in healthy older adults. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 5, 601–611.

Patarca- Moreno, R. (2004). *Handbook of Cancer-Related Fatigue*. United States of America: The Hawort Press.

Pelta, R. & Vivas, E. (1992). *Reacciones adversas a medicamentos: valoración clínica*. Madrid: Díaz Santos, S.A.

Porter, L., Mishel, M., Neelon, V., Belyea, M., Pisano, E. & Scott, M. (2003). Cortisol levels and responses to mammography screening in breast cancer survivors: a pilot study. *Psychosomatic Medicine*, 65, 842-848.

Powell, D., Lioffi, C., Moss-Morris, R. & Schlotz, W. (2013). Unstimulated cortisol secretory activity in everyday life and its relationship with fatigue and chronic fatigue syndrome: A systematic review and subset meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 2405—2422.

Pruessner, J., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G. & Hellhammer, D. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 916-931.

- Pulgar, M., Garrido, S., Muela, J. & Reyes, G. (2009). Validación de un inventario para la medida del estrés percibido y las estrategias de afrontamiento en enfermos de cáncer (ISEAC). *Psicooncología*, 6(1), 167-190.
- Putman, P. & Roelofs, K. (2011). Effects of single cortisol administrations on human affect reviewed: Coping with stress through adaptive regulation of automatic cognitive processing. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 439-448.
- Raedler, T., Jahn, H., Goedeken, B., Gescher, D., Kellner, M. & Wiedemann, K. (2003). Acute effects of megestrol on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 52, 482–486. doi 10.1007/s00280-003-0697-6.
- Rasmussen, H. N., Wrosch, C., Scheier, M. F., & Carver, C. S. (2006). Self-Regulation Processes and Health: The Importance of Optimism and Goal Adjustment. *Journal of Personality*, 74(6), 1721-1748. doi:10.1111/j.1467-6494.2006.00426.x
- Remor, E., Amorós, M. & Carrobles, J. (2006). Optimismo y la experiencia de la ira en relación con el malestar físico. *Anales de Psicología*, 22(1), 37- 44.
- Reynolds, P., Hurley, S., Torres, M., Jackson, J., Boyd, P. & Chen, V. (2000). Use of Coping Strategies and Breast Cancer Survival: Results from the Black/White Cancer Survival Study. *American Journal of Epidemiology*, 152(10), 940-949.
- Rosal, M., King, J., Yunsheng, M. & Reed, G. (2004). Stress, Social Support, and Cortisol: Inverse Associations? *Behavioral Medicine*, 30, 11-21.
- Rubinow, D., Crowder, V., Schmidt, P. & Rubinow, K. (2012) Psychoneuroendocrinology. 779-790. En Fink, G., Pfaff, D, & Levine, J. (2012). *Handbook of Neuroendocrinology*. ElServier EUA.
- Salimetrics, LLC. (2011). Saliva Collection and Handling Advice. Disponible en: <http://www.salimetrics.com/literature> Recuperado el: 30 de Agosto del 2012.

- Salimetrics, LLC. (2012). Collecting Saliva. Disponible en: <http://www.salimetrics.com/literature> Recuperado el: 30 de Agosto del 2012.
- Salimetrics, LLC. (2013). Salivary Cortisol. Enzyme Immunoassay Kit. Disponible en <http://www.salimetrics.com/documents/1-3002.pdf>. Recuperado el: 07 de Enero del 2014.
- Sanz, J., Navarro, M.E. & Vázquez, C. (2003). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck—II (BDI-II): 1. Propiedades psicométricas en estudiantes universitarios. *Análisis y Modificación de Conducta*, 29(124), 239-288.
- Sandin, B. & Chorot, P. (2003). Cuestionario de afrontamiento del estrés (CAE): desarrollo y valoración preliminar. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 8(1), 39-54.
- Sapsee, A. (1997). Cortisol, high cortisol diseases and anti-cortisol therapy. *Psychoneuroendocrinology*, 22(1), 3-10.
- Scheier, M. & Carver, C. (1985). Optimism, Coping, and Health: Assessment and Implications of Generalized Outcome Expectancies. *Health Psychology*, 4(3), 219-247.
- Scheier, M. & Carver, C. (2000). *Optimism, pessimism, and stress*. Encyclopedia of stress.
- Scheier, M., Carver, C. & Bridges, M. (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.
- Schommer, N., Hellhammer, D. & Kirschbaum, C. (2003). Dissociation Between Reactivity of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis and the Sympathetic-Adrenal-Medullary System to Repeated Psychosocial Stress. *Psychosomatic Medicine*, 65, 450- 460.

