

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

Sistema de Estudios de Posgrado
CENDEISS – CCSS

Unidad de Posgrado en Psiquiatría
Hospital Nacional Psiquiátrico

Cáncer de Mama y Depresión: un modelo inflamatorio

Investigación final de Graduación

Dr. Juan Francisco Urruela Umaña

San José, Costa Rica

Octubre, 2014

San José, Octubre del 2014

Tribunal Examinador

Dra. Carolina Montoya Brenes
Coordinadora Nacional
Comité Director de Posgrado de Psiquiatría
Hospital Nacional Psiquiátrico

Dr. Mario Urcuyo Solórzano
Médico Asistente Especialista
Hospital de la Mujer Dr. Adolfo Carit eva

Dr. Eric Hirsch Rodríguez
Médico Psiquiatra
Asistente Especialista
Hospital México
Profesor del Programa de Especialidad en Psiquiatría
UCR CENDEISSS
Tutor del Proyecto

Agradecimiento

Al Dr. Eric Hirsch Rodríguez quien con su apoyo constante y conocimientos se convirtió en parte creadora del trabajo, anuente a cooperar desinteresadamente.

A la Dra. Carolina Montoya Brenes quien enriqueció de gran forma con sus valiosos aportes esta labor.

Al Dr. Mario Urcuyo Solórzano cuya guía tuvo mucho significado en esta tarea.

A Cindy Moya Retana por su amor y cariñoso apoyo.

A todos, que hicieron de este esfuerzo una bella travesía.

Dedicatoria

A todas las personas que han padecido y padecen de cáncer de mama y de toda la complejidad que de este mal se deriva. A su lucha diaria y a quienes les acompañan.

A Guiselle Umaña Montenegro, mi madre, (QDDG).

A Miguel Urruela Baudry, mi padre, modelo de lucha y valor ineludible.

Tabla de contenidos

Tribunal Examinador	ii
Agradecimiento	iii
Dedicatoria	iv
Lista figuras	vii
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	
Problema	1
Objetivos	1
Objetivo general	1
Objetivos específicos	1
Justificación	2
CAPÍTULO II: MARCO METODOLÓGICO	
CAPÍTULO III: MARCO TEÓRICO	
Actualización teórica de las características de la neoplasia maligna de mama	6
¿Cómo se origina el cáncer?	6
Epidemiología del cáncer de mama en Costa Rica	7
Anatomía patológica del cáncer de mama	9
Factores de riesgo	11
Manifestaciones clínicas, tamizaje y diagnóstico	12
Factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama	16
Tratamiento	17
Proceso inflamatorio	22
Relación entre el sistema nervioso central (SNC), el sistema endocrinológico (SE) y el sistema inmunológico (SI).	22
Respuesta inmune e inflamatoria: papel de las citoquinas proinflamatorias	24
Procesos inflamatorios en el cáncer de mama	28

Depresión	32
Definición	32
Etiología de la depresión	33
Causas bioquímicas cerebrales.	33
Causas neuroendocrinas y el eje HHA.	35
Alteraciones en el sistema inmune y la depresión.	37
Criterios diagnósticos	39
Criterios CIE- 10	43
Convenciones y generalidades	44
Proceso inflamatorio en general, proceso inflamatorio propio del cáncer de mama y episodios depresivos en pacientes con neoplasia maligna de mama	46
CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	51
Referencias	53

Lista de figuras

Figura 1. Papel de los linfocitos Th1 y Th2 sobre la respuesta inmune	29
Figura 2. Modelo de la depresión mayor de Müller y Schwarz	44

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

Problema

¿Existe relación entre el proceso inflamatorio del cáncer de mama y la depresión que sufren algunas de las pacientes afectadas por esta enfermedad?

Objetivos

Objetivo General

Examinar si existe alguna relación entre los procesos inflamatorios del cáncer de mama y los cuadros depresivos que sufren algunas de las pacientes afectadas por este tipo de cáncer.

Objetivos Específicos

Realizar una actualización teórica sobre la epidemiología del cáncer de mama en Costa Rica, los factores de riesgo y determinados tratamientos médicos utilizados para combatir esta enfermedad.

Describir los procesos inflamatorios propios del cáncer de mama.

Enunciar los factores endógenos que forman parte de la etiología de la depresión y algunas formulaciones actuales de los criterios diagnósticos clínicos de este trastorno mental.

Identificar si existe alguna relación entre los procesos inflamatorios propios del cáncer de mama y los episodios depresivos que sufren algunas de las pacientes afectadas por este tipo de cáncer.

