

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEPRESIÓN EN CÁNCER

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF DEPRESSION IN PATIENTS WITH CANCER

Patricia Bernal García¹ y María José Muñoz Algar²

¹ Hospital Dr. Rodríguez Lafora. Carretera de Colmenar, Km 13,800. Madrid, España.

² Instituto Psiquiátrico Montreal. El Plantío, Majadahonda. Madrid, España.

Resumen

Objetivo: La depresión mayor es uno de los trastornos psiquiátricos más ampliamente reconocidos en los enfermos de cáncer. En España alrededor de un 16,49% de los pacientes oncológicos desarrollan un Trastorno Depresivo Mayor. Cuando la sintomatología depresiva interfiere en el adecuado funcionamiento del paciente oncológico, los antidepresivos son el tratamiento de primera línea. El objetivo de este estudio es analizar la eficacia de las distintas opciones farmacológicas utilizadas para la depresión en pacientes oncológicos.

Método: Se realiza una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed mediante los términos: <cancer AND depression treatment AND antidepressant>. Se analizaron un total de 36 artículos con un diseño tipo ensayo clínico.

Resultados: Se ha encontrado que los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) son eficaces para el tratamiento de la depresión en pacientes con cáncer. La paroxetina es una de las más eficaces. Los antidepresivos de perfil dual también han demostrado eficacia por su rapidez de acción y su utilidad en síntomas colaterales como los síntomas vasomotores y los dolores. La mirtazapina es de gran utilidad en síntomas como el dolor, náuseas, insomnio y ansiedad.

Conclusiones: La elección de la medicación debe estar basada en el perfil de síntomas del paciente, el potencial beneficio, la tolerabili-

Abstract

Objective: Major depression is one of the most prevalent diagnosis in oncological patients. In Spain, about 16-49% of patients develop a major depressive disorder. When the depressive symptoms interfere with the oncological patient's functionality, the antidepressants are the first line treatment. The objective of the present study is to analyze the effectiveness of different pharmacological options used for depression in oncological patients.

Method: We performed a bibliographic review in pubmed database with the terms: <cancer AND depression treatment AND antidepressant>. We analyzed 36 scientific articles with a clinical trial design.

Results: We have found the inhibitors selective serotonin reuptakes (ISSR) are effective in treating depression in cancer patient. paroxetine is one of the most effective. The dual antidepressants also have shown efficacy for its speed of action and their utility in side symptoms like vasomotor symptoms and pain. Mirtazapine is useful to treat pain, sickness, insomnia and anxiety.

Conclusion: the election of medication must be based on the symptoms profile of patient, the potential benefit, tolerability and risk/benefits with the purpose of design a strategy for each patient. The drugs most effective and tolerable in our study have

Correspondencia:

Patricia Bernal García
Hospital Dr. Rodríguez Lafora. Carretera de Colmenar, Km 13,800.
Madrid 28049. España
E-mail: patriciabernal@hotmail.es

dad y el riesgo/beneficio con el propósito de diseñar una estrategia para cada paciente. Los fármacos que han demostrado mayor eficacia y tolerabilidad en nuestro estudio han sido los ISRS, la mirtazapina y los antidepresivos de acción dual.

Palabras clave: Depresión, tratamiento, cáncer, antidepresivos, serotonina.

been the ISSR, the mirtazapine and the dual action antidepressants.

Keywords: Depression, treatment, cancer, antidepressant, serotonin.

INTRODUCCIÓN

El trastorno psiquiátrico que se asocia con más frecuencia al cáncer es la depresión⁽¹⁾. No solo produce sufrimiento, sino también una peor calidad de vida. Se ha visto que reduce el cumplimiento del tratamiento anticancerígeno, puede llevar al suicidio, es una carga psicológica para la familia y prolonga el tiempo de hospitalización⁽²⁾. No siempre es fácil detectarla, por lo que es habitualmente infradiagnosticado⁽³⁾. La terapia óptima para la depresión en pacientes con cáncer es incierta y hay evidencia limitada que apoye el uso de farmacoterapia⁽⁴⁾.

Prevalencia

Las estimaciones sobre prevalencia de la depresión en enfermos de cáncer varían desde el 1-50%⁽⁵⁾. Esta variación es debida a la falta de estandarización en género y edad de la población evaluada, localización y etapa de la enfermedad, tamaño muestral, puntos de corte, instrumentos de evaluación, tipos de medida y criterios diagnósticos utilizados⁽⁶⁾.

El *National Cancer Institute* (NCI, 2016) estima que la depresión afecta a una proporción de entre un 15% a un 25% de los pacientes con esta enfermedad. En un alto porcentaje aparecen síntomas depresivos en las primeras semanas tras el diagnóstico inicial. Sin embargo, la mayor parte acabará desarrollando un trastorno depresivo mayor⁽⁷⁾.

En España, se ha encontrado que alrededor de un 16-49% de los pacientes oncológicos desarrollan un Trastorno Depresivo Mayor⁽⁸⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico de depresión mayor en pacientes de cáncer ha sido un desafío porque los criterios establecidos en DSM-IV incluyen un número de síntomas somáticos que han sido frecuentemente atribuidos al cáncer (pérdida de apetito, pérdida de peso, insomnio, fatiga, energía y disminución de la capacidad de concentración o razonamiento) o a los tratamientos utilizados como la quimioterapia y la radioterapia. Es por esta razón que está infradiagnosticado⁽⁹⁾.

Pero es muy importante este diagnóstico porque además del sufrimiento personal que acarrea, también afecta a la evolución de la enfermedad. El estilo de afrontamiento depresivo se relaciona con un menor tiempo de supervivencia⁽¹⁰⁾. Además alarga el tiempo de hospitalización, empeora la adherencia terapéutica y disminuye la calidad de vida⁽¹¹⁾.

La depresión puede tener comorbilidad con otros trastornos mentales (de ansiedad y de personalidad) y con patologías médicas como las oncológicas.

Algunos autores⁽¹²⁾ señalan una serie de síntomas que deben estimarse para el diagnóstico diferencial del trastorno depresivo reactivo a patología médica como son: anhedonia, tristeza, pérdida de tono, enlentecimiento psicomotor, antecedentes familiares

de depresión, despertar temprano y mejoría vespertina del ánimo, mejoría con el ejercicio físico de síntomas depresivos, fatiga, anorexia, pérdida de peso y dolor. Aunque los criterios originales del DSM-IV (Manual Estadístico y Diagnóstico de la Asociación Americana de Psicología) excluyen síntomas que claramente son atribuidos a la condición médica, el diagnóstico diferencial es a menudo difícil o prácticamente imposible⁽²⁾.

Sería aconsejable realizar una entrevista en el ámbito de la atención primaria para detectar signos/síntomas que nos ayuden a realizar un diagnóstico diferencial. Se podría recabar información sobre fármacos que pudieran estar causando esta sintomatología, determinar otros trastornos psiquiátricos y descartar otras causas, así como una valoración del estado médico para detectar patologías asociadas o causantes de la depresión. Pero en este nivel de atención sanitaria hay dificultades para evaluar en todos los posibles pacientes este riesgo de patología afectiva.

Por otro lado, se podrían realizar otros procedimientos de cribaje para ahorrar el tiempo y los costes que derivarían de realizar de forma universal entrevistas diagnósticas. Con esto se conseguiría una detección temprana de personas en riesgo susceptibles de recibir una intervención psicológica de forma preferente⁽¹³⁾.

A pesar de esta dificultad existente en el diagnóstico se cuenta con diversos instrumentos para la evaluación psicológica:

- Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS). Está validada en todos los idiomas y tipos de enfermedades.
- Cuestionario de Salud General de Goldberg (GHQ-28). Detecta con alta especificidad y sensibilidad pacientes oncológicos que presentan síntomas psiquiátricos.
- Screening psicosocial para el Cáncer (PPSCAN). Se evalúan 6 dimen-

siones relevantes en la depresión, mediante 21 ítems. Estas son: salud en relación a calidad de vida, ansiedad, ánimo deprimido, apoyo social deseado y el percibido⁽¹⁴⁾.

Cuando a un paciente se le identifica con riesgo para el trastorno depresivo se debe realizar una entrevista clínica, considerando los criterios diagnósticos. Los más frecuentemente utilizados en enfermos con cáncer son: RCD (Criterios Diagnósticos de Investigación), El criterio Endicott y el DSM-IV⁽⁷⁾.