- Schoofs, D., Hartmann, R. & Wolf, O. (2008). Neuroendocrine stress response to an oral academic examination: No strong influence of sex, repeated participation and personality traits. *Stress, 11*(1), 52-61.
- Schrepf, A., Clevenger, L., Christensena, D., DeGeest, K., Bender, D., Ahmed, A. et al. (2013). Cortisol and inflammatory processes in ovarian cancer patients following primary treatment: Relationships with depression, fatigue, and disability. *Brain, Behavior & Immunity, 30*, 126–134.
- Seegerstrom, S. (2005). Optimism and Immunity: Do positive thoughts always lead to positive effects?. *Brain, Behavior, and Immunity, 19*(3), 195-200.
- Seegerstrom, S., Taylor, S., Kemeny, M. & Fahey, J. (1998). Optimism is associated with mood, coping, and immune change in response to stress. *Journal of Personality and Social Psychology, 74*(6), 1646-1655.
- Sephton, S.E., Lush, E., Dedert, E., Floyd, A., Rebholz, W.N., Dhabhar, F.S., Spiegel, D. & Salmon, P. (2012). Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival. *Brain, Behavior and Immunity*, DOI:10.1016/j.bbi.2012.07.019.
- Sephton, S., Sapolsky, R., Kraemer, H. & Spiegel, D. (2000). Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *Journal of the National Cancer Institute, 92*(12), 994-1000.
- Sephton, S. & Spiegel, D. (2003). Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain, Behavior and Immunity, 17*, 321-328.
- Servaes, P., Verhagen, C. & Bleijenberg, G. (2002). Fatiga en pacientes con cáncer, durante y después del tratamiento: prevalencia, factores correlacionados e intervenciones. *European Journal of Cancer, 2*, 151-168.
- Shelley, X. (2008). Pathophysiology of cancer-related fatigue. *Clinical Journal of Oncology Nursing, 12*(5), 11-20.

- Sjögren, E., Leanderson, P. & Kristenson, M. (2006). Diurnal cortisol levels and relations to psychosocial factors in population sample of middle-age Swedish men and women. *International Journal of Behavioral Medicine*, 13(3), 193-200.
- Smets E., Garssen B, Bonke, B. & Haes, J. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI); Psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*, 39, 315-325.
- Smets, E., Garssen, B., Schuster-Uitterhoeve, A. & Haes, J. (1993). Fatigue in cancer patients. *British Journal of Cancer*, 68, 220-224.
- Smyth, J., Ockenfels, M., Gorin, A., Catley, D., Porter, L., Kirchbaum, C., Hellhammer, D. & Stone, A. (1997). Individual differences in the diurnal cycle of cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 22(2), 89-105.
- Solberg, L., Segerstrom, S. & Sepoch, S. (2005). Engagement and Arousal: Optimism's Effects During a Brief Stressor. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 31(1). 111-120.
- Spiegel, D. (2001). Mind matters: Coping and cancer progression. *Journal of Psychosomatic Research*, 50, (5), 287-290.
- Spiegel, D. (2007). Cancer. En Fink, G. (2010). *Stress Consequences: Mental, Neuropsychological and Socioeconomic*. San Diego, CA. Elsevier.
- Stevens, R., Blask, D., Brain George C.; Hansen, J., Lockley, S., Provencio, L., Rea, M. & Reinlib, L. (2007). Meeting Report: The Role of Environmental Lighting and Circadian Disruption in Cancer and other Diseases. *Environmental Health Perspectives*, 115(9), 1357-1362.
- Stone, P., Richards, M., A'Hern, R. & Hardy, J. (2000). A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Annals of Oncology*, 11, 561-567.

- Stone, A., Schwartz, J., Smyth, J., Kirschbaum, C., Cohen, S., Hellhammer, D. & Grossman, S. (2001). Individual differences in the diurnal cycle of salivary free cortisol: a replication of flattened cycles for some individuals. *Psychoneuroendocrinology*, *26*, 295-306.
- Sood, A. & Moynihan, T. (2005). Cancer- related fatigue: An Update. *Current Oncology Reports*, *7*, 277-282.
- Sukumaran, S., Almon, RR., DuBois, DC., & Jusko, WJ. (2010). Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *62*, 904–917.
- Tabak, L. (2001). A revolution in biomedical assessment: The development of salivary diagnostics. *Journal of Dental Education*, 1335- 1339.
- Taylor, S., Burklund, L., Eisenberger, N., Lehman, B., Hilmert, C. & Lieberman, M. (2008). Neural bases of moderation of cortisol stress responses by psychosocial resources. *Journal of Personality and Social Psychology*, *95*(1), 197-211.
- Taylor, S. & Stanton, A. (2007). Coping resources, coping processes, and mental health. *Annual Review of Clinical Psychology*, *3*, 377-401.
- Tchen, N., Juffs, H., Downie, F., Yi, Q., Hu, H. et al. (2003). Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *21*(22), 4175-4183.
- Torres-Harding, S., Sorenson, M., Jason, L., Reynolds, N., Brown, M., Maher, K. & Fletcher, M. (2008). The associations between basal salivary cortisol and illness symptomatology in chronic fatigue syndrome. *Journal of Applied Biobehavioral Research*, *13*(3), 157-180.
- Touitou, Y., Bogdan, A., Lévi, F., Benavides, M. & Auzéby, A. (1996). Disruption of the circadian patterns of serum cortisol in Breast and ovarian cancer

