

RITMOS CIRCADIANOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS*

CIRCADIAN RHYTHMS IN CANCER PATIENTS

Recibido: 13 de diciembre de 2013/Aceptado: 12 de mayo de 2014

DEHISY MARISOL JUÁREZ GARCÍA**

RENÉ LANDERO HERNÁNDEZ***

Universidad Autónoma de Nuevo León - México

Palabras clave:

Ritmos circadianos, Cáncer, Cortisol,
Sueño-vigilia.

Resumen

Los ritmos circadianos mantienen la homeostasis del organismo a través de ciclos hormonales, metabólicos y celulares que regulan la proliferación celular. A su vez, estos son mediados por condiciones psicológicas que pueden alterar su funcionamiento y dejar al organismo susceptible a enfermedades como el cáncer. El objetivo de este artículo es revisar la relación de los ritmos circadianos con el cáncer; enfatizando en aquellos ritmos que guardan relación con comportamientos como el ritmo sueño-vigilia y el ritmo circadiano del cortisol. Se busca identificar con esta revisión, posibles repercusiones en la incidencia y pronóstico del cáncer. Así mismo se comentarán los mecanismos psicobiológicos que mantienen la relación entre estos ritmos circadianos y cáncer.

Key words:

Circadian rhythms, Cancer, Cortisol,
Sleep-wake.

Abstract

Circadian rhythms maintain homeostasis of the body through hormonal, metabolic and cell cycle regulating cell proliferation. In turn, these are mediated by psychological conditions that may affect its operation and leave the body susceptible to diseases like cancer. The aim of this article is to review the relationship of circadian rhythms to cancer; with emphasis on those rhythms that are related to behaviors such as sleep-wake rhythm and the circadian rhythm of cortisol. This review will seek to identify, potential impact on the incidence and prognosis of cancer. Also psychobiological mechanisms that maintain the relationship between the circadian rhythms and cancer will be discussed.

Referencia de este artículo (APA):

Juárez, D.M. & Landero, R. (2014). Ritmos circadianos en pacientes oncológicos. *Psicogente*, 17(32), 352-364.

* Este artículo es parte del marco teórico de la investigación "Ritmo diurno del cortisol y su relación con variables psicológicas (estrés, fatiga, optimismo y estrategias de afrontamiento) en mujeres con cáncer de mama" realizada para obtener el grado de Doctor en Psicología.

** Doctora en Filosofía con Especialidad en Psicología. Profesora tiempo completo. Facultad de Psicología, Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud (CIDICS). Email: dehisy_jg@yahoo.com.mx

*** Doctor en Filosofía con Especialidad en Trabajo Social y Políticas Comparadas de Bienestar Social. Profesor tiempo completo. Facultad de Psicología. Email: rene.landerohr@uanl.edu.mx

INTRODUCCIÓN

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

La organización circadiana es regulada por el núcleo supraquiasmático, el cual se conecta con los tejidos y partes periféricas del organismo a través de conexiones simpáticas y parasimpáticas de las cuales recibe señales. Los ciclos hormonales, metabólicos y celulares controlan y regulan la proliferación celular, por lo que la conexión entre el cáncer y los ritmos circadianos es estudiada recientemente (Greene, 2012).

Por otra parte, en los últimos años se ha incrementado la evidencia sobre el rol del comportamiento como factor de riesgo para la progresión del cáncer, algunos de estos factores son la adversidad social, depresión y el estrés (Lutgendorf & Sood, 2011). Esto es importante debido a que los ritmos circadianos son un fenómeno biológico mediado por efectos psicosociales en la progresión del cáncer, y son un indicador de la competencia regulatoria de los mecanismos de respuesta al estrés porque reflejan la capacidad del sistema para responder apropiadamente (Sephton & Spiegel, 2003).

Por esta razón, el estrés psicológico es una de las principales variables que se ha considerado para explicar la alteración de los ritmos circadianos en los pacientes con cáncer, esto debido a que la relación entre el estrés y el cáncer inicia desde el momento en que una perso-

na se siente vulnerable a padecer dicha enfermedad, los efectos de esta percepción de riesgo se observan en la respuesta biológica y psicológica del estrés (Barroilhet, Forjaz & Garrido, 2005; Dettenborn, James, Valdimarsdottir, Montgomery & Bovbjerg, 2006; Lang, Berbaum & Lutgendorf, 2009).

Las situaciones interpretadas como estresantes activan mecanismos bioquímicos a nivel del eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal (HPA), generando un incremento en la secreción del cortisol (Gómez & Escobar, 2002; Schoofs, Hartmann & Wolf, 2008; Fan *et al.*, 2009). En mujeres con cáncer de mama y con riesgo familiar de cáncer se observa que este incremento es mayor que en mujeres sanas y sin riesgo de cáncer (Van der Pompe, Antoni & Heijnen; 1996; Gold, Zakowski, Valdimarsdottir & Bovbjerg, 2003).

Por el contrario, mujeres con altos niveles de depresión presentan un estado basal y respuesta menor de cortisol ante un estresor que personas sin depresión (Burke, Fernald, Gertler & Adler, 2005; Burke, Davis, Otte & Mohr, 2005; Ahrens, Deuschle, Krumm, Van der Pompe, Den Boer & Lederbogen, 2008).

