



premios y becas

Sociedad Española
de Oncología Médica

SEOM

CONVOCATORIA BECAS Y AYUDAS SEOM 2008-2009

BECA SEOM PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Número de Premios: 4 (1 Beca con la colaboración de **Roche** y 1 Beca con la colaboración de **GlaxoSmithKline**).

Dotación: 50.000 € .

Requisitos de los solicitantes:

- Médicos Especialistas en Oncología Médica.
- Miembro de la SEOM.

Condiciones del proyecto:

- Proyecto de investigación original, sin financiación adicional.
- Área de Investigación: temas relacionados con la oncología. Se dará prioridad a los proyectos con preferencia de aplicabilidad clínica Proyecto de investigación que se realice en España.
- Proyectos de investigación coordinados o dirigidos en Unidades de Oncología Médica.
- Estudio no iniciado.

Formato de la solicitud:

Debe presentarse una Memoria del Proyecto de investigación, que debe tener los siguientes apartados:

- Título.
- Resumen (máximo 250 palabras).
- Introducción (máximo 1000 palabras).
- CV del Investigador principal.
- CV del equipo investigador.
- Hipótesis y objetivos.
- Plan de trabajo, protocolo y metodología.
- Medios disponibles.

- Adecuación a la prioridad de la convocatoria.
- Cronograma.
- Presupuesto (dedicado a materia fungible de manera mayoritaria).

Informe final:

El investigador deberá remitir un informe final previo a la publicación de los datos para su archivo en la SEOM. A criterio de la Comisión se solicitará una exposición presencial cuando se considere necesario.

Publicación:

Las publicaciones o comunicaciones realizadas deberán consignar explícitamente la existencia del soporte de la beca de la SEOM. La no mención explícita puede ser causa de reclamación de la SEOM.

El Boletín de la SEOM podrá publicar o reproducir los resultados parciales o finales del estudio.

Duración:

El periodo temporal previsto debe ser de 2 años.

La Beca a Proyectos de Investigación SEOM 2008-2009 no será compatible con otras becas o premios al mismo proyecto de investigación.

Plazos:

En enero/09 se realiza la convocatoria y difusión a los miembros de SEOM.

El 30 de junio/09 finaliza el plazo de presentación de proyectos.

En octubre/09 resolución Convocatoria y comunicación.

Presentación:

El original de la Memoria del Proyecto deberá remitirse con un total de 7 copias adicionales a la Secretaría de la SEOM en C/ Conde Aranda 20-5º dcha. 28001 Madrid. En el exterior del sobre deberá constar la modalidad de beca o premio que se solicita, la fecha y el título del proyecto (original en papel y copias en formato electrónico).

Jurado:

El jurado estará formado por miembros designados por la Junta Directiva de la SEOM. Los miembros del jurado realizarán una evaluación estratégica posterior a la evaluación técnica que realicen los evaluadores.

Evaluación:

Cada proyecto presentado será revisado por dos evaluadores expertos en cada materia que emitirán un informe en base a los siguientes criterios:

- Interés científico del proyecto (puntuar de 0 a 5).
- Originalidad y aplicabilidad del proyecto (puntuar de 0 a 5).
- Experiencia del equipo investigador, haciendo hincapié en los últimos 5 años (puntuar de 0 a 5).

Dicho informe será remitido al Jurado.

Los evaluadores elaborarán asimismo un comentario para el solicitante.

Adjudicación:

La decisión del Jurado se transcribirá en un acta y el fallo será inapelable. El Jurado podrá decidir no adjudicar la totalidad de las becas

previstas si considera que los proyectos presentados no alcanzan el nivel adecuado.

Pagos:

Se harán 3 pagos de:

- 25.000 € en el momento de la concesión.
- 20.000 € al recibir el informe preliminar al transcurrir la mitad del periodo temporal previsto.

- 5.000 € al entregar el informe final.

Las Memorias remitidas serán archivadas en la Secretaría de la SEOM y no se mantendrá correspondencia sobre las mismas.

La participación en la Convocatoria supone la aceptación de sus bases.

BECA SEOM A JOVENES INVESTIGADORES

Número de Becas: 5 (3 Becas con la colaboración de **Bayer** y 1 Beca con la colaboración de **Amgen**).

Dotación: 10.000 € cada una.

Requisitos de los solicitantes:

- Médicos Especialistas en Oncología Médica hasta 5 años desde el término de la residencia o Residentes de Oncología Médica de tercer y cuarto año.
- Miembro de la SEOM.

Condiciones del proyecto:

- Proyecto de investigación original.
- Proyecto de investigación que se realice en España.

Área de Investigación: temas relacionados con la oncología. Se dará prioridad a los proyectos con preferencia de aplicabilidad clínica.

La prioridad de la convocatoria 2008-2009 son las tesis doctorales.

- Proyectos de investigación coordinados o dirigidos en Unidades de Oncología Médica.

Formato de la solicitud:

Debe presentarse una Memoria del

Proyecto de investigación, que debe tener los siguientes apartados:

- Título.
- Resumen (máximo 250 palabras).
- Introducción (máximo 1000 palabras).
- CV del Investigador principal.
- CV del equipo investigador.
- Hipótesis y objetivos.
- Plan de trabajo, protocolo y metodología.
- Medios disponibles.
- Adecuación a la prioridad de la convocatoria (Se valorará el que se haya iniciado el proceso pre doctoral).
- Cronograma.
- Presupuesto (dedicado a materia fungible de manera mayoritaria).

