

VARIABLES ASOCIADAS A FATIGA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA

Dehisy Marisol Juárez García
René Landero Hernández
Mónica Teresa González Ramírez
Leticia Jaime Bernal
Arnoldo Téllez López
Universidad Autónoma de Nuevo León

El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre la fatiga, la sintomatología de depresión y la calidad de sueño con indicadores de cortisol y determinar cuáles son las variables que explican la fatiga en mujeres con cáncer de mama. Participaron 17 mujeres con cáncer de mama previo al tratamiento de quimioterapia, las cuales proporcionaron 12 muestras de saliva durante dos días consecutivos y respondieron las escalas de Fatiga (MFI), Depresión (BDI) y Calidad de Sueño (ICSP). Los resultados obtenidos muestran que la latencia de sueño explica en un 41.7% la reducción de la actividad y que la disfunción diurna explica en un 48.8% de la fatiga mental, lo que nos sugiere un enfoque de intervención en esta fase del proceso del cáncer.

Palabras clave: fatiga, calidad de sueño, cortisol, depresión, CAR

VARIABLES ASSOCIATED WITH FATIGUE IN BREAST CANCER WOMEN

The aim of this study was to evaluate the relationship between fatigue, depressive symptomatology, sleep quality and cortisol measurement and identify variables that explain the fatigue in women with breast cancer. Seventeen women with breast cancer were evaluated prior to chemotherapy treatment, they provided 12 samples of saliva during two consecutive days and answered

the scales of fatigue (MFI), depression (BDI) and sleep quality (PSQI). The results show that sleep latency explains 41.7 % of the reduction of activity and daytime dysfunction explains 48.8 % of mental fatigue, which suggests an approach to intervention at this stage of the cancer process.

Keywords: *Fatigue, cortisol, sleep quality, depression, CAR*

Introducción

A nivel mundial, el cáncer de mama es una amenaza para la salud de la mujer, por lo que se considera una prioridad en salud en los países desarrollados (Knaul et al., 2009). A pesar de los avances en el desarrollo de terapias más efectivas y menos invasivas, el diagnóstico de cáncer sigue siendo un reto debido las consecuencias psicológicas y comportamentales que los pacientes enfrentan aun después del tratamiento tales como: depresión, fatiga, trastornos del sueño y disfunción cognitiva, estas son las secuelas más comunes en las pacientes con cáncer de mama (Bower, 2008; Miller, Ancoli- Israel, Bower, Capuron y Irwin, 2008).

Sin embargo, entre todos estos síntomas, la fatiga es el más comúnmente experimentado y es considerado uno de los principales problemas que afectan la calidad de vida de los pacientes con cáncer, ya que el 80% de ellos lo presentan en alguna fase de la enfermedad (Font, Rodríguez y Buscemi, 2004). La fatiga es un constructo multidimensional que involucra sentimientos subjetivos de cansancio, debilidad o poca energía. La fatiga relacionada con el cáncer se caracteriza por una crónica y anormal experiencia de cansancio en todo el cuerpo, la cual disminuye la capacidad física y mental por el persistente agotamiento desproporcionado, en relación con el esfuerzo y no se alivia con el reposo (Bower et al., 2000; Patarca- Montero, 2004).

Por sus características, la fatiga se ha relacionado positivamente con sintomatología depresiva y alteraciones de sueño, estos síntomas ocurren simultáneamente, puede compartir una causa común y se relacionan con una menor calidad de vida (Jacobsen, Donovan y Weitzner, 2003; Redeker, Lev y Ruggiero, 2000; Roscoe et al., 2007). Por lo que actualmente la investigación se enfoca no solamente en la etiología de estos síntomas sino en comprender como se relacionan e influyen (Fiorentino, Rissling, Liu y Ancoli-Israel, 2011).

Los mecanismos por los cuales se desarrolla la fatiga en los pacientes con cáncer aún no han sido identificados, sin embargo, la investigación dentro de esta línea se ha centrado en conocer la manera en que contribuyen factores como los indicadores tumorales, efectos del tratamiento, así como condiciones físicas y psicosociales. Uno de los enfoques considerado para su posible explicación son las alteraciones en el eje Hipotalámico Pituitario Adrenal (HPA) y la modulación del ritmo circadiano (Shelley, 2008).

El eje HPA es un regulador psiconeuroendocrino de la respuesta al estrés y del sistema inmunológico; sus disfunciones se asocian con una serie de condiciones de

salud física. El cortisol es el producto final de este eje y es relevante para la fatiga debido a su papel en la regulación del metabolismo energético y la homeostasis (En-drighi, Hamer y Steptoe, 2011; Powell, Liossi, Moss-Morris y Schlotz, 2013).