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

De esta manera, los ritmos circadianos se han asociado a la incidencia, la progresión y la sobrevivencia del cáncer. Se ha encontrado que pacientes con cáncer

de mama, ovario, próstata, estómago y colon presentan alteración de la función circadiana endocrina, la cual se observa en cambios en la amplitud, cambios de fase, de periodo, picos y canales irregulares (Sephton & Spiegel, 2003).

Aunque actualmente se están estudiando diferentes marcadores circadianos en cáncer, en este artículo se revisan los ritmos circadianos relacionados con el comportamiento como son el ritmo descanso-actividad también llamado sueño-vigilia y el ritmo circadiano del cortisol en pacientes con diferentes tipos de cáncer.

RITMOS BIOLÓGICOS

El ritmo es un cambio repetido con un patrón similar. Los humanos y otros organismos tienen ritmos que subyacen a la vida. El cambio constante es la norma para la vida, además de la ritmicidad del tiempo que hace predecible la realidad. Cada 24 horas hay cambios en la orientación, en la temperatura humana, en los niveles de actividad, estos son solo algunos de una gran red de ritmos biológicos. Todas las variables de la vida, desde los niveles de potasio en la célula, los estadios del sueño, el abrir y cerrar de las flores, tienen directamente un ritmo y la importancia de esto se observa en que la presencia o ausencia de ciertas oscilaciones como las ondas cerebrales y los latidos de corazón, son usados en la medicina para distinguir entre la vida y la muerte y entre la enfermedad y la salud (Cardinali, Jordá & Sánchez, 1994).

Los factores que mantienen el equilibrio del organismo se definen como homeostasis, este tipo de homeostasis es entendida como reactiva debido a que cuando se sobrepasan ciertos límites, se activan mecanismos para compensarlos, la organización circadiana es un tipo de homeostasis predictiva, la cual se genera por

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

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

Un ritmo cuenta con los siguientes parámetros (Cardinali, Jordá & Sánchez, 1994):

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

Los ritmos circadianos se presentan en casi todos los organismos y son regulados por una parte del hipotálamo llamada núcleo supraquiasmático, el cual es conocido como el reloj circadiano o el marcapasos maestro. La retina y la glándula pineal también son considerados marcapasos centrales, debido a que junto con el núcleo supraquiasmático generan los ritmos circadianos

en todo el organismo. Existen marcadores u osciladores periféricos en la mayoría de las células y tejidos, marcadores centrales y periféricos sincronizan el cerebro, el cuerpo, órganos y células para responder a los cambios repetidos que se presentan en el ambiente (Dickmeis, 2009; Karatsoreos, 2012).

Sin embargo, es importante considerar, que estímulos ambientales son sincronizadores del ritmo circadiano de un periodo de 24h, el hecho de ir en el mismo sentido de la rotación de la tierra, hace del ciclo de luz/oscuridad una potente señal para la sincronización. Otros sincronizadores son: consumo regular de comida, interacción social y ejercicio (Lee & Smale, 2007).

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

Ritmo Circadiano del Cortisol

El cortisol es un glucocorticoesteroide de la corteza adrenal y tiene efectos en el metabolismo de proteínas, carbohidratos y lípidos. Los niveles de concentración del cortisol fluctúan en un ciclo de 24h de duración, la mayor actividad adrenal ocurre en horas muy tempranas de la mañana (6 am-8 am) y disminuye lenta y progresivamente hasta llegar a una actividad mínima en la tarde (4 pm-6 pm), este patrón se presenta en personas sanas y es considerado un ritmo circadiano (Fischbach & Dunning, 2009; Gwinup, 1967; Kronfol, Nair, Zhang, Hill & Brown, 1997).

Los cambios en el cortisol también dependen de las interacciones hormonales del eje HPA (Figura 1), el cual también secreta de manera circadiana la ACTH (del inglés, *adrenocorticotropic hormone*) que es generada por los cambios periódicos de la estimulación de la hipófisis por la CRH (del inglés, *corticotropin-releasing hormone*) (Cardinali & Esquinfo, 2006; López-Mato, 2004).

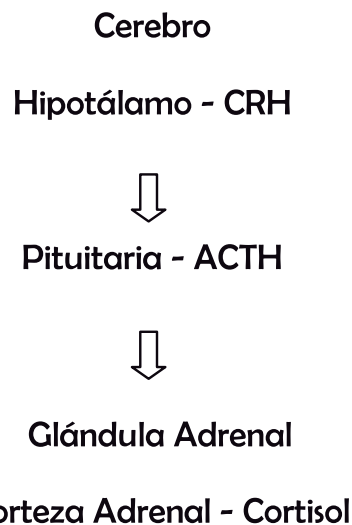


Figura 1. Secreción del cortisol a través del Eje Hipotalámico Pituitario Adrenal

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

La activación del eje HPA es producida por dos condiciones de estrés, estrés agudo y estrés crónico, se-

gún Garland *et al.* (2004), al estrés agudo corresponde a la activación del HPA y al estrés crónico corresponde la desregulación o alteración del HPA.