Informe final:

El investigador deberá remitir un informe final previo a la publicación de los datos para su archivo en la SEOM. A criterio de la Comisión se solicitará una exposición presencial cuando se considere necesario.

Publicación:

Las publicaciones o comunicaciones realizadas deberán consignar explícitamente la existencia del soporte de la beca de la SEOM. La

no mención explícita puede ser causa de reclamación de la SEOM. El Boletín de la SEOM podrá publicar o reproducir los resultados parciales o finales del estudio.

Duración:

El periodo temporal previsto deberá ser reflejado en la Memoria del proyecto pudiendo exceder el año de la convocatoria y su duración máxima será de 2 años.

La beca a Jóvenes Investigadores SEOM será compatible con otras becas.

Plazos:

En enero/09 se realiza la convocatoria y difusión a los miembros de SEOM.

El 30 de junio/09 finaliza el plazo de presentación de proyectos.

En octubre/09 resolución Convocatoria y comunicación.

Presentación:

El original de la Memoria del Proyecto deberá remitirse con un total de 7 copias adicionales a la Secretaría de la SEOM en C/ Conde Aranda 20-5º dcha. 28001

premios y becas

Madrid. En el exterior del sobre deberá constar la modalidad de beca o premio que se solicita, la fecha y el título del proyecto (original en papel y copias en formato electrónico).

Jurado:

El jurado estará formado por miembros designados por la Junta Directiva de la SEOM. Los miembros del jurado realizarán una evaluación estratégica posterior a la evaluación técnica que realicen los evaluadores.

Evaluación:

Cada proyecto presentado será revisado por dos evaluadores expertos en cada materia que emitirán un informe en base a los siguientes criterios:

- Interés científico del proyecto (puntuar de 0 a 5).
- Originalidad y aplicabilidad del proyecto (puntuar de 0 a 5).
- Experiencia del equipo investigador, haciendo hincapié en los últimos 5 años (puntuar de 0 a 5).
- Adecuación a la prioridad de la convocatoria (puntuar de 0 a 5).

Dicho informe será remitido al Jurado.

Los evaluadores elaborarán asimismo un comentario para el solicitante.

Adjudicación:

La decisión del Jurado se transcribirá en un acta y el fallo será inapelable. El Jurado podrá decidir no adjudicar la totalidad de las becas

previstas si considera que los proyectos presentados no alcanzan el nivel adecuado.

Pagos:

Se harán 3 pagos de:

- 5.000 € en el momento de la concesión.
- 4.000 € al recibir el informe preliminar al transcurrir la mitad del periodo temporal previsto.
- 1.000 € a la entrega del informe final.

Las Memorias remitidas serán archivadas en la Secretaría de la SEOM y no se mantendrá correspondencia sobre las mismas.

La participación en la Convocatoria supone la aceptación de sus bases.

AYUDA BOLSA DE VIAJE SEOM PARA ESTANCIAS EN OTROS CENTROS

Número de Ayudas: 2 (Con la colaboración de Pfizer).

Dotación: 3.000 € cada una.

Requisitos de los solicitantes:

- Miembro de la SEOM.

Formato de la solicitud:

- Nombre.
- CV del solicitante.
- Título del proyecto de investigación.
- Justificación de la solicitud de ayuda.
- Centro.
- Aceptación por escrito del Director del Centro.
- Memoria del proyecto de investigación.

Duración:

El periodo temporal previsto será de máximo 1 año.

La Ayuda SEOM para la bolsa de viaje será compatible con otras becas o ayudas al mismo proyecto de investigación.

Plazos:

En enero/09 se realiza la convocatoria y difusión a los miembros de SEOM.

El 30 de junio/09 finaliza el plazo de presentación de proyectos.

En octubre/09 resolución Convocatoria y comunicación.

Jurado:

El jurado estará formado por miembros designados por la Junta Directiva de la SEOM.

Adjudicación:

La decisión del Jurado se transcribirá en un acta y el fallo será inapelable. El Jurado podrá decidir no adjudicar la totalidad de las ayudas previstas si considera que los proyectos presentados no alcanzan el nivel adecuado.

Pagos:

Se realizará un único pago a la concesión de la ayuda.

Las solicitudes remitidas serán archivadas en la Secretaría de la SEOM y no se mantendrá correspondencia sobre las mismas.

La participación en la Convocatoria supone la aceptación de sus bases.

AYUDA SEOM PARA ESTANCIAS EN CENTROS DE REFERENCIA EN EL EXTRANJERO

Número de Ayudas: 2 (1 Beca con la colaboración de **Sanofi-Aventis** y 1 beca con la colaboración de **Roche**).

Dotación: 30.000 € cada una.

Requisitos de los solicitantes:

- Médicos especialistas en oncología médica o residentes de oncología médica en su último año.
- Miembro de la SEOM.

Formato de la solicitud:

- Nombre.
- CV del solicitante.
- Título del proyecto de investigación.
- Justificación de la solicitud de ayuda.
- Centro.
- Aceptación por escrito del Director del Centro.
- Memoria del proyecto de investigación.

Duración:

El periodo temporal previsto será de máximo 1 año.

La Ayuda SEOM para estancias en otros centros será compatible con otras becas o ayudas al mismo proyecto de investigación.

Plazos:

En enero/09 se realiza la convocatoria y difusión a los miembros de SEOM.

El 30 de junio/09 finaliza el plazo de presentación de proyectos.

En octubre/09 resolución Convocatoria y comunicación.

Jurado:

El jurado estará formado por miembros designados por la Junta Directiva de la SEOM.

