

## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **“Influencia de la depresión en la evolución y desarrollo del cáncer”**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2016

**Autora:** Julia Piñuela Martínez  
**Modalidad:** Revisión bibliográfica  
**Tutor/es:** Carmen de Felipe y Esther Caparrós.

## ÌNDICE:

	Pág.
1. Resumen	3.
1.1. Summary	3.
2. Introducción	4.
2.1. Diagnóstico cáncer	5.
2.2. Depresión	9.
3. Material y Métodos	12.
4. Resultados y discusión	13.
4.1. Relación entre depresión y cáncer.	13.
4.2. Tratamientos en depresión y cáncer.	17.
4.2.1. Fármacos contra la depresión	18.
4.2.2. Relaciones humanas como tratamiento	20.
4.3. Importancia real del cáncer en la población.	24.
5. Conclusiones	25.
6. Bibliografía	26.

## 1.RESUMEN

Dado que el cáncer es una enfermedad que día a día está ganando importancia por la cantidad de casos que arrastra y dado que no constituye una sola enfermedad, sino que está compuesto por un conjunto de muchos trastornos que evolucionan con el tiempo si no se abordan terapéuticamente, considero que es un tema de actualidad que merece la pena ser estudiado más a fondo. Para avanzar en la aproximación terapéutica, es importante poder entender por qué y cómo evoluciona la enfermedad, así como sus componentes celulares, pero también la importancia de la manera de afrontarlo por parte del paciente y su entorno, ya que ello también va a ser un componente clave en la evolución de la enfermedad. Con este Trabajo Fin de Grado quiero poner especial atención a las enfermedades y trastornos que lleva consigo, para investigar en el tratamiento y terapias de la enfermedad desde un punto de vista multidisciplinar. He realizado una búsqueda bibliográfica centrándome en la relación existente entre cáncer y depresión, patologías íntimamente relacionadas a nivel celular por el componente inflamatorio que supone la evolución del cáncer. De este modo, conociendo dicha relación podemos saber cómo se debe actuar desde el punto de vista farmacéutico y clínico para disminuir los síntomas y así mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## SUMMARY

As cancer is an illness which importance is increasing because of the high number of patients who suffer from it, and so it is not just one disease but a group of different disorders which evolution in time is known if it's not treat just in time, I think that this nowadays topic should be studied in-depth. To improve the therapeutical approximation is important to understand why and how the disease evolves, as well as the celular components, but also the importance of the way the patient and his social environment afford it, as that is also an important part in the evolution of the illness. With this Final Degree Work I am interested in the diseases and disorders which cancer carries out with, for investigating in the treatment and therapies from a multidisciplinary point of view. I have performed an screening focused in the relationship between cancer and depression, pathologies which are strongly related in a celular way because of the inflammatory mechanism underlying. Therefore, a better knowledge on that relationship, can pave the way for an improved action on patient's life quality from the pharmaceutical point of view.

## 2. INTRODUCCIÓN:

Para comenzar este trabajo, es necesaria una breve introducción a los términos que comúnmente empleamos en la vida diaria y que generalmente están mal utilizados porque su uso continuado y su inclusión en conversaciones comunes ha deformado su significado.

El término *neoplasia* literalmente significa <<crecimiento nuevo>>. El término *tumor* se empleó para denominar al edema producido por la inflamación; pero como una neoplasia también puede inducir hinchazones, se unieron ambos términos otorgándoles un significado similar, resultando que hoy en día el uso del término tumor fuera del contexto neoplásico es prácticamente inexistente <sup>(1)</sup>.

Así pues la *Oncología* es el estudio de tumores o neoplasias, llevando consigo el término *Cáncer*, que es como se denomina habitualmente a todo tumor maligno. Sin embargo, es complicado llegar a una definición precisa del término *neoplasia*, siendo el oncólogo Willis quien más se ha aproximado: <<*una neoplasia es una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede y no está coordinado con el de los tejidos normales, y persiste de la misma manera en exceso tras cesar el estímulo que suscitó el cambio*>>.

Hoy en día se define neoplasia como una alteración del crecimiento celular desencadenada por una serie de mutaciones adquiridas que afectan a una sola célula y a su progenie clónica. Dichas mutaciones otorgan a las células neoplásicas una ventaja para su supervivencia, haciéndolas independientes de las señales fisiológicas de crecimiento <sup>(1)</sup>.

Cualquier tumor presenta dos componentes: el **parénquima tumoral** compuesto por las células neoplásicas, y el **estroma reactivo** formado por tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y células del sistema inmune. Este parénquima tumoral es importante porque en base a él y al comportamiento biológico se van a clasificar los distintos tumores, mientras que la velocidad de crecimiento tumoral dependerá del estroma <sup>(1)</sup>.

De esta forma podemos distinguir los tumores **benignos** de los **malignos**. Los primeros se designan añadiendo el sufijo *-oma* al tipo celular originario, de este modo un tumor nacido del tejido fibroso será un fibroma, del cartílago será condroma, etc. *Adenoma* es toda neoplasia epitelial benigna que deriva de las glándulas. El término *cáncer* denomina a la enfermedad que se desarrolla cuando un tumor es considerado maligno, y por tanto,

invasivo y con capacidad de metastatizar a un tejido diferente del tejido transformado de origen. Término que proviene del latín y significa cangrejo, por su peculiar forma de adherencia. Dichos tumores pueden invadir y destruir las estructuras adyacentes y propagarse a diferentes sitios mediante metástasis, pudiendo causar la muerte de la persona que lo padece; aunque no todos son mortales si se detectan con suficiente antelación como para poder ser extirpados de manera quirúrgica o si su tratamiento quimioterápico o radioterápico es satisfactorio, pero aun así el término “cáncer” es un signo de alerta.

Para la nomenclatura de estos tumores se sigue el mismo esquema anterior; los tumores malignos originados a partir de tejido mesenquimatoso sólido se suelen llamar *sarcomas*, los derivados de las células sanguíneas son *leucemias*, los que provienen de las células epiteliales provenientes de cualquiera de las tres capas germinales son *carcinomas* (dentro de esta clasificación se subclasifican como *carcinoma epidermoide* si las células recuerdan al epitelio escamoso estratificado, o *adenocarcinoma* si las células adoptan un patrón glandular) <sup>(1)</sup>.

Así en algunas ocasiones, términos que parecen benignos como linfoma, melanoma o mesotelioma se aplican a ciertas neoplasias malignas, lo que complica más la distinción de la gravedad de la enfermedad.

## 2.1 Diagnóstico

Para que un paciente sepa a qué se enfrenta cuando recibe un diagnóstico afirmativo para la enfermedad, no hay nada más importante que saber si la neoplasia es benigna o maligna. Por lo general los tumores se diferencian por una serie de rasgos histológicos y anatómicos, además los tumores malignos suelen crecer más rápido aunque hay tantas excepciones que esto no es un índice demasiado útil.

Por lo general, los tumores benignos están bien diferenciados, lo que significa que las células parenquimatosas neoplásicas se asemejan en su función y forma a las células correspondientes del parénquima sano. La falta de esta diferenciación se conoce como *anaplasia*, siendo esto considerado un signo de malignidad, por lo que son definidas como *anaplásicas* aquellas neoplasias malignas compuestas por células poco diferenciadas <sup>(1)</sup>.

