

EFFECTOS DEL ESTRÉS EN EL SISTEMA INMUNITARIO POR EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

**TRABAJO DE FIN DE GRADO
CURSO 2018-2019**

AUTOR: DANIEL MORCHÓN ARAUJO

TUTOR: ALFREDO CORELL ALMUZARA

COTUTORA: LAURA BARRERO REAL

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

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. HIPÓTESIS	5
3. OBJETIVOS	5
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
4.1 Participantes.....	6
4.1.1 Criterios de inclusión.....	6
4.1.2 Criterios de exclusión.....	6
4.1.3 Puntos del estudio.....	7
4.2 Evaluación de los rasgos de personalidad, ansiedad y estrés	7
4.3 Evaluación del sistema inmune.....	7
4.4 Estudio de las características tumorales	8
4.5 Análisis estadístico	8
5. RESULTADOS	8
5.1 Estudio de los niveles de estrés y ansiedad (STAI)	9
5.2 Estudio del sistema inmunitario y su correlación con los niveles de ansiedad	9
5.2.1 Correlación leucocitos - ansiedad.....	9
5.2.2 Correlación función de las células innatas – ansiedad	9
5.2.3 Correlación inmunidad humoral – ansiedad.....	11
5.2.4 Correlación subpoblaciones linfocitarias – ansiedad	11
5.2.5 Correlación Immuknow - ansiedad	12
5.3 Impacto en los niveles de ansiedad del tipo de cirugía programada	12
5.4 Estudio de las características del tumor y los estadios. Correlación con la ansiedad y sistema inmunitario.	13
5.4.1 Clasificación anatomopatológica	13
5.4.2 Clasificación inmunohistoquímica. Correlación con ansiedad y parámetros inmunológicos.....	13
5.4.3 Estadios.....	14
6. DISCUSIÓN	15
7. CONCLUSIONES.....	18
8. BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

El cáncer de mama es el más frecuente y el que tiene mayor tasa de mortalidad en mujeres en la mayor parte del mundo. El objetivo de este trabajo era conocer los efectos en el sistema inmunitario secundarios al estrés que produce ser diagnosticada de cáncer de mama. Se seleccionaron 79 mujeres, en las que se estudió la relación entre la Ansiedad Estado y Rasgo (cuestionario STAI), el sistema inmunitario y los receptores expresados por el tumor. Se observó una inmunosupresión marcada tanto en la inmunidad adaptativa como la inmunidad celular, destacando la disminución de la función celular de los linfocitos T CD4 a medida que aumentaba la Ansiedad Estado y Rasgo. Estos hallazgos tienen una implicación pronóstica y terapéutica en estas pacientes, en las que su sistema inmunitario se ve suprimido, pero que podrían ayudarse de futuros tratamientos enfocados en los parámetros más afectados.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common and has the highest mortality rate in women in most parts of the world. The objective of this work was to know the effects on the immune system secondary to the stress produced by being diagnosed with breast cancer. We selected 79 women, in which we studied the relationship between State and Trait Anxiety (STAI), the immune system and the receptors expressed by the tumor. A marked immunosuppression was observed in both adaptive immunity and cellular immunity, highlighting the decrease in cell function of CD4 T lymphocytes as State and Trait Anxiety increased. These findings have a prognostic and therapeutic implication in these patients, in which their immune system is suppressed, but which could be helped by future treatments focused on the most affected parameters.

KEYWORDS

Psychological Stress, emotional stress, breast cancer, breast neoplasm, immune system, Immuknow

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública que afecta al mundo de forma global. Concretamente, el cáncer de mama es el más comúnmente diagnosticado y con mayor tasa de mortalidad en mujeres en la mayoría de los países del mundo(1). Se prevé que los tres cánceres más frecuentes en mujeres durante el año 2019 sean de mama, de pulmón y colorrectal. Ocupando el de mama el 30% de los nuevos diagnósticos durante este año (2).

Este cáncer, aunque popularmente se le atribuye una gran carga familiar, está asociado en menos de un 10% a una mutación genética (los más comunes son BRCA1 y BRCA2). El 90% restante son tumores esporádicos en los que pueden influir varios factores de riesgo. Estos han sido ampliamente estudiados y entre los más conocidos encontramos los factores medioambientales, los hormonales (menarquia precoz, menopausia tardía), aquellos relacionados con el embarazo (edad tardía de embarazo), la nuliparidad, o bien con el estilo de vida de estas mujeres (3,4)

A pesar de ser el más frecuente en muchos países del mundo, existen diferencias entre aquellos que se encuentran dentro de un mismo territorio; por ejemplo, se ha observado una disminución de la tasa de mortalidad por cáncer de mama en los países del norte y oeste de Europa (5). Se cree que estas diferencias son debidas a una distribución desigual de los factores de riesgo conocidos, junto a un importante aumento de las actividades de "screening" en estos países que permiten una detección precoz de la enfermedad. La mayoría de estudios que se han realizado apoyan una reducción en la incidencia del cáncer avanzado de mama después de la introducción de la mamografía (6). Además, ha aumentado considerablemente la efectividad de los tratamientos para esta enfermedad.

El diagnóstico de un cáncer supone un importante impacto emocional en los pacientes. La repercusión que tendrá dependerá principalmente de la capacidad que tenga cada uno de ellos para manejarlas en su vida habitual. Aun así, desde el momento del diagnóstico y tratamiento hasta el seguimiento posterior irán apareciendo nuevos miedos y preocupaciones, que han sido ampliamente estudiados por la comunidad científica (7). El momento del diagnóstico y el año inmediatamente posterior son los momentos de mayor estrés psicológico para los pacientes, que va disminuyendo a medida que se alejan de este punto, aunque se ha demostrado que en un 10-20% de estos se mantiene un estado de estrés crónico severo (8,9). Otros estudios han sugerido que a pesar de la disminución que se produce tras el primer año, estos síntomas depresivos y de ansiedad pueden recurrir tras 10 años hasta los niveles del principio, debido sobre a todo a preocupaciones basadas en la posibilidad de recidiva (10).

Actualmente, la atención psicológica y social de estos pacientes está reconocida como un aspecto fundamental del tratamiento (11).