Justificación

Durante el desarrollo de la historia se han vislumbrado grandes cambios tanto en la evolución de las enfermedades como en las diversas respuestas que ha ideado el ser humano con el fin de encontrar posibles soluciones a las mismas. Grandes avances alcanzados en el ámbito de la medicina han permitido aplacar múltiples males que en épocas precedentes azotaban a la humanidad. Esto ha dado paso a mejoras en la calidad de vida de las personas, sobre todo en lo que respecta al ámbito de la salud, incidiendo de manera directa en la longevidad humana.

En la actualidad el cáncer es una de las principales causas de muerte tanto a nivel nacional como mundial. Razón por la que se ha tornado en motivo de creciente preocupación científica, económica y social. La Organización Mundial de Salud (en adelante OMS) data 8, 2 millones de muertes a nivel mundial para el año 2012 por causa de cáncer. El cáncer de colon, pulmón, hígado, estómago y mama, son los principales tipos de cáncer que causan mayor cantidad de muertes por año.

En el caso de las mujeres, la neoplasia maligna de mama es una de las más frecuentes causas de muerte. En Estados Unidos, para el año 2013, se han reportado 232 340 casos nuevos y 39 620 muertes, todas estas por cáncer de mama en la población femenina. (Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos 2013). En cuanto a Costa Rica, se desprende de los Indicadores de Género y Salud del 2010 que hubo 1 111 egresos hospitalarios a nivel nacional con diagnóstico de cáncer de mama y 302 defunciones por este mal. La Organización Panamericana de la Salud otorgó al tumor maligno de mama el segundo lugar, luego de las enfermedades del sistema circulatorio, como causa de muerte en la mujer en el país. (Salud en las Américas Edición 2012, OPS).

En cuanto a los datos epidemiológicos de la depresión, la Coordinadora Nacional de Psicología de la Caja Costarricense del Seguro Social estima que en los últimos quince años aproximadamente un millón de costarricenses han acudido al servicio de salud público por necesidades psicológicas. De estos, varios casos fueron diagnosticados como cuadros depresivos. En este mismo período de tiempo, según la Coordinadora Nacional de Psicología, al menos mil quinientas personas diagnosticadas con depresión mayor fueron hospitalizadas en alguno de los centros de salud del país. Según los datos suministrados por la Caja Costarricense del Seguro

Social (CCSS), 2013, este trastorno mental es una de las principales causas de incapacidades en el país. Villalobos afirma que en el 2010, en Costa Rica, datan aproximadamente cuarenta y siete mil incapacidades por esta causa. Algunos profesionales en el ámbito de la salud mental plantean como hipótesis que según las estadísticas, en diez años este trastorno mental podría llegar a ser la principal causa de incapacidades en Costa Rica. La OMS señala que más de trescientas cincuenta millones de personas en el mundo padecen depresión.

Ante este panorama la presente investigación pretende indagar si existe alguna relación entre el proceso inflamatorio del cáncer de mama y la depresión que sufren las pacientes afectadas por esta enfermedad. Distintas investigaciones sobre el tema han arrojado mayor evidencia sobre el correlato que existe entre el componente fisiológico del cáncer y los cambios neuro-inmuno-histo-químicos que se ven involucrados con la depresión. Por tanto se considera de relevancia profundizar sobre el tema con el fin de encontrar evidencias que confirmen o refuten dicha vinculación. Para de esta forma ofrecer una mayor comprensión y claridad sobre el tema.

Para lograr lo anteriormente descrito se realizará una actualización teórica sobre la epidemiología del cáncer de mama en Costa Rica, los factores de riesgo y determinados tratamientos médicos utilizados para combatir esta enfermedad, con el fin de caracterizar la enfermedad en estudio, recopilar datos sobre la tasa de incidencia por cáncer de mama y la tasa de mortalidad en Costa Rica. Seguidamente se describirán los procesos inflamatorios propios del cáncer de mama, para conocer los diversos factores, sobre todo fisiológicos, que intervienen o se activan en este proceso. Finalmente para lograr el objetivo general de la presente investigación se torna fundamental estudiar a profundidad la patología de la depresión para de esta forma conocer cómo se desarrolla esta enfermedad, sobre todo a nivel endógeno. Para ello se enunciarán los factores endógenos que forman parte de la etiología de la depresión y algunas formulaciones actuales de los criterios diagnósticos clínicos de este trastorno mental.

