

ESTRÉS POR DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA: EFECTO EN LA INMUNIDAD ADAPTATIVA Y SEGUIMIENTO EN 1 AÑO



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CURSO 2019/2020

AUTOR: CATARINA INÊS AUGUSTO GUERRA

TUTOR: ALFREDO CORELL ALMUZARA

COTURORA: LAURA BARRERO REAL

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

ÍNDICE

RESÚMEN.....	1
1. AGRADECIMIENTOS	2
2. INTRODUCCIÓN	3
3. HIPÓTESIS.....	7
4. OBJETIVOS.....	7
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
5.1 Participantes.....	8
5.1.1 Criterios de inclusión	8
5.1.2 Criterios de exclusión	8
5.1.3 Puntos del estudio	8
5.2 Evaluación de los rasgos de personalidad, ansiedad y estrés.	9
5.3 Estudios analíticos.....	9
5.3.1 Evaluación del sistema inmune.....	10
5.4 Análisis estadístico	10
6. RESULTADOS.....	10
6.1 Estudio comparativo de Ansiedad-Estado y Ansiedad-Rasgo al diagnóstico y al año 11	
6.2 Estudio comparativo del sistema inmunitario en ambos momentos	12
6.2.1 Estudio comparativo del recuento leucocitario	12
6.2.2 Estudio comparativo de la inmunidad adaptativa humoral	12
6.2.3 Estudio comparativo de la inmunidad adaptativa celular- Cantidad celular	13
6.2.4 Estudio comparativo de la función celular- Immuknow.....	13
6.3 Correlación Immuknow-Ansiedad	15
7. DISCUSIÓN	16
8. CONCLUSIONES	19
9. BIBLIOGRAFÍA	20

RESUMEN

El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres. El objetivo de este estudio era comparar dos momentos en el tiempo, al diagnóstico y al año y entender si un año después del diagnóstico de cáncer de mama y de los respectivos tratamientos, la ansiedad disminuye en pacientes diagnosticadas, y como consecuencia, se observa una mejoría en la función inmunitaria adaptativa. Se seleccionaron 73 mujeres, en las que se comparó en ambos momentos el nivel de ansiedad Estado y Rasgo y la función inmunitaria adaptativa a nivel cuantitativo y cualitativo. Se observó una mejoría de ambas destacando un aumento en la función de los linfocitos T CD4 y un aumento de los linfocitos Tc responsables por la respuesta inmunitaria contra tumores. Estos hallazgos tienen una implicación pronóstica y terapéutica abriendo puertas para investigación de posibles potenciadores de la inmunidad y de una intervención que prevenga o minimice el estrés.

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent cancer in women. The objective of this study was to compare two moments in time, at diagnosis and one year later and to understand if one year after the diagnosis of breast cancer, after the respective treatments, anxiety decreases in diagnosed patients, and as a consequence, a improvement in adaptive immune function. Seventy-five women were selected, in whom the level of State and Trait anxiety (STAI questionnaire) and adaptive immune function were compared at both quantitative and qualitative levels. An improvement of both was observed, highlighting an increase in the function of CD4 T lymphocytes and an increase in Tc lymphocytes responsible for the immune response against tumors. These findings have a prognostic and therapeutic implication, opening doors for investigation of possible immunity enhancers and for an intervention that prevents or minimizes stress.

KEYWORDS

Cáncer de mama, sistema inmunitario, inmunidad adaptativa, respuesta inmunitaria, ansiedad, estrés psicológico, Immuknow.

Breast cancer, immune sistem, adaptive immunity, immune response, anxiety, psychological stress, Immuknow.

1. AGRADECIMIENTOS

Mi TFG lo dedico con todo el cariño a mis Padres que siempre han creído en mi capacidad y me han inspirado a motivarme y a superarme cada día más. Gracias papá y mamá.

A mi familia, a mis compañeros y amigos presentes o pasados, quienes sin esperar nada a cambio compartieron su conocimiento y momentos conmigo. A todas aquellas personas que durante estos 6 años estuvieron a mi lado apoyándome para que este sueño se haga realidad.

Gracias a mi Tutor, Alfredo Corell por toda la ayuda a lo largo de la realización de este proyecto.

Termino con la frase que más veces cité en mis pensamientos a lo largo de esta larga carrera, "Todo parece imposible hasta que se hace"- Nelson Mandela.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un término muy amplio que abarca un conjunto de enfermedades que se relacionan entre sí en las que se observa un proceso de diseminación y de crecimiento incontrolados de las células. Es un problema de salud pública.

La incidencia y mortalidad por cáncer están creciendo rápidamente en todo el mundo. Las razones son complejas pero reflejan tanto el envejecimiento como el crecimiento de la población, así como los cambios en la prevalencia y distribución de los principales factores de riesgo de cáncer (1).

Relativamente a las mujeres, el cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado en el año de 2019 y se siguen en frecuencia de incidencia el de pulmón y el colorrectal (1). Es la principal causa de muerte en la mayoría de los países del mundo pero en general continua siendo la segunda causa de muerte por cáncer, responsable por 15% de las muertes, después del cáncer de hígado responsable por 23% y seguida por el cáncer colorrectal(8%) (2).

Menos del 10% de los canceres de mama son atribuidos a causas genéticas, principalmente a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. El cáncer de mama es comúnmente asociado con causas ambientales , reproductivas y del estilo de vida, algunos de ellos potencialmente modificables (3). Otros factores asociados como la edad, sexo y raza no son modificables y también pueden aumentar la incidencia, por ejemplo mujeres de raza negra tienen mayor incidencia y mortalidad por cáncer de mama (4).

Se han encontrado diferencias regionales entre diversos países. Países Asiáticos como China y Japón demuestran menor mortalidad por cancro de mama cuando en comparación con Estados Unidos y Países Europeos (4). A nivel del estado socioeconómico de cada país también se han encontrado diferencias ya que la mortalidad por cáncer de mama es mayor en países pobres que en países desarrollados con mejor nivel socioeconómico (5). También se concluyó que la falta de recursos económicos se asocia con una menor prevalencia de detección del cáncer (6), una menor probabilidad de un tratamiento óptimo y diagnóstico en una etapa posterior (7).

Además personas que habitan en áreas con baja mortalidad, cuando migran para países con tasas altas verifican un aumento en la incidencia y mortalidad de cáncer de mama [8] sugiriendo que los factores ambientales y del estilo de vida pueden jugar un papel esencial en la patogénesis.

Así siendo, un estilo de vida sano, la dieta, actividad física, abandonar hábitos tóxicos como el tabaco, la adherencia a las guías relacionadas con el peso corporal juegan un papel importante con una reducción en la incidencia de cáncer así como la mortalidad (9).

El diagnóstico de cáncer y el momento en el que el paciente recibe la noticia supone un importante impacto emocional tanto para él como para su entorno. El grado de estrés va a depender de la capacidad que uno tiene para desarrollar una concepción ordenada y coherente de su medio y de dar una explicación a los acontecimientos que les ocurren (10).

Estudios demostraron que aproximadamente de un tercio a mitad de las pacientes con cáncer de mama experimentan estrés psicológico (11). La depresión y la ansiedad son las alteraciones psicológicas que más comúnmente se encuentran en estas pacientes (12). Incluso después de todo el proceso de tratamiento del cáncer, la depresión puede persistir por largos periodos de tiempo, influyendo en la calidad de vida de forma significativa de las pacientes (13,14).