Es conocido que el paciente con cáncer pasa por situaciones estresantes durante todo el proceso de la enfermedad, que implica el diagnóstico y tratamiento médico requerido, además de estar expuesto a diferentes situaciones de incertidumbre en cada paso de este proceso, por lo que es un candidato a tener una constante activación del eje HPA y por tanto, llegar a una alteración de dicho eje y otros sistemas, como se comentó anteriormente. Diferentes estudios evidencian la manifestación de dicha alteración.

Se ha encontrado que 9 de 13 (53 %) mujeres con cáncer de mama y 15 de 20 (75 %) mujeres con cáncer de ovario, presentan valores del cortisol constantemente bajos o altos o, puntos altos y bajos irregulares (Touitou, Bogdan, Lévi, Benavides & Auzéby, 1996). Asimismo, se reportó que las pacientes con cáncer de mama a diferencia de un control sano, muestran una pendiente aplanada de cortisol, sin embargo, no muestra relación con variables psicológicas como estrés percibido y apoyo social (Abercrombie *et al.*, 2003). La Figura 2 señala algunas de estas alteraciones.

Por otra parte pacientes con cáncer de ovario mostraron niveles altos de cortisol en la tarde-noche y una menor variabilidad a diferencia de pacientes con enfermedades benignas y personas sanas, una menor variabilidad se asocia a fatiga y menor funcionamiento y bienestar físico (Weinrib *et al.*, 2010). En pacientes con cáncer de pulmón también se ha reportado alteración en el ritmo circadiano del cortisol, valores endocrinos como TRH (*Thyrotropin-Releasing Hormone*), TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*) y GH (*Growth Hormone*) e

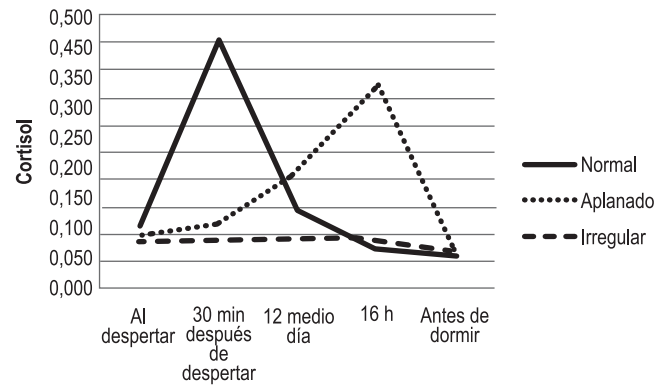


Figura 2. Ejemplo de ritmo diurno del cortisol normal en el cual los valores del cortisol son altos al despertar y 30 minutos después de despertar y a partir de allí disminuye la secreción. El ritmo diurno aplanado presenta valores muy similares durante todo el día. El ritmo con picos irregulares muestra un cambio en el valor de secreción más alto

indicadores inmunológicos como CD3, CD8, CD8dim, CD16, CD20 (Mazzoccoli, Tarquini, Durfot & Francois, 2011; Mazzoccoli, Vendemiale, De Cata, Carughi & Tarquini, 2010).

Se ha reportado el ritmo circadiano del cortisol como predictor de sobrevivencia en pacientes con cáncer. En mujeres con cáncer de mama se observó que el ritmo de cortisol normal predice hasta siete años de sobrevivencia y en pacientes con cáncer de pulmón, tres años de sobrevivencia, esto controlando posibles factores de confusión (Sephton *et al.*, 2012; Sephton, Sapolsky, Kraemer & Spiegel, 2000).

Algunos estudios relacionan variables psicológicas con alteraciones en el ritmo circadiano del cortisol, se ha encontrado que pendientes planas de cortisol se relacionan con la represión de emociones y pendientes normales de cortisol se asocian a expresión del afecto negativo como el miedo, enojo, tristeza (Giese-Davis, Sephton, Abercrombie, Durán & Spiegel, 2004; Giese-Davis, *et al.*, 2006).

Se ha reportado que en pacientes con cáncer que presentan depresión, la variación diurna del cortisol disminuye y los niveles de cortisol aumentan a las 9 pm (Jenah *et al.*, 2006). También un ritmo del cortisol aplanado predice síntomas de depresión a 14 meses en pacientes con cáncer de mama y parece mediar la relación entre síntomas depresivos y la sobrevivencia en los pacientes con cáncer (Cohen *et al.*, 2012; Hsiao *et al.*, 2010).

También la sintomatología se ha considerado para explicar la alteración del ritmo diurno del cortisol, la fatiga es un síntoma reportado con frecuencia en pacientes con cáncer y su mayor prevalencia se presenta en estadios avanzados (Stone, Richards, A'Hern & Hardy, 2000; Servaes, Verhagen & Bleijenberg, 2002). Los síntomas de fatiga pueden presentarse por efectos acumulativos del estrés crónico o por la condición médica de los pacientes. Las personas con fatiga han mostrado alteración del eje HPA y el ritmo circadiano del cortisol (Cleare, Blair, Chambers & Wessely, 2001; Sood & Moynihan, 2005; Nater, Maloney *et al.*, 2008; Nater, Solomon *et al.*, 2008; Shelley, 2008; Torres-Harding *et al.*, 2008).