Tratamiento de la depresión

Los tratamientos de la depresión en pacientes oncológicos pueden dividirse en dos tipos:

- Biológicos
 - a) *Psicofarmacológico*.
 - b) *Terapia electroconvulsiva*. Se considera como último recurso en pacientes que precisan de hospitalización por ser resistentes al tratamiento antidepressivo o por la severidad del síndrome depresivo. Se induce un ataque de gran mal que libera noradrenalina y dopamina y esto mejora notablemente el funcionamiento del sistema de aminas. Es un tratamiento de primera línea cuando el riesgo de la medicación antidepressiva es superior al de la terapia electroconvulsiva, cuando se precisa de una respuesta rápida al tratamiento, cuando hay historia previa de respuesta positiva a este tratamiento o historia previa de mala respuesta a los antidepressivos. Si la depresión se acompaña de síntomas psicóticos o de estupor o marcado retardo psicomotor es especialmente efectiva⁽¹⁵⁾.

- Psicológicos
 - a) Psicoterapia individual
 - b) Psicoterapia de grupo
 - c) Grupos de autoayuda

El objetivo de las intervenciones psicoterapéuticas durante el tratamiento de pacientes oncológicos es reducir dificultades y conseguir la estabilidad psíquica. Un reciente meta-análisis sobre la eficacia del tratamiento psicológico y farmacológico en pacientes con cáncer y marcados síntomas depresivos, ha demostrado que los dos abordajes son efectivos y que el tratamiento integrado podría obtener aún mejores resultados⁽¹⁶⁾.

La ausencia de tratamiento o el infratratamiento de la depresión en los enfermos oncológicos está relacionada con una mayor discapacidad, una peor calidad de vida y una adherencia baja al tratamiento oncológico⁽¹⁷⁾. Los pacientes con cáncer avanzado tienen un riesgo aumentado de desarrollar síntomas depresivos. Para aquellos pacientes que desarrollen síntomas importantes de depresión están disponibles varias intervenciones eficaces. Si la depresión es muy severa o el paciente verbaliza ideación suicida debe ser remitido al psiquiatra para una evaluación más profunda, ya que la depresión es tratable incluso en el final de la vida⁽¹⁸⁾.

Casi todos los antidepresivos tienen la capacidad de mejorar al paciente. Pero para lograr esto, el paciente debe tomar la medicación y muchos de ellos no la toman si los efectos secundarios son mal tolerados. Estos autores proponen una estrategia en la farmacoterapia antidepresiva para intentar conseguir mayor éxito terapéutico:

- Primero debe elegirse según el perfil de efectos adversos, teniendo en cuenta los síntomas del paciente, de forma que se consiga el mayor beneficio posible. Por ejemplo la sedación o el estreñimiento que son efectos secundarios pueden ser útiles en un paciente con insomnio y diarrea.

- El segundo escalón es la evaluación del paciente cuando lleva un tiempo con la medicación. Si hay eficacia total y los efectos adversos no existen o son bien tolerados se mantiene el tratamiento.
- Si hay beneficio total pero no se toleran los efectos secundarios hay que tratar de aliviar éstos. Por ejemplo se intenta aliviar el estreñimiento con aporte de fibra.
- Si la mejoría es parcial y los efectos adversos son tolerables o no hay se mantendrá el tratamiento y se intentarán estrategias de potenciación. Por ejemplo añadiendo litio.
- Si la mejoría es parcial y los efectos adversos intolerables se cambiará de antidepresivo.

Recomendaciones prácticas para el uso de antidepresivos en el paciente oncológico⁽¹⁹⁾

Cuando la sintomatología depresiva está interfiriendo en el adecuado funcionamiento del paciente oncológico los antidepresivos son el tratamiento de primera línea, debiendo evitar el uso de benzodiazepinas como única estrategia farmacológica.

En este tipo de paciente el mayor riesgo de no adherencia terapéutica es en la 1ª semana de tratamiento, cuando los efectos adversos son superiores a la respuesta terapéutica. En este periodo es esencial dar adecuada información, aporte psicosocial y cuando sea necesario manejo farmacológico de estos efectos secundarios⁽²⁰⁾.

El riesgo suicida existe en todos los pacientes con depresión severa. El riesgo está aumentado en aquellos con dolor crónico no controlado y depresión⁽²¹⁾.

Elección del antidepresivo

Esta debe basarse en la tolerancia y la dosis adecuada. En la elección de an-

tidepresivo ha de considerarse: si ha habido respuesta previa a un antidepresivo, el conocimiento del medicamento por el médico, la preferencia del paciente y el coste.

La elección del antidepresivo en un paciente oncológico con depresión debe hacerse con cuidado debido a diversos

factores. Uno de ellos son los efectos indeseables de los antidepresivos y otro la posible interacción de otros fármacos que toma el paciente con los antidepresivos⁽¹⁸⁾.

En la tabla 1 presentamos un resumen de los distintos antidepresivos y su indicación en pacientes con cáncer (Fuente: Modificada y adaptada de Grassi et al.⁽²²⁾.

Tabla 1. Resumen de los antidepresivos usados en pacientes con cáncer y sus características.

CLASE	ACCION	EFFECTOS SECUNDARIOS POSIBLES DESVENTAJAS	EFFECTOS SECUNDARIOS POSIBLES VENTAJAS	USO EN PACIENTES CON CANCER
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS Amitriptilina Clorimipramina Imipramina.	Inhibidor de serotonina (5-HT) y recaptación de noradrenalina (NA) Anti alfa 1 Antihistamínico Antimuscarínico	Estreñimiento, boca seca, retención urinaria, alteración de la memoria. Mareo, hipotensión ortostática, somnolencia, taquicardia refleja, hipotensión	Acción sobre el sueño Acción sobre el dolor	Generalmente no es utilizado por el riesgo de efectos colaterales antimuscarínicos. Si es necesario el uso, con precaución.
INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS) Fluoxetina Fluvoxamina Escitalopram Citalopram Sertralina Paroxetina	Inhibe la recaptación de 5-HT	Disfunción sexual (5-HT2A). Efectos gastrointestinales (nausea, vomito, diarrea) (5HT3)	Algunos más sedativos que otros (ej.- Citalopram)	Uso regular con la excepción de Fluvoxamina (alta interacción CYP). Paroxetina interfiere con tamoxifeno.
INHIBIDORES DE LA RECAPTACION DE NORADRENALINA (IRN) Reboxetina	Inhibe la recaptación de NA Leve efecto antimuscarínico	Disminuye la tensión arterial, mareo. Posible sequedad de boca, retención urinaria	Mejora funciones motoras y cognitivas	No se usa de forma rutinaria
INHIBIDORES DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN) Venlafaxina Desvenlafaxina Duloxetina	Inhibe la recaptación de 5-HT y la de NA	Posible riesgo de hipertensión	Acción sobre el dolor	Más frecuentemente usados
INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE DOPAMINA Y NOREPINEFRINA (IRDN) Bupropion	Inhibe la recaptación de dopamina (DA) y NA	Ansiedad Activación psicomotora	Aumenta la concentración y la atención Disminuye la fatiga	Algunos datos en pacientes con fatiga o en fases avanzadas. Control riesgo de convulsiones
AGENTE ESPECIFICO SEROTONINÉRGICO Y ADRENÉRGICO Mirtazapina	Incrementa la actividad de 5-HT y NA	Somnolencia	Aumenta apetito y ganancia ponderal. Somnolencia (útil en insomnio)	Más frecuentemente usado. Control posible(rara) neutropenia
INHIBIDOR DE LA RECAPTACION/ ANTAGONISTA 2 DE LA SEROTONINA Trazodona, Nefadozona	Incrementa actividad de 5-HT		Acción sobre el sueño Efectos reportados en dolor	Usados en el pasado. Nefadozona puede causar problemas hepáticos
PSICOESTIMULANTES DAnfetamina Metilfenidato Modafinilo	Incrementa actividad de DA	Inquietud, agitación, insomnio, pesadillas, psicosis, anorexia, arritmia, taquicardia, hipertensión, tolerancia, dependencia, convulsiones	Efecto rápido Acción sobre el dolor	Usado especialmente en pacientes terminales

Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacológicas entre antidepresivos (AD) y antineoplásicos (AN) pueden comprometer la efectividad de los antineoplásicos e incrementar su toxicidad con las obvias implicaciones en el pronóstico. La información disponible sobre la metabolización de AD y AN, con énfasis en el sistema del citocromo CYP 450, facilita la predicción en la interacción farmacológica, que podría ser evitada si esta fuera indeseable⁽²³⁾. Las interacciones farmacocinéticas de los AD son poco probables con busulfan, clorambucil, melfalán, tioguanina, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mercaptopurina, 5-fluorouracilo, estramustina, daunorubicin, temozolomida, mecloretamina, doxorubicina, epirubicina, vorinostat.