Adjudicación:

La decisión del Jurado se transcribirá en un acta y el fallo será inapelable. El Jurado podrá decidir no adjudicar la totalidad de las ayudas previstas si considera que los proyectos presentados no alcanzan el nivel adecuado.

Pagos:

Se realizará un único pago a la concesión de la ayuda.

Las solicitudes remitidas serán archivadas en la Secretaría de la SEOM y no se mantendrá correspondencia sobre las mismas.

La participación en la Convocatoria supone la aceptación de sus bases.

BECA SEOM-FECMA PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN CÁNCER DE MAMA

Número de Premios: 1.

Dotación: 12.000 €.

Requisitos de los solicitantes:

- Médicos Especialistas en Oncología Médica.
- Miembro de la SEOM.

Condiciones del proyecto:

- Proyecto de investigación original, sin financiación adicional.
- Área de Investigación: temas relacionados con el cáncer de mama. Se dará prioridad a los proyectos con preferencia de aplicabilidad clínica Proyecto de investigación que se realice en España.
- Proyectos de investigación coordinados o dirigidos en Unidades de Oncología Médica.
- Estudio no iniciado.

Formato de la solicitud:

Debe presentarse una Memoria del Proyecto de investigación, que debe tener los siguientes apartados:

- Título.
- Resumen (máximo 250 palabras).
- Introducción (máximo 1000 palabras).
- CV del Investigador principal (4 páginas).
- CV del equipo investigador.
- Hipótesis y objetivos.
- Plan de trabajo, protocolo y metodología.
- Medios disponibles.
- Adecuación a la prioridad de la convocatoria.
- Cronograma.
- Presupuesto (dedicado a materia fungible de manera mayoritaria).

Informe final:

El investigador deberá remitir un informe final previo a la publicación de los datos para su archivo en la SEOM. A criterio de la Comisión se solicitará una exposición presencial cuando se considere necesario.

Publicación:

Las publicaciones o comunicaciones realizadas deberán consignar explícitamente la existencia del soporte de la beca de la SEOM-FECMA. La no mención explícita puede ser causa de reclamación de la SEOM.

El Boletín de la SEOM podrá publicar o reproducir los resultados parciales o finales del estudio.

Duración:

El periodo temporal previsto debe ser de 2 años.

La Beca SEOM-FECMA para Proyectos de Investigación será compatible con otras becas o premios al mismo proyecto de investigación.

Plazos:

En enero/09 se realiza la convocatoria y difusión a los miembros de SEOM.

El 30 de junio/09 finaliza el plazo de presentación de proyectos.

En octubre/09 resolución Convocatoria y comunicación.

Presentación:

El original de la Memoria del Proyecto deberá remitirse con un total de 7 copias adicionales a la Secretaría de la SEOM en C/ Conde Aranda 20-5º dcha. 28001 Madrid. En el exterior del sobre deberá constar la modalidad de beca o premio que se solicita, la fecha y el título del proyecto (original en papel y copias en formato electrónico).

Jurado:

El jurado estará formado por miembros designados por la Junta Directiva de la SEOM. Los miembros del jurado realizarán una evaluación estratégica posterior a la

evaluación técnica que realicen los evaluadores.

Evaluación:

Cada proyecto presentado será revisado por dos evaluadores expertos en cada materia que emitirán un informe en base a los siguientes criterios:

- Interés científico del proyecto (puntuar de 0 a 5).
- Originalidad y aplicabilidad del proyecto (puntuar de 0 a 5)
- Experiencia del equipo investigador, haciendo hincapié en los últimos 5 años (puntuar de 0 a 5)

Dicho informe será remitido al Jurado.

Los evaluadores elaborarán asimismo un comentario para el solicitante.

Adjudicación:

La decisión del Jurado se transcribirá en un acta y el fallo será inapelable. El Jurado podrá decidir no adjudicar la totalidad de las becas previstas si considera que los proyectos presentados no alcanzan el nivel adecuado.

Pagos:

Se harán 3 pagos de:

- 6.000 € en el momento de la concesión
- 5.000 € al recibir el informe preliminar al transcurrir la mitad del periodo temporal previsto
- 1.000 € al entregar el informe final.

Las Memorias remitidas serán archivadas en la Secretaría de la SEOM y no se mantendrá correspondencia sobre las mismas.

La participación en la Convocatoria supone la aceptación de sus bases.

INFORME DEFINITIVO: BECA SEOM 2004 PARA PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN CUIDADOS CONTINUOS.

Análisis del duelo anticipatorio en Cáncer de Pulmón no microcítico avanzado, su relación con las interleucinas 4, 6 y 12 séricas

Ana Blasco Cordellat, Especialista en Oncología Médica. Servicio de Oncología Médica HGUV.
Hospital General Universitario de Valencia. Av. Tres Cruces s/n - 46014 Valencia.

CRONOLOGÍA.

- La duración estimada del proyecto era inicialmente de 20 meses, pero se prolongó hasta los 30 meses especialmente por dificultades encontradas en relación a la inclusión de pacientes.
- Una vez desarrollado e informatizado el protocolo y la base de datos. Se inició la inclusión de pacientes a mitad del mes de Enero de 2005 concluyéndose la última visita a primeros de Mayo de 2007.
- En Mayo de 2007, se procedió a realizar el análisis de los resultados obtenidos correspondientes a las primeras visitas y a sus correspondientes muestras. En Octubre de 2007 se inició el análisis global de todas las visitas y muestras analíticas. Para entender la complejidad del estudio debemos recalcar que el análisis estadístico ha ocupado más de 150 Folios incluyendo 60 gráficas.
- En Abril de 2008, con todos los datos contrastados se inició la redacción de este informe Final.