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

Además de la fatiga el diagnóstico de cáncer genera consecuencias psicológicas y comportamentales como depresión, disfunción cognitiva y trastornos del sueño que los pacientes enfrentan aun después del tratamiento (Miller, Ancoli-Israel, Bower, Capuron & Irwin, 2008).

RITMO SUEÑO-VIGILIA

Es un marcador relevante del reloj circadiano ya que su función es reflejada de manera confiable por la actividad locomotora en diferentes especies incluyendo los humanos (Mormont & Lévi, 2003).

El ritmo de descanso-actividad puede ser fácilmente calculado usando un pequeño instrumento llamado actígrafo, el cual es una medida objetiva que permite discriminar entre el descanso y la actividad, además de permitir el cálculo de parámetros importantes del sueño como la amplitud, la acrofase, el mesor y el coeficiente de correlación, los cuales muestran los diferentes niveles de actividad que pueden indicar alteraciones en el ritmo sueño-vigilia (Miaskowsky *et al.*, 2011; Savard *et al.*, 2009). Sin embargo también puede ser medido por la secreción de la melatonina, la cual es una hormona que presenta ritmo circadiano y cuya función principal es la transducción de la información de los ciclos luz-oscuridad al cuerpo para organizar los ritmos circadianos, entre ellos el ritmo sueño-vigilia (Ravindra, Lakshmi & Ahuja, 2006).

En los pacientes con cáncer, son comunes los trastornos de sueño y su frecuencia puede llegar a alterar el ritmo sueño-vigilia. Los factores que pueden generarlos van desde el tipo y la etapa del cáncer, hasta los efectos secundarios del tratamiento tales como náuseas, vómitos, diarrea, frecuencia urinaria y dolor, así como cambios de entorno como la hospitalización o tener que levantarse más temprano de lo habitual para viajar a las citas de tratamiento. Además los trastornos de sueño están relacionados a su vez con diferentes estados psicológicos como el estrés, la ansiedad y depresión que de igual manera pueden alterar estas condiciones (Lee, Cho, Miaskowski & Dodd, 2004; Vena, Parker, Cunningham, Clark & McMillan, 2004; Lockefeer & De Vries, 2012).

En relación al ritmo sueño-vigilia y cáncer, se ha encontrado que 13 de 18 pacientes con cáncer colorrectal presentan un ritmo sueño-vigilia definido, aunque solo 15 mantenían el ritmo de la melatonina y solo 6 de ellos el ritmo del cortisol y el ritmo de los linfocitos (Mormont *et al.*, 2002), además los pacientes con cáncer de colon que presentan alteración, han reportado poco funcionamiento físico, fatiga, pérdida de apetito y depresión (Mormont *et al.*, 2000).

Esto es similar a lo reportado en otros estudios en los que muestran que los parámetros del ritmo sueño-vigilia no se relacionan con la respuesta del tumor, ni con la respuesta de toxicidad o con la progresión de la enfermedad, pero sí se relacionan con parámetros de calidad de vida global, funcionamiento emocional, social y sintomatología como pérdida de apetito y fatiga (Levin *et al.*, 2005; Rich *et al.*, 2005; Innominato *et al.*, 2009).

En comparación con un grupo control, pacientes con diferentes tipos de cáncer muestran alteración en el ritmo sueño-vigilia observándose una amplitud dañada, una media baja de nivel de actividad y una fase adelantada, sin embargo, estas características pueden atribuirse a la enfermedad y pueden estar afectadas por la actividad limitada que tienen las personas por la rutina del hospital (Pati, Parganiha, Kar, Soni, Roy & Choudhary, 2007).

Estudios realizados durante el tratamiento anti-cáncer muestran que previo a la quimioterapia no se observa alteración en el ritmo sueño-vigilia, sin embargo al comenzar el tratamiento hay alteraciones en diferentes parámetros que muestran la actividad de este ritmo alterada desde el primer ciclo de quimioterapia y va incrementándose en el cuarto ciclo indicando más actividad durante la noche y un menor tiempo en cama (Ancoli-Israel *et al.*, 2006; Savard *et al.*, 2009).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Como hemos observado, la relación entre el cáncer y la alteración de los ritmos circadianos sigue vías neuroendocrinas y neuroinmunes. Sephton y Spiegel (2003) consideran que los factores psicosociales (estrés, apoyo social, estrategias de afrontamiento, expresión emocional, ansiedad, depresión) modulan el curso del cáncer a través de diferentes mecanismos biológicos, principalmente mediante la activación repetida de la respuesta del estrés (activación del eje hipotalámico-pituitario adrenal y otras hormonas), lo cual llevaría a la alteración de los ritmos circadianos (descanso actividad, endocrinos e inmunes). Estas alteraciones se asocian a anomalías en la respuesta inmune y en los ciclos de proliferación celular. A su vez estas alteraciones disminuirían la eficacia de la respuesta inmune contra el cáncer, lo que generaría su progresión.