La secreción del cortisol varía a lo largo del día debido a que presenta un ritmo circadiano, por lo que su mayor secreción es en las horas de la mañana y disminuye a lo largo del día. Debido a esto, se manejan varios indicadores de la respuesta del cortisol, los cuales dependen del número de muestras obtenidas. El indicador principalmente estudiado es la pendiente diurna que está en relación directa con el ritmo diurno del cortisol, es decir, muestra la variación del cortisol durante el día, específicamente muestra el perfil de disminución del cortisol. Muchos estudios en pacientes con cáncer se concentran en este aspecto del cortisol ya que se ha encontrado relación entre esta y el pronóstico de los pacientes con cáncer (Sephtho, Sapolsky, Kraemer y Spiegel 2000; Septho et al., 2012).

Otro indicador es la respuesta del cortisol al despertar (CAR, del inglés *Cortisol Awakening Response*), la cual se ha propuesto como un marcador para la actividad HPA y es medido con estricta referencia al tiempo de despertar ya que dentro de los 30-45 minutos después, se presenta un aumento del cortisol en un 50-100% con respecto a la línea base (momento de despertar), a partir de ese momento comienza un descenso gradual (Pruessner et al., 1997; Wust et al., 2000). Aunque la respuesta del cortisol al despertar ha sido poco evaluada en estos pacientes, también parece ser relevante para la salud (Chida y Steptoe, 2008; Kudielka y Kirschbaum, 2003).

La fatiga, los síntomas depresivos y las alteraciones del sueño han mostrado relación con estos índices de cortisol (Bower, Ganz y Aziz, 2005; Bower et al., 2005; Burke, Fernald, Gertler y Adler, 2005; Ahrens et al., 2008; Backhaus, Junghanns y Hohagen, 2004; Ho, Fong, Chan y Chan, 2013). Debido a que los síntomas de fatiga, depresión y alteraciones de sueño ocurren en conjunto en los pacientes con cáncer e interactúan con la respuesta del cortisol al despertar (CAR) el objetivo de este estudio es examinar la relación entre la fatiga, la depresión, la calidad de sueño e índices de cortisol, así como comparar si existen diferencias entre el estadio de la enfermedad en cuanto a estas mismas variables. Las principales hipótesis de este estudio son:

1. Las dimensiones de la fatiga se relacionarán positivamente con la depresión y con los componentes de la calidad de sueño.
2. La fatiga se relacionará negativamente con los índices de cortisol.

Método

Participaron 20 mujeres con cáncer de mama las cuales contactamos a través de la Clínica de mama del Hospital Bernardo Sepúlveda y por referencia de un oncólogo. Los criterios de inclusión fueron: mujeres diagnosticadas con cáncer de

mama programadas para la quimioterapia y que firmaran el consentimiento de participación. Se excluyeron a pacientes con cáncer bilateral, cáncer previo y en tratamiento hormonal. Los criterios de eliminación fueron muestras incompletas debido a la cantidad insuficiente de saliva. De acuerdo a este último criterio fueron eliminadas 3 participantes debido a la imposibilidad para determinar el perfil del cortisol. La muestra total estuvo conformada por 17 pacientes con una edad media de 50.65 (± 8.3) años. Once de las participantes eran casadas, 2 vivían en unión libre, 3 solteras y 1 viuda. A 14 de las pacientes se les había realizado cirugía previa a la quimioterapia. Seis pacientes estaban en el estadio I del cáncer, 6 en el estadio II, 4 en el III, 1 el dato no estaba disponible.

Instrumentos de evaluación

Fatiga

Utilizamos el Multidimensional Fatigue Inventory, (MFI) diseñado por Smets, Garssen, Bonke y Haes (1995) para medir fatiga, que cuenta con 20 ítems que se agrupan en 5 dimensiones (*fatiga general, fatiga física, fatiga mental, reducción de motivación y reducción de actividad*). Estas subescalas contienen 2 elementos indicativos para la fatiga y 2 contraindicativos, en los que una puntuación alta (20) representa alto grado de fatiga o bajo grado de fatiga respectivamente (5). Esta muestra obtuvo un alfa de Cronbach de .84 para la escala completa.

Depresión

Se utilizó el Inventario de Depresión de Beck (BDI-II) traducido y adaptado por Sanz, Navarro y Vázquez (2003). Los ítems del BDI-II cubren todos los criterios diagnósticos sintomáticos del DSM-IV para el trastorno depresivo mayor y el distímico. El rango de puntuaciones es de 0-63. Los niveles de severidad de la depresión corresponden a la suma de los 21 ítems: *depresión mínima* (0-13), *depresión leve* (14-19), *depresión moderada* (20-28), *depresión grave* (≥ 29) puntos. Esta muestra obtuvo un alfa de Cronbach de .92.