La mayoría de los antineoplásicos sujetos a metabolización por el citocromo CYP 450 3A4 deberían ser utilizados con precaución en el uso concomitante con inhibidores de esta isoenzima como son la Fluoxetina, Sertralina y Paroxetina. Fluvoxamina, Escitalopram, Citalopram, Venlafaxina, Mirtazapina son más seguros en estos pacientes ya que el potencial inhibidor del CYP 450 es mínimo⁽²³⁾.

Hay que extremar la precaución en el uso simultáneo de antidepresivos de acción dual (en particular Venlafaxina) y Tramadol por la posibilidad de producir un síndrome serotoninérgico⁽²⁴⁾.

La elevada complejidad que presentan los pacientes oncológicos en su tratamiento, por un lado el que implica a su trastorno de base unido al tratamiento de los efectos colaterales (efectos secundarios de la quimioterapia y/o radioterapia) y no por ello menos importante, genera en los pacientes dificultades para comprender y aceptar una situación que amenaza su supervivencia. En la actualidad, se están realizando múltiples investigaciones para tratar de mejorar la calidad de vida de di-

chos pacientes. Por ello, el interés de este estudio es analizar y comparar los resultados de las publicaciones realizadas en los últimos 15 años sobre la eficacia de diferentes fármacos antidepresivos en pacientes con comorbilidad de depresión y cáncer.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed mediante los términos: <cancer AND depression treatment AND antidepressant>. De los 795 artículos encontrados inicialmente se excluyeron aquellos artículos publicados en lenguas distintas al inglés y castellano.

El período analizado comprende desde el enero de 1998 hasta enero de 2016. Los criterios de inclusión son: estudios realizados en humanos, estudios tipo ensayo clínico y que aparecieran a texto completo. De un total de 99 artículos restantes, se fueron seleccionando aquellos que estudiaban la efectividad de diferentes terapias farmacológicas usadas en pacientes con cáncer y depresión (se excluyeron las terapias no farmacológicas) y aquellas que no analizaban población oncológica con síntomas depresivos.

RESULTADOS

Analizamos los resultados encontrados a lo largo de 36 artículos que analizan los resultados de una intervención farmacológica mediante diseños de ensayo clínico (uso de un antidepresivo respecto a un placebo o bien la comparación de un antidepresivo respecto a otro) en población oncológica con diferentes grados de sintomatología depresiva (ver la tabla 2). En 23 de ellos la muestra fue aleatorizada para permitir la reducción de los sesgos de selección. En 24 de los estudios la muestra está compuesta exclusivamente por mujeres, sin embargo el resto de

Tabla 2. Análisis de los resultados

Artículo	Tipo de estudio	Duración	Tamaño de la muestra	Rango de edad	Tipo de cáncer	Grado de depresión	Fármaco	Efectos en depresión
Holland et al. ¹⁹⁹⁸ (35)	Ensayo clínico prospectivo doble ciego, controlado con placebo.	6 semanas	40 pacientes	Mujer mayor de 18 años.	Cáncer de mama avanzado	No específica	Fluoxetina 20mg/día vs Desipramina 100mg/día.	Fluoxetina y Desipramina han demostrado ser eficaces para reducir los síntomas depresivos y de ansiedad. La fluoxetina ha demostrado mayores beneficios en la calidad de vida, ya que es mejor tolerada.
Pezzella, et al. 2002 ⁽⁴⁶⁾	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego paralelo (sin placebo).	8 semanas	179 pacientes	Mujer 18-65 años.	Cáncer de mama sin metástasis cerebrales.	Depresión mayor en grado leve, moderado y severo.	20-40mg/día paroxetina vs. 75-150mg/día amitriptilina.	Hubo una mejoría de síntomas depresivos similar en ambos grupos, sin embargo, la amitriptilina produjo efectos secundarios anticolinérgicos con doble frecuencia. Por lo tanto, la paroxetina es una alternativa aceptable a la amitriptilina para el tratamiento de la depresión en mujeres con cáncer de mama.
Capuron et al. 2002 ⁽⁴⁶⁾	Ensayo clínico aleatorizado de doble ciego controlado con placebo.	12 semanas	40 pacientes	Mujer y hombre 25-74 años.	Melanoma maligno.	No específica grado de depresión.	10-40mg/día de paroxetina.	La paroxetina previene no solo el desarrollo de síntomas depresivos durante la administración de IFN-alfa, también la aparición de disfunción cognitiva. Por el contrario, tiene menos efecto en el desarrollo de síntomas neurovegetativos, anorexia y fatiga. Los síntomas somáticos (dolor, molestias gastrointestinales) no respondieron a paroxetina en la etapa temprana de terapia con IFN pero sí al final del estudio.
Weitzner et al. 2002 ⁽³⁰⁾	Estudio piloto.	5 semanas	13 pacientes	Mujer 43-60 años.	Cáncer de mama.	75% pacientes presentan clínica depresiva, de las cuales el 39% cumplían criterios de depresión mayor.	20mg/día de paroxetina.	La incidencia de depresión disminuyó del 39% inicial al 8% al final del estudio. Los datos sugieren que la paroxetina puede ser útil en el tratamiento de los sofocos asociados a la fatiga, trastornos del sueño y depresión en mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia.

Artículo	Tipo de estudio	Duración	Tamaño de la muestra	Rango de edad	Tipo de cáncer	Grado de depresión	Fármaco	Efectos en depresión
Theobald et al. 2002 ⁽⁴¹⁾	Estudio clínico piloto abierto.	7 semanas	20 pacientes	Mujer y hombre con una edad media de 60,2 años.	No se especifica el tipo pero todos presentan los siguientes síntomas: dolores viscerales, somático y neuropático a causa de sus medicaciones.	Depresión mayor.	15-30 mg/día de mirtazapina.	Se obtuvo mejora, aunque no estadísticamente significativa. En los múltiples síntomas al cabo de seis semanas de la terapia de mirtazapina. Estos síntomas incluyen dolor, náuseas, apetito, insomnio y ansiedad, por lo que optimizó la calidad de vida de los pacientes aunque en escasa medida.
Fisch et al, 2003 ⁽⁴⁴⁾	Estudio piloto aleatorizado de doble ciego controlado con placebo.	12 semanas con opción de ampliar a 9 semanas más para aquellas personas que quisiesen	163 pacientes	Mujer y hombre con una edad media de 61 años.	No se especifica (torácico, de mama, gastrointestinal, otros). Estado: avanzado.	50%-60% de la muestra presenta depresión mayor.	20 mg/día de fluoxetina.	Este estudio demostró que dos simples preguntas en la detección de síntomas depresivos seguido de un tratamiento con una dosis diaria de fluoxetina muestra eficacia en la identificación y tratamiento síntomas depresivos y, por tanto, en la mejora de la calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado.
Morrow et al. 2003 ⁽⁴⁷⁾	Ensayo clínico aleatorizado de doble ciego controlado con placebo.	8 semanas	540 pacientes	Mujer y hombre con una edad media de 56,5 años.	No especifica. Pacientes con cáncer que acuden a quimioterapia.	No se especifica.	20 mg/día de paroxetina.	La paroxetina no tuvo influencia sobre la fatiga en los pacientes que reciben quimioterapia. Sin embargo, sí se halló un mejor estado de ánimo en el grupo al que se le administró paroxetina; esta medida puede indicar que el estado de ánimo es independiente a la fatiga.
Barton et al. 2003 ⁽⁴⁸⁾	Estudio piloto de doble ciego controlado con placebo.	5 semanas	26 pacientes	No se especifica.	Cáncer de mama y menopausia prematura.	No se especifica.	10- 20 mg/día de citalopram.	Este estudio apoya la hipótesis de que el citalopram puede ser una alternativa no hormonal eficaz para la gestión de los sofocos en algunos pacientes. Se observaron reducciones de la frecuencia y la gravedad en los pacientes que completaron este estudio. La mayoría de ellos tuvieron mejoras en estado de ánimo y depresión y consiguieron reducir la angustia de los sofocos.