Sin embargo, actualmente se considera que la relación entre el cáncer y los ritmos circadianos es bidireccional indicando que la alteración circadiana puede ser una reacción fisiológica a la presencia de un tumor o el resultado de las respuestas endocrinas a las exigencias físicas y emocionales de la enfermedad. Asimismo, se puede generar una alteración del ritmo debido a factores genéticos, ambientales o de comportamiento anteriores a la presencia del tumor y predisponer a su desarrollo (Eismann, Lush & Sephton, 2010).

Esto es similar a lo que plantea Klerman (2005), los ritmos circadianos pueden interactuar con la enfermedad de dos maneras posibles: 1) que una anomalía del ritmo circadiano genere la enfermedad y 2) que la enfermedad no esté basada en el ritmo circadiano pero la expresión de este, ya sea anormal o alterada pueda contribuir a la alteración de otros sistemas generando su predisposición.

Es importante mencionar que a pesar de los hallazgos de alteración en el ritmo circadiano en los pacientes con cáncer, también hay otros estudios en los que no se reporta alteración en el ritmo diurno del cortisol, sino que se observa una alta amplitud del cortisol con picos y puntos bajos, comparable a la de los grupos sanos (Garland *et al.*, 2004; Haus, Dumitriu, Nicolau, Bogola & Sackaett-Lundeen, 2001; Mazzocchi, Giuliani & Sothorn, 2012; Porter *et al.*, 2003; Vedhara, Tuin, Miles, Sanderman & Ranchor, 2006).

Por otra parte, las variables psicológicas que son tomadas para la explicación de la alteración del ritmo diurno del cortisol como el estrés, han mostrado correlaciones bajas o nulas con los niveles y el ritmo del cortisol (Vedhara *et al.*, 2003; Vedhara, Tuin, Miles, Sanderman & Ranchor, 2006; Carlson, Campbell, Garland & Grossman, 2007); en el estudio de Carlson *et al.* (2007) aunque las pacientes presentaban niveles de estrés, ansiedad y depresión mayores a los del grupo control, estas variables no se relacionaron con el ritmo del cortisol.

Esto nos hace concluir que es importante seguir estudiando la relación entre los ritmos circadianos y el cáncer, considerando las variables psicológicas como mediadoras de esta relación. Aunque posiblemente debido a la naturaleza bidireccional y multifactorial de la relación, no sea posible determinar una causalidad en ellos. Sin embargo, cada estudio nos permitirá conocer los mecanismos y determinantes de esta relación, lo que a su vez, la planeación de intervenciones más eficaces para mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

REFERENCIAS

- Abercrombie, H. C., Giese-Davis, J., Sephton, S., Epel, E. S., Turner-Cobb, J. M. & Spiegel, D. (2003). Flattened cortisol rhythms in metastatic breast cancer patients. *Psychoneuroendocrinology*, *29*, 1082-1092.
- Ahrens, T., Deuschle, M., Krumm, B., Van der Pompe, G., Den Boer, J. & 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., Liangi, L., Marler, M., Parker, B.A., Jones, V., Robins, G., Dimsdale, J., Cohen-Zion, M. & Fiorentino, L. (2006). Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer*, *14*(3), 201-209.
- Barroilhet, S., Forjaz, M. & Garrido, E. (2005). Conceptos, teorías y factores psicosociales en la adaptación al cáncer. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *33*(6), 390-397.
- Bower, J., Ganz, P. & Aziz, N. (2005). Altered cortisol response to psychological stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosomatic Medicine*, *67*, 277-280.
- Bower, J., Ganz, P., Dickerson, S., Petersen, L., Aziz, N. & Fahey, J. (2005). Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*, *30*, 92-100.
- Burke, H., Davis, M., Otte, C. & Mohr, D. (2005). Depression and cortisol responses to psychological stress: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, *30*, 846-856.
- Burke, H., Fernald, L., Gertler, P. & Adler, N. (2005). Depressive symptoms are associated with blunted cortisol stress responses in very low-income women. *Psychosomatic Medicine*, *67*(2), 211-6.