Existe un amplio repertorio de estudios en los que se ha analizado la relación entre el estrés y el sistema inmune. Este campo es conocido como Psiconeuroinmunología. Se ha demostrado una relación bidireccional del sistema nervioso central (SNC) con el sistema inmune y el sistema endocrino. Podemos definir como una situación de estrés, aquella que es capaz de estimular el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y sistema nervioso simpático con el objetivo de producir una respuesta adaptativa al estímulo recibido. El órgano clave en este proceso es el hipotálamo. Esta área del cerebro es capaz de enviar impulsos que llegan a otras partes del cuerpo. El hipotálamo tiene dos formas de actuar sobre la glándula suprarrenal. La primera mediante el sistema nervioso simpático (SNS), que actuará sobre la médula de la glándula suprarrenal para producir catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). En la segunda, de forma más lenta, el hipotálamo producirá corticotropina (CRH), que activa la parte anterior de la hipófisis, que a su vez producirá hormona corticotropa (ACTH). Esta llega a través de la circulación sistémica a la glándula suprarrenal donde activará la zona cortical para producir glucocorticoides, principalmente cortisol. Estas sustancias se unen a los receptores de las células inmunitarias, causando una inmunosupresión. De forma inversa, las citocinas secretadas por las células del sistema inmunitario pueden producir cambios en el eje HPA provocando alteraciones en el comportamiento como pérdida de apetito, cambios en los patrones de sueño, en el estado de ánimo o una tendencia a hábitos tóxicos, como el tabaco y el alcoholismo (12–15) (ver figura 1).

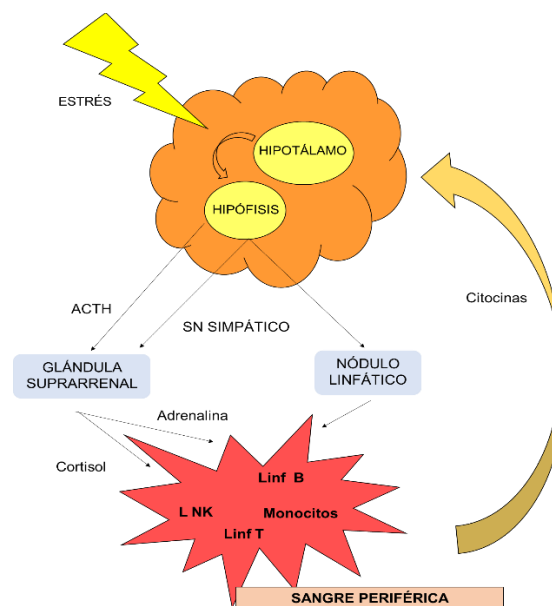


Figura 1. Relación entre el estrés, eje hipotálamo-hipófisis y el sistema inmune

La inmunosupresión del sistema inmune mediada por los ejes descritos se ha relacionado con varios procesos fisiológicos del ser humano. Se ha observado un incremento de infecciones en estos individuos, una menor respuesta a las vacunas, mayor progresión en enfermedades crónicas como el VIH, una mayor tasa de recurrencias de virus como el Herpes simple, una alteración en la cicatrización de las heridas o enfermedades que tienen una correlación positiva con el grado de inflamación. Estas últimas se producen sobre todo en pacientes ancianos, y están mediadas por aumento del número de citocinas, como por ejemplo IL-6, que favorecen el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, diabetes tipo 2, o algunos tipos de cánceres (13).

Sin embargo, la afectación del estrés a nuestro sistema inmune difiere según las características intrínsecas del estímulo que lo produce. Por ello, se han llegado a diferenciar hasta 5 tipos de estrés según el tiempo, su duración y su naturaleza (12). Aun así, clásicamente se ha diferenciado principalmente entre el “estrés agudo” y el “estrés crónico”. Se cree que estos estímulos limitados a un tiempo determinado y conocidos como agudos, son los que han permitido evolucionar y adaptarse a las especies a los nuevos medios desde hace miles de años. A pesar de esto, cuando este estímulo se alarga en el tiempo y se repite de forma continuada, afecta negativamente tanto al sistema inmune como a otras funciones fisiológicas del organismo. El “estrés agudo” puede promover una activación del sistema inmune, sobre todo gracias a la inmunidad innata, capaz de actuar rápidamente, pero un estrés crónico se asocia a un estado constante de inmunosupresión que puede afectar tanto a la inmunidad innata como adaptativa (14).

Concretamente, durante el estímulo agudo, como por ejemplo en estudiantes que se enfrentan a un examen, se ha demostrado que se produce una activación de las citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6, IL-1, INF- γ). Sin embargo, frente a un estímulo crónico aún no está claro cuál es el mecanismo principal. Varios de los estudios se han realizado exclusivamente en animales y con diferentes clases de estrés, por lo que no se ha podido sacar una conclusión adecuada. Aun así, parece que existe un acuerdo en que ante la exposición a un estrés durante un largo periodo de tiempo se produce un cambio de predominio de Th1 a Th2, alterando la producción de citocinas. Así se puede explicar cómo en estos individuos expuestos está aumentada la probabilidad de padecer un cáncer o una infección (mediado por la supresión de Th1) y a su vez, tienen más probabilidad de sufrir enfermedades autoinmunes o alergias (mediado por el incremento de Th2) (12,14,15). Otros estudios han propuesto la apoptosis de linfocitos como mecanismo principal (16). Además, se han descrito alteraciones de la inmunidad celular

como una disminución tanto de la actividad como del número de los linfocitos NK, una disminución de la proliferación de los linfocitos T estimulados con mitógenos o cambios en los monocitos, así como aumento de los niveles de cortisol en plasma, un aumento del complemento (C3, C4), o de las proteínas de fase aguda. También parece haber un aumento de las citocinas inflamatorias (IL1, IL6, IL2) (15).

Clásicamente, la asociación del estrés y el cáncer de mama ha supuesto un punto de especial interés en la comunidad científica. Principalmente, se ha estudiado en dos direcciones. El estrés como factor de riesgo de los tumores de mama (17) y el estrés como consecuencia del diagnóstico del propio cáncer, que es el objeto de este estudio. En este segundo caso, la inmunosupresión producida por el estrés psicológico que se genera podría tener una relevancia importante tanto en el pronóstico como en el tratamiento de los tumores de estas pacientes. De hecho, se han publicado estudios que han intentado potenciar el sistema inmunitario, modulando el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) mediante el ejercicio físico y la dieta (18).

Sin embargo, la mayor parte de los datos que tenemos sobre el estrés y el sistema inmunitario derivan de muestras heterogéneas y de estímulos muy variados. Esto nos lleva a realizar el siguiente trabajo en el que seleccionaremos una población homogénea de 79 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, evaluaremos su grado de ansiedad en este momento y estudiaremos cómo se ve afectado su sistema inmunitario.

2. HIPÓTESIS

Las mujeres que son diagnosticadas de cáncer de mama experimentan un elevado grado de estrés emocional y ansiedad en el momento del diagnóstico. Pensamos que este estímulo estresante produce una inmunosupresión en el organismo lo que puede tener importantes consecuencias en el tratamiento y pronóstico de estas pacientes.