A lo largo de los años y cada vez más la comunidad científica tiene interés por el estudio e investigación de la relación entre eventos estresantes y el efecto en el sistema inmune, a lo que llaman psiconeuroinmunología.

La comunicación entre SNC y el sistema inmune se produce a través de una red compleja de señales bidireccionales que unen los sistemas nervioso, endocrino e inmune (15). Se activa el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema simpático de modo a preparar el organismo para la respuesta al estímulo estresante a través del aumento de la frecuencia cardíaca, flujo sanguíneo y aumento de metabolismo de la glucosa. En relación a la inmunidad, la activación del eje y del sistema nervioso simpático lleva al reclutamiento de leucocitos y aumenta la respuesta inmune por parte de los linfocitos B, aumentando la respuesta inmune y de protección contra las infecciones (15).

En varias circunstancias, ciertos eventos estresantes agudos que ocurren en un corto plazo pueden ser benéficos para el sistema inmune. Pero cuanto más el estrés se aleje de este patrón agudo y se acerca al crónico más componentes del sistema inmune son afectados de forma negativa (16). De este modo la influencia negativa del stress agudo todavía está en estudio pero lo que sí se sabe es que el estrés crónico o excesivo tiene bastante efecto negativo en tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa (16).

Se ha observado que la ansiedad y el estrés retrasan el tratamiento y aumentan la duración de enfermedades infecciosas, promueven la modulación de la respuesta de anticuerpos y linfocitos T a vacunas antivirales como las vacunas de la hepatitis B o rubeola (17,18) y puede también ser un factor importante para el desarrollo y progresión tumoral (15).

Esto se explica a través de la actuación que el hipotálamo ejerce sobre la glándula suprarrenal, por un lado mediante el Sistema nervioso simpático para producir catecolaminas (adrenalina, noradrenalina) y por otro a través de la producción de corticotropina, que activando la parte anterior de la hipófisis produce ACTH, la hormona corticotropa. Esta llegará a la glándula suprarrenal y activará la zona cortical para producir glucocorticoides, como el cortisol. Los leucocitos tienen receptores para las hormonas del estrés y pueden ser modulados a través de la unión de esas hormonas a los receptores. Además, la noradrenalina también puede modular la función inmunitaria celular a través de la unión de sus receptores con la superficie de células dentro órganos linfoides (19). Los glucocorticoides, influyen en las células inmunológicas suprimiendo la diferenciación y proliferación y causando una inmunosupresión (15)(20).



Figura 1- Modulación asociada al estrés de la respuesta hormonal del SNC. Fuente: Elaboración propia.

La citocina proinflamatoria IL-6, que es producida por células T, células B, monocitos y varios tipos de células no linfoides, tiene un papel importante en la respuesta de fase aguda (19).

Los mediadores liberados durante el estrés crónico suprimen algunas partes inespecíficas y específicas de la respuesta inmune, incluida la actividad de las células NK, la fagocitosis, la producción de citocinas inflamatorias (es decir, interleucina 2,

interferón y TNF por las células Th1) y la T citotóxica, comprometiendo los efectores más importantes de la respuesta inmune contra los tumores (20).

Se han hecho un conjunto de estudios a lo largo del tiempo que correlacionan el estrés con el cáncer de mama. Por un lado el estrés como factor de riesgo de los tumores de mama y por otro el estrés como consecuencia del diagnóstico del propio cáncer. Este tema es bastante investigado visto que el cáncer de mama es de los cánceres más diagnosticados y con gran importancia y interés en la comunidad científica.

También se ha estudiado el efecto de la inmunosupresión producida por el estrés psicológico que se genera en el momento de la noticia de diagnóstico de cáncer de mama y su importancia en el pronóstico y tratamiento, como también un año después, en el post tratamiento y comparando ambos momentos, que es el objeto de este estudio.

Gran parte de los estudios hechos nos dan datos a cerca del estrés post traumático después de un cáncer de mama y de las secuelas psicológicas a que conlleva ese diagnóstico. Estos estudios no inciden tanto en la comparación en los dos momentos estresantes cruciales, el del diagnóstico y el del post tratamiento (quirúrgico, quimioterapéutico, radioterapéutico), y muchos de ellos no son concluyentes y derivan de muestras heterogéneas.

De acuerdo con la metanálisis de más de 300 artículos, realizada por Segerstrom y Miller et al. que relacionan el estrés psicológico con los parámetros del sistema inmune en humanos se concluyó que se necesita más investigación para respaldar dos ideas generadas por la siguiente análisis: la idea de que la experiencia subjetiva, como la preocupación, es más probable que produzca un cambio inmune relacionado con el estrés que la experiencia objetiva y la idea de que el cambio inmune relacionado con el estrés da como resultado enfermedad (16).

También sabemos que gran parte de la investigación se centra en la relación del cáncer como un momento de estrés para los pacientes y las consecuencias en el sistema inmune, sin incidir en el estudio de una mejoría de la ansiedad cuando el estímulo agudo disminuye también, siendo beneficioso para la inmunidad.

Esto nos lleva a realizar el siguiente trabajo en el que seleccionaremos una población homogénea de 75 mujeres diagnosticadas con diferentes subtipos de cáncer de mama, evaluaremos las diferencia entre su grado de ansiedad en ambos

momentos de diagnóstico y un año después y estudiaremos el efecto del estrés en su sistema inmune adaptativo.

3. HIPÓTESIS

Un año después del diagnóstico de cáncer de mama, tras la realización de los respectivos tratamientos, la ansiedad y el grado de estrés emocional disminuyen en las pacientes diagnosticadas, y como consecuencia, podemos observar una mejoría en la función del sistema inmunitario.

4. OBJETIVOS

1. Comparar el nivel de estrés y ansiedad generado por el diagnóstico de cáncer de mama en el momento del diagnóstico y al año, después de la realización de los tratamientos correspondientes;
2. Estudiar la evolución del nivel de estrés y ansiedad con el tiempo;
3. Estudiar en paralelo la evolución del sistema inmunitario de las pacientes, comparando la función inmunitaria adaptativa al diagnóstico y al año, tras la realización de los respectivos tratamientos;
4. Entender la relación entre el nivel de ansiedad desencadenado por un evento estresante y la respuesta inmunitaria generada;

5. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio retrospectivo, en el que hemos analizado los datos de pacientes que fueron recogidos en el periodo 2009-2011 para un proyecto de investigación. Los datos se han revisado, depurado e incorporado en una base de datos (Microsoft Excel) y se ha realizado el análisis estadístico de los mismos. Se ha tomado en consideración ambos momentos y visitas, el momento de diagnóstico de las pacientes y el momento de un año después.

Se han utilizado herramientas de búsqueda científica como PubMed, UpToDate y Google Scholar utilizando las keywords. Este trabajo de Fin de Grado ha sido aprobado por el Comité Ético del Área de Salud Este de Valladolid (ver anexo I).

5.1 Participantes

5.1.1 Criterios de inclusión

En el primer momento se seleccionaron 79 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante los años 2009-2011, pero se fueron perdiendo muestras y en el segundo momento teníamos 73 mujeres estudiadas. Todas participaron de forma voluntaria, mediante la firma del consentimiento informado, tras la aceptación de las características del estudio e informarlas del tipo de cirugía a realizar.