Por lo general las neoplasias malignas muestran alteraciones morfológicas que delatan su naturaleza maligna, por eso la distinción morfológica de tumores malignos bien diferenciados y tumores benignos es bastante sutil <sup>(1)</sup>.

Además de anaplasia, las células cancerosas suelen tener asociadas otras alteraciones morfológicas, como son:

**Pleomorfismo**, que consiste en una variación en su tamaño y forma, haciendo que las células de un mismo tumor no sean uniformes.

**Morfología nuclear anómala**, es decir, que los núcleos celulares son mucho más grandes de lo normal y la proporción núcleo/citoplasma se aproxima a 1:1 (en lugar del índice normal 1:4, 1:6).

**Mitosis** en muchas células tumorales por la gran actividad proliferativa de las células parenquimatosas.

**Pérdida de la polaridad**, haciendo que las grandes masas de células tumorales crezcan de forma anárquica y desorganizada.

Sabiendo esto, se puede suponer que cuanto mayor es la diferenciación de la célula transformada, mejor conservará las capacidades funcionales de su equivalente no tumoral, por lo que las células de los carcinomas benignos casi siempre están bien diferenciadas y se parecen a las células normales de las que proceden, mientras que las células cancerosas aunque estén más o menos diferenciadas siempre presentarán cierta alteración en su diferenciación, lo que es de ayuda para su identificación <sup>(1)</sup>.

El desarrollo del cáncer está acompañado de una infiltración, invasión y destrucción progresivas del tejido que les rodea, mientras que casi todos los tumores benignos crecen en forma de masas expansivas y cohesionadas que se mantienen en su lugar de origen y no tienen capacidad para infiltrar invadir o metastatizar. Como crecen y se expanden con lentitud suelen crear un ribete de tejido fibroso comprimido denominado *cápsula*, que los separa del tejido anfitrión. Esta encapsulación no impide el crecimiento del tumor, pero crea un plano que puede ser palpado con facilidad, se desplaza y se extirpa fácilmente mediante cirugía (aunque hay algunas excepciones a esta regla) <sup>(1)</sup>.

Por otro lado, los tumores malignos suelen estar mal delimitados del tejido sano circundante y carecen de un solo plano de resección bien definido. De aquí se puede interpretar que la capacidad de invasión es un rasgo más fiable para poder diferenciar tumores malignos de los benignos, además de las metástasis que también lo son <sup>(1)</sup>.

La **Metástasis** es la propagación del tumor a sitios físicamente alejados del tumor primario y es una marca inequívoca de que dicho tumor es maligno, ya que por definición una neoplasia benigna no metastatiza. Esta capacidad de invasión del cáncer lo faculta para penetrar a través de los vasos sanguíneos, linfáticos y cavidades corporales, propagándose por todo el organismo.

Aproximadamente el 30% de los tumores sólidos recién diagnosticados se presentan con metástasis. Esto es un problema importante porque la diseminación metastásica reduce mucho las posibilidades de curación, por eso el bloqueo de las metástasis de manera eficaz es el logro más beneficioso para el paciente <sup>(1)</sup>.

Las vías por las que el cáncer puede propagarse son: *siembra directa de cavidades o superficies corporales, siembra linfática y siembra hematógena*.

En primer lugar, la **siembra directa de cavidades o superficies corporales** ocurre cuando una neoplasia maligna penetra en un “campo abierto” natural, sin barreras físicas. La mayoría de las ocasiones invade la cavidad peritoneal aunque puede invadir cualquier otra. En la **diseminación linfática** el transporte se realiza por los vasos linfáticos, y es la vía más habitual de diseminación inicial de los carcinomas. El sarcoma también puede usar esta ruta aunque su diseminación suele ser hematógena. Los tumores al carecer de vasos linfáticos funcionales emplean los vasos linfáticos situados en los márgenes del tumor para la propagación linfática de las células tumorales. Para evaluar la evolución posible de un cáncer y seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada es importante conocer si hay afectación de los ganglios linfáticos más próximos, en el caso de cáncer de mama, de los ganglios axilares. A menudo se recurre a la biopsia de los *ganglios centinela* para determinar la ausencia o presencia de metástasis en los ganglios linfáticos y evitar la morbilidad quirúrgica. El ganglio linfático centinela es el primer ganglio de una región linfática que recibe el flujo linfático del tumor primario. El estudio de este ganglio centinela también se ha utilizado para detectar la propagación de los melanomas, cánceres de colon y otros tumores <sup>(1)</sup>.

Por otro lado, la **diseminación hematógena** es llevada a cabo por los vasos sanguíneos, siendo característico de los sarcomas, también se puede dar en los carcinomas. Las arterias, al tener las paredes más gruesas, son penetradas con menos facilidad que las venas <sup>(1)</sup>.

Cuadro resumen de la introducción a los términos explicados anteriormente:

Características	Benigno	Maligno
<b>Diferenciación/anaplasia</b>	Bien diferenciado; estructura en ocasiones característica del tejido originario	Cierta falta de diferenciación (anaplasia); estructura habitualmente atípica
<b>Velocidad de crecimiento</b>	Habitualmente progresivo y lento; puede llegar a pararse o involucionar.	Errática, puede ser lento o rápido
<b>Invasión local</b>	En general masas conexas, en expansión y bien delimitadas, que no invaden ni infiltran los tumores sanos de la vecindad	Invasión local con infiltración del tejido circundante; a veces presentan una cohesión que induce a error, y expansión
<b>Metástasis</b>	No hay	Frecuentes, más habituales con los grandes tumores primarios indiferenciados

TABLA 1. Definición de términos en función del tipo de tumor (general).

Para el diagnóstico de esta enfermedad se emplean las mismas pruebas que para diagnosticar otras enfermedades.

Cuando el paciente llega a la consulta por alguna molestia o síntoma, el médico elabora una historia clínica que, junto con la exploración física, permiten obtener una sospecha de la posible enfermedad, con la consecuente realización de pruebas complementarias que confirman la existencia o no de cáncer, y en ese caso, establecer el estadio de desarrollo en el que se encuentra <sup>(21)</sup>.

Una vez explicado el componente celular de la enfermedad, su evolución y desarrollo, es más sencillo comprender la importancia de la predisposición del paciente en su forma de afrontar la enfermedad, ya que como se ha dicho al comienzo, no es una sola enfermedad, sino que el cáncer es un conjunto de muchos trastornos con una evolución natural y una respuesta terapéutica, y es aquí donde se va a profundizar, en la respuesta terapéutica y sus diferentes vertientes. Se va a dejar a un lado las conocidas cirugía, quimioterapia y terapia de radiación para estudiar y paliar otras enfermedades o trastornos que en muchas ocasiones son concomitantes al cáncer y pueden empeorar la evolución de un tumor, trastornos tales como depresión o ansiedad.



Generalmente el tratamiento del cáncer suele seguir unos protocolos empleados de forma generalizada en todos los hospitales. Dichos protocolos indican la actuación de acuerdo a unos factores, como tipo de tumor, su localización y tamaño o la afectación de los ganglios u otros órganos, y otros factores relacionados con el paciente, como su edad, estado de salud en general, la existencia de otras enfermedades importantes o el deseo del paciente. Según dichos factores se decide cual es el tratamiento más recomendado para el paciente, siendo los principales: cirugía, radioterapia y quimioterapia <sup>(21)</sup>.