3. OBJETIVOS

Como objetivos principales en este trabajo, nos planteamos:

- 1) Estudiar los niveles de estrés y ansiedad generado por el diagnóstico de cáncer de mama en un grupo de 79 mujeres españolas atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).
- 2) Estudiar el impacto que genera conocer el tipo de cirugía que se realizará (conservadora o radical) en los niveles de ansiedad.
- 3) Estudiar las posibles diferencias de los niveles de ansiedad y de la respuesta inmunitaria en pacientes con diferentes tumores de mama y en distintos estadios.

- 4) Estudiar el sistema inmunitario (inmunidad innata y adaptativa) al momento del diagnóstico y correlacionarlo con los niveles de ansiedad.

4. 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 2008-2010 para un proyecto de investigación que finalmente no se concluyó. 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 sólo la visita en el momento de diagnóstico de las pacientes. Este Trabajo de Fin de Grado ha sido aprobado por el Comité Ético del Área de Salud Este de Valladolid (ver anexo I).

4.1 Participantes

4.1.1 Criterios de inclusión

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 2008-2010. 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.

4.1.2 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 (esquizofrenia).
- Padecían enfermedades neurológicas o demencias.

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

4.1.3 Puntos del estudio

En una primera visita se realizó una entrevista clínica para valorar si las mujeres cumplían los criterios de inclusión y donde se las informó del estudio mediante un consentimiento informado escrito.

En un segundo lugar, se realizó una entrevista médico-psicológica y un estudio analítico a todas las mujeres, que aceptaron participar de forma voluntaria, en el momento programado para extirpación quirúrgica del tumor.

4.2 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) (ver anexo II). 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). Este cuestionario se ha demostrado como una herramienta fiable, y sensible para medir los niveles de ansiedad, y es uno de los más utilizados actualmente (19,20).

4.3 Evaluación del sistema inmune

Consecutivamente a la entrevista médico-psicológica, se realizó una extracción de sangre para estudiar los siguientes parámetros:

- Recuento leucocitario: Se cuantificaron leucocitos, linfocitos, linfocitos absolutos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos en sangre.
- Inmunidad humoral adaptativa e innata: Se cuantificaron en suero las inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) y los niveles de las proteínas del complemento (C3 y C4) mediante nefelometría cinética.
- Inmunidad celular adaptativa: Se estudiaron las subpoblaciones linfocitarias mediante inmunofluorescencia directa con un citómetro de flujo.. Se

determinaron los linfocitos totales, los linfocitos T (CD3+), linfocitos T helper (CD4+), linfocitos T citotóxicos (CD8+), linfocitos B (CD19+) y los linfocitos NK (CD16, CD56). Además, se realizó un estudio de la función de linfocitos mediante Immuknow. Se analiza la producción de ATP por los linfocitos T CD4 tras la estimulación con el mitógeno PHA.

- Inmunidad celular innata: Se estudió la capacidad y la intensidad de la fagocitosis y de la actividad oxidativa (“burst”) de los monocitos y granulocitos, tanto basal como estimulada, mediante citometría de flujo.

4.4 Estudio de las características tumorales

Se enviaron las biopsias a Anatomía Patológica para conocer y clasificar a los tumores según la inmunohistoquímica (Her2/neu, receptores de estrógenos, receptores de progesterona) y su estadio.

4.5 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. Para el estudio de correlación, se utilizó el coeficiente de relación de Spearman, por la presencia de datos extremos y la presencia de distribuciones no normales. Para medir las diferencias entre dos grupos independientes se usó la prueba U de Mann-Whitney y para el análisis de tablas de contingencia se utilizó el test Exacto de Fischer. En todos los casos, se consideró un intervalo de confianza del 95%, aceptando un error α de 0,05. Para el uso de las pruebas estadísticas se excluyeron los valores atípicos extremos (mayor o menor a 3 veces el rango intercuartílico) encontrados para cada variable.

5. RESULTADOS

Inicialmente, se seleccionaron 79 pacientes para el estudio, de las cuales dos fueron excluidas por lo que finalmente obtuvimos una muestra de 77 mujeres (n=77). La edad media de las mujeres fue de 56 años (rango 40-74).

5.1 Estudio de los niveles de estrés y ansiedad (STAI)

Todas las mujeres completaron el cuestionario STAI descrito anteriormente, pero se descartaron siete resultados por mostrar errores en la contestación, considerándose test no válidos. Se obtuvieron 70 resultados que se distribuyeron en tres categorías según la puntuación obtenida, siguiendo las instrucciones correspondientes (ver tabla 1). En el grupo 1 (ansiedad moderada) es donde se encontraron más del 50% de las mujeres, tanto para la Ansiedad Estado como la Ansiedad Rasgo.

ANSIEDAD ESTADO	Puntuación	N.º pacientes	Fr (%)
0- Baja	0-19	22	31,4
1- Moderada	20-41	38	54,3
2- Alta	42-60	10	14,3
ANSIEDAD RASGO	Puntuación	N.º pacientes	Fr (%)
0- Baja	0-18	25	35,7
1- Moderada	19-34	35	50
2- Alta	35-60	10	14,3

Tabla 1. Resultados del Cuestionario STAI

5.2 Estudio del sistema inmunitario y su correlación con los niveles de ansiedad

Se describieron las variables inmunológicas según las categorías de Ansiedad, y posteriormente se estudió la correlación entre ellas. En la tabla 2 se muestran los resultados más importantes de este estudio.

5.2.1 Correlación leucocitos - ansiedad

Cuando se correlacionaron los resultados de los leucocitos totales con los niveles de ansiedad, se observó una correlación negativa de los monocitos absolutos (ρ de Spearman=-0.346, $p<0.01$) y la proporción de basófilos (ρ de Spearman=-0.313, $p<0.01$) con la Ansiedad Rasgo. A su vez se mostró una correlación positiva significativa con el porcentaje de linfocitos (ρ de Spearman=0.252, $p=0.038$) (Ver figura 1). No se observaron resultados significativos con la Ansiedad Estado.

5.2.2 Correlación función de las células innatas – ansiedad

La fagocitosis de monocitos y granulocitos resultó estar correlacionada negativamente con la Ansiedad Estado. Como la fagocitosis basal aumentaba con la Ansiedad Estado, el índice de fagocitosis (inducido [+]/basal [-]) se ve disminuido a medida que aumentan los niveles de ansiedad (ver figura 2).

De forma contraria, la actividad oxidativa (“burst”) basal de los granulocitos de los pacientes disminuyó según aumentó la Ansiedad Estado, y como consecuencia, el índice ((inducido [+)/basal [-]) se incrementó significativamente (ver figura 2).