CUMPLIMIENTO DE OBJETIVOS.

1. Determinar la incidencia de Episodio Depresivo, Trastorno de Ansiedad Generalizada y Duelo Anticipatorio en la Muestra.
2. Investigar la correlación entre los niveles séricos de las interleucinas escogidas en un grupo control de sujetos sanos y en el grupo de pacientes NSCLC.
3. Investigar la correlación entre los niveles séricos de las interleucinas y los resultados de las pruebas psicológicas.
4. Analizar los cambios evolutivos a los 3 y 6 meses.
 - De los 4 objetivos inicialmente propuestos, se han conseguido cumplimentar el 2º, 3º y 4º, considerándose el primero no representativo (la incidencia de los cuadros clínicos, dado el tamaño final de la muestra).
 - Hemos determinado la correlación entre los niveles séricos de las interleucinas escogidas en un grupo control de sujetos sanos y en el grupo de pacientes NSCLC.
 - Hemos determinado la correlación entre los niveles séricos de las interleucinas y los resultados de las pruebas psicológicas.
 - Y por último hemos analizado los cambios evolutivos a los 3 y 6 meses.

METODOLOGÍA.

Muestra Final:

- Las muestras séricas de 90 Sujetos Sanos formaron el primer grupo control.
- Las muestras séricas de 102 pacientes diagnosticados de NSCLC en estadio avanzado y tratamiento quimioterápico activo, que habían participado en otros estudios formaron el segundo grupo control.
- 80 pacientes Diagnosticados de NSCLC en estadio avanzado y tratamiento quimioterápico activo, tras firmar el correspondiente Consentimiento, fueron remitidos por los Oncólogos para participar en el estudio y formaron

la Muestra Clínica. Por diferentes motivos metodológicos esta muestra clínica se redujo a 74 casos válidos. La muestra estaba compuesta por 61 varones y 13 mujeres con una edad media de 61.8 años (IC95%, 60 – 63.6).

- Con estos 74 pacientes se realizaron 133 consultas: 74 primeras consultas, 34 segundas consultas, y 15 terceras consultas. Durante el periodo que duró el estudio fallecieron 37 de los 74 pacientes incluidos (50%), 8 pacientes renunciaron a seguir con su participación, 14 fueron retirados por su importante empeoramiento o por no acudir a las citas, y solamente 15 terminaron los 6 meses de estudio.

Método:

A los pacientes de la Muestra Clínica se les realizó en ayunas la extracción de sangre periférica para la obtención de los niveles de las interleucinas. Ese mismo día fueron entrevistados siguiendo un protocolo psicológico que constaba de una Entrevista Clínica semi-estructurada basada en la Comprehensive Psychiatric Rating Scale recogiendo 20 síntomas relatados por el propio paciente y 6 observados por el psicólogo para poder realizar el diagnóstico criterial. Además se cumplimentaban las siguientes pruebas: Escala de Ansiedad de Tyrer (BSA), Escala de Depresión de Montgomery – Åsberg (MADRS) y una Escala de Duelo Anticipatorio, desarrollada por nosotros que consta de 5 ítems de valoración autoaplicada y de 5 ítems de valoración heteroaplicada.

La muestra sanguínea clínica fue codificada, se procedió a la separación del suero del paquete celular y fueron almacenadas a -80° hasta su análisis. La determinación se realizó una vez finalizada la recogida total de muestras, se utilizaron placas de 96 pocillos para realizar la determinación de cada muestra por triplicado.

El método utilizado fue: En primer lugar se procedió a la sensibilización de la placa con una solución de anticuerpo monoclonal anti-IL que se dejó incubar durante toda la noche. A la mañana siguiente se realizó el bloqueo añadiendo a cada pocillo 250 μ l de la solución de bloqueo que es Caseína en PBS dejándola actuar durante 2 horas. El paso siguiente consistió en la adición de las muestras, para ello previamente se realizó el diseño de la placa, incluyendo muestras, estándares y blancos. Tras la adición de las muestras la placa se incubó durante 24 horas a temperatura ambiente.

Tras la incubación se procedió a la adición de anticuerpo secundario que lleva unida la biotina, que es la molécula que nos permite unirle después el enzima que porta la estreptavidina. La incubación del anticuerpo secundario tiene una duración de 2 horas y se realiza también a temperatura ambiente. Después de esto se procedió a la adición del anticuerpo terciario que lleva unida la biotina y se incubó durante 30 minutos a 37°C .

Por último se procedió al revelado de la placa mezclando una tableta del sustrato de la enzima peroxidasa, la OPD y una pastilla del tampón citrato fosfato con urea en 20ml de agua, incubándose en oscuridad durante 30 minutos. La reacción se paro a los 30 minutos con la adición de ácido sulfúrico 3.6N.

Inmediatamente se realizó la lectura de la placa en el densitómetro óptico Biorad. Longitud de onda 490nm con referencia de 620nm.

Con los resultados obtenidos en la evaluación psicológica y en la evaluación analítica realizó un estudio estadístico con pruebas no paramétricas contrastadas con la distribución 0.5/0.5 obtenida al azar y posteriormente diversas pruebas paramétricas.

RESULTADOS.

Del enorme conjunto de resultados obtenidos destacamos aquellos que presentan una mayor significación en relación con los objetivos de la presente investigación:

6.1 Correlación entre los niveles séricos de las interleucinas escogidas en un grupo control de sujetos sanos, en el grupo control de pacientes NSCLC y en el grupo clínico de pacientes NSCLC.