## 2.2 Depresión

La depresión es una enfermedad clínica severa. Se perciben sentimientos que persisten e interfieren con la vida cotidiana del paciente que la sufre e interfiere por tanto en su calidad de vida. Los síntomas pueden incluir:

- Tristeza continua, sentimientos de vacío o ansiedad.
- Desesperanza.
- Sentimientos de culpa, impotencia o inutilidad.
- Sentimientos de irritabilidad o intranquilidad.
- Pérdida de interés en actividades o pasatiempos que alguna vez se disfrutaban, incluyendo el sexo.
- Sentimiento de cansancio permanente.
- Dificultad para concentrarse, recordar detalles o tomar decisiones.
- Dificultad para dormirse o permanecer dormido, un trastorno denominado insomnio, o dormir todo el tiempo.
- Comer en exceso o pérdida del apetito.
- Pensamientos de muerte y suicidio, o intentos de suicidio.
- Dolores permanentes, dolores de cabeza, calambres o problemas digestivos que no cesan con el tratamiento.

Existen muchas causas, incluyendo factores genéticos, biológicos, ambientales y psicológicos. La depresión puede comenzar a cualquier edad, pero suele empezar en la juventud o en adultos jóvenes. Es mucho más común en las mujeres. Las mujeres también pueden tener depresión posparto después de dar a luz. Algunas personas tienen un trastorno afectivo estacional en el invierno <sup>(25)</sup>.

La depresión clínica afecta a más de 19 millones de americanos cada año. Es una enfermedad real que puede tratarse eficazmente. Desgraciadamente, menos de la mitad de las personas con esta enfermedad buscan tratamiento. Demasiadas personas creen que es una parte “normal” de la vida y que pueden tratarla por cuenta propia <sup>(26)</sup>.

Existen varios tipos de trastornos depresivos. Los más comunes son el trastorno depresivo grave y el trastorno distímico.

**El trastorno depresivo mayor**, también llamado depresión grave, se caracteriza por una combinación de síntomas que interfieren con la capacidad para trabajar, dormir, estudiar, comer, y disfrutar de las actividades que antes resultaban placenteras. La depresión grave incapacita a la persona y le impide desenvolverse con normalidad. Un episodio de depresión grave puede ocurrir solo una vez en el curso de vida de una persona, pero habitualmente, es recurrente durante toda su vida <sup>(27)</sup>.

**El trastorno distímico**, también llamado distimia, se caracteriza por tener larga duración (dos años o más), aunque con síntomas menos graves, que pueden no incapacitar a una persona pero sí impedirle desarrollar una vida normal o sentirse bien. Las personas con distimia también pueden padecer uno o más episodios de depresión grave a lo largo de sus vidas <sup>(27)</sup>.

Algunas formas de trastorno depresivo muestran características levemente diferentes a las descritas anteriormente o pueden desarrollarse bajo circunstancias únicas. Sin embargo, no todos los científicos están de acuerdo en cómo caracterizar y definir estas formas de depresión. Estas incluyen:

**Depresión psicótica**, que ocurre cuando una enfermedad depresiva grave está acompañada por alguna forma de psicosis, tal como ruptura con la realidad, alucinaciones, y delirios.

**Depresión posparto**, la cual se diagnostica si una mujer que ha dado a luz recientemente sufre un episodio de depresión grave dentro del primer mes después del parto. Se calcula que del 10 al 15 por ciento de las mujeres padecen depresión posparto tras dar a luz <sup>(27)</sup>.

No existe una causa única conocida de la depresión. Más bien, esta parece ser el resultado de una combinación de factores genéticos, bioquímicos, y psicológicos.

Las publicaciones científicas indican que las enfermedades depresivas son trastornos del cerebro. Las tecnologías para obtener imágenes del cerebro, tales como las imágenes por resonancia magnética, han demostrado que en el cerebro de las personas con depresión las áreas responsables de la regulación del ánimo, pensamiento, apetito, y comportamiento parecen no funcionar con normalidad. Además, hay importantes neurotransmisores que parecen no estar en equilibrio. Pero estas imágenes no revelan **las causas** reales de la depresión.

Algunos tipos de depresión tienden a transmitirse de generación en generación, lo que sugiere una relación genética. Sin embargo, la depresión también puede presentarse en personas sin antecedentes familiares de depresión. La investigación genética indica que el riesgo de desarrollar depresión es consecuencia de la influencia de múltiples genes que actúan junto con factores ambientales u otros. Además, los traumas, la pérdida de un ser querido, una relación dificultosa, o cualquier situación estresante puede provocar un episodio de depresión. Episodios de depresión subsiguientes pueden ocurrir con o sin una provocación evidente <sup>(27)</sup>.



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS:

Con el fin de entender las diferentes evoluciones del tratamiento, según el paciente y su manera de afrontar la enfermedad, se ha investigado sobre el papel de enfermedades que sumadas al tumor empeoran su evolución, como es la depresión, otros factores como la edad que es proporcional al riesgo, o tipo de cáncer; y posibles terapias que se podrían añadir a las farmacológicas para provocar una sinergia y mejorar la calidad de vida de los pacientes, si no es posible su curación completa.

Para ello se ha buscado en la web PubMed con las palabras clave “*cancer*” and “*depression*” and “*improvement*” en artículos de los últimos 5 años (ya que anteriormente los estudios sobre el papel de determinadas terapias alternativas era dudoso) y en humanos. De los 42 artículos obtenidos se han desechado los que no contenían información relevante para el estudio.

Del mismo modo se han buscado las palabras clave “*cancer*” and “*treatment*” and “*depression*” con los filtros anteriormente nombrados obteniéndose 248 resultados, de los cuales se han revisado los artículos que contenían información nueva y relevante.

Así como las palabras clave “*depression*” and “*cytokines*” and “*cancer*”, de cuya búsqueda se han obtenido 19 resultados siendo todos objeto de estudio.

También ha resultado de utilidad la búsqueda en la página web de la asociación española contra el cáncer, para acercar el término desde un punto de vista global, y determinados documentos (indicados en la bibliografía) de la página web de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Se han seleccionado en total 28 artículos por ser los más relevantes para la investigación, por contener información novedosa y relacionada con el tema a tratar, tanto sobre depresión como cáncer, por ser estudios realizados en humanos, menos un artículo que contiene modelos animales, y por ser revisiones bibliográficas, lo que supone una amplia recogida de información de diferentes países y personas, numerosos estudios y varias conclusiones finales. Otra gran cantidad de artículos no se han añadido pero han servido para una mejor comprensión del trabajo, para añadir opiniones personales y terminar de construir una conclusión final al respecto.