Solo se incluyeron aquellas que su edad estaba comprendida entre los 40 y 70 años. Está demostrado que las mujeres menores de 40 pueden tener un mayor grado de ansiedad debido al posible deseo de tener descendencia en los siguientes años, y que, en mayores de 70 años, se produce una alteración de la respuesta inmunitaria debida a la edad, proceso conocido como “inmunosenescencia”. Por estas razones, no se consideran rangos de edad adecuados para este estudio.

5.1.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron las mujeres que:

- Tuvieran posibilidad de tener alguna alteración del sistema inmune secundaria a otras situaciones como:
 - Enfermedades crónicas
 - En tratamiento farmacológico inmunosupresor.
 - Consumo excesivo de tabaco y/o alcohol (o consumo de drogas).
 - Malnutrición
- Rechazaron la terapia antitumoral (cirugía + quimioterapia).
- Estaban diagnosticadas de retraso mental o psicopatologías severas.
- Padecían enfermedades neurológicas o demencias.

Se realizó un análisis sistemático de sangre con el objetivo de identificar posibles patologías excluyentes.

5.1.3 Puntos del estudio

Las mujeres seleccionadas son estudiadas dos veces en el tiempo:

a) En el momento del diagnóstico del tumor a través de una primera visita donde se realizó una entrevista clínica para valorar criterios de inclusión y se las informó del

estudio mediante un consentimiento informado escrito y de una segunda visita donde se realizó el estudio analítico y una entrevista médico-psicológica en el momento programado para la extirpación quirúrgica del tumor.

b) Un año después del diagnóstico, tiempo que se considera que los parámetros inmunológicos se hayan recuperado y después de los tratamientos complementarios y la extirpación quirúrgicas se le hizo otra analítica y otra entrevista médico-psicológica.

Todas las participantes que aceptaron voluntariamente participar en el estudio, firmaron el consentimiento informado y pasaron una entrevista médico-psicológica en cada uno de los momentos referidos (puntos a y b). En dicha entrevista se les realizó una historia clínica, prestando especial atención a: hábitos tóxicos, problemas de entorno familiar, historia familiar, enfermedades personales de interés, síntomas alérgicos o infecciones recientes, así como de los tratamientos médicos a los que están sometidas.

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

Se evaluó el grado de ansiedad o estrés mediante una entrevista y la escala "State-Trait Anxiety Scale (STAI-R y STAI-E) (Spielberger, Goruch y Lushene, adaptada por TEA, 1982)". Este cuestionario permite medir dos vertientes de la ansiedad: la ansiedad rasgo, que es aquella que está asociada a la personalidad del individuo, y la ansiedad estado, que se desencadena tras una situación particular. Por lo tanto, la prueba consta de dos partes, con 20 cuestiones para cada una. La puntuación obtenida ha sido clasificada por categorías (0- Baja, 1- Moderada 2- Alta).

5.3 Estudios analíticos

De modo paralelo a los test psicológico para determinar el grado de ansiedad y/o estrés, se estudió la respuesta fisiológica a los mismos.

Consecutivamente a la entrevista médico-psicológica, se realizó una extracción de sangre con bioquímica sanguínea y una citología para evaluar el estado de salud general. Se estudiaron los siguientes parámetros:

5.3.1 Evaluación del sistema inmune

- Citología sanguínea: Leucocitos, Linfocitos, Linfocitos absolutos, Monocitos, Monocitos absolutos, Neutrófilos, Neutrófilos absolutos, Eosinófilos, Basófilos, Plaquetas y Volumen plaquetario medio.
- Inmunidad humoral adaptativa:
 - Inmunoglobulinas: Se cuantificará en suero IgG, IgA, IgM y subclases de IgG.
- Inmunidad celular adaptativa:

Se estudiaron las subpoblaciones linfocitarias mediante inmunofluorescencia directa con un citómetro de flujo. Se determinaron linfocitos totales, linfocitos T (CD3+), linfocitos T helper (CD4+), linfocitos T citotóxicos (CD8+), linfocitos B (CD19+) y los linfocitos NK (CD16, CD56).
- Estudio de función de linfocitos a través del Immukow:
 - Se estimularon los linfocitos de sangre periférica con PHA y se evaluó la capacidad de activación y proliferación mediante la síntesis de ATP de las células CD4 (sistema Cylex-Immuknow). Este parámetros se analizaron mediante luminescencia.

5.4 **Análisis estadístico**

Se construyó una base de datos en Excel y SPSS con todos los datos de las pacientes descritos anteriormente. Se realizó un análisis descriptivo, con medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación típica y rango) para las variables cuantitativas, y la frecuencia absoluta y relativa (%) para las variables cualitativas. Las variables fueron analizadas mediante las pruebas de normalidad: Kolmogorov- Smirnov y Saphiro-Wilks. Si las pruebas tienen distribución normal ($>0,005$) se hace la comparación de medias mediante la prueba U de Mann-Whitney, si no tienen distribución normal ($<0,005$) utilizamos la prueba no paramétrica (ver tabla 4).

6. **RESULTADOS**

Inicialmente, se seleccionaron 79 pacientes par el estudio, de las cuales seis fueron excluidas por lo que finalmente obtuvimos una muestra de 73 mujeres (n=73). La edad media de las mujeres fue de 56 años(rango 40-74). Se hizo una comparación de las variables en ambos momentos, al diagnóstico y al año.

6.1 Estudio comparativo de Ansiedad-Estado y Ansiedad-Rasgo al diagnóstico y al año

DECATIPOS	CATEGORIA	NOMBRE CATEGORIA
De 0 a 5	0	ANSIEDAD BAJA
De 6 a 8	1	ANSIEDAD MODERADA
De 9 a 10	2	ANSIEDAD ALTA

Tabla 1- Categorías de los decatipos de ansiedad.

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

Tabla 2- Tabla de contingencia al diagnóstico(PRE) y al año(POST) de la Ansiedad Estado(AE)

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

Tabla de contingencia al diagnóstico(PRE) y al año(POST) de la Ansiedad-Rasgo(AR)

3-

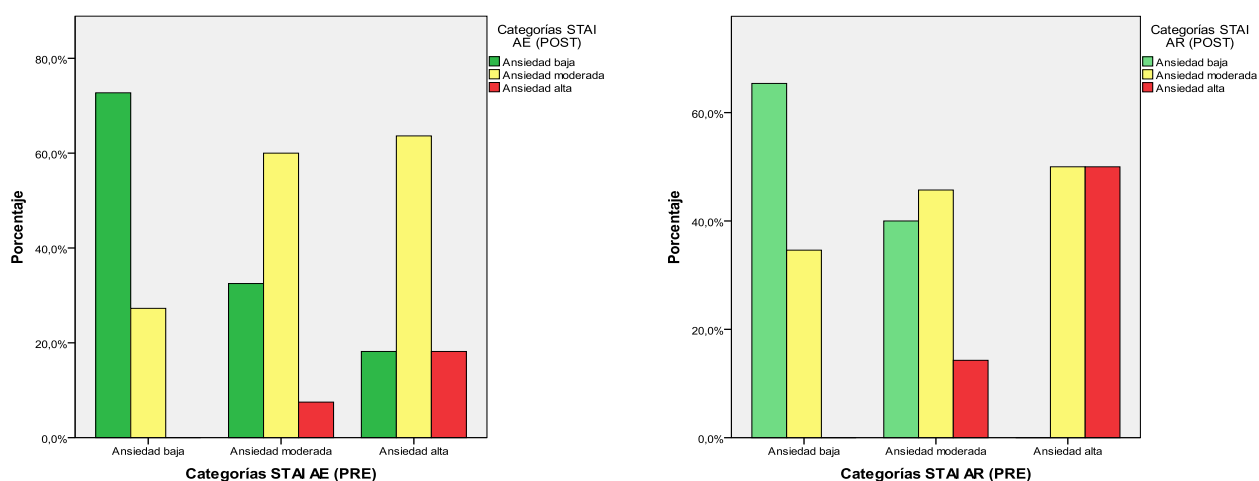


Figura 2- Comparación de la Ansiedad Estado (izquierda) y Ansiedad Rasgo (derecha) al diagnóstico y al año. Fuente: Elaboración propia.