NIVÉLES SÉRICOS DE LA INTERLEUCINA 4.

Encontramos diferencias significativas en los niveles de IL-4 entre los sujetos del grupo control SANOS y los pacientes del grupo control NSCLC. Los Sanos presentan una IL-4 entre 0.16 y 4.12 más elevada que los pacientes con cáncer NSCLC (IC 95%), como puede observarse en la Tabla 2 y Figura 1.

Encontramos la existencia de diferencia estadísticamente significativa para un nivel de confianza del 95,0% entre las medias (valor 0,0; t-test), entre las desviaciones típicas (0,121681 hasta 0,298436; F-test), entre las medianas (P-Valor = 0,00750597; W de Mann-Whitney (Wilcoxon) y entre las distribuciones de las dos muestras (P-Valor aproximado = 0,0; Kolmogorov-Smirnov).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la muestra control de pacientes NSCLC y la muestra del grupo clínico de pacientes NSCLC.

En resumen, los resultados muestran que los sujetos del grupo control sano presentan un nivel de IL-4 más elevado que los pacientes con cáncer NSCLC.

NIVÉLES SÉRICOS DE LA INTERLEUCINA 6.

Encontramos diferencias significativas en los niveles de IL-6 entre los sujetos del grupo control SANOS y los pacientes del grupo control NSCLC. Los Sanos presentan una IL-6 entre 4.30 y 14.22 más disminuida que los pacientes con cáncer NSCLC (IC 95%), como puede observarse en la Tabla 3 y Figura 2.

Encontramos la existencia de diferencia estadísticamente significativa para un nivel de confianza del 95,0% entre las medias (valor 0,00031545; t-test), entre las desviaciones típicas (1,66928 hasta 4,09409; F-test), entre las medianas (P-Valor = 9,80304E-8; W de Mann-Whitney (Wilcoxon) y entre las distribuciones de las dos muestras (P-Valor aproximado = 5,0848E-9; Kolmogorov-Smirnov).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la muestra control de pacientes

Tabla 2. Principales estadísticos de las dos muestras para IL-4.

	IL-4 Control Cáncer	IL-4 Control Sanos
Media	1,48859	3,62747
Mediana	0,0	0,31
Varianza	12,5766	66,0188
Desviación Típica	3,54635	8,12519
Mínimo	0,0	0,0
Máximo	16,46	42,7
Asimetría Tipificada	10,3353	10,9479
Curtosis Tipificada	14,0251	16,8915

Figura 1.

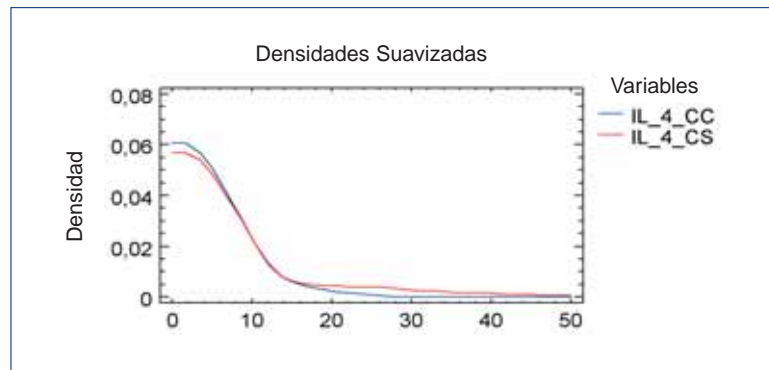
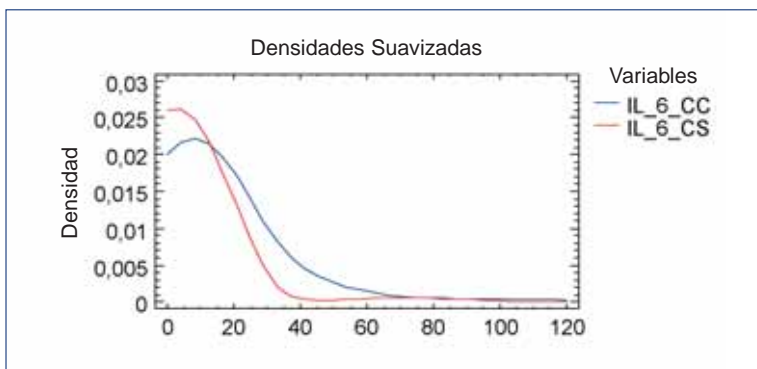


Tabla 3. Principales estadísticos de las dos muestras para IL-6.

	IL-6 Control Cáncer	IL-6 Control Sanos
Media	13,6101	4,34987
Mediana	6,74	1,43
Varianza	359,499	137,561
Desviación Típica	18,9605	11,7286
Mínimo	0,0	0,0
Máximo	111,85	80,33
Asimetría Tipificada	10,3845	19,3419
Curtosis Tipificada	19,0267	55,3617

Figura 2.



medianas (P-Valor = 0,0563744; W de Mann-Whitney (Wilcoxon) de las dos muestras.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la muestra control de pacientes NSCLC y la muestra del grupo clínico de pacientes NSCLC.

En resumen, los resultados muestran que los sujetos del grupo control sano presentan un nivel de IL-12 similar a los pacientes con cáncer NSCLC.

NIVÉLES SÉRICOS DE LA INTERLEUCINA TNF α .