Aunado lo anterior, el presente estudio pretende generar aportes respecto al tema, tanto para el ámbito teórico como el práctico. Se realizará énfasis en el proceso inflamatorio. La consideración de este tema podrá aportar a la terapéutica más perspectivas y opciones farmacológicas. Con ello se busca que dichos aportes incidan tanto en los tratamientos que

reciben las pacientes afectadas por el cáncer de mama como en los estudios teóricos, para lograr cambios que generen mejoras en la calidad de vida de esta población.

CAPÍTULO II: MARCO METODOLÓGICO

El presente trabajo se realiza bajo el diseño de un estudio bibliográfico, donde se revisa diferente literatura científica (tanto en español como en inglés). Se incluyen artículos de los últimos diez años, en aras de dar respuesta a la interrogante que constituye el problema de la presente investigación. Además se toma en consideración la información previa al período planteado, si esta aporta insumos relevantes para enriquecer el estudio bibliográfico.

Para seleccionar el material que se ha considerado pertinente para el desarrollo del estudio se consultan las siguiente bases de datos: Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información de la Universidad de Costa Rica (SIBDI), EBSCO-HOST, MD consult, Cochrane, PubMed, Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), así como información de la Biblioteca Médica Dr. Gonzalo González Murillo, Hospital Nacional Psiquiátrico, SciELO y REDALyC.

Una vez realizada la selección del material, se procede a revisar, comparar y contrastar, en suma a analizar, la información expuesta en las fuentes bibliográficas utilizadas, para de esta forma proceder a la integración de la misma y con ello dar respuesta o intentar esclarecer si los episodios depresivos que sufren algunas pacientes de cáncer de mama se encuentran vinculados con los procesos inflamatorios propios de este tipo de cáncer.

CAPÍTULO III: MARCO TEÓRICO

Actualización teórica de las características de la neoplasia maligna de mama

¿Cómo se origina el cáncer?

Según Sanfilippo y Moreno (2008) el crecimiento celular es un proceso extremadamente regulado por el organismo humano. Sin embargo, cuando los controles encargados de dicha función fallan, algunas células pueden crecer de una forma descontrolada. “Cuando los descendientes de ésta heredan la tendencia a crecer sin responder a regulación alguna, el resultado es un clon celular (teoría del origen clonal) capaz de expandirse ilimitadamente. Finalmente este clon de células no deseadas puede formar una masa llamada tumor” (Lodish y Baltimore, 1993 citados por Sanfilippo y Moreno, 2008, p. 2).

En correlato con lo anterior, las células cancerosas pueden crecer de una manera incontrolada y propagarse a otros tejidos que inicialmente no se encontraban afectados. Por ello, cuando los mecanismos encargados de regular el crecimiento celular presentan fallas no pudiendo prevenir el desarrollo de este tipo de fenómenos, se corre el riesgo de que la enfermedad degenerativa llamada cáncer empiece a desarrollarse.

Aunado lo anterior, cabe precisar lo siguiente:

El cáncer es una enfermedad degenerativa multifactorial, en donde las células cancerosas crecen y se multiplican cuando no deberían de hacerlo y son capaces de cruzar las barreras de los tejidos del órgano donde se inició el crecimiento indebido, invadiendo tejidos sanos y desarrollándose otros tumores, tumores secundarios o metástasis. (Tamblay & Bañados, 2004; Carrillo y Escalante, 2004 citado por Alburquerque, 2006, p. 68).

Si bien, no se ha precisado una causa específica del cáncer si se han determinado diversos factores que se vinculan con la aparición y desarrollo de esta enfermedad. Las causas se pueden dividir en endógenas y exógenas. Las primeras están relacionadas con los fenómenos que ocurren a nivel interno del organismo, es decir, que no están vinculadas con factores externos, por ejemplo, cáncer transmitido por herencia. En cuanto a las segundas causas, “Los carcinógenos

(cualquier agente capaz de incrementar la incidencia de la malignidad neoplásica) son los factores principales de las causas exógenas o ambientales. Estos pueden ser químicos, físicos, biológicos e incluso sociales” (Lodish y Baltimore, 1993 citados por Sanfilippo y Moreno, 2008, p. 2).

Epidemiología del cáncer de mama en Costa Rica

Gran parte de las fuentes bibliográficas que se consultaron para la elaboración del presente trabajo coinciden en que en la actualidad el cáncer de mama es una de las principales causas de muerte por neoplasia maligna dentro de la población femenina. Incluso:

Estimaciones recientes muestran que más de 1 050 000 nuevos casos de cáncer de mama son diagnosticados en mujeres en el ámbito mundial por año, de los cuales 580 000 casos son detectados en países en vías de desarrollo. En 1998 hubo 410 000 muertes en el mundo atribuidas al cáncer de mama, de las cuales 250 000 sucedieron en países en vías de desarrollo, contra 160 000 en países desarrollados. (Sáenz, (et al.), 2011, p. 5).