PARÁMETROS		ANSIEDAD ESTADO						CORRELACIÓN	
		Baja		Media		Alta		P-valor	ρ Spearman
		Media	DT	Media	DT	Media	DT		
R. Leucocitario	Leucocitos	6350	1630	6321	1620	6016	1170	ns	-
	Linfocitos %	35,62	9,31	35,12	7,69	34,82	7,73	ns	-
	Monocitos %	6,17	1,91	6,30	1,18	6,16	2,28	ns	-
	Neutrófilos %	54,59	9,63	55,72	7,32	56,88	8,30	ns	-
	Eosinófilos %	3,15	2,00	2,41	1,39	1,72	0,95	ns	-
	Basófilos %	0,46	0,25	0,45	0,23	0,42	0,26	ns	-
I. Humoral	IgG	1250,17	334,01	1166,95	211,24	1062,36	223,10	0,0264	-0,233
	IgA	240,57	110,35	208,41	90,49	209,27	71,39	ns	-
	IgM	135,52	79,41	136,92	84,08	159,82	117,94	ns	-
	C3	133,96	38,31	131,74	25,96	129,64	35,65	ns	-
	C4	26,35	7,55	28,51	7,98	25,27	9,63	ns	-
S. Linfocitarias	Linf. T %	70,59	7,51	75,08	7,12	71,27	7,71	0,0264	0,269
	CD8 %	21,91	7,04	23,03	8,64	20,36	4,48	ns	-
	CD4 %	49,41	8,39	52,74	8,63	52,74	8,63	ns	-
	CD4/CD8	2,55	1,11	2,58	0,95	2,77	1,34	ns	-
	Linf. B %	12,73	4,07	12,08	3,93	13,55	4,63	ns	-
	Linf. NK %	16,50	8,48	12,62	6,22	14,73	8,05	0,0484	-0,2
Immuknow	ATP No est.	28,69	24,00	25,86	26,66	30,42	28,73	ns	-
	ATP Est.	222,03	138,52	190,92	165,08	217,88	233,93	ns	-
	Índice ATP	11,28	9,44	7,98	6,92	3,40	1,52	0,017	-0,321
	ATP CD4	9,85	9,62	6,66	5,37	9,44	12,01	ns	-
Fagocitosis	Mon. (-) %	0,94	0,55	1,29	1,38	1,14	0,68	0,029	0,262
	Mon. (+) %	92,55	5,83	91,06	5,24	90,66	3,55	ns	-
	Mon. (%+/%-)	116,13	54,69	92,77	50,24	97,70	57,87	0,025	-0,27
	Gran. (-) %	7,02	2,42	6,22	1,80	6,92	4,33	ns	-
	Gran. (+) %	98,97	0,65	98,63	1,25	97,35	1,73	0,041	-0,249
	Gran. (%+/%-)	16,74	11,28	16,89	5,44	18,96	9,26	ns	-
Choque oxidativo	Mon. (-) %	3,06	1,58	3,20	1,47	2,70	1,50	ns	-
	Mon. (+) %	91,90	4,71	90,73	11,42	91,04	4,36	ns	-
	Mon. (%+/%-)	47,33	47,56	33,53	14,27	55,12	58,95	ns	-
	Gran. (-) %	8,73	4,01	8,05	2,60	6,19	1,94	0,03	-0,264
	Gran. (+) %	99,13	1,45	99,15	2,31	99,20	0,85	ns	-
	Gran. (%+/%-)	14,48	9,64	13,34	3,78	17,94	7,33	0,002	0,368

Tabla 2. Inmunidad innata y adaptativa en pacientes. Correlación con los niveles de Ansiedad-Estado. (ns= no significativo, Mon. = monocitos, Gran. = granulocitos, (+) = estimulado, (-) = basal).

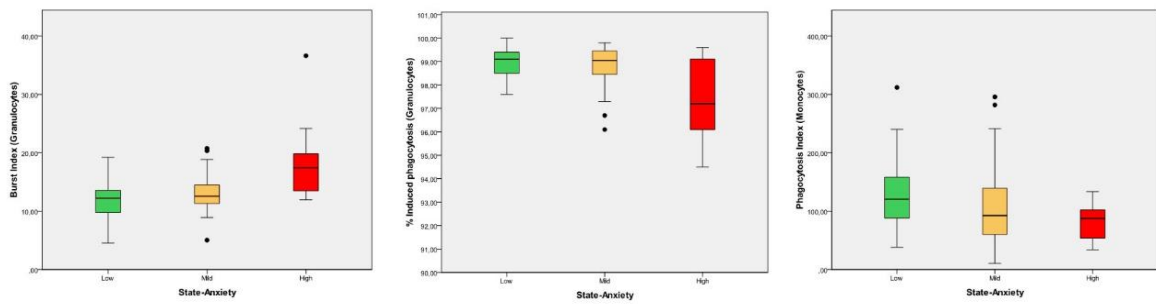


Figura 2. Se muestra la correlación de la funcionalidad de las células innatas con la Ansiedad Estado.

5.2.3 Correlación inmunidad humoral – ansiedad

Se observó una correlación negativa significativa entre los niveles de IgG y los niveles de Ansiedad Estado. La concentración sérica de IgG se reducía a medida que aumentaba la Ansiedad Estado de las mujeres. Los niveles séricos IgA e IgM no variaron significativamente

No se encontraron correlaciones entre los niveles de proteínas de complemento (C3 y C4) y los niveles de Ansiedad Estado o Rasgo.

5.2.4 Correlación subpoblaciones linfocitarias – ansiedad

Se mostró una correlación positiva entre la proporción de linfocitos T totales y la Ansiedad Estado, mientras que la proporción de linfocitos NK se vio disminuida a medida que aumentaba la Ansiedad Estado (ver figura 3).

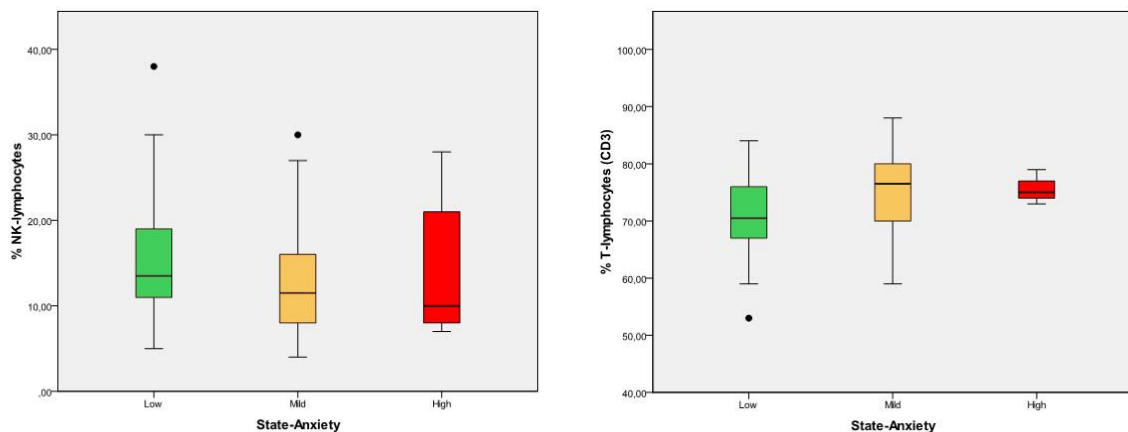


Figura 3. Correlación negativa de los linfocitos NK (izquierda) y correlación positiva de la proporción de linfocitos T (derecha)

5.2.5 Correlación Immuknow - ansiedad

Se observó una reducción significativa del índice de producción de ATP cuando aumentaban los niveles de Ansiedad Estado y Rasgo (ver figura 4).