- Cardinali, D. & Esquifino, A. (2006). Biological Rhythms in Neuroendocrinology. 59-86. En Cardinali, D. & Pandi-Perumal, S. (2006). *Neuroendocrine Correlates of Sleep/Wakefulness*. New York: Springer. DOI: 10.1007/0-387-23692-9_4.
- Cardinali, D., Jordá, J. & Sánchez, E. (1994). *Introducción a la Cronobiología: Fisiología de los ritmos biológicos*. Universidad de Cantabria.
- Carlson, L., Campbell, T., Garland, S. & Grossman, P. (2007). Associations among salivary cortisol, melatonin, catecholamines, sleep quality and stress in women with breast cancer and healthy controls. *Journal of Behavioral Medicine*, 30(1), 45-58.
- Cleare, A., Blair, D., Chambers, S. & Wessely, S. (2001). Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, 158(4), 641-643.
- Cohen, L., Cole, S., Sood, A., Prinsloo, S., Kirschbaum, C., Arevalo, J., Jennings, N., Scott, S., Vence, L., Wei, Q., Kentor, D., Radvanyi, L., Tannir, N., Jonasch, E., Tamboli, P. & Pister, L. (2012). Depressive Symptoms and Cortisol Rhythmicity Predict Survival in Patients with Renal Cell Carcinoma: Role of Inflammatory Signaling. *PLoS ONE*, 7(8) e42324.
- Dettenborn, L., James, G., Valdimarsdottir, H., Montgomery, G. & Bovbjerg, D. (2006). Breast cancer-specific intrusions are associated with increased cortisol responses to daily life stressors in healthy women without personal or family histories of breast cancer. *Journal of Behavioral Medicine*, 29(5), 477-485.
- Dickmeis, T. (2009). Glucocorticoids and the circadian clock. *Journal of Endocrinology*, 200, 3-22.
- Eismann, E., Lush, E. & Sephton, S. (2010). Circadian effects in cancer-relevant psychoneuroendocrine and immune pathways. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 963-976.
- Fan, Y., Tang, Y., Lu, Q., Feng, S., Yu, Q., Sui, D., Zhao, Q., Ma, Y. & Li, S. (2009). Dynamic changes in salivary cortisol and secretory immunoglobulin a response to acute stress. *Stress and Health*, 25, 189-194.
- Fischbach, F. & Dunning, M. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic test*. Ed. 8. China: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Garland, M., Lavelle, E., Doherty, D., Golden-Mason, L., Fitzpatrick, P., Hill, A., Walsh, N. & O'Farrelly, C. (2004). Cortisol does not mediate the suppressive effects of psychiatric morbidity on natural killer cell activity: a cross-sectional study of patients with early breast cancer. *Psychological Medicine*, 34, 481-490.
- Giese-Davis, J., Sephton, S., Abercrombie, H., Duran, R. & Spiegel, D. (2004). Repression and high anxiety are associated with aberrant diurnal cortisol rhythms in women with metastasis breast cancer. *Health Psychology*, 23(6), 645-650.
- Giese-Davis, J., Wilhelm, F., Conrad, A., Abercrombie, H., Sephton, S., Yutsis, M. Neri, E., Taylor, C.B., Kraemer, H.C. & Spiegel, D. (2006). Depression and stress reactivity in metastatic breast cancer. *Psychosomatic Medicine*, 68, 675-683.
- Gold, S., Zakowski, S., Valdimarsdottir, H. & Bovbjerg, D. (2003). Stronger endocrine responses after brief psychological stress in women at familial

- risk of breast cancer. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 584-593.
- Gómez, B. & Escobar, A. (2002). Estrés y sistema inmune. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 7(1), 30-38.
- Greene, M.W. (2012). Circadian rhythms and tumor growth. *Cancer Letters*, 318, 115-123.
- Gwinup, G. (1967). The Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical System: Clinical evaluation by pharmacologic techniques. *California Medicine*, 159-164.
- Haus, E., Dumitriu, L., Nicolau, G., Bogola, S. & Sackaett-Lundeen, L. (2001). Circadian Rhythms of basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), Epidermal Growth Factor (EGF), Insulin-like Growth factor-1 (IGF-1), Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 (IGFBP-3,) cortisol and melatonin in women with breast cancer. *Chronobiology International*, 18(4), 709-727.
- Hsiao, F., Yang, T., Ho, R., Jow, G., Ng, S., Chan, C., Lai, Y. & Chen, Y. (2010). The self-perceived symptom distress and health-related conditions associated with morning to evening diurnal cortisol patterns in outpatients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 503-515.
- Innominato, P., Focan, C., Gorlia, T., Moreau, T., Garuffi, C., Waterhouse, J., Giacchetti, S., Coudert, B., Iacobelli, S., Genet, D., Tampellini, M., Chollet, P., Lentz, MA., Mormont, MC., Lévi, F. & Bjarnason, GA. (2009). Circadian Rhythm in Rest and Activity: A Biological Correlate of Quality of Life and a Predictor of Survival in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Research*, 69(11), 4700-4707.
- Jenh, C., Kuehnhardt, D., Bartholomae, A., Pfeiffer, S., Krebs, M., Regierer, A., Schmid, P., Possinger, K. & Flath, B. (2006). Biomarkers of Depression in Cancer Patients. *Cancer*, 107, 2723-2729.
- Karatsoreos, I.N. (2012). Effects of Circadian Disruption on Mental and Physical Health. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12, 218-225.
- Klerman, E. (2005). Clinical Aspects of Human Circadian Rhythms. *Journal of Biological Rhythms*, 20 (4), 375-386.
- Klerman, E., Gershengorn, H., Duffy, J. & Kronauer, R. (2002). Comparisons of the Variability of Three Markers of the Human Circadian Pacemaker. *Journal of Biological Rhythms*, 17, 181-191.
- Koukkari, W. & Sother, R. (2006). *Introducing Biological Rhythms*. Springer: United States of America.
- Kronfol, Z., Nair, M., Zhang, Q., Hill, E. & Brown, M. (1997). Circadian immune measures in healthy volunteers: Relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones and sympathetic neurotransmitters. *Psychosomatic Medicine*, 59, 42-50.
- Lang, E., Berbaum, K. & Lutgendorf, S. (2009). Large-Core Breast Biopsy: Abnormal Salivary Cortisol Profiles Associated with Uncertainty of Diagnosis. *Radiology*, 250(3), 631-637.
- Lee, K., Cho, M., Miaskowski, C. & Dodd, M. (2004). Impaired sleep and rhythms in persons with cancer. *Sleep Medicine Review*, 8.
- Lee, T. & Smale, L. (2007). Neuroendocrinology of Behavioral Rhythms. En Lajtha, A. & Blaustein, J.