Calidad de Sueño

Se utilizó el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg (ICSP), que proporciona una puntuación global de la calidad de sueño (0-21) y puntuaciones parciales en siete componentes distintos: *calidad subjetiva del sueño, latencia, duración, eficiencia habitual, alteraciones, uso de medicación hipnótica y disfunción diurna* (0-3). Utilizamos la versión en español de Jiménez-Genchi, Monteverde-Maldonado,

Nenclares-Portocarrero, Esquivel-Adame y Vega-Pacheco (2008). Una puntuación global mayor a 5 indica una menor calidad de sueño. Esta muestra obtuvo un alfa de Cronbach de .72 para la escala completa.

Cortisol Salival

Se utilizó el Método Oral Swab (Salimetrics ®) consiste en colocar y mantener por 2 minutos un algodón bajo la lengua y posteriormente depositarlo en un tubo de almacenamiento (Salimetrics, 2011).

Procedimiento

El Comité de Bioética del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDICS) de la UANL y el Comité de Bioética e Investigación del Hospital Bernardo Sepúlveda de la Secretaría de Salud aprobaron este estudio. Las pacientes pasaron dos días consecutivos en la Unidad de Psicología de la Salud del CIDICS UANL, durante los cuales, se les tomaron 6 muestras de saliva, en los siguientes horarios: Al despertar, a los 30 y 60 minutos después de despertar, a las 12:00h, a las 16:00h y antes de dormir. Cada muestra fue etiquetada y congelada (-20°C) hasta que fueron enviadas para su análisis al Laboratorio de Salimetrics.

Las pacientes contaban con un programa de actividades que iniciaban a la hora que despertaran y finalizaba con su hora de dormir (respetando su hora habitual de despertar y de dormir). Durante su estancia les aplicamos los cuestionarios de las variables psicológicas y se supervisó que una hora antes de cada recolección las pacientes evitaran: lavarse los dientes, consumir alimentos, usar estimulantes de saliva (chicles, jugo de limón, azúcar, etc.) (Salimetrics, 2011). Al finalizar su participación les otorgamos apoyo económico para el transporte.

Análisis de Datos

Para determinar los niveles de cortisol se realizó un inmunoensayo enzimático a través de Salimetrics, Inc. La sensibilidad del ensayo está en un rango de 0 a 0.007 µg/dL. Los rangos de los coeficientes de variación del intra-ensayo son de 4 a 7% y del inter-ensayo de 3 a 11%, estos nos indican la precisión de los resultados de una sola muestra y todas las muestras respectivamente (Salimetrics, 2013).

Realizamos la captura de datos obtenidos de los cuestionarios en el programa SPSS. Para analizar la respuesta del cortisol al despertar elaboramos una representación gráfica de los tres valores que indican esta respuesta (medida del cortisol al despertar, a los 30 y 60 minutos después de despertar), las mismas que se utilizaron para obtener el área bajo la curva con respecto al incremento (AUC_i, del in-

glés Area under Curve increase) que nos muestra el incremento del cortisol y su sensibilidad a los cambios en el tiempo. El AUC es la medida más apropiada para evaluar la activación del eje HPA y su relación con variables psicosociales (Chida y Steptoe, 2008; Pruessner, Kirshbaum, Meinlschmid y Hellhammer 2003).

Con las medidas vespertinas (12:00h, 16:00h y antes de dormir) divididas entre tres obtuvimos la Media Diurna (O' Connor et al., 2009) y la Pendiente Diurna fue obtenida con las muestras antes de dormir y al despertar divididas entre las horas entre las 2 muestras (Bhattacharyya, Molloy y Steptoe, 2008). Con el fin de examinar la influencia del avance de la enfermedad en la fatiga realizamos la prueba Kruskal-Wallis. Para el análisis de correlación utilizamos el coeficiente de Spearman y el análisis de regresión múltiple con el método de pasos sucesivos para evaluar las variables que explican la fatiga, incluyendo solo las variables con valor de $p \geq .01$.

Resultados

La tabla 1 muestra los datos descriptivos de cada estadio de cáncer, sin obtener diferencias significativas en ninguna de las variables.

TABLA 1. ANÁLISIS DE COMPARACIÓN ENTRE ESTADIOS DE CÁNCER DE MAMA.