Encontramos que existen diferencias estadísticamente significativa para un nivel de confianza del 95,0% entre las medianas (P-Valor = 0,0117136; W de Mann-Whitney (Wilcoxon) y entre las distribuciones de las dos muestras (P-Valor aproximado = 0,0000550527; Kolmogorov-Smirnov).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la muestra control de pacientes NSCLC y la muestra del grupo clínico de pacientes NSCLC.

En resumen, los resultados muestran que aunque los sujetos del grupo control sano no presentan un nivel de TNF- α diferente a los pacientes con cáncer NSCLC, si que se presentan diferencias estadísticamente significativas a nivel de las medianas y distribución de las muestras.

6.2 Correlación entre los niveles séricos de las interleucinas y los resultados de las pruebas psicológicas.

Como comentamos anteriormente los pacientes entrevistados por los psicólogos y considerados metodológicamente válidos fueron 74.

Contamos pues con los resultados de las pruebas realizadas en las 74 primeras entrevistas, 34 segundas entrevistas, y 15 terceras entrevistas.

Dado el pequeño tamaño de las submuestras se decidió realizar un análisis de las correlaciones en la primera entrevista y posteriormente analizar la posible existencia de cambios evolutivos entre la primera entrevista (basal) y la entrevista realizada a los tres meses.

NSCLC y la muestra del grupo clínico de pacientes NSCLC.

En resumen, los resultados muestran que los sujetos del grupo control sano presentan un nivel de IL-6 más bajo que los pacientes con cáncer NSCLC.

NIVÉLES SÉRICOS DE LA INTERLEUCINA 12.

Encontramos que no existen diferencias estadísticamente significativa para un nivel de confianza del 95,0% entre las medianas (valor 0,233573; t-test), entre las desviaciones típicas (0,714753 hasta 1,75301; F-test), ni entre las

Tabla 4. Principales estadísticos en las dos muestras para TNF α .

	TNF α Control Cáncer	TNF α Control Sanos
Media	19,8575	26,0999
Mediana	9,805	5,46
Varianza	1145,22	5163,15
Desviación Típica	33,841	71,855
Mínimo	0,0	0,0
Máximo	171,37	463,84
Asimetría Tipificada	13,3752	18,5302
Curtosis Tipificada	21,254	48,343

Se procedió a transformar las puntuaciones directas obtenidas en las pruebas psicológicas en puntuaciones binarias (0/1) utilizando como “gold standar” el punto de corte recomendado en cada una de las pruebas. Una vez realizada la conversión, se procedió a la comparación de las 2 muestras (prueba binaria – IL).

Correlación entre los niveles séricos de la IL-4 y los resultados de las pruebas psicológicas.

En la comparación entre los niveles séricos de interleucina 4 y la puntuación obtenida en la Escala Breve de Ansiedad (BSA, punto de corte 15), encontramos la existencia de diferencia estadísticamente significativa para un nivel de confianza del 95,0% entre las desviaciones típicas (P-Valor = 8,06257E-11; F-test), entre las medianas (P-Valor = 0,0406023; W de Mann-Whitney (Wilcoxon) y entre las distribuciones de las dos muestras (P-Valor aproximado = 1,46329E-7; Kolmogorov-Smirnov). Ver Tabla 5 y Figuras 3 y 4.

En la comparación entre los niveles séricos de interleucina 4 y la puntuación obtenida en la MADRS y en la Escala de Duelo no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas para un nivel de confianza del 95,0%.

En resumen, los resultados muestran que los sujetos del grupo BSA -0 (sin ansiedad clínica significativa) presentan un nivel de IL-4 más elevado que los pacientes del grupo BSA -1 (con ansiedad clínica significativa).

Correlación entre los niveles séricos de la IL-6, IL-12, y TNF α y los resultados de las pruebas psicológicas.

En la comparación realizada entre los niveles séricos de las interleucinas IL-6, IL-12 y TNF α , y las puntuaciones obtenidas en las tres pruebas psicológicas no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas para un nivel de confianza del 95,0%.

6.3 Cambios evolutivos en los niveles séricos de las interleucinas y en los resultados de las pruebas psicológicas.

Analizamos la sub-muestra de 34 pacientes a los que se realizaron extracciones y entrevistas psicológicas en el punto basal y a los 3 meses, ni en los niveles séricos ni en las puntuaciones de las pruebas encontramos diferencias estadísticamente significativas para un nivel de confianza del 95,0%.

DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos en la presente investigación, con las limitaciones asociadas al tamaño de la muestra, se enmarcan en el intento de clarificar las complejas relaciones de dos procesos paralelos que se producen en el desarrollo del cáncer de pulmón NSCLC: el proceso inmunológico y el proceso emocional. Los datos acumulados especialmente en las dos últimas décadas sugieren la existencia de tendencias en la evolución de los niveles séricos de las citocinas en relación con el estado de ánimo y viceversa. Por esto enmarcaremos los resultados obtenidos en el siguiente contexto teórico:

Proceso Inflamatorio Crónico.

La inflamación crónica es un proceso bioquímico que se produce como resultado de la presencia durante un tiempo prolongado de algún agente infeccioso, antígeno o por causa de un trastorno del sistema inmunológico.

Son las células del sistema inmunológico inespecífico (neutrófilos, macrófagos y dendríticas) las que inician la respuesta inmune. La inmunidad inespecífica induce la inmunidad específica, y como resultado se genera una respuesta especializada y con memoria. La intensidad, duración y características peculiares de cada inflamación dependerá del área afectada, del estado previo y de la causa que la provoca.

Tabla 5. Principales estadísticos de las dos muestras de IL-4 según grupo BSA.