- (2007). *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology 3 ed. Behavioral neurochemistry and neuroendocrinology*. New York: Springer.
- Levin, R.D., Daeler, M.A., Grutsch, J.F., Quiton, J., Lis, C.G., Gupta, D., Watson, K., Layer, D., Huff-Adams, S., Desai, B., Sharma, P., Wallam, M., Delioukina, M., Ball, P., Bryant, M., Ashford, M., Copeland, D., Ohmori, M., Wood, PA., Hrushesky, WJ. (2005). Circadian function in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *British Journal Cancer*, 93(11), 1202-1208.
- Liddle, G. (1966). An analysis of circadian rhythms in human adrenocortical secretory activity. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 77, 151-160.
- Lockefer, J.P. & De Vries, J. (2012). What is the relationship between trait anxiety and depressive symptoms, fatigue, and low sleep quality following breast cancer surgery? *Psychooncology*, 22(5), 1127-1133.
- López-Mato, A. (2004). Evolución e involución: Cronobiología. En López-Mato, A. *Psiconeuroendocrinología II*. Buenos Aires: Polemos.
- Lutgendorf, S. & Sood, A. (2011). Biobehavioral factor and cancer progression: Physiological pathways and mechanisms. *Psychosomatic Medicine*, 73, 724-730.
- Mazzoccoli, G., Giuliani, F. & Sothorn, R. (2012). Determination of whole body circadian phase in lung cancer patients: Melatonin vs. cortisol. *The International Journal of Cancer Epidemiology, Detection and Prevention*, 36, 46-53.
- Mazzoccoli, G., Tarquini, R., Durfot, T. & Francois, J. (2011). Chronodisruption in lung cancer and possible therapeutic approaches. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 65, 500-508.
- Mazzoccoli, G., Vendemiale, G., De Cata, A., Carughi, S. & Tarquini, R. (2010). Altered time structure of neuro-endocrine-immune system function in lung cancer patients. *BMC Cancer*, 10314.
- Miaskowsky, C., Lee, K., Dunn, L., Dodd, M., Aouizerat, B., West, C. Paul, SM., Cooper, B., Wara, W. & Swift, P. (2011). Sleep-wake circadian activity rhythm parameters and fatigue in oncology patients before the initiation of radiation therapy. *Cancer Nursing*, 34(4), 255-268.
- Miller, A., Ancoli-Israel, S., Bower, J., Capuron, L. & Irwin, M. (2008). Neuroendocrine-Immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(6), 971-982.
- Mormont, M.C. & Lévi, F. (2003). Cancer Chronotherapy: Principles, Applications, and Perspectives. *Cancer*, 97(1), 155-169.
- Mormont, M., Langouet, A., Claustrat, B., Bogdan, A., Marion, S., Waterhouse, J. Touitou, Y. & Lévi, F. (2002). Marker rhythms of circadian system function: a study of patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Chronobiology International*, 19(1), 141-155.
- Mormont, M., Waterhouse, J., Bleuzen, P., Giaccietti, S., Jami, A., Bogdan, A. Lellouch, J., Misset, JL., Touitou, Y. & Lévi, F. (2000). Marked 24-h Rest/Activity Rhythms Are Associated with Better