Variabes Media (±)	<i>Estadio I</i> <i>n=6</i>	<i>Estadio II</i> <i>n=6</i>	<i>Estadio III</i> <i>n=4</i>	<i>Kruskal-Wallis</i> <i>Ch² (p)</i>
<i>Fatiga General</i>	7.5(3.9)	8.1(3.9)	6.7(3.2)	.222(.895)
<i>Fatiga Física</i>	10.1(4.6)	10.6(4.8)	11.7(3.3)	.264(.876)
<i>Red. de Actividad</i>	10.0(5.3)	12.6(5.4)	11.2(5.8)	.745(.689)
<i>Red. de Motivación</i>	6.3(1.6)	8.0(2.4)	6.2(3.3)	1.97(.372)
<i>Fatiga Mental</i>	11.3(4.3)	10.1(4.7)	7.0(3.8)	2.32(.313)
<i>Depresión</i>	3.3(2.3)	16.3(14.2)	18.0(13.9)	5.18(.075)
<i>Calidad subjetiva de sueño</i>	.83(.75)	1(.63)	1.5(.57)	2.38(.304)
<i>Latencia de sueño</i>	1.5(1.3)	1.1(1.3)	1.5(1.2)	.321(.852)
<i>Duración del dormir</i>	.83(.98)	.50(.54)	.25(.50)	1.13(.567)
<i>Eficiencia de sueño</i>	.66(.81)	1.3(1.5)	.50(1)	1.10(.577)
<i>Alteraciones de sueño</i>	.66(.51)	1(0)	1(0)	3.57(.168)
<i>Uso de medicamentos</i>	0	.50(1.2)	.75(1.5)	1.42(.490)
<i>Disfunción diurna</i>	1(.89)	1.5(1.2)	1(.81)	.555(.758)
<i>Calidad de sueño global*</i>	5.5(3.7)	7(4.7)	6.5(4.1)	.388(.824)

* Mayor puntuación menor calidad de sueño.

Las medias de las muestras de cortisol al despertar, 30 y 60 minutos después de despertar muestran una respuesta normal con un aumento del 35% en el día 1 y 66% en el día 2 (figura 1).

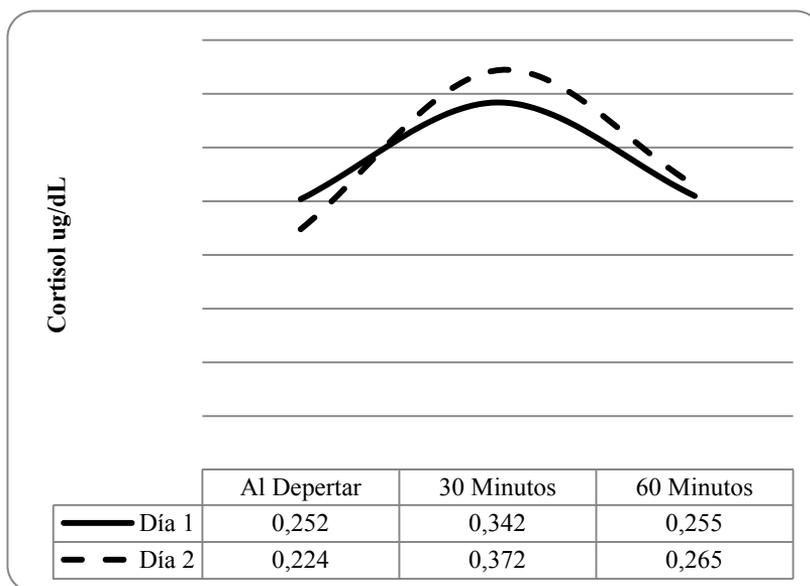


Figura 1. Respuesta del cortisol al despertar $n=17$

En el análisis de correlación entre la fatiga y los índices de cortisol (ver tabla 2, página siguiente), solo la pendiente diurna correlacionó positiva y significativamente con la fatiga general, que indica que a mayor fatiga general mayor decremento del cortisol en el tiempo.

Las dimensiones de fatiga se relacionaron con diferentes variables: A mayor depresión mayor reducción de la motivación. A menor calidad subjetiva del sueño y calidad del sueño global así como mayor latencia de sueño, mayor reducción de la actividad. Una menor eficacia de sueño y calidad de sueño, así como mayor disfunción diurna se relacionan con mayor fatiga mental.

Realizamos el análisis de regresión para las dimensiones de fatiga: reducción de la actividad y fatiga mental. La fatiga mental fue explicada en un 41.7% por la disfunción diurna ($R^2= 45.3$; $F(1, 15) = 12.42$, $p=.003$) y la reducción de la actividad es explicada en un 48.8% por el componente de latencia de sueño del ICSP ($R^2= 52.0$, $F(1, 15) = 15.05$, $p=.001$).