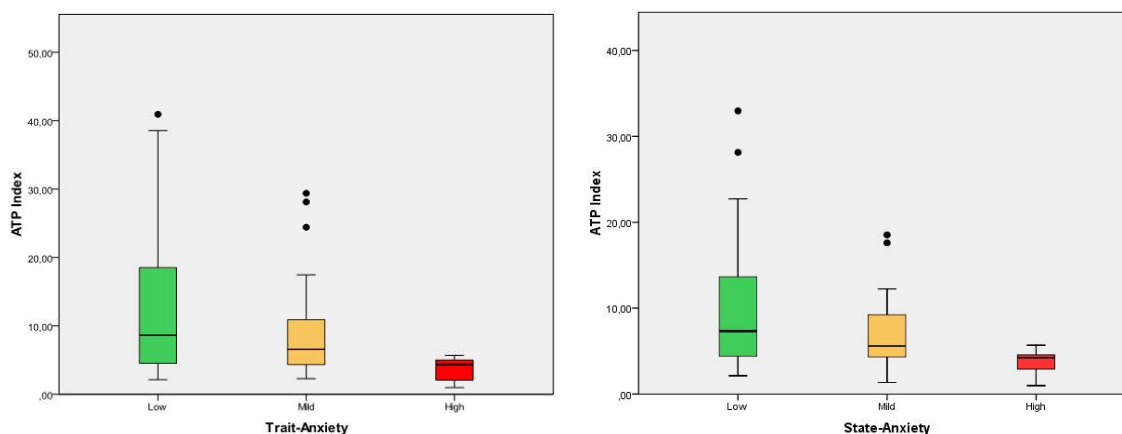


Figura 4. Se muestra la correlación del índice ATP con la A-Rasgo (izquierda) y con la A-Estado (derecha).

5.3 Impacto en los niveles de ansiedad del tipo de cirugía programada

Se recogió el tipo de cirugía programada, diferenciándose en dos tipos: una cirugía conservadora o una cirugía radical (ver tabla 3).

Cirugía programada	ANSIEDAD ESTADO			ANSIEDAD RASGO		
	Baja	Media	Alta	Baja	Media	Alta
Conservadora (%)	78,9	62,2	80,0	66,7	69,7	77,8
Radical (%)	21,1	37,8	20,0	33,3	30,3	22,2

Tabla 3. Cirugías programadas en las pacientes del estudio

Se estudió el impacto emocional que genera a las pacientes conocer la cirugía programada adecuada a su caso. En el estudio se mostró que no había diferencias significativas en la Ansiedad Estado ($p=0.2277$) ni en la Ansiedad Rasgo ($p=0.7726$).

5.4 Estudio de las características del tumor y los estadios. Correlación con la ansiedad y sistema inmunitario.

5.4.1 Clasificación anatomopatológica

Los tumores fueron analizados por Anatomía Patológica y se obtuvieron los resultados de la tabla 4. El tipo ductal infiltrante fue el que se encontró con más frecuencia (63,3%) entre las 79 pacientes.

Carcinoma	Frecuencia	Fr (%)
Lobulillar infiltrante	10	12,7
Ductal infiltrante	50	63,3
Intraductal	7	8,9
Mixto	6	7,6
Otros	6	7,6
Total	79	100

Tabla 4. Histología de los tumores extirpados

5.4.2 Clasificación inmunohistoquímica. Correlación con ansiedad y parámetros inmunológicos

El cáncer de mama se ha clasificado en función de la presencia de receptores de estrógenos (RE), progesterona (RP), y HER2 (Ver figura 5). Este último se estudió mediante el Herceptest, que tiene valor pronóstico porque predice la respuesta del tratamiento con Trastuzumab.

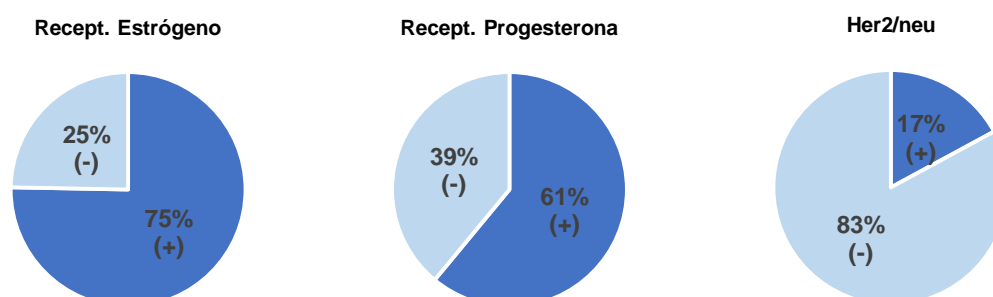


Figura 5. Resultados R. estrógenos, R. Progesterona, Herceptest.

Receptores de estrógeno

En las pacientes con tumores que presentaban receptores de estrógeno, se mostró un aumento significativo de la proporción de los linfocitos Th ($p=0.047$) y un aumento de la capacidad oxidativa ($p<0.01$) y de la intensidad ($p=0.0263$) de los granulocitos estimulados. No se mostró correlación con los niveles de ansiedad.

Receptores de progesterona

En el grupo con receptores de progesterona positivos, resultó una disminución de la producción de ATP tanto de los linfocitos estimulados ($p < 0.01$) como no estimulados ($p = 0.022$) (ver figura 7). Además, se observaron diferencias en las variables ATP-CD4 ($p = 0.013$) y el índice ATP 2 ($p < 0.01$) en aquellos con receptores presentes. También se mostró una disminución de la fagocitosis basal por monocitos ($p = 0.02$), y como consecuencia, aumenta el índice fagocítico (estimulado/basal) ($p < 0.01$). No se encontró correlación con los niveles de ansiedad.