Se observó que la distribución marginal de la Ansiedad Estado es distinta antes de la cirugía y después de la misma. Un año después de la intervención hay mayor

tendencia hacia “ansiedad baja”, disminuye la frecuencia en ansiedad alta y media y aumenta la frecuencia de ansiedad baja. (p-valor = 0.04744). También se concluyó que la distribución marginal de la Ansiedad Rasgo es igual antes de la cirugía y después de la misma. Las tendencias en la Ansiedad Rasgo se mantienen antes y después de la cirugía.(p-valor = 0.5549)

6.2 Estudio comparativo del sistema inmunitario en ambos momentos

Se analizaron las variables inmunológicas y si hizo una comparación entre los dos momentos (al diagnóstico VS un año tras el seguimiento), con mayor enfoque en la inmunidad adaptativa.

6.2.1 Estudio comparativo del recuento leucocitario

Se apreció que la media de leucocitos y la proporción de linfocitos es menor un año después de la cirugía que antes de la intervención. (p-valor<0,0001; 0,0004 respectivamente).

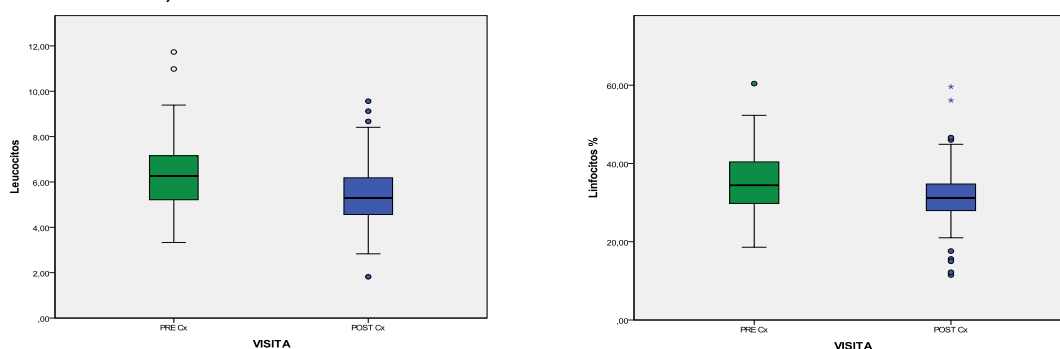


Figura 3- Comparación al diagnóstico y al año de los leucocitos (izquierda) y %linfocitos (derecha).

6.2.2 Estudio comparativo de la inmunidad adaptativa humoral

En relación a la inmunidad adaptativa humoral se observó que IgG IgA y IgM disminuyen un año después de la cirugía. (p-valor=0,0003; 0,0005; <0,0001 respectivamente). Aunque las diferencias sean significativos estadísticamente, a nivel biológico no creemos que tiene gran importancia.

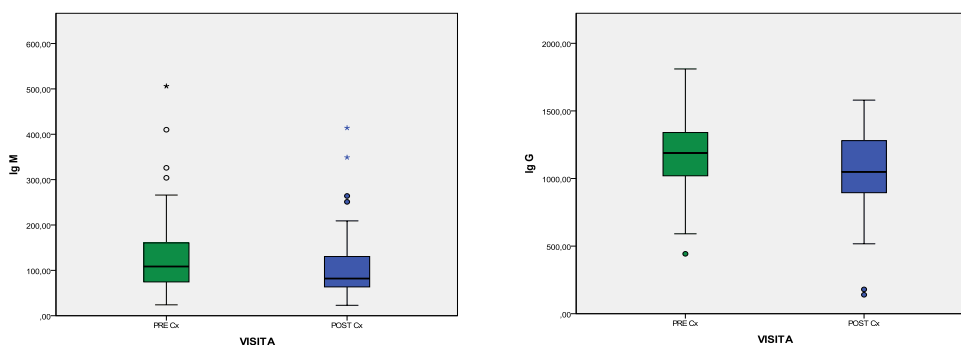


Figura 4- Comparación en ambos momentos al diagnóstico y al año del IgM (izquierda) y IgG (derecha). Fuente: Elaboración propia.

6.2.3 Estudio comparativo de la inmunidad adaptativa celular- Cantidad celular

Se observa que un año después, en el momento 2, los linfocitos T aumentan a costa de los Linfocitos T citotóxicos(Tc) porque los Linfocitos T cooperadores(TH) disminuyen, disminuyendo con esto el cociente TH/Tc. La diferencia entre los dos valores es estadísticamente significativos (p valor<0,0001).

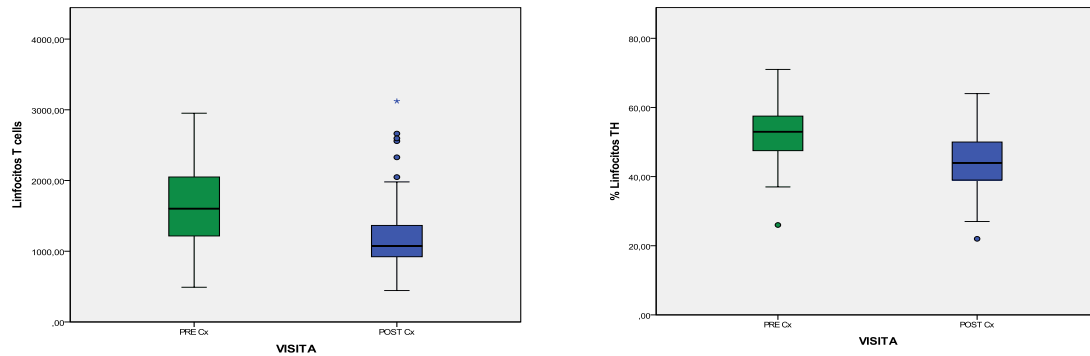


Figura 5- Comparación de ambos momentos al diagnóstico y al año de los linfocitos T totales (izquierda) y del porcentaje de linfocitos Th (derecha). Fuente: Elaboración propia.