- Quality of Life, Better Response, and Longer Survival in Patients with Metastatic Colorectal Cancer and Good Performance Status. *Clinical Cancer Research*, 6, 3038-3045.
- Moscoso, M. (2009). De la mente a la célula: Impacto del estrés en psiconeuroinmunoendocrinología. *Liberabit*, 15(2), 143-152.
- Nater, M., Maloney, E., Boneva, R., Gurbaxani, B., Lin, J., Jones, J., Reeves, W. & Heim, G. (2008). Attenuated Morning Salivary Cortisol Concentrations in a Population- Based Study of Persons with Chronic Fatigue Syndrome and Well Controls. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolic*, 93(3), 703-709.
- Nater, U., Solomon, L., Jones, J., Unger, E., Miller, A., Reeves, W. & Heim, C. (2008). Alterations in diurnal salivary cortisol rhythm in a population-based sample of cases with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 70, 298-305.
- Pati, A., Parganiha, A., Kar, A., Soni, R., Roy, S. & Choudhary, V. (2007). Alteration of the characteristics of the circadian rest- activity rhythm of cancer in patients. *Chronobiology International*, 24(6), 1179-1197. Person with cancer. *Sleep Medicine Reviews*, 8(3), 199-212.
- Porter, L., Mishel, M., Neelon, V., Belyea, M., Pisano, E. & Scott, M. (2003). Cortisol levels and responses to mammography screening in breast cancer survivors: a pilot study. *Psychosomatic Medicine*, 65, 842-848.
- Ravindra, T., Lakshmi, N.K. & Ahuja, Y.R. (2006). Melatonin in pathogenesis and therapy of cancer. *Indian Journal of Medical Sciences*, 60, 523-535.
- Rich, T., Innominato, P., Boerner, J., Mormont, M.C., Iacobelli, S., Baron, B., Jasmin, C. & Lévi, F. (2005). Elevated Serum Cytokines Correlated with Altered Behavior, Serum Cortisol Rhythm, and Dampened 24-Hour Rest-Activity Patterns in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research*, 11, 1757-1764.
- Savard, J., Lui, L., Natarajan, L., Rissling, M., Neikrug, A., He, F., Dimsdale, J.E., Mills, P.J., Parker, B.A., Sadler, G.R. & Ancoli-Israel, S. (2009). Breast Cancer Patients have progressive impaired sleep - wake activity rhythms during chemotherapy. *Sleep*, 32(9), 1155-1160.
- Schoofs, D., Hartmann, R. & Wolf, O. (2008). Neuroendocrine stress response to an oral academic examination: No strong influence of sex, repeated participation and personality traits. *Stress*, 11(1), 52-61.
- Sephton, S., Sapolsky, R., Kraemer, H. & Spiegel, D. (2000). Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(12), 994-1000.
- Sephton, S. & Spiegel, D. (2003). Circadian disruption in cancer: a neuroendocrine-immune pathway from stress to disease? *Brain, Behavior and Immunity*, 17, 321-328.
- Sephton, S.E., Lush, E., Dedert, E., Floyd, A., Rebholz, W.N., Dhabhar, F.S., Spiegel, D. & Salmon, P. (2012). Diurnal cortisol rhythm as a predictor of lung cancer survival. *Brain, Behavior and Immunity*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2012.07.019>.

- Servaes, P., Verhagen, C. & Bleijenberg, G. (2002). Fatiga en pacientes con cáncer, durante y después del tratamiento: prevalencia, factores correlacionados e intervenciones. *European Journal of Cancer (Ed. Española)*, 2, 151-168.
- Shelley, X. (2008). Pathophysiology of cancer-related fatigue. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12(5), 11-20.
- Sood, A. & Moynihan, T. (2005). Cancer-related fatigue: An Update. *Current Oncology Reports*, 7, 277-282.
- Stone, P., Richards, M., A'Hern, R. & Hardy, J. (2000). A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Annals of Oncology*, 11, 561-567.
- Sukumaran, S., Almon, R.R., DuBois, D.C. & Jusko, W.J. (2010). Circadian rhythms in gene expression: Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62, 904-917.
- Torres-Harding, S., Sorenson, M., Jason, L., Reynolds, N., Brown, M., Maher, K. & Fletcher, M. (2008). The associations between basal salivary cortisol and illness symptomatology in chronic fatigue syndrome. *Journal of Applied Biobehavioral Research*, 13(3), 157-180.
- Touitou, Y., Bogdan, A., Lévi, F., Benavides, M. & Auzéby, A. (1996). Disruption of the circadian patterns of serum cortisol in Breast and ovarian cancer patients: relationships with tumor marker antigens. *British Journal of Cancer*, 74, 1248-1252.
- Van der Pompe, G., Antoni, M. & Heijnen, C. (1996). Elevated basal cortisol levels and attenuated ACTH and cortisol responses to a behavioral challenge in women with metastatic breast cancer. *Psychoneuroendocrinology*, 21(4), 361-374.
- Vedhara, K., Miles, J., Bennett, P., Plummer, S., Tallon, D., Brooks, E., Gale, L., Munnoch, K., Schreiber-Kounine, C., Fowler, C., Lightman, S., Sammon, A., Rayter, Z., Farndon, J. (2003). An investigation into the relationship between salivary cortisol, stress, anxiety and depression. *Biological Psychology*, 62, 89-96.
- Vedhara, K., Tuin, J., Miles, J., Sanderman, R. & Ranchor, A. (2006). Psychosocial factors associated with indices of cortisol production in women with breast cancer and controls. *Psychoneuroendocrinology*, 31, 299-311.
- Vena, C., Parker, K., Cunningham, M., Clark, J. & McMillan, S. (2004). Sleep-Wake Disturbances in People With Cancer Part I: An Overview of Sleep, Sleep Regulation, and Effects of Disease and Treatment. *Oncology Nursing Forum*, 31(4), 735-746.
- Weinrib, A., Septhon, S., De Geest, K., Penedo, F., Bender, D., Zimmerman, B., Kirschbaum, C., Sood, AK., Lubaroff, DM. & Lutgendorf SK. (2010). Diurnal Cortisol Dysregulation, Functional Disability, and Depression in Women With Ovarian Cancer. *Cancer*, 116(18), 4410-4419.
- Young, C. & Welsh, J. (2005). Stress, Health and Disease: A Review. *Cell Science*, 2(2), 132-158.