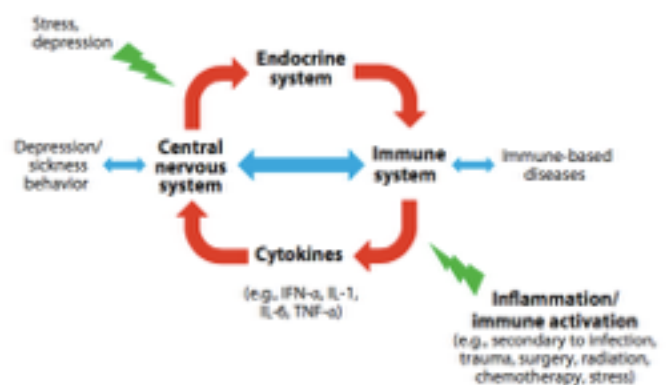
## 4. RESULTADOS Y DISCUSION:

### 4.1 Relación entre depresión y cáncer

Existe una relación conocida entre depresión e inflamación que ha mantenido la intriga de los estudios en psiquiatría durante la última década.

Aunque los mecanismos celulares y moleculares concretos que unen inflamación y cáncer no están claros, se sabe que el tejido inflamado es susceptible de transformación y por tanto de generación de tumor; así que la relación entre inflamación, inmunidad y cáncer está comúnmente aceptada. En 1972 se realizó el primer modelo animal para demostrar que las células inflamatorias promovían el crecimiento tumoral. El estroma del tumor contiene células inflamatorias y el ambiente tumoral es rico en células del sistema inmune, así como mediadores inflamatorios que influyen en la inmunosupresión, crecimiento tumoral y angiogénesis. Esta teoría dice que las citoquinas proinflamatorias median la interacción y comunicación entre el sistema inmune periférico y el cerebro, y la influencia de mecanismos neurobiológicos mantienen una relación bidireccional entre enfermedad y la propia inflamación. Hay evidencias que prueban como las citoquinas proinflamatorias influyen de una forma crítica sobre substratos neurobiológicos de la depresión: hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), alteraciones en el metabolismo de los neurotransmisores monoamina y glutamato y la alteración de la neuroplasticidad como evidencia de los descubrimientos sobre el hipocampo, el sistema límbico y las áreas corticales. Hay hipótesis que relacionan la depresión con la progresión del cáncer a través de su impacto sobre el sistema inmunitario <sup>(2)</sup>.

De este modo, la inflamación resultante de procesos cancerosos y su tratamiento aportan una buena oportunidad para estudiar el papel de la inflamación en la fisiopatología de la depresión y el mecanismo por el cual dicha enfermedad influye en la incidencia, progresión y mortalidad del cáncer <sup>(2)</sup>.



*Robbins y Cottran, 2015*

Las citoquinas proinflamatorias como interleuquina 1 (IL-1), IL-2, IL-6, interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral alfa (TFN- $\alpha$ ) son pequeños mediadores solubles inflamatorios liberados de manera periférica por la activación de macrófagos o linfocitos, y de manera central por la activación de astrocitos y microglía en el cerebro. Un aumento de los niveles sanguíneos de citoquinas proinflamatorias está asociado con varios tipos de cáncer y disminuye la supervivencia de acuerdo con numerosos estudios.

Parecido a los perfiles inflamatorios encontrados en los pacientes de cáncer, marcadores sistemáticos de inflamación incluyen una concentración elevada en plasma de Proteína C reactiva (CRP) <sup>(2)</sup>.

La comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central y el sistema inmune periférico está mediada por mensajeros químicos y moleculares liberados por neuronas, órganos endocrinos y células del sistema inmune, además, dichas células como linfocitos, macrófagos y microglía expresan receptores para neurotransmisores (serotonina, dopamina), neurohormonas (adrenocorticotropina) y hormonas adrenocorticales (cortisol).

Las citoquinas proinflamatorias liberadas durante la activación del sistema inmune innato e inflamación pueden ejercer un gran impacto en el carácter del paciente, denominado "*sickness behaviour*" <sup>(2)</sup>.

De manera similar, la inflamación producida por el cáncer o su tratamiento parece incrementar los niveles de citoquinas proinflamatorias y muestran caminos que posteriormente sostienen el papel de la inflamación en la patogenia de la depresión dentro del contexto del cáncer. Por ejemplo, bastantes agentes quimioterapéuticos empleados en el tratamiento de la enfermedad (Paclitaxel, Docetaxel, etopósidos y gentacitabina) están asociados con un aumento de la expresión de numerosas citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-8) asociadas con la depresión <sup>(2)</sup>.

En modelos animales (con roedores) con neoplasias sólidas, las células tumorales, células estromales de alrededor y leucocitos cercanos al tumor produjeron numerosos mediadores de la inflamación (citoquinas y quimiocinas) en la proximidad del tumor, pudiendo ser identificados varios mediadores y sus receptores (ej. IL-1, TFN- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-12, TGF- $\beta$ ). Las citoquinas producidas en la proximidad del tumor fueron suficientemente significativas como para ser detectadas en la circulación general de dichos modelos experimentales (ratones) <sup>(23)</sup>.

En cualquier caso, dicha detección parece depender del tipo de tumor y de la toma de la muestra en relación con el crecimiento tumoral <sup>(23)</sup>. Existen numerosas evidencias que

apoyan el papel de las citoquinas proinflamatorias en el desarrollo de síntomas depresivos en humanos, en primer lugar se ha observado una elevación de citoquinas proinflamatorias en pacientes físicamente sanos con trastornos depresivos, aunque el aumento era generalizado, se hallaron mayores niveles de dos: IL-6 y TNF- $\alpha$ . En segundo lugar, existe una evidencia que mantiene la relación entre el funcionamiento del sistema inmune y los síntomas asociados con depresión de pacientes que reciben tratamiento antitumoral basado en el uso de citoquinas <sup>(24)</sup>.

El estrés agudo que experimentan los pacientes diagnosticados de cáncer, así como el estrés post-traumático en supervivientes de la enfermedad termina dañando la calidad de vida de éstos por la asociación con alteraciones físicas y psicológicas como ansiedad, depresión, alteraciones de sueño, disfunciones cognitivas fatiga o dolor entre otras <sup>(3)</sup>.

Tanto la calidad de vida como la adherencia al tratamiento se ven disminuidas significativamente cuando la depresión u otras variaciones del ánimo afectan a los pacientes, siendo (la no adherencia al tratamiento) un importante factor de riesgo en el aumento de la mortalidad <sup>(23)</sup>.

Para entender la importancia de la relación cáncer-depresión se han llevado a cabo números estudios e intervenciones para tener un cálculo aproximado de la prevalencia de estados depresivos en pacientes con cáncer <sup>(2)</sup>.

La depresión es uno de los síndromes más abundantes en el grupo poblacional anciano, ya que con la edad, las personas se hacen más susceptibles a padecerla. Aunque no sea una manifestación clara, un alto porcentaje está en riesgo de sufrir una depresión subclínica, por lo que es importante estar alerta para poder evaluar la situación y mejorar la evolución de la enfermedad por parte de los geriátricos o de los cuidadores <sup>(7)</sup>.

Se han realizado 24 estudios sobre los cambios en el estado de ánimo de 4.007 pacientes hospitalizados en siete países diferentes. La tasa de prevalencia de depresión mayor fue 16,5% (95% CI 13,1-20,4) <sup>(2)</sup>, comparado con el 5-6% (aproximadamente) que sufre la población en general <sup>(3)</sup>, mientras que el 24,6% (95% CI 17,5-32,4) de los pacientes sufría al menos uno de estos síndromes de depresión: depresión mayor, trastorno depresivo menor o trastorno distímico, sin tener ninguna relación con la edad, sexo o estar o no hospitalizado <sup>(2)</sup>.