Si bien, en los países socialmente categorizados como desarrollados las tasas de incidencia de cáncer de mama son más altas, en los países categorizados socialmente como en vías de desarrollo el riesgo es considerado más mortal (Mackay, 2006 citado por Sáenz, M. et al 2011). Esto según Saénz (et al.), 2011, se puede deber a que en los primeros los sistemas para la detección temprana tienen mayor cobertura. Lo cual permite aumentar las posibilidades de supervivencia de las personas afectadas por la neoplasia maligna de mama.

Respecto a Costa Rica, las neoplasias malignas ocupan el segundo lugar como causa de muerte, después de la mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio. Según las fuentes consultadas, dentro de la población femenina del país, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar de incidencia para los años 2008 y 2010 y el primer lugar en mortalidad.

El Registro Nacional de Tumores muestra en un documento intitulado “Mortalidad por tumores malignos más frecuentes en la población femenina según localización anatómica por grupos de edad, Costa Rica, 2013” en un primer lugar al cáncer de mama con un total de 346 (cifras absolutas) y con una tasa de 14, 84 por 100. 000 mujeres.

En cuanto al grupo etario el cáncer de mama no discrimina edad:

Se reportan casos nuevos y defunciones desde los 15 años, presentando tasas de incidencia y de mortalidad ascendentes conforme se incrementan las edades de los grupos. Así, el grupo de edad de 70 y más años muestra la mayor tasa de incidencia y de mortalidad por esta enfermedad. (Sáenz, (et al.), 2011, pp. 7-8).

Sin embargo, según Sáenz, (et al.), 2011, el cáncer de mama frecuentemente es diagnosticado en mujeres menores de cincuenta años y menores de sesenta y cinco años. Estas últimas representan aproximadamente más de la mitad de los casos de muerte por cáncer de mama y las primeras la cuarta parte de las defunciones por dicha causa.

En lo que respecta a la distribución geográfica, en el 2010 la capital del país tenía la tasa de incidencia más alta de pacientes afectadas por el cáncer de mama (49,2 por 100.000), seguida por Cartago (41, 4) y Alajuela (40, 3). En cuanto a la mortalidad por neoplasias malignas de mama, según fuentes suministradas por el Instituto Nacional de Estadística (INEC) y Censos, Ministerio de Saludo y Dirección de Vigilancia de la Salud, en el 2012 Guanacaste tiene la tasa de mortalidad más alta en comparación con el resto de las provincias del país, seguido por Heredia, San José y Puntarenas. (Memoria Institucional 2012, Ministerio de Salud de Costa Rica, 2013).

En un estudio realizado por Sáenz, (et al.), 2011, esta y los(as) otras investigadoras reportan que en un análisis de supervivencia por cáncer de mama en Costa Rica (2000-2003) para el primer año dicha tasa fue de 91, 7% para toda la población de estudio y 71, 5% a los cinco años de seguimiento.

A modo de síntesis durante el período que abarca entre los años 2005 y 2013 se puede notar un aumento tanto en la tasa de incidencia como en la tasa de mortalidad por cáncer de mama. A continuación los datos referentes a la tasa de incidencia por cáncer de mama (en adelante TI) y la tasa de mortalidad (en adelante TM), proporcionados por el Registro Nacional de Tumores, el Ministerio de Salud, el INEC y la Dirección de Vigilancia de la Salud:

- 2005: TI*: 41, 13; TM: 10, 8.

- 2006: TI*: 41, 78; TM: 13, 14.
- 2007: TI*: 42, 71; TM: 11, 8.
- 2008: TI*: 44, 09; TM: 12, 2.
- 2009: TI*: 43, 34; TM: 12, 04.
- 2010: TI*: 42, 96; TM: 12, 04.
- 2011: TM: 10, 39.
- 2012: TM: 11, 14.
- 2013: TM: 14, 84.

*(Tasas ajustadas por 100.000 mujeres)

Anatomía patológica del cáncer de mama

El cáncer de mama se enmarca dentro de la categoría de enfermedades crónicas no transmisibles. Como se señaló anteriormente se caracteriza por el crecimiento incontrolado de las células que conforman el tejido del seno. Según Villegas los conductos o ductos y los lobulillos son las dos estructuras primordiales que conforman la anatomía normal de la mama.