TABLA 2. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LAS DIMENSIONES DE FATIGA, VARIABLES PSICOLÓGICAS E ÍNDICES DE CORTISOL.

r_s	<i>Fatiga General</i>	<i>Fatiga Física</i>	<i>Reducción de actividad</i>	<i>Reducción de motivación</i>	<i>Fatiga Mental</i>
<i>Indicadores de cortisol</i>					
CAR (AUCi)	.351	.322	.326	.313	.202
Media diurna	-.371	-.395	.174	-.036	.025
Pendiente diurna	.557*	.292	-.117	.453	.401
<i>Depresión</i>	.465	.289	.169	.549*	.252
<i>Componentes de Calidad de Sueño</i>					
Calidad subjetiva de sueño	.069	.117	.548*	.347	.045
Latencia de sueño	-.093	.422	.695**	.095	.208
Duración del dormir	.125	-.119	.105	.329	.604*
Eficiencia de sueño	.374	.361	.464	.603*	.704**
Alteraciones de sueño	-.058	-.303	-.019	-.189	-.412
Uso de medicamento	-.194	.171	.340	.000	.169
Disfunción diurna	.308	.203	.362	.438	.662**
Calidad de sueño global	.145	.312	.661**	.435	.542*

AUCi= Media del Área bajo la curva del incremento del día 1 y día 2. CAR= Respuesta del cortisol al despertar. A mayor puntaje, menor calidad de sueño. ** $p < .01$ * $p < .05$

Discusión

El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre la fatiga, la depresión y la calidad de sueño e índices de cortisol en mujeres con cáncer de mama. El hallazgo más importante es que diferentes dimensiones de la fatiga son explicadas por ciertos componentes de la calidad de sueño y la pendiente diurna del cortisol. Principalmente encontramos que las dimensiones de reducción de la actividad y la fatiga mental son explicadas por componentes del ICSP como la latencia de sueño y la disfunción diurna, respectivamente.

En relación con esto, la latencia de sueño es un indicador de insomnio, ya que nos informa de cuánto tiempo tarda en dormirse la persona. Esto es congruente con un estudio que muestra la relación entre el insomnio y la fatiga en pacientes con cáncer (Davidson, MacLean, Brundage y Schulze, 2002).

La fatiga mental se refiere a el funcionamiento cognitivo, el nivel de alerta y la capacidad de concentración, esta es explicada en un 41.7% por el componente de disfunción diurna, que es un indicador de somnolencia durante el día. Este dato

es importante debido a que de acuerdo con Stepanski et al. (2009) sentirse cansado y sentirse somnoliento se usa indistintamente por los pacientes, de manera que este dato nos sugiere qué tipo de fatiga es la referida al sentir somnolencia.

Otros estudios muestran que componentes de la calidad de sueño como alteraciones de sueño, uso de medicamentos y mayormente la disfunción diurna y calidad de sueño global se relacionan con la fatiga o sus dimensiones sin mencionar específicamente cuales (Ancoli-Israel et al., 2006; Berger, Farr, Kuhn, Fischer y Agrawal, 2007).

Un punto a considerar es que en este estudio evaluamos a las pacientes previo al tratamiento de quimioterapia, por lo que los componentes de la calidad del sueño son los que más se asocian a la fatiga antes del tratamiento, por lo que no podemos afirmar que esta condición se mantenga durante o después de la quimioterapia. Otros estudios han obtenido diferentes factores asociados a la fatiga como la disnea, el estrés, el dolor y el avance de la enfermedad (Stone, Richards, A'Hern y Hardy 2000). Los predictores de la fatiga en pacientes que reciben quimioterapia fueron los síntomas de menopausia, bienestar emocional y la evaluación de hemoglobina (Tchen et al., 2003). Las alteraciones en el humor como la ansiedad y depresión se asocian a la fatiga antes, durante y después del tratamiento ayudante en pacientes con cáncer de mama (Von, Kang y Carpenter, 2008).

Los efectos de la calidad de sueño sobre la fatiga en este estudio posiblemente se deban a que de acuerdo a Byar, Berger, Bakken y Cetak (2006) las alteraciones de sueño son uno de los síntomas que más se presentan antes de iniciar el tratamiento. Hacer una intervención sobre estas variables en esta fase podría disminuir el riesgo de una fatiga crónica durante el tratamiento (Geinitz et al., 2004; Liu et al., 2009). De acuerdo con estos datos, las alteraciones de sueño deben ser evaluadas en esta fase del proceso de cáncer y ser consideradas para el diseño de una intervención para la disminución de la fatiga.