De acuerdo con dichos estudios, varias guías de práctica clínica recomiendan hacer un seguimiento de la depresión durante el cuidado del paciente con cáncer, aunque no haya una evidencia del beneficio de este seguimiento, el objetivo es evaluar el beneficio potencial de dicho seguimiento.

El “seguimiento”, definido por *The UK National Screening Committee*, es un <<servicio público donde miembros de una población definida, que no necesariamente tienen que percibir estar en riesgo, o estar aún afectados por una enfermedad o sus complicaciones, son preguntados u ofrecidos un cuestionario para identificar a esas personas que son más propensas a necesitar ayuda antes de llegar a otros cuestionarios o tratamientos para reducir el riesgo de enfermedades o sus complicaciones>>, de esta forma se puede ayudar a pacientes que puedan tener depresión y ésta no se descubra de otra manera<sup>(4)</sup>.

Este programa es también útil para el seguimiento de niños y adolescentes que hayan superado un cáncer y necesiten apoyo por una angustia psicosocial debido al tratamiento recibido. Aunque los problemas psicosociales son generalmente abandonados durante el cuidado, generalmente resultan útiles para ayudar a los niños que necesitan apoyo <sup>(6)</sup>.

De igual modo, para ser útil, el programa de seguimiento debe identificar un número significativo de pacientes como deprimidos, fuera de los que han decidido no utilizar las ayudas sociales disponibles y matricularles satisfactoriamente en el tratamiento obteniendo resultados positivos de dicho tratamiento.

Aun así, basado en la evidencia de otros grupos de pacientes, el seguimiento sin un sistema integral para la evaluación y gestión de la depresión no mejora los resultados de los pacientes con dicha enfermedad <sup>(4)</sup>. Aunque el seguimiento sea un programa difícil de cumplir, podría evitar problemas relacionados con los trastornos depresivos, como puede ser el intento de suicidio, un problema común en hospitales generales, ya que los pacientes con trastornos psiquiátricos o durante crisis psicosociales pueden tener ideas suicidas durante su hospitalización, especialmente los pacientes con enfermedades crónicas, como son los pacientes de cáncer <sup>(5)</sup>.

Al igual que se ha nombrado a los niños, otra población de riesgo son los ancianos, entre otras cosas, porque la incidencia de cáncer está estrechamente relacionada con la edad, y dado que la población está envejeciendo, este grupo es cada vez más amplio. Los pacientes de edades avanzadas tienen más predisposición a sufrir complicaciones derivadas de la quimioterapia, como son náuseas, anemia, osteoporosis, insomnio, fatiga, y lo que nos concierne en este estudio, depresión <sup>(7)</sup>.



## 4.2 Tratamientos en depresión y cáncer

En relación a la relativamente alta prevalencia de depresión en los pacientes de cáncer, como ya se ha visto, y la relación de la depresión con una alta tasa de mortalidad, es importante identificar los factores que predisponen para poder prevenirlos y de este modo disminuir el riesgo. Para entender cuáles son los factores de riesgo es importante entender al paciente, de este modo, parece que el periodo desde que se recibe el diagnóstico de cáncer hasta que se asume el reto psicológico que supone el tratamiento, es el periodo con mayor riesgo de aparecer la depresión, por lo que es ahí donde el paciente necesitará más apoyo, para evitar el problema que conlleva la depresión en estos pacientes. Dichos riesgos, además del aumento de la mortalidad comentado anteriormente, incluyen la no adherencia al tratamiento y a las recomendaciones o aumento de la ansiedad sobre los efectos adversos <sup>(8)</sup>, por lo que tratar este problema, mejorará la calidad de vida de los pacientes de cáncer <sup>(9)</sup>.

Las manifestaciones de la depresión van desde una tristeza no patológica hasta síndromes clínicos asociados a una marcada angustia e incapacidad, así como síntomas más graves por las estancias prolongadas en hospitales que se asocian a pena y ausencia de ganas de vivir, ideas de suicidio, de abandono del tratamiento, etc.

Aunque la mayoría de los pacientes con un trastorno depresivo menor no empeoran a un trastorno mayor, ambos están relacionados con una baja calidad de vida.

El tratamiento de la depresión en pacientes con cáncer debe ser no solo de acuerdo a los síntomas, sino también a los factores psicosociales que contribuyen a la aparición de la depresión en este contexto, lo que supone el tratamiento del dolor y otros problemas físicos. Los medicamentos antidepresivos son los más efectivos en pacientes con depresión severa, mientras que tratamiento psicoterapéutico puede ser suficiente para aquellos pacientes con trastorno depresivo menor (según como responda el paciente a este tratamiento se valora el uso de tratamiento farmacológico) y muy útil para ambos <sup>(9)</sup>.

El tratamiento psicoterapéutico no solo supone la intervención del profesional, sino que el apoyo de los familiares, enfermeras y doctores durante el tratamiento supone una disminución del estrés que sufre el paciente <sup>(9)</sup>.

Dentro de la psicoterapia que se emplea hay diferentes rangos empleados, según la severidad de los síntomas, la fase de la enfermedad y el estado funcional del paciente. Pacientes diagnosticados recientemente, con un trastorno depresivo medio/moderado necesitarán una psicoeducación, terapia conductual (CBT), estrategias de relajación y abordaje de problemas. Pacientes con la enfermedad más avanzada necesitarán ayuda para afrontar el miedo a la muerte u otros problemas existenciales, como también podrán asistir a grupos de apoyo, terapias de dignidad, terapias de meditación, etc.

Existe una evidente efectividad de las intervenciones psicosociales en este tipo de pacientes, para aliviar la depresión en estados avanzados de cáncer <sup>(9)</sup>.

#### **4.2.1 Fármacos contra la depresión**

El tratamiento farmacológico complementario está compuesto por fármacos antidepresivos; aunque ninguna clase ha demostrado ser más efectiva que otra, su elección se realiza en función de los efectos adversos o interacciones con otros fármacos que el paciente pueda utilizar y la respuesta que ese fármaco haya tenido anteriormente en dicho paciente o sus familiares <sup>(9)</sup>. También, más recientemente, se llevan a cabo algoritmos farmacogenéticos para seleccionar el medicamento que menos daño haga al paciente ya que puede haber interacciones según los genes, por lo que esta selección personalizada mejora el cuidado personalizado garantizando una correcta monitorización.<sup>(10)</sup>

Aunque también hay controversia respecto a esto, ya que ha tenido lugar recientemente un debate sobre el posible uso para el suicidio de los fármacos antidepresivos especialmente en adolescentes y jóvenes adultos. Por eso se lleva a cabo una monitorización cuidadosa sobre la medicación para evitar el suicidio causado por depresión, sobre todo al comienzo del tratamiento. También es importante tener en cuenta las interacciones ya que pueden modificar la farmacocinética de otros tratamientos que son prescritos a menudo.<sup>(9)</sup>