- patients: relationships with tumor marker antigens. *British Journal of Cancer*, 74, 1248-1252.
- Touitou, Y., Lévi, F., Bogdan, A., Benavides, M., Bailleul, F. & Misset, J. (1995). Rhythm alteration in patients with metastatic breast cancer and poor prognostic factors. *Journal Cancer Research Clinic Oncology*, 121, 181-188.
- Urquidi, L., Montiel, M. & Gálvez, M. (1999). Ajuste psicosocial y afrontamiento en pacientes con cáncer de mama. *Revista Sonorense de Psicología*, 13(1), 30-36.
- Valdez, P., Ramírez, C. & Téllez, A. (1998). Alteraciones del ciclo dormir-vigilia. En A. Téllez (Ed.), *Trastornos del sueño: diagnóstico y tratamiento* (pp. 193-230). México: Trillas.
- Van Cauter, E., Leproult, R. & Kupfer, D. (1996). Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 81(7), 2468-2473.
- van der Pompe, G., Antoni, M. & Heijnen, C. (1996). Elevated basal cortisol levels and attenuated ACTH and cortisol responses to a behavioral challenge in women with metastatic breast cancer. *Psychoneuroendocrinology*, 21(4), 361- 374.
- Vedhara, K., Miles, J., Bennett, P., Plummer, S., Tallon, D., Brooks, E. et al. (2003). An investigation into the relationship between salivary cortisol, stress, anxiety and depression. *Biological Psychology*, 62, 89-96.
- Vedhara, K., Tuin, J., Miles, J., Sanderman, R. & Ranchor, A. (2006). Psychosocial factors associated with indices of cortisol production in women with breast cancer and controls. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 299-311.
- Vega-Michel, C., González, J. & Camacho, E. (2014). Efectos de controlabilidad y magnitud de ruido en comportamiento de evitación, cortisol salival y

temperatura. *Conductual: Revista de Interconductismo y Análisis de la Conducta*. Vol. 2, No. 2, 51-65.

Vera-Villarroel, P. & Guerrero, A. (2003). Diferencias en habilidades en resolución de problemas sociales en sujetos optimistas y pesimistas. *Universitas Psychologica*, 2(1), 21-26.

Von, D., Kang, D. & Carpenter, J. (2008). Predictor of Cancer-Related Fatigue in women with breast cancer before, during and after adjuvant therapy. *Cancer Nursing*, 31(2), 134-144.

Watson, M., Greer, S., Young, J., Inayat, Q., Burgess, G. & Robertson, B. (1988). Development of questionnaire measure of adjustment to cancer: the MAC scale. *Psychological Medicine*, 18, 203-206.

Watson, M., Haviland, J., Davidson, J. & Bliss, J. (2000). Fighting spirit in patients with cancer. *Lancet*, 355, 4, 848,

Weekes, N., Lewis, R., Patel, F., Garrison-Jakel, J., Berger, D. & Lupien, S. (2006). Examination stress as an ecological inducer of cortisol and psychological response to stress in undergraduate students. *Stress*, 9(4), 199-206.

Weinrib, A., Septhon, S., DeGeest, K., Penedo, F., Bender, D., Zimmerman, B et al. (2010). Diurnal Cortisol Dysregulation, Functional Disability, and Depression in Women With Ovarian Cancer. *Cancer*, 116(18), 4410-4419.

Wüst, S., Federenko, I., van Rossum, E., Koper, J. & Hellhammer, D. (2005). Habituation of cortisol responses to repeated psychosocial stress—further characterization and impact of genetic factors. *Psychoneuroendocrinology*, 30(2), 199-211.

Young, C. & Welsh, J. (2005). Stress, Health and Disease: A Review. *Cell Science*, 2(2), 132-158.

ANEXOS