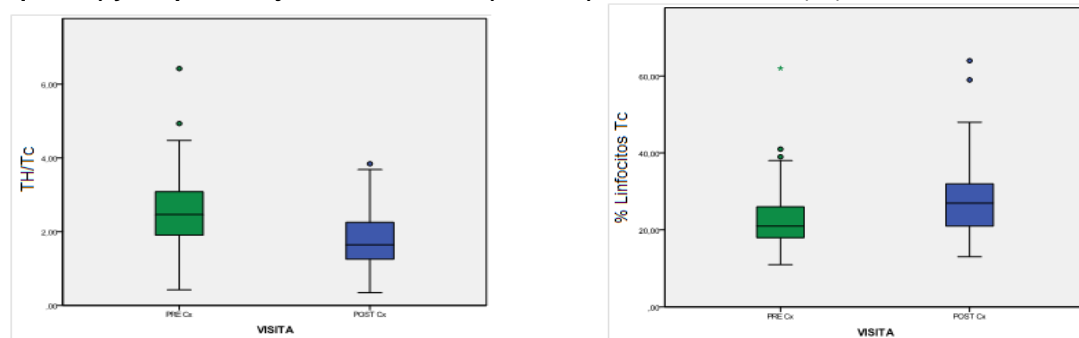


Figura 6- Comparación al diagnóstico y al año del porcentaje de linfocitos Tc (derecha) y TH/Tc (izquierda). Fuente: Elaboración propia.

6.2.4 Estudio comparativo de la función celular- Immuknow

Se estudió la función celular a través del Immuknow y se observó un aumento significativo (p<0.0001) en el ATP total, en el índice de ATP y en la cantidad de ATP/CD4 al año de la primera visita. El ATP/CD4 corresponde a la cantidad de ATP producido por Linfocitos CD4 totales del paciente.

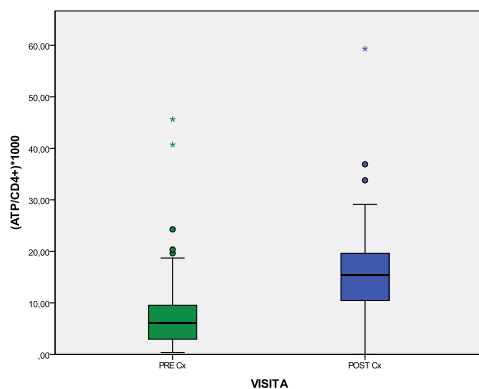


Figura 7-Comparación al diagnóstico y al año del ATP-CD4. Fuente: Elaboración propia.

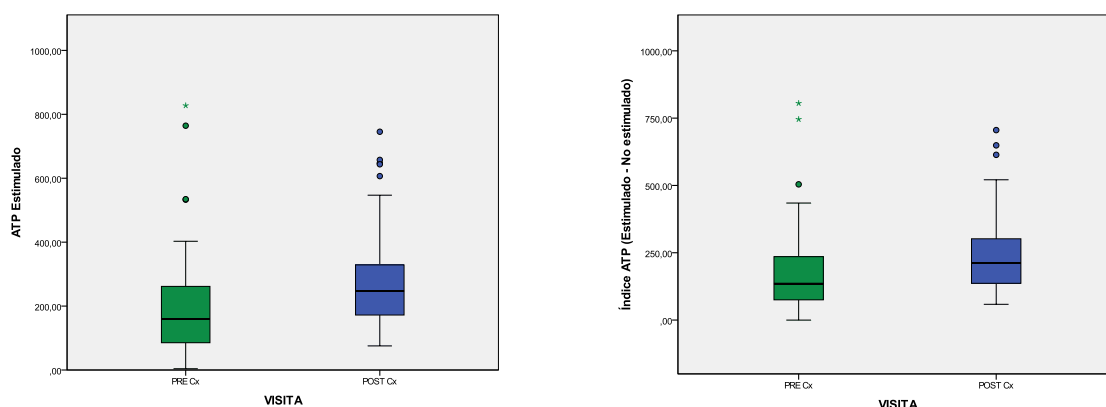


Figura 8- Comparación al diagnóstico y al año del ATP Estimulado(izquierda) y del Índice de ATP(derecha). Fuente: Elaboración propia.

	VARIABLES DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA EN LAS PACIENTES	Al diagnóstico		Al año		Test de normalidad		Comparación entre los dos momentos	
		Media	Desvío	Media	Desvío	Inicio	Al año	P- valor (U Mann-Whitney)	Estad. (Wilcoxon)
R.LEUCOCITARIO	LEUCOCITOS	6,28	1,61	5,38	1,41	>0,2000	>0,2000	nc	<0,0001
	%LINFOCITOS	35,11	7,86	31,47	8,49	>0,2000	0,0081	0,0004	nc
	%EOSINOFILOS	2,60	1,75	2,94	1,73	0,0001	<0,0001	0,0709	nc
	%BASOFILOS	0,45	0,25	0,47	0,26	0,0002	<0,0001	0,5483	nc
IMMUNO	ATPNO ESTIMULADO	28,93	25,77	40,53	29,71	0,0001	0,0020	0,0081	nc
	ATP ESTIMULADO	201,08	159,27	282,07	148,85	0,0097	0,0012	0,0033	nc
	INDICE ATP	41,41	144,82	11,05	11,20	<0,0001	<0,0001	0,2472**	nc
	INDICE ATP 2	172,15	148,22	241,54	146,50	0,0002	0,0023	0,0089	nc
	ATP - CD4	8,15	8,10	16,25	8,45	<0,0001	0,0023	<0,0001	nc
S.LINFOCITARIAS	LINFOCITOS ABS	2168,50	666,15	1673,0	677,31	,200*	0,0010	<0,0001	nc
	%LINFOCITOS T	73,79	7,28	8	8,27	0,0260	0,0420	0,0020	nc
	%LINFOCITOSTH	51,99	8,51	71,50	8,59	>0,2000	>0,2000	nc	<0,0001
	%LINFOCITOS Tc	22,53	8,09	44,54	9,59	0,0230	0,0110	<0,0001	nc
	TH/Tc	2,62	1,08	27,92	0,83	0,0360	0,0010	<0,0001	nc
	%LINFOCITOS B	12,24	4,01	1,84	5,30	<0,0001	0,0740	0,1039	nc
					11,63				
I.ADAPTATIVA	IGG	1185,91	260,41	1073,6	296,53	>0,2000	>0,2000	nc	0,0003
	IGA	218,91	95,93	1	96,59	0,0001	0,0001	0,0055	nc
	IGM	131,62	84,82	209,50	69,10	0,0001	0,0001	<0,0001	nc

Tabla 4- Inmunidad adaptativa en pacientes. Diferencia de las variables de la inmunidad adaptativa en las pacientes, al diagnóstico y al año. (ns= no significativo, Linfocitos Tc- T citotóxicos, Linfocitos TH- T cooperadores). Fuente: Elaboración propia.

Diferencias estadísticamente significativas entre las medias a un nivel de significación del 5%.

6.3 Correlación Immuknow-Ansiedad

Se han buscado correlaciones entre los parámetros inmunológicos y los parámetros de ansiedad. El parámetro CAMBIO corresponde a la diferencia de las variables al diagnóstico y al año.

Se observó que hay una correlación entre el rasgo ansioso y el índice de ATP/CD4+, así que a menor ansiedad mayor índice de ATP y mayor ATP/CD4+ lo que se traduce en más inmunidad funcional.

VARIABLES		ATP No estimulado (CAMBIO)	ATP Estimulado (CAMBIO)	Índice ATP (CAMBIO)	Índice ATP Resta (CAMBIO)	(ATP/CD4+) * 1000 (CAMBIO)
Decatipos	Coef. de	0,0170	-0,0759	-0,0911	-0,0428	-0,0680
STAI AE (CAMBIO)	p-valor	0,8906	0,5382	0,4598	0,7289	0,5873
	N					66

Tabla 5- Correlación entre el cambio de Immuknow y el cambio de la Ansiedad-ESTADO.