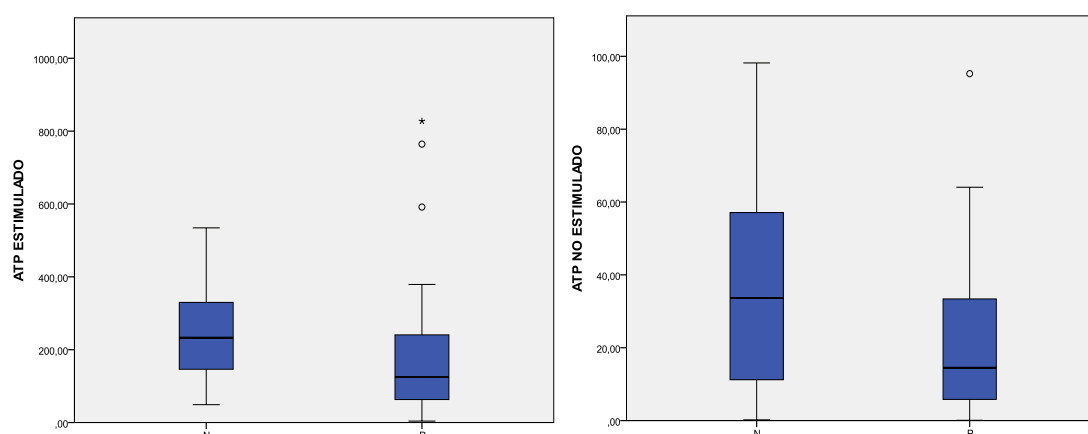


Figura 6. Diferencias de la producción de ATP según la presencia de receptores de progesterona.

Herceptest

En aquellos pacientes con tumores que resultaron positivos en el Herceptest, se observó una disminución de la proporción de Linfocitos T CD4 ($p = 0.0356$) (ver figura 7) y de los linfocitos absolutos positivos para los marcadores CD3, CD4 y CD8 ($p = 0.020$). No se encontraron diferencias en los niveles de ansiedad.

5.4.3 Estadios

Finalmente, se estudiaron las pacientes según el estadio del cáncer de mama. Un 85,9% de las mujeres se encontraba en los estadios I y II (IIa + IIb). Cuando se compararon las variables inmunológicas y los niveles de ansiedad en estos estadios no se encontraron diferencias significativas.

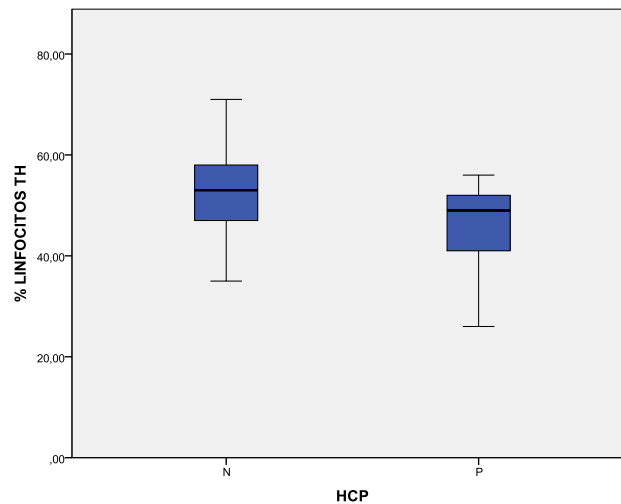


Figura 7. Proporción de linfocitos Th en pacientes con tumores que expresan Her2 (HCP = Herceptest)

6. DISCUSIÓN

Los resultados indican que en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama se producen alteraciones tanto en la inmunidad innata como adaptativa asociadas al grado de ansiedad que sufren estas pacientes.

La mayoría de publicaciones previas han demostrado que un estrés continuado durante un tiempo determinado produce una modificación negativa en casi todas las variables del sistema inmunitario (12). En un metaanálisis realizado por Segerstrom y Miller, se mostró un aumento del número de linfocitos NK y granulocitos en sangre periférica, después de un estímulo agudo (minutos u horas). Sin embargo, a medida que aumentó la duración o la intensidad del estímulo se apreciaron cambios en la función celular, como un mayor descenso de la citotoxicidad de los linfocitos NK y la de proliferación de linfocitos T estimulados por mitógenos PHA (12). En nuestros resultados, hemos encontrado diferencias tanto en el recuento de células como en la función de los linfocitos T y de los monocitos y granulocitos, cuya capacidad oxidativa y de fagocitosis se vio disminuida en las pacientes con mayor nivel de ansiedad. Esto coincide con la descripción que se hace en este artículo de pacientes que han sufrido un suceso vital estresante.

En la revisión realizada por Reiche et al. se describen varias alteraciones en la inmunidad celular innata y adaptativa en los pacientes deprimidos y estresados (15). Entre ellas, encontramos: leucocitosis, una reducción leve en el número de linfocitos NK y en la proporciones de linfocitos T, aumentos en la proporción de CD4 a CD8, una reducción de la proliferación de linfocitos estimulada por mitógenos, alteración de la función de los linfocitos T y los linfocitos NK y una reducción de la función de los

monocitos (15,21). Nuestro estudio coincide con la mayoría de las alteraciones inmunológicas descritas, con la diferencia de que en nuestras pacientes con mayor puntuación en el test STAI para la Ansiedad Estado parece haber un aumento en la proporción de los linfocitos T totales.

Aunque estas publicaciones y nuestras pacientes tienen en común la inmunosupresión producida por el estrés, el desencadenante varía desde exámenes en estudiantes universitarios, divorcios o fallecimientos de un familiar hasta catástrofes naturales, por lo que es necesario seguir realizando más investigaciones que se centren en el diagnóstico del cáncer como único estímulo. Además, no hemos encontrado estudios anteriores que correlacionaran la Ansiedad Estado y la Ansiedad Rasgo de forma independiente con las variables inmunológicas.

El hallazgo más llamativo de nuestro estudio, por no encontrar ninguna publicación comparable, es en relación con la función de los linfocitos T CD4 medido con el Immuknow. Este se desarrolló como una herramienta para evaluar el sistema inmunológico en los pacientes trasplantados que debían tomar inmunosupresores. Midiendo la producción de ATP de los linfocitos T CD4, estimulados por PHA (fitohemaglutinina), se puede conocer la función de la inmunidad celular (22). En nuestras pacientes se mostró este parámetro como el más sensible al estrés, disminuyendo a medida que aumentaban los niveles tanto en la Ansiedad Estado como en la Ansiedad rasgo. De acuerdo con Maki et al. podría ser una herramienta interesante para monitorizar la respuesta inmunitaria en los pacientes que han sido sometidos a un estrés como la cirugía (23), aunque las publicaciones sobre la inmunosupresión secundaria a un estímulo estresante han profundizado más en el desequilibrio Th1-Th2 o las alteraciones de la apoptosis.