Por otra parte, son pocos los estudios que analizan la respuesta del cortisol al despertar en los pacientes con cáncer. De manera general la fatiga se relaciona con bajos niveles de cortisol (Ganz, Aziz y Fahey, 2002; Jerjers, Cleare, Wessely, Wood, Taylor, 2005; Lindeberg et al., 2008), por lo que esperábamos encontrar una relación negativa entre la fatiga y la respuesta del cortisol al despertar. Sin embargo, esto solo pudo confirmarse con el indicador de la pendiente diurna del cortisol y la dimensión de fatiga general, ya que no encontramos relación entre ninguna de las dimensiones de fatiga y el CAR.

Posiblemente la fatiga tiene mayor relación con la declinación del cortisol que con su respuesta o incremento al despertar, lo que nos sugiere la disponibilidad de energía con la que la persona fatigada cuenta durante el día. En relación con esto, Dhruva et al. (2010) distinguen entre fatiga matutina y fatiga nocturna en pacientes con cáncer de mama, encontrando una mayor variabilidad en la fatiga nocturna, es decir, desde antes de iniciar la radioterapia las pacientes presentaban mayor fatiga nocturna y esta se incrementó durante el tratamiento. En futuras

investigaciones recomendamos evaluar la fatiga matutina y nocturna en relación con el cortisol, para aclarar la interacción entre estas variables.

La relación entre la fatiga y la sintomatología de depresión es muy estrecha debido a que comparten dimensiones físicas, cognitivas y emocionales (Bower et al, 2002; Brown et al., 2009). Los resultados obtenidos nos permiten distinguir la dimensión de fatiga que más se asocia a la depresión es la reducción de la motivación confirmando los resultados de Munch y colaboradores (2006).

Por otra parte, no encontramos relación entre los indicadores de cortisol, los componentes de calidad de sueño y la sintomatología de depresión. Fries, Dettenborn y Kirschbaum (2009) muestran que hay resultados heterogéneos entre estas dos variables y el cortisol, los cuales pueden ser debido a los diferentes tipos de diagnósticos en la depresión y por el uso de diferentes medidas subjetivas en el sueño.

Las principales limitaciones de este estudio fueron que debido al número de variables se puede presentar multiplicidad y que no se consideraron otras variables relacionadas con el ritmo diurno del cortisol y la fatiga como el ciclo descanso-actividad. Sin embargo los hallazgos de este estudio resaltan la importancia de evaluar la fatiga como un constructo multidimensional, ya que nos proporciona más datos sobre cuáles son las dimensiones más afectadas en los pacientes con cáncer y qué variables están repercutiendo en cada una, para intervenir ya sea directamente en la fatiga o en las variables que la generan como los componentes de la calidad de sueño. Para el manejo de estas variables recomendamos las intervenciones psicológicas como la terapia cognitivo-conductual y la hipnosis que han mostrado ser efectivas para ambas variables (Garland et al., 2013; Jensen et al., 2012).

REFERENCIAS

- Ahrens, T., Deuschle, M., Krumm, B., Van der Pompe, G., Den Boer, J.A., y Lederbogen, F. (2008). Pituitary-adrenal and sympathetic nervous system responses to stress in women remitted from recurrent major depression. *Psychosomatic Medicine*, 70(4), 461-467.
- Ancoli-Israel, S., Liu, L., Marler, M.R., Parker, B.A., Jones, V., Sadler, G.R., ... y Fiorentino, L. (2006). Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 14(3), 201-209.
- Backhaus, J., Junghanns, K. y Hohagen, F. (2004). Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 1184-1191.
- Berger, A.M., Farr, L.A., Kuhn, B.R., Fischer, P., y Agrawal, S. (2007). Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 33(4), 398-409.
- Bhattacharyya, M., Molloy, G. y Steptoe, A. (2008). Depression is associated with flatter cortisol rhythms in patients with coronary artery disease. *Journal of Psychosomatic Research*, 65, 107-113.
- Bower, J. (2008). Behavioral Symptoms in patients with breast cancer and survivors. *Journal of Clinical Oncology*, 26(5), 768-777.
- Bower, J., Ganz, P. y Aziz, N. (2005). Altered cortisol response to psychological stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosomatic Medicine*, 67, 277-280.
- Bower, J., Ganz, P., Aziz, N. y Fahey, J. (2002). Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosomatic Medicine*, 64, 604-611.