VARIABLES		Linfocitos B cells (CAMBIO)	Linfocitos T cells (CAMBIO)	TH/Tc (CAMBIO)	Linfocitos Tc cells (CAMBIO)	% Linfocitos TH (CAMBIO)
Decatipos	Coef. de correlación	0,3179	0,3462	-0,2642	0,4876	-0,1991
STAI AE (CAMBIO)	p-valor	0,0082	0,0038	0,0295	<0,0001	0,0985
	N	68	68	68	68	70

Tabla 6- Correlación entre subpoblaciones linfocitarias y ansiedad estado/rasgo. CAMBIO: cambio en el decatipo ansiedad.

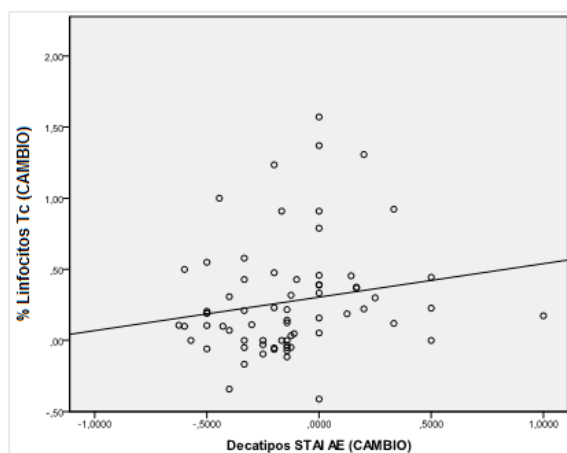


Figura 9- Correlación entre el cambio de % de Linfocitos Tc y el cambio de Ansiedad Estado.

Fuente: Elaboración propia.

Cuanto mayor es el cambio en la puntuación decatipos STAI A-ESTADO, mayor es el cambio en el % de Linfocitos Tc entre los dos momentos de estudio (antes de la cirugía y un año después de la misma).

7. DISCUSIÓN

Los resultados indican que al año del diagnóstico de cáncer de mama, después de la realización de los respectivos tratamientos hay mayor tendencia a la ansiedad baja y disminuye la frecuencia en ansiedad media y alta, siendo que la ansiedad estado y el grado de estrés emocional disminuye en las pacientes diagnosticadas. En relación a la ansiedad rasgo no se verifican alteraciones.

La mayoría de publicaciones previas han demostrado que la presencia de un estímulo continuo vital estresante provoca niveles de ansiedad e estrés elevados, siendo que, cuando ese estímulo se reduce o desaparece la ansiedad mejora también (10).

También se verificó que en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama se producen alteraciones tanto en la inmunidad adaptativa como en la innata. Visto que el momento de diagnóstico puede ser una experiencia estresante y que ese estímulo perdura en el tiempo volviéndose crónico, se verificó que los componentes del sistema inmune se veían afectados de una manera potencialmente perjudicial (16).

De acuerdo con una revisión realizada por Reiche et al, en el que las pacientes experimentaban estímulos vitales estresantes, se pudo verificar una reducción en el recuento de linfocitos T y B periféricos, leucocitosis, aumento en la proporción de CD4 a CD8, , reducción de la respuesta inmune a mitógenos y alteración de la función de los linfocitos T (20). Estos resultados corroboran la idea de que en el momento de diagnóstico de cáncer de mama hay una modificación negativa a nivel de la inmunidad.

Sin embargo, en nuestro estudio nos centramos en las alteraciones en la inmunidad adaptativa comparando el momento del diagnóstico y el de al año y verificamos que al año existe una disminuyición de la leucocitosis, una mejoría de la inmunidad adaptativa humoral y un incremento también a nivel de las subpoblaciones linfocitarias, verificándose una clara mejoría en la inmunidad adaptativa. Vemos que los linfocitos T disminuyen al año, el porcentaje de linfocitos TH disminuye y el de linfocitos Tc aumenta siendo que el cocientw TH/Tc disminuye también. Este resultado de nuestro estudio es bastante significativo ya que concluimos que al año, cuando la ansiedad mejora, las celulas antitumorales como los linfocitos Tc aumentan, siendo que mejora la respuesta inmune contra los tumores.

De acuerdo con la análisis de este estudio en relación a los efectos del estrés en el sistema inmunitario por el diagnóstico de cáncer de mama, el hallazgo más importante y llamativo, por no encontrar ninguna publicación comparable, fue en relación con la función de los linfocitos T CD4+ medido con el Immuknow a través del

cual midiendo la producción de ATP de los linfocitos T CD4, estimulados por PHA (fitohemaglutinina), se puede conocer la función de la inmunidad celular adaptativa, se observó que disminuía a medida que aumentaban los niveles tanto en la Ansiedad Estado como en la Ansiedad rasgo (21). El Immuknow es una herramienta muy útil y utilizada rutinariamente para observar cómo está el estado inmunitario adaptativo en pacientes trasplantados.

En nuestro estudio, se observó un aumento significativo en la función celular al año de la primera visita. Así siendo, verificamos que un año después del diagnóstico de cáncer de mama, después de los tratamientos, la función de los linfocitos T CD4+ mejora, apoyando y reafirmando nuestra hipótesis inicial de que la inmunidad adaptativa mejora al año.

También se han buscado correlaciones entre los parámetros inmunológicos y los parámetros de ansiedad. Se ha visto que a menor ansiedad mayor índice de ATP y mayor ATP/CD4+ y que en esta relación hay tendencias pero no existen correlaciones estadísticamente significativas. Relativamente a la correlación con el % de Linfocitos T citotóxicos(Tc), cuanto mayor es la Ansiedad estado, mayor es el % de Linfocitos Tc entre los dos momentos de estudio.

En el primer estudio en el que se investigó la trayectoria en el estrés y la inmunidad durante la recuperación de un factor estresante importante se concluyó que las diferencias entre sujetos en los niveles de estrés subjetivo al ingreso y al estudio correspondería inversamente a los niveles de inmunidad y que la tasa de mejora en el estrés durante el período de seguimiento correspondería a la tasa de mejora en la inmunidad (22).

En nuestro estudio en el que examinamos la variabilidad del estrés subjetivo individual y la inmunidad durante el ajuste a un factor estresante grave: un diagnóstico y después de un tratamiento del cáncer hemos llegado a la misma conclusión.

Nos parece bastante importante investigar la variabilidad individual ya que tiene implicaciones interesantes, desde interpretar a los mecanismos por los cuales los factores psicológicos como la ansiedad o el estrés podrían afectar la función inmune hasta comprender por qué las intervenciones para reducir el estrés pueden (o no) afectar la inmunidad.

Se hicieron estudios que interpretan la relación entre terapias para reducir la ansiedad y como tal mejorar la inmunidad en pacientes tratadas con cáncer de mama en los que se verificó una recuperación de linfocitos después del tratamiento

del cáncer en conjunto con terapia de reducción de estrés basada en la atención plena (23). Muchos estudios demuestran que las intervenciones de manejo del estrés basadas en la conciencia física y la terapia cognitivo conductual y el bloqueo farmacológico de las vías relacionadas con el estrés pueden afectar los parámetros inmunes en pacientes con cáncer y sobrevivientes (24).