	BSA-0 p \leq 14	BSA-1 p \geq 15
Media	0,880179	0,1275
Mediana	0,005	0,0
Varianza	5,19082	0,0929933
Desviación Típica	2,27834	0,304948
Mínimo	0,0	0,0
Máximo	13,93	1,06
Asimetría Tipificada	12,7318	4,10163
Curtosis Tipificada	30,9798	4,83405

Figura 3.

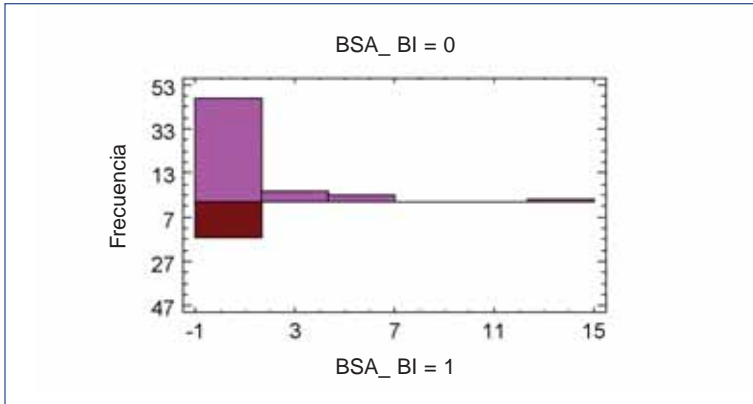
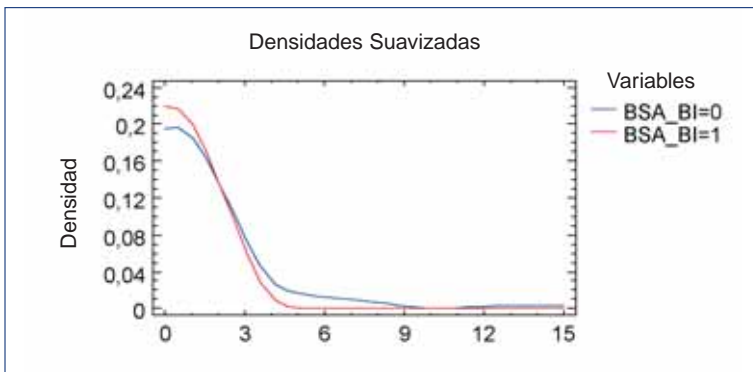


Figura 4.



Cada vez disponemos de más datos que sugieren que la inflamación crónica puede contribuir al desarrollo del cáncer en general ⁽¹⁾ y del cáncer de pulmón en particular ^(2,3). Entre los mediadores de la inflamación crónica debemos destacar el papel de las citocinas especialmente la IL-1 β y la TNF α capaces de activar numerosas cascadas humorales de mediadores que perpetúan la activación del sistema.

Esquemáticamente las IL-1 β y la TNF α están presentes desde el inicio en la secuencia de actividades que buscan la liberación y utilización de la glucosa para por ejemplo la reparación del tejido, induciendo la producción de una segunda tanda de citocinas como IL-1, IL-6, IL-8 y el Macrophage Chemotactic Protein, derivados del ácido araquidónico o eicosanoides, factor activador de las plaquetas (PAF), la liberación de radicales libres y la producción de óxido nítrico (NO), también citocinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10) y la liberación de otras sustancias mediadoras de la inflamación ⁽⁴⁾ como las bradiquininas, histamina... La IL-1 y la IL-6 ⁽⁵⁾

actúan sobre el eje HPA aumentando la secreción de ACTH y de cortisol. La función reguladora-supresora de la respuesta inmune dependerá entonces del balance entre la síntesis de distintas citocinas con acciones diversas implicando a otros sistemas ⁽⁶⁾: Endocrino, Noradrenérgico, Serotoninérgico y Dopaminérgico.

Al ser el estrés inflamatorio inmunomodulador, se ha hipotetizado la existencia de un patrón de inhibición de la respuesta inmune celular (Th1) mientras se incrementa la inmunidad humoral (Th2) o viceversa ^(7,8). Las Th1 producen (IFN- γ , TNF- β) activadores de macrófagos, en contraste las Th2 producen IL-4, IL-5, IL-10, y IL-13 activadoras de la respuesta de los anticuerpos, aunque no podemos descartar la existencia de otros modelos.

Los datos disponibles en la actualidad sugieren que las citoquinas proinflamatorias son capaces de: activar tanto el Eje HPA como el sistema Locus Coeruleus - Norepinefrina del Eje SAM. Estimular las concentraciones plasmáticas de glucocorticoides, alterando la actividad de las neuronas noradrenérgicas hipotalámicas, disminuyendo la norepinefrina en el bazo. Los glucocorticoides por su parte inhiben la secreción de IL-2, IFN γ e IL-12 mientras incrementan la secreción de IL-4 e IL-10. La inflamación crónica puede así asociarse al estrés, siendo capaz de iniciar la cascada de procesos bioquímicos que la hacen formalmente indistinguible del propio proceso psicobiológico.

Estrés y Ansiedad.

Las vías clásicas del estrés involucran al Hipotálamo que integra la información procedente de las vías sensoriales y viscerales, y que activaría dos rutas paralelas: el eje SAM (Simpático-Adreno-Medular) y el eje HPA (Hipotalámico-Pituitario-Adrenal) ⁽⁹⁾.