- Bower, J., Ganz, P., Desmond, K., Rowland, J., Meyerowitz, B. y Belin, T. (2000). Fatigue in breast cancer survivors: Occurrence, correlates, and impact on quality of life. *Journal of Clinical Oncology*, *18*, 743-753.
- Bower, J., Ganz, P., Dickerson, S., Petersen, L., Aziz, N. y Fahey, J. (2005). Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*, *30*, 92-100.
- Brown, L. y Kroenke, K. (2009). Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: A systematic review. *Psychosomatics*, *50*(5), 440-447.
- Burke, H.M., Fernald, L.C., Gertler, P.J. y Adler, N.E. (2005). Depressive symptoms are associated with blunted cortisol stress responses in very low-income women. *Psychosomatic Medicine*, *67*(2), 211-216.
- Byar, K., Berger, A., Bakken, S. y Cetak, M. (2006). Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms, and quality of life. *Oncology Nursing Forum*, *33*(1), 18-26.
- Chida, Y. y Steptoe, A. (2008). Cortisol awakening response and psychosocial factors: A systematic review and meta-analysis. *Biological Psychology*, *80*(3), 265-278. doi:10.1016/j.biopsycho.2008.10.004.
- Davidson, J.R., MacLean, A.W., Brundage, M. D. y Schulze, K. (2002). Sleep disturbance in cancer patients. *Social Science & Medicine*, *54*(9), 1309-1321.
- Dhruva, A., Dodd, M., Paul, S.M., Cooper, B.A., Lee, K., West, C., ... y Miaskowski, C. (2010). Trajectories of fatigue in patients with breast cancer before, during, and after radiation therapy. *Cancer Nursing*, *33*(3), 201.
- Endrighi, R., Hamer, M. y Steptoe, A. (2011). Associations of trait optimism with diurnal neuroendocrine activity, cortisol responses to mental stress, and subjective stress measures in healthy men and women. *Psychosomatic Medicine*, *73*(8), 672-678.
- Fiorentino, L., Rissling, M., Liu, L. y Ancoli-Israel, S. (2011). The symptom cluster of sleep, fatigue and depressive symptoms in breast cancer patients: Severity of the problem and treatment options. *Drug Discovery Today: Disease Models*, *8*(4), 167-173. doi:10.1016/j.ddmod.2011.05.001.
- Font, A., Rodríguez, E. y Buscemi, V. (2004). Fatiga, expectativas y calidad de vida en cáncer. *Psicooncología*, *1*(2-3), 45-56.
- Fries, E., Lucia Dettenborn, L. y Kirschbaum, C. (2009) The cortisol awakening response (CAR): Facts and future directions. *International Journal of Psychophysiology*, *72* 67-73.
- Garland, S., Johnson, J., Savard, J., Gehrman, P. (2014). Sleeping well with cancer: a systematic review of cognitive behavioral therapy for insomnia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *10*, 1113-1124. doi: 10.2147/NDT.S47790
- Geinitz, H., Zimmermann, F., Thamm, R., Keller, M., Busch, R. y Molls, M. (2004). Fatigue in patients with adjuvant radiation therapy for breast cancer: long-term follow-up. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, *130*, 327-333.
- Ho, R., Fong, T., Chan, C. y Chan, C. (2013). The associations between diurnal cortisol patterns, self-perceived social support, and sleep behavior in Chinese breast cancer patients. *Psychoneuroendocrinology*, *38*, 2337-2342.
- Jacobsen, P.B., Donovan, K.A., y Weitzner, M.A., (2003). Distinguishing fatigue and depression in patients with cancer. *In Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, *8*(4), 229-240.
- Jerjers, W.K., Cleare, A.J., Wessely, S., Wood, P.J. y Taylor, N.F. (2005). Diurnal patterns of salivary cortisol and cortisone output in chronic fatigue syndrome. *Journal of Affective Disorders*, *87*(2), 299-304.
- Jensen, M., Gralow, J., Braden, A., Gertz, K., Fann, J. y Syrjala, K. (2012). Hypnosis for symptom management in women with breast cancer: a pilot study. *Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, *60*(2), 135-159. doi: 10.1080/00207144.2012.648057
- Jiménez-Genchi, A., Monteverde-Maldonado, E., Nenclares-Portocarrero, A., Esquivel-Adame, G. y Vega-Pacheco, A. (2008). Confiabilidad y análisis factorial de la versión en español del índice