Por último una metanálisis realizada por Abrahão et al. confirma que las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama verifican una reducción del estrés y como tal una mejora en el sistema inmunitario cuando utilizan y adoptan terapias complementarias (25).

Este estudio tiene algunas limitaciones que son importantes mencionar. Lo primero que a pesar de ser uno de los estudios con mayor muestra de mujeres con cáncer de mama en nuestro país, el número de pacientes utilizado no nos permite extrapolar los resultados al resto de la población, así que sería necesario confirmar los resultados en estudios posteriores con mayor número de muestra. Por otro lado, algunas de las muestras se han perdido a lo largo del tiempo así que no fue posible estudiar a todas las mujeres que iniciaron el estudio. Por último en nuestro estudio no hemos incluido posibles factores de estilo de vida de estas mujeres que podrían interferir con los resultados de la inmunosupresión.

Aún así, después de entender un poco mejor como influye el estrés crónico en la respuesta inmunitaria a través de la supresión de la inmunidad protectora, inducción/exacerbación de inflamación crónica y mejoría de los mecanismos inmunosupresores y de verificar lo contrario cuando ese estímulo estresante disminuye, podríamos predecir factores pronósticos y terapéuticos.

De este modo, sabiendo cómo se comporta el sistema inmunitario a lo largo del tiempo a través del estudio de los parámetros que se ven afectados por el diagnóstico de cáncer de mama, y que mejoran después del tratamiento con la disminución del estímulo estresante, proporcionamos una prueba estadísticamente poderosa de la relación entre la experiencia subjetiva del estrés y la función inmune y podemos abrir puertas para la investigación de posibles dianas terapéuticas potenciadores de la inmunidad y entender la importancia de una intervención que prevenga o minimice el estrés subjetivo que sería bastante importante como factor diana.

8. CONCLUSIONES

1. Hemos medido y distinguido la Ansiedad Rasgo de la Ansiedad Estado en las pacientes. Mientras que la Ansiedad Rasgo es equivalente al diagnóstico y un año después del tratamiento, la Ansiedad Estado fue significativamente menor al año.
2. Al año de que se haya realizado la extirpación quirúrgica del tumor, y se hayan dado los ciclos de quimioterapia, se produce una clara mejoría de la respuesta funcional de los linfocitos CD4+ (medida como la producción de ATP, tras estimular con PHA).
3. Al año verificamos una clara mejoría en la inmunidad adaptativa, tanto a nivel cualitativo como cuantitativo, con mejoría significativa de los Linfocitos T citotóxicos que juegan un papel fundamental en la respuesta antitumoral.
4. La inmunosupresión secundaria al estrés afecta a la inmunidad adaptativa y mejora cuando disminuye el estímulo estresante.

9. BIBLIOGRAFÍA

- (1). Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2020 Mar 22; 68(6): 394-402
- (2). American Cancer Society Cancer facts & figures 2019. October 21, 2019.
- (3). Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(4):651-672
- (4). DeSantis, C. E., Ma, J., Gaudet, M. M., Newman, L. A., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Siegel, R. L. (2019). Breast cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 438- 449
- (5). Boscoe FP, Johnson CJ, Sherman RL, Stinchcomb DG, Lin G, Henry KA. The relationship between area poverty rate and site-specific cancer incidence in the United States. *Cancer*. 2014;120(14):2191-2198.
- (6). Bennett KJ, Pumkam C, Bellinger JD, Probst JC. Cancer screening delivery in persistent poverty rural counties. *J Prim Care Community Health*, 2011;2(4):240-9.
- (7). Henry KA, Sherman R, Farber S, Cockburn M, Goldberg DW, Stroup AM. The joint effects of census tract poverty and geographic access on late-stage breast cancer diagnosis in 10 US States. *Health Place*, 2013; 21, 110-21.
- (8). Mousavi SM, Hemminki K. Cancer incidence, trends, and survival among immigrants to Sweden: a population-based study. *Eur J Cancer Prev*.2015;24 (1), 1-63
- (9). Kabat, G. C., Matthews, C. E., Kamensky, V., Hollenbeck, A. R., & Rohan, T. E. Adherence to cancer prevention guidelines and cancer incidence, cancer mortality, and total mortality: a prospective cohort study. *The American Journal of Clinical Nutrition*.2015; 101(3), 558–569.
- (10). Lucas Cortés, Maria J. (2017). Estrés y acontecimientos vitales en mujeres con cáncer de mama(Tesis doctoral). Universidad Miguel Hernández, Alicante,España.
- (11). Knobf MT.Psychosocial responses in breast cancer survivors. *Semin Oncol Nurs*.2007; 23:71–83.
- (12). Zainal NZ, Nik-Jaafar NR, Baharudin A, Sabki ZA, Ng CG. Prevalence of depression in breast cancer survivors: A systematic review of observational studies. *Asian Pac J Cancer Prev*.2013;14:2649–56.
- (13). Helgeson VS, Snyder P, Seltman H. Psychological and physical adjustment to breast cancer over 4 years: Identifying distinct trajectories of change. *Health Psychol*.2004;23:3–15.

- (14).** Bleiker EM, Pouwer F, van der Ploeg HM, Leer JW, Adèr HJ. Psychological distress two years after diagnosis of breast cancer: Frequency and prediction. *Patient Educ Couns.*2000;40:209–17.
- (15).** Godbout, JP, Glaser, R. (2006). Desregulación inmune inducida por el estrés: implicaciones para la curación de heridas, enfermedades infecciosas y cáncer. *Jrnl Neuroimmune Pharm.* 2006;3(1), 421–427.
- (16).** Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. Psychological Stress and the Human Immune System: A Meta-Analytic Study of 30 Years of Inquiry. *Psychological Bulletin.* 2004;130(4), 601–630.
- (17).** Glaser, R. Stress-induced modulation of the immune response to recombinant hepatitis B vaccine. *Psychosom.*1992; 54, 22–29.
- (18).** Morag, M., Morag, A., Reichenberg, A., Lerer, B. & Yirmiya, R. Psychological variables as predictors of rubella antibody titers and fatigue — a prospective, double blind study. *J. Psychiatr.* 1999; 33, 389–395.
- (19).** Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 2005; 5(3), 243–251.
- (20).** Reiche, E. M. V., Nunes, S. O. V., & Morimoto, H. K. Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet Oncology.* 2004; 5(10), 617–625.
- (21).** Morchón Araujo, Daniel. (2019). Efectos del estrés en el sistema inmunitario por el diagnóstico de cáncer de mama (Tesis grado). Universidad de Valladolid, Valladolid, España.
- (22).** Thornton, L. M., Andersen, B. L., Crespin, T. R., & Carson, W. E. Individual trajectories in stress covary with immunity during recovery from cancer diagnosis and treatments. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2007; 21(2), 185–194.
- (23).** Lengacher, C. A., Kip, K. E., Post-White, J., Fitzgerald, S., Newton, C., Barta, M., ... Klein, T. W. Lymphocyte Recovery After Breast Cancer Treatment and Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) Therapy. *Biological Research For Nursing.* 2011; 15(1), 37–47.
- (24).** Antoni, M. H., & Dhabhar, F. S., 2019. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer.*
- (25).** Abrahão, C. A., Bomfim, E., Lopes-Júnior, L. C., & Pereira-da-Silva, G. Complementary Therapies as a Strategy to Reduce Stress and Stimulate the Immunity of Women With Breast Cancer. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine.* 24:1-7