El eje SAM se inicia cuando las neuronas preganglionares simpáticas de la médula espinal reciben la información procedente del hipotálamo activando la Rama Simpática e inhibiendo la Rama Parasimpática. La activación de las neuronas postganglionares simpáticas produce la liberación de Noradrenalina que es segregada a nivel de la médula suprarrenal y en estructuras cerebrales: hipotálamo, sistema límbico, hipocampo y córtex cerebral. Por otra parte las neuronas preganglionares simpáticas activan la médula de las glándulas adrenales liberando a la circulación Adrenalina y en menor medida Noradrenalina, generando un incremento de los niveles plasmáticos de glucosa y de ácidos grasos, también se incrementa la producción de tiroxina, mientras que se produce una disminución de los niveles de insulina, estrógenos y testosterona, e inhibición de la secreción de prolactina.

Paralelamente el Eje HPA se inicia a partir de la activación del Núcleo Paraventricular del Hipotálamo y tiene como objetivo mantener los parámetros de esfuerzo y atención. Las neuronas del núcleo paraventricular segregan a través de los vasos portales a la Adenohipófisis la Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH). La CRH y otras hormonas relacionadas entran en el sistema circulatorio que une el hipotálamo con la pituitaria anterior, y activando la pituitaria, se libera corticotropina (ACTH) y en menor medida β -endorfina.

La activación de la Neurohipófisis por las neuronas magnocelulares del hipotálamo genera la segregación de Vasopresina y Oxitocina que potenciarán el efecto de la CRH. Una vez secretada la Corticotropina en el flujo sanguíneo estimula la producción y liberación de Glucocorticoides (cortisol y corticosterona) y mineralocorticoides por parte de las Glandulas Adrenales.

La activación del sistema Inmune por parte de los ejes SAM y HPA ^(10,11) se produce a través de dos mecanismos diferentes, por un lado la unión de las hormonas a sus receptores cognatos y por otro indirectamente a través de la disregulación del equilibrio que tiene que imperar en la producción de citocinas proinflamatorias ⁽¹²⁾. Resultados coherentes con nuestro estudio demuestran en sujetos sanos que el estrés psicológico incrementa significativamente los niveles séricos de las interleucinas TNF α , IL-6, ^(13,14) y que la ansiedad inducida por estrés disminuye los niveles de IL-4 ⁽¹³⁾.

La relación del estrés con el Duelo y la Depresión está también documentada, los resultados obtenidos en nuestra investigación nos plantean la cuestión de la sensibilidad y especificidad de las pruebas escogidas (en especial los puntos de corte utilizados). En este sentido en un reciente estudio ⁽¹⁵⁾ encontramos que el punto de corte recomendado específicamente por los adaptadores del MADRS presentaba una baja sensibilidad.

Por último nos parece importante destacar que el empleo de Kits de ELISA para la determinación de citocinas séricas muestra una baja reproducibilidad entre laboratorios por la no disponibilidad de estándares y reactivos internacionales, lo que dificulta la correlación de los resultados analíticos con otras muestras publicadas ⁽¹⁶⁾.

BIBLIOGRAFIA.

- (1) Pikarsky E, Porat RM, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S, et al. NF- κ B functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* 2004; 431: 461-466.
- (2) Ramanakumar A, Parent M, Menzies D, Siemiatycki J. Risk of lung cancer following nonmalignant respiratory conditions: Evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. *Lung Cancer* 2006; 53: 5 - 12.
- (3) Engels EA, Wu X, Gu J, Dong Q, Liu J, Spitz MR. Systematic Evaluation of Genetic Variants in the Inflammation Pathway and Risk of Lung Cancer. *Cancer Res* 2007; 67:6520-6527.
- (4) Nonaka M. Evolution of the complement system. *Curr Opin Immunol* 2001; 13:69 -73.
- (5) Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332:1351-62.
- (6) Kronfol z, Remick DG. Cytokines in the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 683 - 694.
- (7) Singh VK, Mehrotra S, Agarwal SS. The paradigm of Th1 and Th2 cytokines: its relevance to autoimmunity and allergy. *Immunol Res* 1999; 20: 147-161.
- (8) Agarwal SK, Marshall GDJ. Glucocorticoid induced type 1 type 2 cytokine alterations in humans: a model for stress-related immune dysfunctions. *J Interferon Cytokine Res* 1998; 18:1059-1068.
- (9) Sirena R, Sánchez PT, Camps C. Inmunología, estrés, depresión y cáncer. *Psicooncología* 2006; 3: 35 - 48.
- (10) Hansen-Grant SM, Pariante CM, Kalin NH, Miller AH. Neuroendocrine and immune system pathology in psychiatric disease. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, eds. *Textbook of Psychopharmacology*, 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1998:171-194.
- (11) Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 617-25.
- (12) Sirena R, González A, Camps C. Papel del Sistema Inmunológico en el estado de ánimo. En Camps C y Sánchez PT Eds. *Comunicación en Oncología*. Seom. 2006.
- (13) Maes M, Song C, Lin A, De Jongh R, Van Gastel A, et al. The effects of psychological stress on humans increased production of pro-antiinflammatory cytokines and aTH1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 1998; 10:313-318.
- (14) Maes M, Christophe A, Bosmans E, Lin A, Neels H. In humans, serum polyunsaturated fatty acid levels predict the response of proinflammatory cytokines to psychological stress. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 910 - 920.
- (15) Sanchez PT, Peiro G, Corbellas C. ¿Evaluación de la psicopatología a través de escalas? *Psicooncología* 2008; en prensa.
- (16) Fahey J, Aziz N, Spritzler S, Nishanian P, Lathey J, Seigel J, et al. Need for an external proficiency testing program for cytokines, chemokines, and plasma markers of immune activation. *Clin and Diag Lab Immunol* 2000; 7: 540-548.