Artículo	Tipo de estudio	Duración	Tamaño de la muestra	Rango de edad	Tipo de cáncer	Grado de depresión	Fármaco	Efectos en depresión
Theobald et al. 2003 ⁽⁴⁹⁾	Estudio piloto abierto.	2 meses	21 pacientes	Mujeres y hombres con rango de edad de 57, 32 años.	Cáncer sólido (colon y pulmón los más frecuentes) o hematológico.	Depresión mayor moderada o severa.	40mg/día citalopram.	Los síntomas depresivos mejoraron rápidamente en la 2ª semana, con mejoría en la sensación de aburrimiento en la 6ª semana.
Grassi et al. 2004 ⁽⁵⁰⁾	Ensayo clínico abierto.	8 semanas	20 pacientes	Mujeres entre 18-70 años.	Cáncer de mama.	Depresión mayor, trastorno depresivo y distimia.	2-10 mg/día de reboxetina.	La reboxetina fue bien tolerada por los pacientes y redujo los síntomas depresivos, los mal ajustados estilos de afrontamiento y mejoró los parámetros que medían la calidad de vida.
Pae et al., 2004 ⁽⁵¹⁾	Estudio clínico abierto.	8 semanas	76 pacientes	No se especifica.	Cáncer con malignidad hematológica.	Trastorno depresivo y problemas del sueño.	Dosis diaria de 10-40 mg paroxetina.	La administración de paroxetina fue eficaz y tolerablemente moderada. La duración del estudio fue corto así que no hay datos sobre el mantenimiento o efectos a largo plazo del tratamiento con paroxetina en estos pacientes.
Roscoe et al., 2005 ⁽³¹⁾	Estudio clínico de doble ciego controlado con placebo.	No se especifica.	94 pacientes	Mujeres con media de edad de 52, 2 años.	Cáncer de mama (en pacientes que están recibiendo quimioterapia).	Síntomas de fatiga y depresión (algunas de ellas con manifiesto recibiendo su medicación).	20 mg/día de paroxetina.	La hipótesis de que la paroxetina en una dosis de 20 mg una vez al día tendría un efecto beneficioso. La CRF no fue apoyada por los hallazgos de este estudio.
Ladd et al. 2005 ⁽³⁸⁾	Ensayo clínico abierto.	8 semanas	16 pacientes	Mujeres con una edad media de 45,9 años.	Cáncer de mama.	Síntomas depresivos y síntomas vasomotores con depresión perimenopáusicas.	75-225 mg/día de venlafaxina.	Los datos sugieren que el tratamiento con venlafaxina mejora el bienestar general, reduce los síntomas depresivos, y puede disminuir los síntomas vasomotores en la línea de base mujeres perimenopáusicas deprimidas.
Cothelf et al. 2005 ⁽⁵²⁾	Estudio piloto abierto.	8 semanas	15 pacientes	Niños y adolescentes de 7-20 años.	Cáncer hematológico.	Depresión mayor con o sin trastorno de ansiedad.	100mg/día fluvoxamina.	La fluvoxamina fue bien tolerada se asoció con una reducción de los síntomas depresivos y ansiosos en pacientes pediátricos con cáncer.

Artículo	Tipo de estudio	Duración	Tamaño de la muestra	Rango de edad	Tipo de cáncer	Grado de depresión	Fármaco	Efectos en depresión
Moss et al. 2006 ⁽³³⁾	Ensayo clínico prospectivo abierto.	4 semanas	21 pacientes	Mujere y hombre con una edad media de 42,5 años.	No se especifica.	Depresión moderada con fatiga.	100-300 mg/día de bupropion.	Los resultados indicaron que bupropion mejoró los síntomas de fatiga independientemente del nivel inicial de la depresión aunque la depresión residual sigue siendo un problema después de cuatro semanas de tratamiento.
Musselman et al. 2006 ⁽³³⁾	Estudio clínico de doble ciego controlado (dos grupos) con placebo.	6 semanas	45 pacientes	Mujer entre 35-81 años.	Cáncer de mama. (estadios, I, II, III y IV)	Depresión Mayor o trastorno adaptativo con depresión.	Tratamiento con paroxetina: hasta 40 mg/día. Tratamiento con desipramina: hasta 200 mg/día.	Los tratamientos con fármacos son más efectivos que el placebo. Entre ambos tratamientos no hubieron grandes diferencias significativas, no obstante, la paroxetina mostró que los pacientes optimizaban su calidad de vida y la desipramina mejoraba los síntomas depresivos y de ansiedad.
Stockler et al. 2007 ⁽⁵⁴⁾	Estudio clínico de doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	52 semanas	189 pacientes	18- >70 años	Cáncer avanzado metastásico (mama, pulmón, colorrectal, próstata y otros)	Se excluyen pacientes con depresión mayor.	sertralina 50mg/día.	La sertralina no mejoró significativamente los síntomas de depresión, ansiedad, bienestar o supervivencia en pacientes con cáncer avanzado que no tienen depresión mayor. Dicha intervención debería reservarse para aquellos con indicación probada.
Kautio et al. 2008 ⁽⁵⁵⁾	Estudio clínico de doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	8 semanas	44 pacientes	Mujeres y hombres entre 20-65 años	Cáncer con neuropatía asociada (entumecimiento, hormigueo, dolor) que están recibiendo quimioterapia	No se especifica.	Dosis máxima: 50 mg/día de amitriptilina (si es tolerado).	Los resultados demostraron que la amitriptilina no mejoró los síntomas neuropáticos sensoriales, aunque hubo una tendencia global hacia la mejora de la calidad de vida en favor del grupo de la amitriptilina.
Kim et al. 2008. ⁽⁵⁵⁾	Estudio prospectivo abierto.	4 semanas	42 pacientes	Mujeres y hombres entre 22-79 años.	No se especifica.	Depresión menor y trastorno depresivo.	Hasta 60 mg/día de mirtazapina oral en comprimidos de absorción.	En el presente estudio la mirtazapina mejora rápidamente los síntomas de las náuseas, anorexia, los trastornos del sueño, dolor y calidad de vida, así como la depresión en pacientes.

Artículo	Tipo de estudio	Duración	Tamaño de la muestra	Rango de edad	Tipo de cáncer	Grado de depresión	Fármaco	Efectos en depresión
Lydiatt et al. 2008 ⁽⁵⁶⁾	Ensayo aleatorio controlado con placebo.	12 semanas	36 pacientes	Mujer y hombre mayor de 18 años. (edad media 62,5 años).	Cánceres de cuello y de cabeza.	Depresión mayor.	20 mg/día de citalopram.	Sólo el 15 % de la los pacientes tratados con citalopram se encontraron peor en comparación con el 60 % del placebo grupo. Los medicamentos antidepresivos pueden ser especialmente ventajosos para estos pacientes, ya que requieren menos interacción y muestran una disminución de los síntomas depresivos mayor al placebo.
Torta et al. 2008 ⁽⁵⁷⁾	Estudio piloto abierto, prospectivo no comparativo.	12 semanas	35 pacientes	Mujer y hombre de 23-72 años.	Cáncer de colon, mama, pulmón y onco-hematológico.	Depresión mayor, distimia, trastornos adaptativos con ánimo depresivo y depresión subclínica.	50-100mg/día sertralina.	Los resultados apoyan la hipótesis de que la sertralina es eficaz, segura y bien tolerada en población oncológica con depresión comórbida.
Rodríguez Vega et al., 2011 ⁽⁵⁷⁾	Ensayo clínico aleatorizado y controlado.	24 semanas	1026 pacientes	Mujer entre 18-75 años.	Cáncer de mama sin metástasis, cánceres de pulmón y de colon.	Desorden depresivo (150 pacientes con depresión mayor).	10-20 mg/día de escitalopram vs 10-20mg/día de escitalopram con terapia narrativa.	Se encontró una tendencia no significativa hacia una reducción de los síntomas depresivos en el tratamiento combinado de escitalopram y terapia narrativa, en comparación con la atención habitual al grupo (solo escitalopram).
Nao et al. 2011 ⁽⁵⁸⁾	Ensayo clínico aleatorizado de doble ciego controlado con placebo	8 semanas	214 pacientes	Mujer entre 33- 66 años.	Cáncer ginecológico.	Depresión mayor.	150 mg/día de fluoxamina.	Los resultados sugieren que la fluoxamina es útil para mejorar el estrés y los trastornos psicológicos en los pacientes con cáncer ginecológico, no obstante debe ser administrada durante 1 a 2 semanas antes, ya que los efectos se observan aproximadamente al mes de aplicación.
Amodeo et al. 2011 ⁽⁵⁹⁾	Ensayo abierto aleatorio.	8 semanas	30 pacientes	18 a 75 años.	No se determina.	Trastorno depresivo mayor, distimia o trastorno adaptativo con depresión.	20 mg/día de paroxetina.	La paroxetina mejora significativamente la depresión, la ansiedad, y la calidad de vida. Los resultados de este estudio sugieren que el lento incremento de dosis de la paroxetina es mejor tolerada y más efectiva en pacientes con cáncer y depresión que el incremento de dosis utilizado en los casos normales.