Cuando hemos estudiado las diferencias en el sistema inmunitario de las pacientes con diferentes receptores expresados en los tumores con los parámetros inmunológicos, ha resultado que, en aquellas pacientes con tumores positivos para el Herceptest, se apreciaba una disminución de la proporción de los linfocitos Th en sangre periférica. Según Yang et al. los pacientes con cánceres avanzados que expresan HER2 y tienen bajos niveles de Th, pueden obtener un mayor beneficio de la terapia anti-HER2 (24), aunque no mostraron que los niveles de linfocitos T en sangre tuvieran un valor pronóstico en los tumores que expresaran receptores hormonales (estrógeno y progesterona) o que no expresaran ninguno de los tres marcadores, conocidos como tumores “basal like” o triple negativos.

En nuestras pacientes observamos una reducción significativa de la función de los linfocitos T y de los monocitos en aquellas con tumores que expresaban receptores

de progesterona, y un aumento del recuento de linfocitos T helper y de la función de los granulocitos en las que expresaban receptores de estrógenos. Sin embargo, no encontramos una justificación clínica actual que pueda explicar estos resultados, ni hemos encontrado estudios previos que hablan de diferencias en el sistema inmunitario de las pacientes con estos tumores.

Este estudio tiene algunas limitaciones que se deben mencionar. En primer lugar, 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 es suficiente para poder extrapolar los resultados al resto de la población, por lo que estos necesitarán confirmarse en estudios posteriores con un mayor tamaño muestral. En segundo lugar, las pacientes fueron estudiadas únicamente en el momento previo de la cirugía. Sería necesario seguir la evolución de los niveles de ansiedad y del sistema inmunitario de las mujeres para poder observar si los valores regresan a la normalidad. Finalmente, para este trabajo no hemos incluido posibles pequeños factores del estilo de vida de estas mujeres, que podrían interferir con los resultados de la inmunosupresión.

Aun así, los resultados obtenidos pueden tener implicaciones pronósticas y terapéuticas. Conocer el estado del sistema inmunitario de las pacientes al diagnóstico puede servir como un factor pronóstico de la enfermedad. Esto ya ha sido estudiado por algunos autores, que han observado que la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de las mujeres tenía un sistema inmunitario favorable era del 96% respecto a un 65% en las pacientes desfavorables (25).

Además, conocer los parámetros del sistema inmunitario que se ven afectados principalmente por el estrés secundario al diagnóstico del propio de cáncer de mama, permite obtener dianas terapéuticas que abran nuevas vías de investigación para tratar de potenciar la inmunidad de estas mujeres mediante tratamientos higiénico-dietéticos o farmacológicos e intentar disminuir el impacto perjudicial que tiene el estrés que se produce derivado de este proceso.

7. CONCLUSIONES

- 1) En nuestra muestra, más del 60% de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama tuvieron un nivel de ansiedad moderado-alto en el momento del estudio.
- 2) No se han encontrado influencias del tipo de cirugía (conservadora o radical) en el nivel de ansiedad de las pacientes.
- 3) No se encontraron diferencias relevantes entre los grupos de pacientes con distintos tipos de tumores.
- 4) En nuestros datos, la inmunosupresión secundaria al estrés afecta tanto a la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa de las pacientes.
- 5) La función celular de los linfocitos T CD4 (Immuknow) se reduce según aumenta el nivel de ansiedad-estrés que tienen nuestras pacientes.

8. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov 1;68(6):394–424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Jan;69(1):7–34.
3. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017 Nov 1;13(11):1387–97.
4. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(4):651–72.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018 Nov 1;103:356–87.
6. Broeders MJM, Allgood P, Duffy SW, Hofvind S, Nagtegaal ID, Paci E, et al. The impact of mammography screening programmes on incidence of advanced breast cancer in Europe: a literature review. *BMC Cancer*. 2018 Sep 3;18(1):860.
7. Conley CC, Bishop BT, Andersen BL. Emotions and Emotion Regulation in Breast Cancer Survivorship. *Healthcare*. 2016 Sep;4(3):56.
8. Park J-H, Chun M, Jung Y-S, Bae SH. Predictors of Psychological Distress Trajectories in the First Year After a Breast Cancer Diagnosis. *Asian Nurs Res*. 2017 Dec 1;11(4):268–75.
9. Bidstrup PE, Christensen J, Mertz BG, Rottmann N, Dalton SO, Johansen C. Trajectories of distress, anxiety, and depression among women with breast cancer: Looking beyond the mean. *Acta Oncol*. 2015 May 28;54(5):789–96.
10. Jones SMW, LaCroix AZ, Li W, Zaslavsky O, Wassertheil-Smoller S, Weitlauf J, et al. Depression and quality of life before and after breast cancer diagnosis in older women from the Women's Health Initiative. *J Cancer Surviv Res Pract*. 2015 Dec;9(4):620–9.
11. Holland JC, Andersen B, Breitbart WS, Buchmann LO, Compas B, Deshields TL, et al. Distress Management. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Feb 1;11(2):190–209.
12. 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.
13. Glaser R, Kiecolt-Glaser J. How stress damages immune system and health. *Discov Med*. 2005 Apr;5(26):165–9.
14. Vitlic A, Lord JM, Phillips AC. Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system. *Age Dordr Neth*. 2014 Jun;36(3):9631.

15. Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* 2004 Oct 1;5(10):617–25.
16. Sakami S, Nakata A, Yamamura T, Kawamura N. Psychological Stress Increases Human T Cell Apoptosis in vitro. *Neuroimmunomodulation.* 2002;10(4):224–31.
17. Chiriac V-F, Baban A, Dumitrascu DL. Psychological stress and breast cancer incidence: a systematic review. *Clujul Med* 1957. 2018;91(1):18–26.
18. Saxton JM, Scott EJ, Daley AJ, Woodroffe M, Mutrie N, Crank H, et al. Effects of an exercise and hypocaloric healthy eating intervention on indices of psychological health status, hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and immune function after early-stage breast cancer: a randomised controlled trial. *Breast Cancer Res BCR.* 2014 Apr 14;16(2):R39.
19. Guillén-Riquelme A, Buela-Casal G. Metaanálisis de comparación de grupos y metaanálisis de generalización de la fiabilidad del cuestionario State-Trait Anxiety Inventory (STAI). *Rev Esp Salud Pública.* 2014 Feb;88(1):101–12.
20. Rossi V, Pourtois G. Transient state-dependent fluctuations in anxiety measured using STAI, POMS, PANAS or VAS: a comparative review. *Anxiety Stress Coping.* 2012 Nov;25(6):603–45.
21. D'Acquisto F. Affective immunology: where emotions and the immune response converge. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(1):11.
22. Moon HH, Kim T, Lee S, Song S, Shin M, Park JB, et al. Serial ImmuKnow assay in stable kidney transplant recipients. *Cent Eur J Immunol.* 2014;1:96–9.
23. Maki K, Takeno S, Aisu N, Yamashita K, Naito M, Hoshino S, et al. CD4+ T-lymphocytes are activated by surgical stress following colorectal resection in cancer patients. *Mol Clin Oncol.* 2015 Jan;3(1):79–82.
24. Yang J, Xu J, E Y, Sun T. Predictive and prognostic value of circulating blood lymphocyte subsets in metastatic breast cancer. *Cancer Med.* 2019 Jan 10;8(2):492–500.
25. Stakheyeva M, Eidenzon D, Slonimskaya E, Patysheva M, Bogdashin I, Kolegova E, et al. Integral characteristic of the immune system state predicts breast cancer outcome. *Exp Oncol.* 2019;