De acuerdo con Etchart, existen tumores malignos, benignos y mixtos. Sin embargo, en el presente apartado se hará énfasis en el primer tipo. Entre esos se encuentran: los sarcomas (tumores mamarios menos frecuentes, derivan del estroma, el *Cystosarcoma phillodes* es el más frecuente de este tipo de tumores) y los carcinomas.

Cabe señalar que:

Algunos autores plantean que gran parte de los tumores de mama comienzan siendo una alteración de las células llamada hiperplasia típica que es una lesión benigna, luego, si se dan las condiciones podrán transformarse en una hiperplasia atípica que todavía es benigna, y de ahí evolucionar a un

carcinoma *in situ* o invasor. Estas dos últimas obviamente son malignas.
(Soto, sf, p. 65 citado por Sanfilippo y Moreno, 2008, pp. 3-4).

Existen dos tipos de carcinomas o neoplasias malignas epiteliales: carcinoma lobulillar y carcinoma ductual, ambos se dividen en infiltrantes y no infiltrante o *in situ* (intra-lobulillar, intra-ductual). Los primeros superan con su crecimiento las paredes de los tejidos donde se encuentran, expandiéndose hacia zonas próximas, ejemplo de ello son las propagaciones de células desprendidas del tejido mamario por medio de los vasos linfáticos a las axilas. Ocurre lo contrario con los segundos, los carcinomas *in situ*, debido a que estos no superan las paredes de la estructura donde se desarrollan. (Sanfilippo y Moreno, 2008, p. 4). Existen diferentes tipos de carcinomas ductual, algunos de ellos son: comedocarcinoma, escirro, sólido, medular, mucoso, cribiforme, inflamatorio. (Etchart, sf, pr. 13).

Desde el punto de vista histológico “los tumores infiltrantes son heterogéneos y casi todos son adenocarcinomas que se originan de los conductos terminales. El carcinoma ductal infiltrante (CDI) representa el 85% de las lesiones invasoras y le sigue el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) que representa de 5 a 10% de la malignidad” (Herrera, 2010, pp. 693-69).

Otro aspecto que se debe considerar en el presente apartado es la enfermedad de Paget. Su origen se debe a prolongaciones de un carcinoma mamario subyacente hacia la piel y conductos de la areola y el pezón. Su característica más notable es la inversión del pezón y “de la areola circundante por células grandes con núcleos irregulares llamadas: células de Paget” (Departamento de ginecología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica). Etchart, menciona que las células tumores, producto del carcinoma subyacente, invaden la epidermis por lo que ambas se pueden observar mezcladas.

Aunado lo anterior, cabe señalar que se han descrito una variedad de neoplasias no epiteliales que afectan la mama, entre ellas: fibrosarcomas, leiomiomas, rabdomiosarcomas, angiosarcomas, linfomas no Hodgkin, así como el tumor filudo, una neoplasia bifásica.

Factores de riesgo

Un factor de riesgo es un aspecto que muestra la predisposición que tiene determinada persona o las características que la tornan más propensa a desarrollar alguna enfermedad. Es de vital importancia que se tengan presentes, como medida preventiva, estos aspectos para evitar la aparición y desarrollo de alguna enfermedad.

Con base en las fuentes bibliográficas consultadas, algunos de los factores de riesgo que se relacionan con el cáncer de mama son: mujeres con antecedentes de familiares con cáncer de mama (existe un mayor riesgo cuando el cáncer es premenopáusico), edad (a mayor edad mayor riesgo), mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama corren el riesgo de desarrollarlo en la mama contralateral, menarquía temprana, nuliparidad, menopausia tardía, primera gestación tardía (después de los 30-35 años aumenta el riesgo), dieta alta en grasas, consumo de alcohol, obesidad, uso de anticonceptivos orales (la terapia de restitución hormonal y anticonceptivos orales se asocian a una mayor probabilidad de adquirir mutaciones durante los fenómenos proliferativos inducidos por sustancias endógenas y exógenas con actividad estrogénica o de expresar mutaciones carcinógenas adquirida con anterioridad), exposición a radioterapia y químicos, ser portadora del gen BRCA1 o BRCA2, síndrome de Li- Fraumeni, terapia hormonal con estrógenos y/o progesterona, antecedente de carcinoma de endometrio, ovario y colon aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama...

Las lesiones mamarias benignas, como papilomas, fibroadenomas y las referidas como cambios fibroquísticos, representan un menor riesgo de desarrollar cáncer. No sucede lo mismo con los cambios proliferativos ductales o lobulillares, ya que confieren un riesgo relativo de 1,5 a 2,0 de desarrollar cáncer. Con base en lo mencionado por Elías, Contreras y Llante, (2008), la hiperplasia ductal y lobulillar atípica representa un riesgo de 4 a 5 y 10 veces si existe antecedente familiar de cáncer.