Fármaco	Principales efectos adversos	Interacciones importantes
<b>SSRIs</b>	Disfunción sexual, náuseas, problemas GI, sudor, ansiedad, dolor de cabeza, insomnio	
<b>Citalopram</b>		Insignificante inhibición del CitP450
<b>Escitalopram</b>		Insignificante inhibición del CitP450
<b>Fluoxetina</b>	Sin síntomas de discontinuación.	Inhibidor fuerte de CYP2D6 y 3A4
<b>Sertralina</b>		Inhibidor moderado de CYP2D6
<b>Paroxetina</b>	Sin síntomas de discontinuación.	Inhibidor fuerte de CYP2D6
<b>Fluvoxamina</b>		Inhibidor fuerte de CYP2D6, 1A2 y 3A6
<b>Venlafaxina (SNRI)</b>	Disfunción sexual, náuseas, insomnio, sequedad de boca, ansiedad, dolor de cabeza, <i>discontinuation symptoms common</i>	No inhibe el citocromo P540
<b>Duloxetina (SNRI)</b>	Similar a venlafaxina pero síntomas de discontinuación menos comunes; anorexia	Inhibidor moderado de CYP2D6
<b>Mirtazapina (NaSSA)</b>	Aumento apetito, aumento de peso, dolor de cabeza,	Efecto mínimo en citocromo P450
<b>Bupropion (NDM)</b>	Agitación, pérdida de peso, estreñimiento, dolor de cabeza, insomnio, náuseas	Inhibidor fuerte de CYP2D6
<b>TCA's</b>	Sedación, hipotensión postural, sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, taquicardia, arritmia, delirio.	
<b>Amitriptilina</b>		
<b>Psicoestimulantes</b>	Insomnio, agitación, euforia, temor, ansiedad, hipertensión, taquicardia, confusión, delirio.	Pueden aumentar los niveles de SSRIs, TCA's y algunos antiepilépticos,
<b>Metilpenidato</b>		
<b>Dexoamfetamina</b>	Efectos adversos menos frecuentes.	

**Tabla 2. Fármacos empleados comúnmente en el tratamiento de la depresión en cáncer <sup>(9)</sup>:**

\*SSRIs: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; SNRI: inhibidor de la recaptación de de serotonina-norepinefrina; NaSSA: antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico; NDM: modulador de dopamina y norepinefrina; TCA's: Antidepresivo tricíclico.

El tratamiento farmacológico es la intervención más empleada en clínica y en cuidados paliativos; durante los últimos 35 años los psicótopos han demostrado tener indicaciones importantes para el tratamiento de numerosos trastornos físicos como depresión, ansiedad o estrés que afectan al menos a un 30-40% de los pacientes diagnosticados de cáncer, y el porcentaje aumenta en estados avanzados de la enfermedad. La aparición de nuevos fármacos con menos efectos adversos y un perfil farmacológico más seguro ha sido un avance que mejora la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad <sup>(15)</sup>.

Se han realizado estudios comparando el tratamiento con antidepresivos frente a tratamiento con placebo, demostrando que son efectivos en pacientes tanto con trastorno depresivo mayor como menor, así como una eficacia asociada a la duración del tratamiento <sup>(11)</sup>.

#### 4.2.2 Relaciones humanas como tratamiento

Otro tipo de terapias cada vez más empleadas son las citadas anteriormente, las terapias psicosociales, basadas en una mejora a nivel psicológico del paciente por un trato personal con un profesional o con otros pacientes en su misma situación.

##### ◆ MEDITACIÓN:

Entre ellas se encuentra la relajación o “**Mindfulness**”, terapia que busca cambios en la ansiedad del paciente respecto a su estado previo a la intervención. Este tipo de tratamiento está haciéndose popular por sus beneficios a nivel tanto mental como físico.

El Mindfulness es una asociación de mejora del bienestar junto con una reducción de la reactividad cognitiva y la evitación de la conducta. Reactividad Cognitiva (CR) se refiere al grado en que un estado disfórico leve reactiva los patrones de pensamiento negativo, y se ha encontrado que desempeña un papel causal clave en la recaída depresiva.

Parece que ayuda a aumentar las funciones inmunes, disminuir la inflamación, la reactividad del sistema nervioso autónomo, aumenta la actividad telomerasa y dirige hacia niveles plasmáticos altos de melatonina y serotonina. El mecanismo de acción propuesto está procesado por la conciencia metacognitiva, exposición introspectiva, aceptación experiencial, gestión personal, control de la atención, memoria y relajación. Seis mecanismos de acción que tienen apoyo neurológico y han sido publicados son: regulación de la

atención (córtex del cíngulo anterior), conciencia corporal (unión tempoparietal, ínsula), regulación emocional (modulación de la amígdala por el corte prefrontal), re-evaluación cognitiva (activación de la corteza prefrontal o disminución de de la actividad de las regiones prefrontales), exposición/extinción/reconsolidación (córtex prefrontal ventromedial, hipocampo, amígdala) y un autoconcepto flexible (corteza prefrontal, cíngulo posterior, ínsula, unión tempoparietal) <sup>(12)</sup>.

- A modo de definición general, la *'metacognición'* es *<el pensar sobre mi pensamiento o mi cognición, o sobre los procesos o fenómenos cognitivos que llevo a cabo en una tarea>* <sup>(22)</sup>. Para Antonijevic y Chadwick (1981/1982), *<es el grado de conciencia que tiene la persona en relación con su propio pensamiento y aprendizaje.>* Para Veenman et al. (2006), la metacognición se refería originalmente al *<conocimiento sobre, y la regulación de, nuestras actividades cognitivas en los procesos de aprendizaje>* <sup>(13)</sup>.

Se realizó un estudio a mujeres con cáncer de mama, ya que el número de mujeres que sobreviven a este cáncer en todo el mundo cada vez es mayor, alcanzando un 80-95% en muchos países en los últimos 5 años, y por lo tanto, las mujeres tienden a desarrollar efectos físicos y psicológicos de la enfermedad a largo plazo o de su tratamiento. La prevalencia de depresión clínica en pacientes con cáncer de mama alcanza entre el 11-20% y trastornos por ansiedad en el 16% de las pacientes, por lo que además del tratamiento farmacológico, es recomendable seguir un tratamiento psicoterapéutico en pacientes afligidas.

Durante los últimos años ha aumentado el interés en intervenciones de Mindfulness debido al creciente número de proyectos de investigación que corroboran la efectividad de mindfulness para mejorar la salud mental y física. Las intervenciones son consideradas como una parte de tradición conductual cognitiva. Este tipo de intervención [*Mindfulness-based stress reduction (MBSR)*] se basa en una reducción del estrés mediante un entrenamiento psicoeducacional desarrollado inicialmente por Kabat-Zinn para pacientes con dolores crónicos y condiciones de estrés. Durante el tratamiento que originalmente duraba ocho semanas, los componentes del MBSR hacían un autoescáner, respiración, paseos, movimientos conscientes y psicoeducación. Con estos ejercicios los pacientes aprenden cómo tratar con el humor y las emociones tomando conciencia en cada momento de los pensamientos, sentimientos, sensaciones corporales y del mundo que les rodea. Varios estudios han demostrado los efectos beneficiosos de MBSR en la reducción del estrés y

la salud mental en pacientes de cáncer y otras enfermedades como diabetes, desórdenes psiquiátricos, artritis, etc. Se han demostrado mejoras en la ansiedad, depresión y estrés, aunque no se puede generalizar ya que el estudio tiene una limitación de población, se necesitaría un estudio más amplio, pero los resultados sobre la población estudiada son favorables <sup>(14)</sup>.