ANEXO I



HOSPITAL CLÍNICO
UNIVERSITARIO DE VALLADOLID
Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
gerente.hcuv@saludcastillayleon.es



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 14 de mayo de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 14 de mayo de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1808 TFG	ESTRÉS POR DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA: EFECTO EN LA INMUNIDAD ADAPTATIVA Y SEGUIMIENTO EN 1 AÑO	I.P.: ALFREDO CORELL, LAURA BARRERO EQUIPO: CATARINA INÉS AUGUSTO GINECOLOGÍA
-------------------	--	---

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7, 47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077



ANEXO II

A-ESTADO

INSTRUCCIONES

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

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


A-RASGO

INSTRUCCIONES

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

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


ANEXO 3- PÓSTER



Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina

ESTRÉS POR DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA: EFECTO EN LA INMUNIDAD ADAPTATIVA Y SEGUIMIENTO EN 1 AÑO

Augusto Guerra, Catarina Inês; Tutores: Corell Almuzara, Alfredo; Barrero Real, Laura
Departamento de Pediatría e Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Hª de la Clínica.



Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Investigación y Tratamiento

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres y el de mayor mortalidad en la mayoría de los países. Comparando dos momentos en el tiempo, al diagnóstico y al año entendemos que si el momento de diagnóstico de cáncer de mama conlleva a un gran estrés y ansiedad, un año después del diagnóstico y de los respectivos tratamientos, esa ansiedad disminuye en pacientes diagnosticadas, y como consecuencia, se verá reflejada en una mejoría en la función inmunitaria adaptativa.

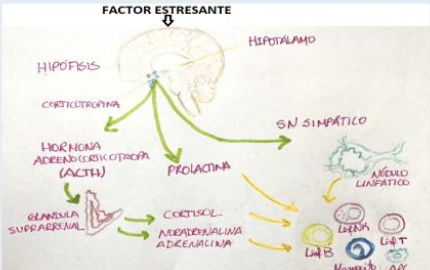


Figura 1. Relación del estrés, el eje hipotálamo-hipofisis y el sistema inmunitario. Sistema bidireccional. /Modulación asociada al estrés de la respuesta hormonal del SNC.

RESULTADOS

Estudio comparativo de la Ansiedad y del sistema inmunitario adaptativo al diagnóstico y al año.

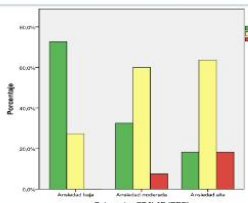


Figura 2. Comparación en ambos momentos, al diagnóstico y al año de la Ansiedad-ESTADO

VARIABLES DE LA INMUNIDAD ADAPTATIVA	Al diagnóstico		Al año		Test de normalidad		Comparación entre los dos momentos	
	Media	Desvío	Media	Desvío	Inicio	Al año	P-valor*	Estad.**
LEUCOCITOS	6,28	1,61	5,38	1,41	>0,2000	>0,2000	nc	<0,0001
ÍNDICE ATP 2	172,15	148,22	241,54	148,50	0,0002	0,0023	0,0089	nc
ATP - CD4	8,15	8,10	16,25	8,45	<0,0001	0,0023	<0,0001	nc
ATP E STIMULADO	201,08	159,27	262,07	145,85	0,0097	0,0012	0,0033	nc
LINFOCITOS ABS	2168,50	686,15	1673,08	677,31	200*	0,010	<0,0001	nc
%LINFOCITOS TH	51,99	8,51	44,54	8,59	>0,2000	>0,2000	nc	<0,0001
%LINFOCITOS Tc	22,53	6,09	27,52	9,59	0,0230	0,0110	<0,0001	nc
TH/Tc	2,62	1,06	1,84	0,83	0,0360	0,0010	<0,0001	nc

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

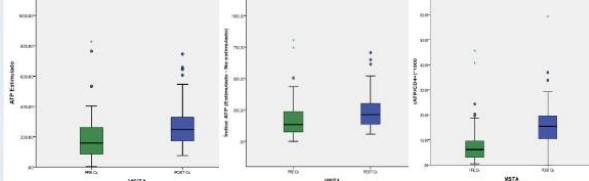


Figura 3. Diferencias en la función de los linfocitos T CD4+(Immuknow) al diagnóstico y al año.

OBJETIVOS

1. Comparar el nivel de estrés y ansiedad generado por el diagnóstico de cáncer de mama en el momento del diagnóstico y al año, después de la realización de los tratamientos correspondientes.
2. Estudiar la evolución del nivel de estrés y ansiedad con el tiempo.
3. Estudiar en paralelo la evolución del sistema inmune de las pacientes, comparando la función inmunitaria adaptativa entre ambos momentos.
4. Entender la relación entre el nivel de ansiedad desencadenado por un evento estresante y la respuesta inmunitaria generada.

DISEÑO Y MÉTODOS

1 AÑO

QUIMIO-RADIO

- Selección de 73 mujeres del HCUV;
- Entrevista clínica;
- Cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión;
- Consentimiento informado

- 1ª evaluación psicológica
- 1ª evaluación inmunológica
- Extracción quirúrgica

- Re-evaluación CLÍNICA
- 2ª evaluación psicológica
- 2ª evaluación inmunológica

Evaluación inmunológica de mujeres control

El nivel de ansiedad se midió con el cuestionario STAI que evalúa la Ansiedad Rasgo y la Ansiedad Estado. Los resultados se clasificaron en categorías: baja, moderada y alta.

- Recuento Leucocitario
- Inmunidad Humoral: IgA, IgM, IgG
- Inmunidad Celular adaptativa: subpoblaciones linfocitarias
- Linfocitos T, Th, Tc, B por citometría de flujo

- Función celular adaptativa: producción de ATP por linfocitos T CD4 estimulados con PHA (Immuknow)

CONCLUSIONES

1. La Ansiedad-Rasgo fue equivalente en los 2 momentos del estudio, en tanto que la Ansiedad-Estado fue significativamente inferior al año
2. Al año de que se haya realizado los tratamientos correspondientes, se produce una clara mejoría de la respuesta funcional de los linfocitos CD4 (medida como la producción de ATP, tras estimular con PHA-Immuknow).
3. Un año después de los tratamientos verificamos una clara mejoría en la inmunidad adaptativa, tanto a nivel cualitativo como cuantitativo, con mejoría significativa de los Linfocitos T citotóxicos que juegan un papel fundamental en la respuesta antitumoral.
4. La inmunosupresión secundaria al estrés afecta a la inmunidad adaptativa y mejora cuando disminuye el estímulo estresante

BIBLIOGRAFÍA

1. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull.* 2004 Jul;130(4):601–30.
2. Abrahão, C. A., Bonfim, E., Lopes-Junior, L. C., & Pereira-da-Silva, G. Complementary Therapies as a Strategy to Reduce Stress and Stimulate the Immunity of Women With Breast Cancer. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine.* 2019 Jan-Dec; 24: 1-7
3. Reiche, E. M. V., Nunes, S. O. V., & Morimoto, H. K. Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet Oncology*, 2004 Oct; 5(10), 617–625.