Hay una gran multifactorialidad que condiciona la aparición y expresión del cáncer de mama, esto conforme a la variedad de tipos de cáncer que se pueden encontrar. La influencia genética y los antecedentes familiares son fundamentales, así como la expresión inflamatoria de la enfermedad en general, independientemente en estos casos del subtipo. La importancia estaría marcando la evolución y el pronóstico para cada caso individual.

Manifestaciones clínicas, tamizaje y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas son variables y oscilan desde la enfermedad subclínica (solo detectable por imagen) hasta la enfermedad florida, como en el carcinoma inflamatorio. El diagnóstico suele establecerse mediante un interrogatorio exhaustivo, un examen físico minucioso, los estudios de imagen y una biopsia de la lesión.

Albuquerque (2006) expone que algunos de los signos y síntomas que pueden hacer sospechar la presencia de una neoplasia maligna de mama, son: abultamiento duro e indoloro sensible al tacto, hundimiento del pezón (hacia dentro del cuerpo), piel de la mama rugosa conocido como “piel de naranja”, piel inflamada con cambio de color (rojo), ganglios inflamados en la axila, venas prominentes, secreciones mamarias (mayor riesgo si contiene sangre), irritación o comezón en la mama, lesión que no sana en la zona del pezón y/o la areola. En los casos más avanzados es posible encontrar la presencia de adenopatías regionales y metástasis.

Con base en lo mencionado por Elías, Contreras y Llante, (2008), los nódulos frecuentemente representan la primera manifestación clínica de cáncer de mama. Las masas no móviles tienen un cincuenta por ciento de probabilidad maligna y las móviles, entre catorce a veinte por ciento. Los nódulos malignos poseen una consistencia dura, diferentes formas y tamaños, pueden ser móviles o inmóviles, superficie irregular y frecuentemente no son dolorosos. El hallazgo de uno o múltiples nódulos representa una alta probabilidad de presencia de una neoplasia maligna de mama.

La presencia de una lesión eccematosa en la piel del pezón, característica de la enfermedad de Paget, es menos frecuente. La enfermedad de Paget implica de manera habitual presencia de células tumorales en la piel del pezón secundaria.

El cáncer inflamatorio de mama:

Se caracteriza por inflamación difusa y aumento de tamaño de la mama, con frecuencia sin nódulos y es más agresiva en mujeres jóvenes. (1-4) de inicio es puesto en el estadio III o IV. Se presenta como una mastitis por tanto no es

detectado por ecografía ni mamografía. (Elías, Contreras y Llante, 2008, p. 17).

Aunado lo anterior cabe señalar que “El diagnóstico de un cáncer mamario se inicia con el descubrimiento de una tumoración palpable que en más del 80% de los casos comprobados es la propia mujer quien la identifica” (Sanfilippo y Moreno, 2008, p. 5). Sin embargo quizás esto se puede aplicar para los casos en que la neoplasia se encuentre en un estadio avanzado.

Actualmente existe gran variedad de pruebas de tamizaje (el tamizaje se refiere a la detección e identificación de una enfermedad por medio de la aplicación de pruebas) que facilitan el diagnóstico de la enfermedad, algunas de ellas son: exploración física de las mamas, mamografía, ecografía, punción citológica y la biopsia. A continuación se hará mención de algunas de ellas:

Mamografía.

Pese a que la exploración física es el método diagnóstico más utilizado, su exactitud clínica es muy baja. Hasta ahora, la mamografía es calificada como el mejor método de detección. Sin embargo, no es perfecto: puede transcurrir un año antes que un tumor se haga evidente en mastografías de tamizaje (estudio radiológico capaz de detectar la enfermedad en etapa temprana en mujeres asintomáticas). En estos casos, se reporta una sensibilidad diagnóstica de 70 a 75%; por otro lado, 10% de los tumores puede pasar desapercibido en la mamografía. La sensibilidad de la mastografía se relaciona con la densidad del tejido mamario. Un estudio reporto sensibilidad de 100% en mamas grasas, pero disminuyó hasta 45% en mamas densas. (PJ y O' Rourke, 1990, pp. 635-639 citado por Herrera y Granados, 2010, p. 698).