#### ◆ *MUSICOTERAPIA:*

Los tratamientos con **Música** también han sido empleados para mejorar los síntomas asociados a la enfermedad. Se realizó un estudio con 52 ensayos clínicos con un total de 3731 pacientes. Se incluyó terapia musical ofrecida por terapeutas musicales formados así como intervenciones musicales médicas que consiste en escuchar grabaciones ofrecidas por el servicio médico; 23 ensayos recibieron terapia musical y 29 intervenciones médicas.

Los resultados demostraron un efecto positivo en la ansiedad en las intervenciones musicales así como un impacto mayor también positivo en trastornos depresivos. Dado que el volumen poblacional no es grande, se tienen que interpretar con cuidado.

La comparación entre los dos ensayos no demostró una diferencia entre los resultados, ya que los dos ensayos mejoraban la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto el resultado se puede sacar de ambos estudios, sugiriendo que escuchar música puede reducir la necesidad de anestésicos y analgésicos así como favorecer una disminución del tiempo de hospitalización del paciente, teniendo efectos beneficiosos sobre la depresión, ansiedad, dolor y calidad de vida de los pacientes de cáncer, pero son necesarios más estudios para poder llegar a una conclusión clara <sup>(17)</sup>.

#### ◆ *EJERCICIO FÍSICO:*

También tiene adeptos la mejora de la calidad de vida del paciente oncológico con **Ejercicio físico**, ya que este puede ser un instrumento muy útil para mejorar la calidad de vida relacionada con la salud del paciente, pudiendo ser integrado en la dirección de los planes de los supervivientes de cáncer que han terminado el tratamiento. Algunos ejercicios recomendados son caminar, montar en bici, yoga, Tai Chi o alguna combinación de

varios. La duración va desde los 20 a los 90 minutos, siendo lo normal 30 minutos, pudiendo ser realizado el ejercicio en grupo o en solitario.

En los estudios realizados a pacientes que realizan deporte de forma continuada se ha observado un efecto emocional positivo como también de la ansiedad, bienestar, fatiga y función social <sup>(18)</sup>, lo que disminuye los estados de depresión nombrados anteriormente y por lo tanto mejora la calidad de vida del paciente, por lo que la inclusión de ejercicio físico en personas que han sobrevivido a un cáncer está recomendado como tratamiento complementario.

Un tipo de ejercicio que está ganando seguidores por sus múltiples beneficios es el Yoga, ya que no tiene ningún efecto adverso y los beneficios son muchos. Una información preliminar sugiere que el yoga es una de las terapias alternativas más populares por mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Un estudio dirigido por *Chandwani et al.*, estudió los efectos del yoga en la calidad de vida en un grupo de mujeres que comenzaban el tratamiento radioterápico tras el diagnóstico de cáncer de mama, en comparación con un grupo similar que se encontraba en lista de espera. Los resultados demostraron que en las mujeres que recibían las clases de yoga había una mejora en la funcionalidad física y la percepción de la salud al quedar una semana para el fin del tratamiento. Tres meses después de la finalización del tratamiento dichas pacientes que practicaron yoga sentían un mayor beneficio.

*Chandwani et al.*, establecieron entonces una relación entre estos dos descubrimientos, que sugería que mayores apariciones de dichos pensamientos positivos suponen una adaptación al proceso de asimilación del sufrimiento <sup>(19)</sup>.

En otro caso se analizaron 6 estudios que incluía a 382 pacientes se demostró que la realización de yoga puede mejorar la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama, aunque los resultados obtenidos en la mejora de funciones psicológicas como ansiedad, depresión o estrés no tuvieron un resultado positivo significativo ( $p < 0,05$ ).

Aunque es conocido el beneficio de practicar dicho deporte, el tamaño de la población estudiada no fue demasiado grande por lo que los resultados no se pueden considerar significativos. <sup>(20)</sup>

En cuanto al yoga se concluye que los beneficios derivados de su práctica, la ausencia de efectos adversos, y el potencial coste-beneficio terapéutico, lo definen como una alternativa aconsejable para pacientes con cáncer. Aunque los estudios no sean concluyentes, los comentarios positivos de las participantes durante dichos estudios y su sensación de

bienestar sugieren una mayor investigación sobre los efectos reales para comprender el mecanismo de dichos efectos. <sup>(19)</sup>

### **4.3 Importancia Real del cáncer en la población.**

De acuerdo a los datos obtenidos, un 40% de mujeres y 45% de hombres canadienses tendrán cáncer en algún momento de su vida. Además del daño físico que implica la enfermedad, también causa un sufrimiento continuo durante la evolución y el tratamiento <sup>(19)</sup>.

Los datos descubiertos revelan que más de una tercera parte de los pacientes diagnosticados de cáncer sufren desordenes psiquiátricos como cambios de humor, alteraciones psiquiátricas o ansiedad. Notablemente la incidencia de trastornos depresivos mayores es de dos a tres veces mayor en estos pacientes que en la población general. Aproximadamente el 16% de los pacientes con un estado temprano o avanzado de la enfermedad desarrollan un trastorno depresivo mayor durante los siguientes 5 años del diagnóstico de la enfermedad, sin tener una importancia aparente la edad, sexo o tratamiento del paciente <sup>(2)</sup>.

En general, el tratamiento de los pacientes de forma personal, con un trato cercano tanto del servicio de enfermería como de los médicos y facultativos por los que son atendidos, sus familiares y entorno, producen pequeñas mejorías que sumado al tratamiento farmacológico tienen un efecto significativo en su calidad de vida <sup>(16)</sup>.



## 5. CONCLUSIONES:

Sabiendo cómo evoluciona el cáncer, el componente celular que conlleva y su relación con el componente celular de los trastornos depresivos, se puede decir que ambas enfermedades están íntimamente relacionadas, suponiendo su tratamiento conjunto un beneficio para el paciente que lo recibe.

De acuerdo con los estudios realizados se ha demostrado que las intervenciones psicosociales y tratamientos farmacológicos han reducido la sintomatología del cáncer al enseñar a los pacientes a sobrellevar el estrés asociado a la enfermedad, por lo tanto uno de los pilares importantes en el cuidado de pacientes de cáncer es la reducción del estrés que conlleva una reducción a su vez de síntomas depresivos <sup>(3)</sup>.

Es importante la colaboración de oncólogos o ciencias de la salud, con ciencias del comportamiento como pueden ser la psicología o la ciencia cognitiva de acuerdo a aumentar las posibilidades de mejoría del paciente al abordar un tratamiento completo y no únicamente farmacológico <sup>(3)</sup>.