- de calidad de sueño de Pittsburgh en pacientes psiquiátricos. *Gaceta Médica de México*, 144(6), 491-496.
- Knaul, F., Nigenda, G., Lozano, R., Arreola-Ornelas, H., Langer, A. y Frenk, J. (2009). Cáncer de mama en México: Una prioridad apremiante. *Salud Pública de México*, 51(2), 335-344.
- Kudielka, B.M. y Kirschbaum, C. (2003). Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*, 28(1), 35-47.
- Lindeberg, S.I., Eek, F., Lindbladh, E., Östergren, P.O., Hansen, Å.M., y Karlson, B. (2008). Exhaustion measured by the SF-36 vitality scale is associated with a flattened diurnal cortisol profile. *Psychoneuroendocrinology*, 33(4), 471-477.
- Liu, L., Fiorentino, L., Natarajan, L., Parker, B.A., Mills, P.J., Sadler, G.R., ... Ancoli-Israel, S. (2009). Pre-treatment symptom cluster in breast cancer patients is associated with worse sleep, fatigue and depression during chemotherapy. *Psycho-Oncology*, 18(2), 187-194. doi:10.1002/pon.1412
- Miller, A., Ancoli-Israel, S., Bower, J., Capuron, L. y Irwin, M. (2008). Neuroendocrine-Immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(6), 971-982.
- Munch, T.N., Strömberg, A.S., Pedersen, L., Petersen, M.A., Hoermann, L., y Groenvold, M. (2006). Multidimensional measurement of fatigue in advanced cancer patients in palliative care: an application of the multidimensional fatigue inventory. *Journal of Pain and Symptom Management*, 31(6), 533-541.
- O'Connor, D.B., Hendrickx, H., Dadd, T., Elliman, T.D., Willis, T.A., Talbot, D.,... Dye, L. (2009). Cortisol awakening rise in middle-aged women in relation to psychological stress. *Psychoneuroendocrinology*, 34(10), 1486- 1494 doi:10.1016/j.psyneuen.2009.05.002.
- Patarca- Moreno, R. (2004). *Handbook of cancer-related fatigue*. United States of America: The Hawort Press.
- Powell, D., Liossi, C., Moss-Morris, R. y Schlotz, W. (2013). Unstimulated cortisol secretory activity in everyday life and its relationship with fatigue and chronic fatigue syndrome: A systematic review and subset meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 2405-2422.
- Pruessner, J., Kirschbaum, C., Meinschmid, G. y Hellhammer, D. (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependen change. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 916-931.
- Pruessner, J., Wolf, O.T., Hellhammer, D., Buske-Kirschbaum, A., Von Auer, K., Jobst, S.,...Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: A reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sciences*, 61(26), 2539-2549.
- Redeker, N. S., Lev, E.L., y Ruggiero, J. (2000). Insomnia, fatigue, anxiety, depression, and quality of life of cancer patients undergoing chemotherapy. *Research and Theory for Nursing Practice*, 14(4), 275-290.
- Roscoe, J., Kaufman, M., Matteson-Rusby, S., Palesh, O., Ryan, J., Kohli, S... Morrow, G. (2007). Cancer-related fatigue and sleep disorders. *The Oncologist*, 12(1), 35-42.
- Salimetrics, LLC. (2011). Saliva collection and handling advice. Disponible en: <http://www.salimetrics.com/literature> Recuperado el: 30 de Agosto del 2012.
- Salimetrics, LLC. (2013). Salivary Cortisol. Enzyme Immunoassay Kit. Disponible en: <http://www.salimetrics.com/documents/1-3002.pdf>. Recuperado el: 07 de Enero del 2014.
- Sanz, J., Navarro, M.E. y Vázquez, C. (2003). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II):1. Propiedades psicométricas en estudiantes universitarios. *Análisis y Modificación de Conducta*, 29(124), 239-288.
- Septon, S.E., Lush, E., Dedert, E., Floyd, A., Rebholz, W.N., Dhabhar, F.S...Salmon, P. (2012). Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival. *Brain, Behavior and Immunity*, 30, 163-170 DOI:10.1016/j.bbi.2012.07.019.

- Sephton, S., Sapolsky, R., Kraemer, H. y Spiegel, D. (2000). Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(12), 994-1000.
- Shelley, X. (2008). Pathophysiology of cancer-related fatigue. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12(5), 11-20.
- Smets, E., Garssen, B., Bonke, B. y De Haes, J. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI); Psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*, 39, 315-325.
- Stepanski, E.J., Walker, M.S., Schwartzberg L.S., Blakely, L.J., Ong J.C., Houts, A.C. (2009). The relation of trouble sleeping, depressed mood, pain, and fatigue in patients with cancer. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(2), 132-136.
- Stone, P., Richards, M., A'Hern, R. y Hardy, J. (2000). A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Annals of Oncology*, 11, 561-567.
- Tchen, N., Juffs, H.G., Downie, F.P., Yi, Q.L., Hu, H., Chemerynsky, I., ... y Tannock, I.F. (2003). Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(22), 4175-4183.
- Von, D., Kang, D. y Carpenter, J. (2008). Predictor of cancer-related fatigue in women whit breast cancer before, during and after adjuvant therapy. *Cancer Nursing*, 31(2), 134-144.
- Wust, S., Wolf, J., Hellhammer, D., Federenko, I., Schommer, N. y Kirschbaum, C. (2000). The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health*, 2, 79-88.