ANEXO I



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don Francisco Javier Vadillo Olmo,
Director Gerente del
Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

CODIGO HOSPITAL	TITULO	INVESTIGADOR PRINCIPAL SERVICIO PROMOTOR
PI 19-1227 TFG	EFEECTO DEL ESTRÉS EN EL SISTEMA INMUNITARIO POR DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA.	I.P.: ALFREDO CORELL, LAURA BARRERO EQUIPO: DANIEL MORCHÓN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA. RECIBIDO: 14-02-2019

En relación con el citado Proyecto de Investigación, de acuerdo a la evaluación favorable a su realización en este Hospital por parte del CEIm Área de Salud Valladolid Este en su sesión del 21-02-2019.

Se informa favorablemente la realización del dicho estudio en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

Lo que firma en Valladolid, a 21 de febrero de 2019

EL DIRECTOR GERENTE

D. Francisco Javier Vadillo Olmo



ANEXO II

A-ESTADO

INSTRUCCIONES

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

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

A-RANGO

INSTRUCCIONES

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

	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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el más frecuente y el que tiene una mayor tasa de mortalidad en mujeres en la mayoría de países del mundo. El diagnóstico de cáncer supone un estrés y genera ansiedad a las mujeres que lo sufren. Esto se verá reflejado en una inmunosupresión de su sistema inmune que podría tener consecuencias en el tratamiento y pronóstico de las pacientes.

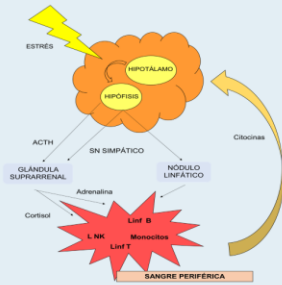
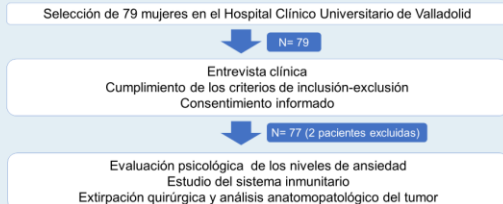


Figura 1. Relación del estrés, el eje hipotálamo-hipofisiario y el sistema inmunitario. Sistema bidireccional.

OBJETIVOS

- 1 Estudiar los niveles de estrés y ansiedad en las pacientes
- 2 Estudiar si existen diferencias en los niveles de ansiedad de las pacientes tras conocer la cirugía programada (radical o conservadora).
- 3 Estudiar las diferencias de la respuesta inmunitaria y la ansiedad en pacientes con distintos tipos de tumores de mama.
- 4 Estudiar el sistema inmunitario y su correlación con los niveles de ansiedad

MATERIAL Y MÉTODOS



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
- Humoral: complemento e IgA, IgM, IgG
- Celular adaptativa: subpoblaciones linfocitarias y su función (Immuknow)
- Celular innata: monocitos y granulocitos (Fago y Burst test)

- Anatomía Patológica
- Inmunohistoquímica:
- Her2/neu
- R. Estrógenos
- R. Progesterona
- Estadío del cáncer

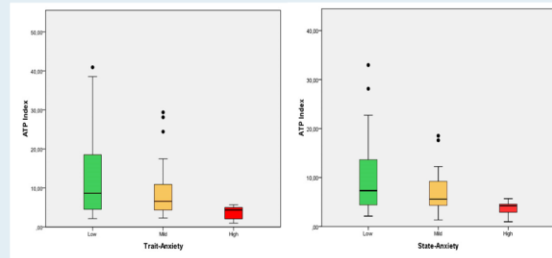
RESULTADOS

Estudio del sistema inmunitario y su correlación con los niveles de ansiedad

Tabla 1. Resumen de los resultados más relevantes de la correlación Ansiedad Estado- Inmunidad (Mon.=monocitos; Gran.= granulocitos)

Parámetros	Ansiedad Estado						Correlación	ρ Spearman
	Baja		Moderada		Alta			
	Media	DE	Media	DE	Media	DE		
IgG	1250,17	334,01	1166,95	211,24	1062,36	223,10	0,0264	-0,233
Linfocitos T %	70,59	7,51	75,08	7,12	71,27	7,71	0,0264	0,269
Linfocitos NK %	16,50	8,48	12,62	6,22	14,73	8,05	0,0484	-0,233
Índice ATP	11,28	9,44	7,98	6,91	3,40	1,53	0,017	-0,321
Fagocitosis Mon	116,13	54,69	92,77	50,24	97,70	57,87	0,025	-0,270
Choque oxid. Gran.	14,48	9,64	13,34	3,78	17,94	7,33	0,002	0,368

Figura 3. Correlación de la función de los linfocitos T (Immuknow) con la Ansiedad Rasgo (p=0-012) (izquierda) y Estado (p-valor =0.017) (derecha).



CONCLUSIONES

- 1 En nuestra muestra, más del 60% de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama tuvieron un nivel de ansiedad moderado-alto en el momento del estudio.
- 2 No se han encontrado influencias del tipo de cirugía (conservadora o radical) en el nivel de ansiedad de las pacientes.
- 3 No se encontraron diferencias relevantes entre los grupos de pacientes con distintos tipos de tumores.
- 4 En nuestros datos, la inmunosupresión secundaria al estrés afecta tanto a la inmunidad innata como a la inmunidad adaptativa de las mujeres.
- 5 La función celular de los linfocitos T CD4 (Immuknow) se reduce según aumenta el nivel de ansiedad-estrés que tienen nuestras pacientes.

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. Villic A, Lord JM, Phillips AC. Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system. Age Dordr Neth. 2014 Jun;36(3):9631
3. D'Acquisto F. Affective immunology: where emotions and the immune response converge. Dialogues Clin Neurosci. 2017;19(1):11.