Artículo	Tipo de estudio	Duración	Tamaño de la muestra	Rango de edad	Tipo de cáncer	Grado de depresión	Fármaco	Efectos en depresión
Torta et al. 2011 ⁽⁴⁰⁾	Ensayo clínico. Estudio de control de casos.	12 semanas	59 pacientes, 27 tienen cáncer y depresión, 32 con trastorno adaptativo sin cáncer.	Edad media 59,4 años.	7 con cáncer de mama, 5 con cáncer colorrectal, 4 con cáncer hematológico, 3 con cáncer gástrico, 3 con cáncer de pulmón, 2 con cáncer de ovario, 2 con cáncer de próstata y 1 con cáncer de hepatopáncreas	Depresión mayor y trastorno adaptativo.	60/120 mg diarios de duloxetine.	La duloxetine podría ser particularmente útil en pacientes con cáncer en la que el dolor se asocia frecuentemente con la depresión. Además, la presencia de cáncer no parece interferir con la eficacia de la duloxetine.
Boekhout et al. 2011. ⁽³⁹⁾	Estudio clínico de doble ciego, controlado con placebo.	12 semanas	102 pacientes	Mujer mayor de 18 años.	Cáncer de mama.	Ansiedad y depresión (no específica grado).	75 mg/día de venlafaxina, 0,1 mg/día de clonidina.	La venlafaxina y la clonidina son tratamientos efectivos en los pacientes con cáncer de mama. La venlafaxina obtuvo un inicio de respuesta más temprano respecto a la clonidina ; Sin embargo, en la semana 12 fue menor el índice de respuesta en el grupo de clonidina que en el grupo de venlafaxina
Rodríguez Vega et al. 2012 ⁽⁶⁰⁾	Estudio clínico cualitativo aleatorizado, controlado con placebo.	24 semanas	71 pacientes	Mujery hombre entre 35-71 años	Cánceres de mama, pulmón o colon.	No se especifica grado de depresión.	10-20 mg/día de escitalopram versus terapia narrativa y 10-20 mg/día escitalopram.	No hay resultados concluyentes sobre la eficacia del tratamiento con escitalopram. Los pacientes que utilizaron la terapia narrativa mostraron mayor tolerancia al fármaco.
Park et al. 2012 ⁽⁶¹⁾	Estudio clínico prospectivo aleatorizado, controlado con placebo.	12 semanas	79 pacientes	Edad media de 49,1 años	Cáncer de mama	No específica grado de depresión.	5-20 mg/día de escitalopram.	Los síntomas mejoraron rápidamente, lo que impactó en la calidad de vida de los pacientes. Nuestro estudio sugiere que escitalopram puede usarse como un tratamiento opcional para la depresión en pacientes con cáncer de mama, especial- mente aquellos que necesitan una mejoría sintomática rápida o que tienen concomitante ansiedad.

Artículo	Tipo de estudio	Duración	Tamaño de la muestra	Rango de edad	Tipo de cáncer	Grado de depresión	Fármaco	Efectos en depresión
Palesh et al. 2012 ⁽⁶¹⁾	Ensayo clínico aleatorizado de doble ciego controlado con placebo.	12 semanas	426 pacientes	23-87 años	Cáncer de mama, pulmón, hematológico, ginecológico, gastrointestinal y otros.	30% pacientes (127) cumplen criterios de depresión mayor.	20 mg/día paroxetina.	Mejoría de síntomas depresivos en 2-3 semanas que permite una mejoría en paralelo de los problemas de sueño.
Ribeiro et al. 2013 ⁽⁶²⁾	Estudio piloto fase II, aleatorizado prospectivo, aleatorizado cruzado doble ciego con placebo.	10 semanas	55 pacientes	Mujer de >18 años.	Cáncer de mama.	No especifica grado de depresión.	300mg/día bupropion.	No hubo diferencias estadísticamente significativas en cifras de depresión entre grupos o en diferentes momentos del estudio.
Musselman et al. 2013 ⁽⁶³⁾	Ensayo clínico aleatorizado de doble ciego, controlado con placebo.	14 semanas	20 pacientes	20-68 años.	Melanoma maligno estadio IV.	Síntomas depresivos moderados-graves inducidos por terapia IL-2.	10-20 mg/día escitalopram.	Las diferencias obtenidas entre grupos no fueron estadísticamente significativas. Se produce una reducción de los síntomas depresivos en el grupo con antidepresivo (máxima diferencia de 3 puntos en el HDRS) respecto al placebo. Una diferencia de rango de 2-3 puntos entre grupos se traduce en diferencias de 20-30% en términos de índices de remisión de depresión.
Lydiatt et al. 2013 ⁽⁶⁴⁾	Ensayo clínico aleatorizado de doble ciego, controlado con placebo.	16 semanas	148 pacientes	Mujer y hombre mayor de 18 años.	Cáncer de epidermis de cabeza o cuello (estadios del II a IV).	Sin depresión o con depresión en desarrollo.	10mg/día de escitalopram.	En los pacientes no deprimidos que reciben tratamiento para la cabeza y cáncer de cuello, el escitalopram reduce el riesgo de depresión en desarrollo por más de 50 %. En los pacientes no deprimidos que completaron el ensayo, la calidad de vida fue también significativamente mejor durante los 3 meses consecutivos después de la interrupción del consumo de escitalopram.

Artículo	Tipo de estudio	Duración	Tamaño de la muestra	Rango de edad	Tipo de cáncer	Grado de depresión	Fármaco	Efectos en depresión
Cuan Chong et al. 2014 ⁽⁴²⁾	Ensayo clínico aleatorizado de doble ciego, controlado con placebo.	4 semanas	88 pacientes	Mujer y hombre mayor de 18 años.	Cualquier tipo de cáncer en fase terminal.	Depresión mayor.	30 mg de mirtazapina y 10 mg de metilfenidato.	El metilfenidato añadido a la mirtazapina mejora los síntomas de depresión rápidamente por lo que es muy recomendable su uso en pacientes durante las fases terminales de cáncer.
Hansen et al, 2014 ⁽⁶⁵⁾	Ensayo clínico controlado con placebo.	13 semanas	54 pacientes	Mujer entre 30-75 años.	Cáncer de mama.	Ansiedad, depresión y trastorno del sueño. Sin signos de depresión mayor.	6 mg de melatonina oral diaria una hora antes de acostarse durante una semana antes de la cirugía y doce semanas después de la operación.	La melatonina redujo significativamente los síntomas de depresión durante el período de tres meses después de la cirugía en mujeres con cáncer de mama.
Xu-luan et al. 2014 ⁽³⁶⁾	Ensayo clínico.	12 semanas	122 pacientes	Mujer y hombre menor de 80 años.	Cáncer (en estadio III o IV).	Síntomas depresivos, ansiedad y trastorno adaptativo.	25-75 mg/día de sertralina.	El antidepressivo sertralina puede mejorar la función ejecutiva y la calidad de vida, lo que puede ser útil para la práctica clínica del tratamiento del cáncer. Sin embargo, este estudio se basó en una muestra de tamaño pequeño, por lo que todavía se necesitan más investigaciones.
Mohammadinejad et al. 2015 ⁽⁴³⁾	Ensayo clínico de doble ciego. Controlado con placebo, aleatorizado.	6 semanas	94 pacientes	Mujeres de 18-70 años.	Cáncer de mama.	Depresión moderada.	400 mg/día de celecoxib vs 100mg/día de diclofenaco.	El antidepressivo celecoxib parece poseer efectos superiores en comparación con Diclofenaco en los pacientes con cáncer de mama con depresión leve a moderada.

estudios es más heterogéneo en cuanto al sexo de la muestra pero con mayor similitud en cuanto al diagnóstico de cáncer y grados de sintomatología depresiva. La edad de los pacientes estudiados está comprendida entre los 18 y 80 años, salvo en uno de los estudios en que se estudia población infantil y adolescente con edades comprendidas entre los 7-20 años. Los antidepresivos utilizados fueron ISRS en su mayoría (casi en el 50% de los artículos). 9 estudios analizaron el efecto de la paroxetina a dosis de entre 20-40mg/día, obteniéndose resultados beneficiosos en la depresión sobre todo por su rapidez de acción. Tres estudios analizaron la eficacia de citalopram a dosis de 10-40mg/día, dos analizaron la fluoxetina a dosis de 20mg/día, otros dos escitalopram (en este caso uno de los estudios encontró datos contradictorios frente a placebo), otro sertralina a dosis de 50-75mg/día recomendable, siempre que sea a esta dosis o mayor y fluvoxamina también útil tanto en adultos como en población pediátrica. A grandes rasgos y como analizaremos en detalle gracias a la tabla de resultados, son muy bien tolerados y tienen efectividad demostrada para el tratamiento de síntomas depresivos en población oncológica.