La mamografía puede detectar tumores previos a que estos sean palpables. En mujeres mayores de 50 años, la mastografía con exploración física adecuada es efectiva para detectar cánceres tempranos de mama, factor que se asocia a una reducción en la mortalidad de 25 a 35%. En las mujeres entre 40 y 49 años de edad, el impacto en la mortalidad es menos claro. Antes de los 40 años, la mamografía solo es útil en los casos de cáncer de mama familiar conocido, ya que

la densidad del tejido mamario, aumentado, por lo general impide su detección. En este caso, es de especial utilidad la ultrasonografía mamaria. (Herrera y Granados, 2010, p. 698).

Las recomendaciones actuales para el uso de la mastografía son:

1. A cualquier edad, cuando los hallazgos clínicos sean muy sugestivos de cáncer.
2. No realizar mastografías de escrutinio en mujeres menores de 35 años, excepto cuando existan indicaciones específicas. La incidencia de carcinoma en este grupo de edad es muy baja y el tejido mamario por lo general es denso y radiopaco como para revelar anomalías patológicas en la mastografía.
3. Solo realizar mamografías periódicas con intensidad baja de radiación entre los 35 y 49 años, después de evaluar con detenimiento los factores de riesgo. Las pacientes de alto riesgo o con sospecha clínica deben de incluirse en esta categoría.
4. En mujeres con 50 años de edad o más, se justifica la mastografía anual como detección selectiva.

(Herrera y Granados, 2010, p. 698).

Ultrasonido o ecografía mamaria.

El ultrasonido se ha convertido en un complemento esencial de la mastografía y la exploración física. Además de diferenciar masas quísticas de sólidas, caracteriza lesiones benignas y malignas. El ultrasonido también ha sido la guía para procedimientos intervencionistas que incluyen lesiones no palpables.

Imagen por Resonancia Magnética.

La imagen por resonancia magnética (IRM) tiene sensibilidad diagnóstica elevada: 94 a 100%, pero baja especificidad: de 37 a 39% y el valor predictivo positivo es de 33%. Las indicaciones actuales de este estudio son: a) detectar tumores que no son identificables por mastografía o exploración física, pues estudios de tamizaje revelan que hasta 13% de los tumores puede ser diagnosticado con este método; b) para la identificación de tumores mamarios ocultos

de presentación axilar y c) realización de biopsias dirigidas. (Fornage citado por Herrera y Grandos, 2010, p. 698).

Biopsia.

En el caso de lesiones no palpables, detectables en la mamografía, la biopsia se dirige antes del marcaje con aguja o mediante estereotaxia. La biopsia estereotáctica, “biopsia con aguja durante la mamografía o biopsia guiada con ecografía para mejorar la precisión” (Elías, Contreras, Llanto, 2008, p. 19), también podría ser de utilidad en la mujer con un carcinoma conocido y otras anormalidades mastografías en la mama contralateral, ya que esta conducta impacta en el diseño del tratamiento. La principal indicación de la biopsia estereotáctica con aguja es la presencia de anormalidades mastografías de riesgo intermedio (BI- RADS 3- 4). El ahorro en costos en este grupo es claro pues la mayoría de los casos no requerirá más tratamiento quirúrgico.

La biopsia, ya sea por aguja fina, con tru- cut o ambos, es un procedimiento muy útil, de bajo costo, fácil de realizar y que no requiere preparación. En manos expertas, la biopsia por aspiración tiene una exactitud diagnóstica de 90%. Para lesiones menores a un 1 cm, la biopsia tru- cut es excelente, con una especificidad diagnosticado 100%. (Herrera y Granados, 2010, p. 699).

Elías, Contreras y Llanque, 2008, señalan que ninguno de estos métodos debe detener la investigación histológica de un nódulo sospechoso desde el ámbito clínico. En correlato con esto Sanfilippo y Moreno aportan que para establecer el diagnóstico definitivo se debe efectuar una correlación entre: los hallazgos histopatológicos, las manifestaciones clínicas y los hallazgos obtenidos por medio de las pruebas de tamizaje (mamografía).

En síntesis, se puede constatar que existe variedad en la presentación clínica de la enfermedad, para lo cual existen métodos que combinados permiten diagnóstico certeros. Es fundamental el papel preventivo e inicio temprano de los estudios, que están en su gran mayoría asequibles a los servicios de atención y a la población.

Factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama

Un factor pronóstico según Alburquerque (2006) es cualquier medida en el momento del diagnóstico que se vincula con el periodo libre de enfermedad o de supervivencia en ausencia del tratamiento; en cambio un factor predictivo es aquel cuya medición se traduce en una respuesta específica a un tratamiento definido.