Por lo tanto, aunque actualmente numerosos estudios no sean significativos por el bajo número de participantes en ellos, se ha observado que la posibilidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes, además del propio tratamiento antitumoral, reside en tratamientos complementarios que disminuyen el pesimismo o la falta de ganas de luchar que pacientes con enfermedades crónicas, como es el cáncer, donde deben estar hospitalizados durante largos periodos de tiempo, donde las relaciones humanas disminuyen por las características especiales de los tratamientos y el apoyo del entorno del paciente decrece con el tiempo. De este modo, se anima a tener constancia del comportamiento del paciente, ayudando en todo momento a un estado de ánimo positivo, bien con fármacos, charlas o terapias alternativas en los casos menos graves de depresión, para que de este modo, la evolución de la enfermedad sea favorable e incluso el paciente pueda llegar a la curación, en lugar de empeorar los síntomas por el componente inflamatorio ligado a los síntomas depresivos.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. Novena edición. Barcelona, España. Editorial Elsevier. 2015
2. M. Beatriz Currier, Charles B. Nemeroff. Depression as a Risk Factor for cancer: From Pathophysiological Advances to Treatment implications. Nu Rev Med. 2014; 65:203-21  
DOI: 10.1146/annurev-med-061212-171507
3. Švec J, Švec P, Bencová V, Krčméry V. Anxio-depressive Syndrome. Biopsychosocial Model of Supportive Care. Klin Onkol. 2015;28(3):177-82.  
PMID: 26062619
4. Meijer A, Roseman M, Milette K, Coyne JC, Stefanek ME, Ziegelstein RC, et al. Depression Screening and Patient Outcomes in Cancer: A Systematic Review. 2011  
DOI:10.1371/journal.pone.0027181
5. Imboden C, Hatzinger M. Suicidality at the general hospital – perspective of consultation and liaison psychiatry. Ther Umsch. 2015 Oct;72(10):637-42.  
DOI: 10.1024/0040-5930/a000730.
6. Michel G1, Vetsch J. Screening for psychological late effects in childhood, adolescent and young adult cancer survivors: a systematic review. Curr Opin Oncol. 2015 Jul;27(4): 297-305.  
DOI: 10.1097/CCO.0000000000000196.
7. Arash Naeim, Matti Apro, Rashmi Subbarao, Lodovico Balducci. Supportive Care Considerations for Older Adults With Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2014 Aug;32(24): 2627-2634.  
DOI: 10.1200/JCO.2014.55.3065
8. Michael R. Irwin, M.D. Depression and Insomnia in Cancer: Prevalence, Risk Factors, and Effects on Cancer Outcomes. Curr Psychiatry Rep. 2013 Nov; 15(11): 10.1007/s11920-013-0404-1.  
DOI: 10.1007/s11920-013-0404-1
9. Madeline Li, Peter Fitzgerald, Gary Rodin. Evidence-Based Treatment of Depression in Patients With Cancer. Journal of Clinical Oncology. 2012 Apr;30(11) 1187-1196.  
DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7372

10. Andersen RL, Johnson DJ, Patel JN. Personalizing supportive care in oncology patients using pharmacogenetic-driven treatment pathways. *Pharmacogenomics*. 2016 Mar; 17(4):417-34.  
DOI: 10.2217/pgs.15.178.
11. Ostuzzi G, Benda L, Costa E, Barbui C. Efficacy and acceptability of antidepressants on the continuum of depressive experiences in patients with cancer: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2015 Sep;41(8):714-24.  
DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.06.003.
12. Ngô TL. Review of the effects of mindfulness meditation on mental and physical health and its mechanisms of action. *Sante Ment Que*. 2013 Autumn;38(2):19-34. Review. French.  
PMID: 24719001
13. Mitchell AJ, Ferguson DW, Gill J, Paul J, Symonds P. Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013 Jul;14(8):721-32.  
DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70244-4..
14. Zainal, N. Z., Booth, S. and Huppert, F. A. The efficacy of mindfulness-based stress reduction on mental health of breast cancer patients: a meta-analysis. *Psycho-Oncology*. 2013; 22: 1457–1465.  
DOI:10.1002/pon.3171
15. Caruso, R., Grassi, L., Nanni, M.G. et al. *Curr Psychiatry Rep*. 2013; 15: 393.  
DOI:10.1007/s11920-013-0393-0
16. Galway K, Black A, Cantwell M, Cardwell CR, Mills M, Donnelly M. Psychosocial interventions to improve quality of life and emotional wellbeing for recently diagnosed cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Issue 11.  
DOI: 10.1002/14651858.CD007064.pub2.
17. Bradt J, Dileo C, Magill L, Teague A. Music interventions for improving psychological and physical outcomes in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 8. Art. No.: CD006911.  
DOI: 10.1002/14651858.CD006911.pub3.
18. Shiraz I. Mishra, MBBS, PhD, Roberta W. Scherer, PhD, Claire Snyder, et al. Are Exercise Programs Effective for Improving Health-Related Quality of Life Among Cancer Survivors? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncol Nurs Forum*. 2014 Nov 1; 41(6): E326–E342.  
DOI: 10.1188/14.ONF.E326-E342

19. Andréanne Côté, MD. Effect of yoga on patients with cancer. *Can Fam Physician*. 2012 Sep; 58(9): e475–e479.  
PMCID: PMC3440287

20. Jun Zhang, Ke-hu Yang, Jin-hui Tian, and Chun-mei Wang. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. November 2012, 18(11): 994-1002.  
DOI:10.1089/acm.2011.0514.

21. Página Web de la asociación española contra el cáncer.

22. Crespo, 2004; Flavell, 1979; y Garner, 1992.

23. Andrew Schrepf,<sup>1</sup> Susan K. Lutgendorf,<sup>1,2</sup> and Leah M. Pyter<sup>3</sup>. Pre-Treatment effects of peripheral tumors on brain and behavior: Neuroinflammatory mechanisms in humans and rodents. *Brain Behav Immun*. 2015 Oct; 49: 1–17.  
Published online 2015 May 6.  
DOI: 10.1016/j.bbi.2015.04.010

24. Kristen Tobias, M.A., Barry Rosenfeld, Ph.D., Hayley Pessin, Ph.D., and William Breitbart, M.D. Measuring sickness behavior in the context of pancreatic cancer. *Med Hypotheses*. 2015 Mar; 84(3): 231–237.  
Published online 2015 Jan 14.  
DOI: 10.1016/j.mehy.2015.01.002

25. MedLine. U.S. National Library of Medicine [sede web]. Bethesda, USA:U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health; [31 marzo 2016; 5 noviembre 2016]. disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/depression.html>

26. Mental health america (MHA) [sitio web]. Alexandria, VA. [Octubre 2016]. Disponible en: <http://www.mentalhealthamerica.net/conditions/lista-de-verificación-de-los-señales-de-la-depresión>

27. National Institute of Health (NIH). US National Library of Medicine [sede Web]. Bethesda, USA: NIH; [noviembre 2016]. Disponible en:<https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/depression-y-el-cancer/index.shtml>

28. National Institute of Health (NIH). US National Library of Medicine [sede Web]. Bethesda, USA: NIH; [enero 2009; noviembre 2016]. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/depression/index.shtml>

Lectura y comprensión [sede web]. Chile; [junio 2011; octubre 2016]. disponible en: <https://lecturaycomprension.wordpress.com/tag/conciencia-metacognitiva/>

Búsqueda en PubMed para depresión-cáncer:

- (cancer[Title/Abstract] AND depression[Title/Abstract]) AND improvement[All Fields] AND (Review[ptyp] AND "2011/11/01"[PDat] : "2016/10/29"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])
- ((cancer[Title/Abstract]) AND depression[Title/Abstract]) AND improvement
- ((cancer[Title/Abstract]) AND Cytokines[Title/Abstract]) AND depression[Title/Abstract]