Tres de los estudios analizan fármacos de acción dual, encontrándose beneficioso por su efecto de respuesta temprano y perfil beneficioso al actuar en síntomas vasomotores que acompañan con frecuencia a los síntomas depresivos (mayoritariamente en población femenina).

La mirtazapina es analizada en 3 artículos, siendo una opción muy interesante por su efectividad en síntomas derivados del cáncer como son el dolor, las náuseas, la falta de apetito y el insomnio entre otros.

El bupropion es un antidepresivo que se ha visto que es útil para el tratamiento de la fatiga en mujeres con depresión (aunque existe el riesgo de no mejorar sintomatología depresiva residual).

La amitriptilina, fármaco usado con más frecuencia en el pasado dada su mala tolerancia por los elevados efectos secundarios también ha sido estudiado en por Kautio et al.⁽²⁵⁾ y Pezzella et al.⁽²⁶⁾ encontrándolo beneficioso si utilizamos su perfil anticolinérgico para mejorar síntomas como habíamos mencionado que ocurría con la mirtazapina. Por último, dos estudios analizan la eficacia de dos fármacos no antidepresivos que pueden ser útiles en la depresión (melatonina a dosis de 6mg/día y Celecoxib en depresiones moderadas en mujeres con cáncer de mama). Los resultados de cada estudio se exponen en la tabla 2.

DISCUSIÓN

La depresión es un problema importante en los pacientes oncológicos, con una elevada prevalencia⁽²⁷⁾. El ánimo depresivo interfiere en la calidad de vida y en la adherencia al tratamiento oncológico, afectando al paciente globalmente (tanto a nivel físico, como psíquico y social⁽²⁸⁾). No reconocer o no tratar la depresión aumenta no solo la morbilidad sino también la mortalidad del cáncer⁽²⁷⁾.

Es fundamental el diagnóstico y tratamiento de la depresión en los pacientes oncológicos, ya que puede influir negativamente en aspectos como la duración del ingreso hospitalario, el autocuidado, el cumplimiento terapéutico, la calidad de vida y la supervivencia⁽²⁹⁾. Por estos motivos, analizamos los resultados de varios estudios sobre la eficacia de antidepresivos de diferentes perfiles en muestras de pacientes oncológicos que padecen depresión en mayor o menor grado.

En el actual estudio se han analizado un total de 36 publicaciones que investigan la tolerabilidad y eficacia de los fármacos más utilizados en el tratamiento de la depresión en cualquiera de sus grados (grave, moderado y leve) en pacien-

tes adultos oncológicos. Solo uno de los ensayos analiza los efectos causados en pacientes pediátricos.

Es importante destacar que hay una mayor proporción de artículos que analizan la eficacia de fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS). Según las guías de tratamiento de la depresión, es recomendable iniciar un fármaco de este perfil por su perfil de tolerabilidad y eficacia.

La paroxetina es el ISRS más analizado, siendo estudiada en nueve de los 35 artículos. De todos ellos, podemos destacar que en dosis diarias de 20-40 mg en pacientes con cáncer y depresión mayor se producen mejoría de síntomas, al igual que en pacientes que manifiestan problemas de sueño.

En uno de ellos⁽³⁰⁾ se vio que el consumo del fármaco (a dosis de 20 mg/día) durante la aplicación de quimioterapia aumentaba el estado de ánimo pero no influía en la fatiga. Además, este es apoyado por otro estudio⁽³¹⁾ en el que se encuentra una mejora de la depresión en aquellas pacientes con cáncer de mama, además de ser útil para la prevención de los sofocos asociados a la fatiga.

También destacar que en pacientes con cáncer unido a depresión mayor, distimia o trastorno adaptativo se producen mejoras en los síntomas depresivos, la ansiedad y los problemas de sueño en 2-3 semanas⁽³²⁾.

Ahora bien, si observamos el trabajo de Musselaman et al.⁽³³⁾, en el que se prueba la eficacia de la paroxetina (dosis máxima de 40 mg/día) vs desipramina (dosis máxima de 200 mg/día) en pacientes con cáncer y depresión mayor o trastorno adaptativo con depresión concluimos que no existe una gran diferencia entre ambas. No obstante, la paroxetina mejora la calidad de vida mientras que la desipramina mejora los síntomas de ansiedad.

Por otra parte, en otro estudio Fisch⁽³⁴⁾ se muestra que la fluoxetina a dosis de 20 mg/día mejora la calidad de vida de los

pacientes con cáncer avanzado. Holland et al.⁽³⁵⁾ encontraron beneficios en el uso de fluoxetina frente al uso de desipramina dado su mejor perfil de tolerancia siendo ambos antidepresivos útiles para reducir los síntomas ansiosos y depresivos.

Respecto al citalopram (uso de dosis de 10-40 mg/día) abordado en tres de los artículos revisados supone una alternativa no hormonal eficaz para la gestión de los sofocos y la disminución de la depresión y la angustia en pacientes con cáncer de mama y con menopausia. El citalopram produce mejoras en la segunda semana de tratamiento en pacientes con cáncer sólido o hematológico y depresión mayor y moderada.

Sin embargo, con el escitalopram encontramos datos contradictorios. En un estudio⁽³⁶⁾ no se encontraron diferencias entre el fármaco y su placebo al evaluar su eficacia en el ánimo y en otro⁽³⁷⁾ se encontró que mejoraba los síntomas depresivos rápidamente.

La sertralina en dosis de 50-75 mg/día mejoraba la función ejecutiva en personas con cáncer en estadios III y IV, los síntomas depresivos, ansiedad y trastorno adaptativo. Sin embargo, en dosis menores y en pacientes con depresión menor y cáncer avanzado no reduce significativamente la depresión, la ansiedad o el bienestar general.

Por último, la fluvoxamina se ha encontrado que mejora el nivel de estrés y el trastorno psicológico en pacientes adultos oncológicos después de 6-8 semanas de tratamiento y en pacientes pediátricos con cáncer hematológico es un fármaco bien tolerado.

Analizando los resultados encontrados respecto a los fármacos de perfil dual (aquellos que actúan en serotonina y noradrenalina), vemos que la venlafaxina tiene un efecto de respuesta temprano, mejora el bienestar general y disminuye los síntomas vasomotores en mujeres peri-

menopáusicas deprimidas⁽³⁸⁾. No obstante, la clonidina aunque es más tardía en reaccionar da mayor respuesta que la anterior en ansiedad y depresión a partir de la 12ª semana⁽³⁹⁾.

Por su parte, La duloxetina en pacientes con oncológicos que presentan dolor y depresión mayor es muy útil, específicamente en dosis de 60-120 mg/día⁽⁴⁰⁾. Estos resultados nos permiten concluir respecto a los antidepresivos duales que son eficaces en depresión, por su rapidez de acción y por su utilidad en síntomas colaterales secundarios a ciertos cánceres.

El bupropion es un antidepresivo que actúa en noradrenalina y dopamina. Hemos encontrado un estudio que encuentra mejoría de los niveles de fatiga en pacientes con cáncer de mama y depresión pero después de 4 semanas de estudios aún quedan muestras de depresión residual.

La mirtazapina, sin embargo, es otro fármaco bastante estudiado en proporción al resto de antidepresivos (de hecho es analizada en 3 de los ensayos clínicos). Se ha encontrado que en pacientes con diagnóstico de depresión mayor mejora los síntomas de dolor, náuseas, apetito, insomnio y ansiedad, por lo que aumenta la calidad de vida en 6 semanas⁽⁴¹⁾. Además, si se le añade al tratamiento metilfenidato⁽⁴²⁾ aumenta la rapidez en la mejoría en los pacientes, por lo que es muy útil en aquellos que se encuentran en la fase terminal de sus cánceres.

La amitriptilina y la desipramina son fármacos de la familia de los antidepresivos tricíclicos, que como es sabido actúan en los receptores de serotonina, noradrenalina y dopamina (lo que le confiere una elevada potencia antidepresiva). Además, es capaz de actuar en otros receptores, lo que incrementa los efectos secundarios y disminuye en gran medida su tolerabilidad. Por ello, no es un perfil de antidepresivo utilizado de primera línea de tratamiento. Atendiendo a los estudios de Kautio et

al.⁽²⁵⁾ y Pezzella et al.⁽²⁶⁾ y Holland et al.⁽³⁵⁾ encontraron que proporciona mejoría en la calidad de vida en los pacientes, aunque contiene demasiados efectos secundarios anticolinérgicos y tampoco mejora los síntomas neuropáticos sensoriales (entumecimiento, hormigueo y dolor).

Por último, destacar que se ha realizado alguna publicación con otros fármacos que no son estrictamente antidepresivos pero que pueden ayudar a mejorar síntomas que acompañan a la depresión⁽⁴³⁾. En uno de los artículos analizados en el presente trabajo se ha encontrado que la melatonina (dosis de 6 mg/día durante tres meses) reduce los síntomas de depresión mayor en las pacientes con cáncer de mama⁽⁴⁴⁾. Por otro lado, el celecoxib parece ser más eficaz que el Diclofenaco en pacientes con depresiones moderadas y cáncer de mama de acuerdo con otro de los estudios realizados⁽⁴³⁾.

La principal limitación encontrada está directamente relacionada con los fármacos utilizados como objeto de análisis a lo largo de los estudios. Encontramos mayor número de publicaciones de fármacos que actúan en receptores serotoninérgicos, en probable relación con su mayor uso y tolerabilidad. Sin embargo, otros fármacos han ido dejándose de utilizar progresivamente. Este dato es interesante, ya que, aunque no encontremos estudios que desaconsejen su uso, la menor utilización de estos esté probablemente relacionada con peor tolerancia y eficacia. Respecto a las muestras analizadas, otra limitación es la elevada proporción de artículos que analizan como población diana a las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama (no siendo el cáncer más prevalente). Sería interesante poder ampliar dichos estudios a otros perfiles de pacientes diferentes al ya expuesto.

Son necesarios más estudios para evaluar la eficacia de las intervenciones antidepresivas, identificar estrategias que me-

joren las tasas de detección y que evalúen la eficacia y tolerabilidad de nuevos tratamientos antidepressivos y el uso de estrategias combinadas⁽⁴⁵⁾.

Dicho esto, es recomendable que la prescripción del antidepressivo sea realizada por un psiquiatra teniendo en cuenta las experiencias farmacológicas previas, la situación clínica del paciente, sus comorbilidades y las potenciales interacciones farmacológicas.

Futuros estudios deberían cubrir la falta de investigación existente que compare la efectividad de los diferentes fármacos en situaciones clínicas diferentes. Son necesarios más estudios controlados sobre el uso específico de antidepressivos en los pacientes oncológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ritterband LM, Spielberg CD. Depression in a cancer population. *J Clin Psychol Med Settings* 2001;8:85-93. Doi: 10.1023/A:1009551809695
- Akechi T, Nakano T, Akizuki N, Okamura M, Okamura M, Sakuma K, et al. Somatic symptoms for diagnosing major depression in cancer patients. *Psychosomatics* 2003; 44:244-8. Doi: 10.1176/appi.psy.44.3.244
- Coyne JC, Thompson R, Klinkman MS, Nease Jr DE. Emotional disorders in primary care. *J Cons Clin Psychol* 2002;70:798-809. Doi: 10.1037/0022-006X.70.3.798
- Park EM, Raddin RS, Nelson KM, Hamer RM, Mayer DK, Bernard SA et al. Conducting an antidepressant clinical trial in oncology: challenges and strategies to address them. *Gen Hosp Psychiatry* 2014;36:474-6. Doi: 10.1016/j.genhosppsy.2014.05.007
- Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. *JNCI Monogr* 2004;32:57-71.
- Trask, P.C. Assessment of depression in cancer patient. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*.2004;32:80-92. Doi:10.1093/jncimonographs/lgh
- Pousa V, Miguez A, Hernandez M, Gonzalez MA. Depresión y cáncer: una revisión orientada a la práctica clínica. *Rev Colomb Cancerol* 2015;19: 166-72. Doi:10.1016/j.rccan.2015.04.005
- Gil Moncayo FL, Costa Requena G, Pérez FJ, Salamero M, Sánchez N, Sirgo, A. Adaptación psicológica y prevalencia de trastornos mentales en pacientes con cáncer. *Med Clín (Barc)* 2008; 130:90-2. Doi: 10.1157/13115354
- Weinbeger MI, Roth AJ, Nelson CJ. Untangling the complexities of depression diagnosis in older cancer patients. *Oncologist* 2009;14:60-6. Doi: 10.1634/theoncologist.2008-0147
- Pelletier G, Verhoef MJ, Khatrei N, Hagan N. Quality of life in brain tumor patients: the relatives contributions of depression, fatigue, emotional distress and existential issues. *J Neurooncol* 2002;57:41-9
- Hernandez M, Cruzado JA, Prado C, Hernandez C, Gonzalez MA et al. Salud mental y malestar emocional en pacientes con cancer. *Psiconcología* 2012;9:233-57. Doi: 10.5209/rev_PSIC.2013.v9.n2-3.40895
- Roca BM, Arroyo MB. Depresión y enfermedad médica. En Roca BM, Arroyo MB, editores. *Trastornos depresivos en patologías médicas*. Barcelona: Masson S.A., 1996
- Palmer SC, Coyne JC. Screening for depression in medical care: pitfalls, alternatives, and revised priorities. *J Psychosom Res* 2003;54:279-87. Doi:10.1016/S0022-3999(02)00640-2
- Voderamier A, Linden W, Siu C. Screening for emotional distress in cancer patients: a systematic review of assessment instrument. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1464-88. Doi: 10.1093/jnci/djp336.
- Valencia SC. Depresión en personas diagnosticadas con cáncer. *Diversitas: perspectivas en Psicología*. 2006; 2:241-57

16. Hart SL, Hoyt MA, Diefenbach M, Anderson DR, Kilbourn KM, Craft LL, et al. Meta-analysis of efficacy of interventions for elevated depressive symptoms in adults diagnosed with cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:990-10. Doi: 10.1093/jnci/djs256
17. Caruso R, Grassi, Nanni MG, Riba M. Psychopharmacology in Psycho-Oncology. *Curr Psychiatry Rep* 2013;5:393. Doi: 10.1007/s11920-013-0393-0.
18. Winell J, Roth AJ. Depression in cancer patients. *Oncology* 2004;18:1554-60.
19. Torta RGV, Leraci, V. Pharmacological management of depression in patients with cancer: practical considerations. *Drugs* 2013;73:1131-45. Doi: 10.1007/s40265-013-0090-7.
20. Aikens JE, Nease DE Jr, Nau DP, Klinkman MS, Schwenk TL Adherence to maintenance phase antidepressant medication as a function of patient beliefs about medication. *Ann Fam Med* 2005;3:23-30. Doi:10.1370/afm.238
21. Kanzler KE, Bryan CJ, McGeary DD, Morrow CE. Suicidal ideation and perceived burdensomeness in patients with chronic pain. *Pain Pract* 2012;12:602-9. Doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00542.x
22. Grassi L, Nanni MG, Uchitomi Y, Riba M. Pharmacotherapy of depression in people with cancer. En Kissane DW, Maj M, Sartorius N, editors. *Depression and Cancer*. Chichester: Wiley 2011.p.151-76.
23. Miguel C, Albuquerque E. Drug interaction in Psycho-Oncology: Antidepressants and antineoplastics. *Pharmacology* 2011, 88:333-9. Doi: 10.1159/000334738
24. Scalabrino A, Airoidi M, Stanizzo MR, Torta R, Transmethylants in oncology: antidepressant effectiveness. *Ann Oncol Suppl* 2008;19:17.
25. Kautio A-L, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:31-9. Doi: 10.1016/j.jpainsymman.2007.02.043
26. Pezzella G, Moslinger-Gehmayr R, Contu A. Treatment of depression in patients with breast cancer: A comparison between paroxetine and amitriptyline. *Breast Cancer Res Treat* 2001;70:1-10.
27. Onitilo AA, Nietert PJ, Egede LE. Effect of depression on all cause mortality in adults with cancer and differential Effects by cancer site. *Gen Hosp Psychiatry* 2006;28:396-402. Doi:10.1016/j.genhosppsy.2006.05.006
28. Fernández Corcuera, P, Dolz, M, Rojo, JE. Uso de psicofármacos en el enfermo oncológico. En: Gil F, editor. *Manual de Psico-Oncología*. Madrid: Nova Sidonia 2000, p. 75-91.
29. Mc Daniels JS, Nemeroff, CB. Depression in the cancer patient. Diagnostic, biological, and treatment aspects. En: Chapman CR, Foley KM, editors. *Current and Emerging Issues in Cancer Pain*. Nueva York: Raven Press 1993.p.1-19.
30. Weitzner MA, Moncello J, Jacobsen PB., Minton SA. Pilot trial of paroxetine for the treatment of hot flashes and associated symptoms in women with breast cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002;23: 337-45. Doi:10.1016/S0885-3924(02)00379-2
31. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, Mustian KM, Griggs JJ, Matteson SE, et al. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005;89: 243-9. Doi: 10.1007/s10549-004-2175-1
32. Palesh OG1, Mustian KM, Peppone LJ, Janelins M, Sprod LK, Kesler S et al. Impact of paroxetine on sleep problems in 426 cancer patients receiving chemotherapy: A trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *Sleep Med* 2012;13:1184-90. Doi: 10.1016/j.sleep.2012.06.001
33. Musselman DL, Somerset WI, Guo Y, Manatunga AK, Porter M, Penna S, et al. A double-blind, multicenter, parallel-group study of paroxetine, desipramine, or pla-

- cebo in breast cancer patients (stages I, II, III, and IV) with major depression.. Clin Psychiatry 2006;67:288-296
34. Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, Passik S, Jung SH, Shen J, et al. Fluoxetine Versus Placebo in Advanced Cancer Outpatients: A Double-Blinded Trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;21:1937-43. Doi: 10.1200/JCO.2003.08.025
 35. Holland JC, Romano JC, Heiligenstein JH, Tepner RG, Wilson MG. A controlled trial of fluoxetine and desipramine in depressed women with advanced cancer. *Psychooncology* 1999;7:291-300. Doi:10.1002/(SICI)1099-1611(199807/08)7:4<291::AID-PON361>3.0.CO;2-U
 36. Li XJ, Dai ZY, Zhu BY, Zhen JP, Yang WF, Li DQ. Effects of sertraline on executive function and quality of life in patients with advanced cancer. *Med Sc Monit* 2014;20:1267-73. Doi: 10.12659/MSM.890575.
 37. Torta R, Siri I, Caldera P. Sertraline effectiveness and safety in depressed oncological patients. *Support Care Cancer* 2008;16:83-91. Doi: 10.1007/s00520-007-0269-0
 38. Ladd CO, Newport DJ, Ragan KA, Loughhead A, Stowe ZN. Venlafaxine in the treatment of depressive and vasomotor symptoms in women with perimenopausal depression. *Depress Anxiety* 2005;22:94-7. Doi:10.1002/da.20085
 39. Boekhout AH1, Vincent AD, Dalesio OB, van den Bosch J, Foekema-Töns JH, Adriaansz S, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3862-8. Doi: 10.1200/JCO.2010.33.1298.
 40. Torta R1, Leombruni P, Borio R, Castelli L. Duloxetine for the treatment of mood disorder in cancer patients: a 12-week case-control clinical trial. *Human psychopharmacol* 2011;26:291-9. Doi: 10.1002/hup.1202
 41. Theobald DE1, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik SD. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:442-7. Doi:10.1016/S0885-3924(02)00381-0
 42. Ng CG1, Boks MP2, Roes KC3, Zainal NZ4, Sulaiman AH4, Tan SB5, et al. Rapid response to methylphenidate as an add-on therapy to mirtazapine in the treatment of major depressive disorder in terminally ill cancer patients: A four-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24:491-8. Doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.01.016
 43. Mohammadinejad P, Arya P, Esfandbod M, Kaviani A, Najafi M, Kashani L. rolled Clinical Trial William CcCCCelecoxib versus diclofenac in mild to moderate depression management among breast cancer patients: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Ann Pharmacother* 2015;49:953-96. Doi: 10.1177/1060028015592215.
 44. Hansen MV, Andersen LT, Madsen MT, Hageman I, Rasmussen LS, Bokmand S, et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145:683-95. Doi: 10.1007/s10549-014-2962-2
 45. Rodin G, Lloyd N, Green E, Mackay JA, Wong RK. Treatment of depression in cancer patients". *Curr Oncol* 2007;14:180-7.
 46. Capuron L1, Gummnick JF, Musselman DL, Lawson DH, Reemsnyder A, Nemeroff CB, et al. Neurobehavioral effects of interferon- α in cancer patients: Phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacol* 2002;26:643-52.
 47. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, Raubertas RF, Andrews PLR, Flynn PJ. et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester

- Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 2003;21:4635-41. DOI:10.1200/JCO.2003.04.070
48. Barton DL, Loprinzi CL, Novotny P, Shanafelt T, Sloan J, Wahner-Roedler D, et al. Pilot evaluation of citalopram for the relief of hot flashes. *J Support Oncol* 2003;1:47-51.
 49. Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik S.D. An open label pilot study of citalopram for depression and boredom in ambulatory cancer patients. *Palliat Support Care* 2003;1:71-7.
 50. Grassi L, Biancosino B, Marnai L, Righi R. Effect of reboxetine on major depressive disorder in breast cancer patients: An open-label study. *J Clin Psychiatry* 2004;65:515-20.
 51. Pae C-U, Kim Y-J, Won W-Y, Kim H-J, Lee S, Lee C-U, et al. Paroxetine in the treatment of depressed patients with hematological malignancy: An open-label study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004, 19: 25–29. Doi: 10.1002/hup.541
 52. Gothelf D, Rubinstein M, Shemesh E, Miller O, Farbstein I, Klein A. Pilot study: Fluvoxamine treatment for depression and anxiety disorders in children and adolescents with cancer. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:1258–62.
 53. Moss EL, Simpson JSA, Pelletier G, Forsyth P. An open-label study of the effects of bupropion sr on fatigue, depression and quality of life of mixed-site cancer patients and their partners. *Psychooncology* 2006;15:259–67. Doi:10.1002/pon.952
 54. Stockler M.R, O'Connell R, Nowak A.K., Goldstein D, Turner J, Wilcken NRC. Effect of sertraline on symptoms and survival in patients with advanced cancer, but without major depression: a placebo-controlled double-blind randomised trial. *Lancet Oncol* 2007; 8:603-12. Doi: 10.1016/S1470-2045(07)70148-1
 55. Kim S-W, Shin I-S, Kim J-M, Kim Y-C, Kim K-S, Kim K-M et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62:75-83. Doi:10.1111/j.1440-1819.2007.01778.x
 56. Lydiatt WM1, Denman D, McNeilly DP, Puumula SE, Burke WJ. Randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the prevention of major depression during treatment for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:528-35. Doi: 10.1001/archotol.134.5.528.
 57. Rodríguez Vega B, Palao A, Torres G, Benito G, E. Pérez E, Dieguez M. et al. Combined therapy versus usual care for the treatment of depression in oncologic patients: A randomized controlled trial. *Psychooncology* 2011;20:943–52. Doi: 10.1002/pon.1800
 58. Suzuki N, Ninomiya M, Maruta T, Hosonuma S, Yoshioka N, Ohara T, et al. Clinical study on the efficacy of fluvoxamine for psychological distress in gynecologic cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1143-9. Doi: 10.1097/IGC.0b013e3181ffbeb9
 59. Amodeo L, Castelli L, Leombruni P, Cipriani D, Biancofiore A, Torta R. Slow versus standard up-titration of paroxetine for the treatment of depression in cancer patients: A pilot study. *Support Care Cancer* 2011;20:375-84. Doi: 10.1007/s00520-011-1118-8
 60. Rodríguez Vega B, Orgaz Barnier P, Bayón C, Palao Á, Torres G, Hospital A, et al. Differences in depressed oncologic patients' narratives after receiving two different therapeutic interventions for depression: A qualitative study. *Psychooncology* 2012;21:1292-8. Doi: 10.1002/pon.2036.
 61. Park EM, Raddin RS, Nelson KM, Hamer RM, Mayer DK, Bernard SA et al. Conducting an antidepressant clinical trial in oncology: challenges and strategies to address them. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012;36:474-6. Doi: 10.1016/j.genhosppsych.2014.05.007

62. Nuñez GR, Pinczowski H, Zanellato R, Tateyama L, Schindler F, Fonseca F, et al. Bupropion for control of hot flashes in breast cancer survivors: a prospective, double-blind, randomized, crossover, pilot phase II trial. *J Pain Symptom Manage* 2013;45:969-79. Doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.06.011
63. Musselman D, Royster EB, Wang M, Long Q, Trimble LM, Mann TK, et al. The impact of escitalopram on il-2-induced neuroendocrine, immune, and behavioral changes in patients with malignant melanoma: preliminary findings. *Neuropsychopharmacol* 2013;38:1921-8. Doi: 10.1038/npp.2013.85.
64. Lydiatt M, Bessette Diane K, Schmid Kendra, Sayles Harlan, Burke William J. Prevention of depression with escitalopram in patients undergoing treatment for head and neck cancer randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;139:678-86. Doi: 10.1001/jamaoto.2013.3371.
65. Hansen MV, Andersen LT, Madsen MT, Hageman I, Rasmussen LS., Bokmand S, et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145:683-95. Doi: 10.1007/s10549-014-2962-2