Los factores pronósticos y predictivos de aplicación habitual y reproducible que influyen en la decisión del manejo de pacientes con cáncer de mama son:

- estado de los ganglios axilares
- subtipo histológico
- permeación vascular- linfática
- tamaño tumoral/ estadio diagnóstico
- proliferación celular
- grado histológico o nuclear
- estado de los receptores de estrógenos y progesterona
- edad y estado menopáusicos
- expresión HER- 2/ neu
- factores moleculares

El principal factor pronóstico es el estadio ganglionar. El pronóstico guarda relación directa con el número de ganglios afectados, la carga metastásica y la extensión extra capsular. Por lo general, se agrupan de acuerdo con el número de ganglios afectados (negativos, 1-3, 4-9, 10 o más). Independientemente del número de ganglios afectados, la recomendación para los grupos con afección ganglionar es administrar tratamiento sistémico; por ello, el valor de otros factores pronósticos y predictivos disminuye en este grupo de pacientes. (Herrera y Granados, 2010, p. 703).

Se estima que hasta el 30% de las mujeres con ganglios negativos sufre recaída. Este porcentaje ha conducido a los oncólogos a tratar de identificar a las pacientes con ganglios negativos que están en alto riesgo de recaída y muerte. (Herrera y Granados, 2010, p. 703).

Tratamiento

“El tratamiento de pacientes con cáncer de mama suele incluir un grupo multidisciplinario en el que se encuentran cirujanos oncólogos, radiooncólogos, oncólogos médicos, cirujanos reconstructivos, imagenoncólogos, psicooncólogos, psiquiatras, patólogos y grupos de apoyo” (Herrera y Granados, 2010, pp. 705-706). El tratamiento del cáncer de mama va a depender de la etapa clínica de la enfermedad en la paciente (temprana, localmente avanzada y metastásica), el tamaño del tumor, si ha habido extensión a los ganglios u otras zonas, dicho tratamiento también depende de las características particulares de cada paciente, como por ejemplo: su condición de salud. La voluntad y libre decisión previa e informada por parte del paciente debe ser crucial desde el momento del diagnóstico pero sobre todo durante el proceso del tratamiento.

Entre los métodos que se utilizan para el tratamiento de la neoplasia maligna de mama se encuentran: cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, tratamiento neoadyuvante. Los dos primeros tienen una acción local o locorregional mientras que la quimioterapia y la hormonoterapia se enmarcan dentro del tratamiento sistémico.

Como lo menciona Hernández (2007) dichos tratamientos médicos tienen diferentes modalidades: coadyuvante, neoadyuvante, tratamiento de la enfermedad metastásica y la quimioprofilaxis. A continuación una breve explicación de cada una de estas modalidades:

El tratamiento coadyuvante va dirigido a prevenir el desarrollo de la enfermedad, una vez realizado el tratamiento de la enfermedad primaria. Este puede realizarse con hormonoterapia y/o quimioterapia. El tratamiento neoadyuvante tiene como objetivo reducir el tumor primario y disminuir el riesgo de metástasis a distancia. Su efectividad se mide de acuerdo al porcentaje de respuestas patológicas completas. Se usa la quimioterapia u hormonoterapia. La enfermedad metastásica es una enfermedad incurable y su objetivo es prolongar la vida con una buena calidad. Se utiliza la

monoquimioterapia, poliquimioterapia, y/u hormonoterapia. La quimioprofilaxis va dirigida a prevenir el desarrollo de cáncer de mama en aquellas pacientes con alto riesgo para su desarrollo. Finalmente, a pesar de todos estos avances, sigue siendo el diagnóstico precoz la piedra angular para garantizar un buen pronóstico. (Hernández, 2007, pr. 1).

Seguidamente se profundizará en la descripción de algunas modalidades y métodos utilizados en el tratamiento del cáncer de mama:

Cirugía.

Según Arce, Bargalló, Villaseñor, et al. (2011) el tratamiento quirúrgico del tumor primario en el cáncer de mama se divide en: cirugía conservadora y la mastectomía, la cual a la vez se divide en diferentes tipos (mastectomía cutánea, total, radical modificada, radical).

El manejo de los ganglios axilares es fundamental en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama. El tratamiento estándar ha sido la disección de la axila, sin embargo los resultados de dicho tratamiento no han sido tan positivos, sobre todo en pacientes con ganglios clínicamente negativos. No obstante, cuando la axila está clínicamente negativa se realiza la extracción del ganglio centinela

Tratamiento coadyuvante.

Quimioterapia: El objetivo de este tipo de quimioterapia es eliminar la enfermedad micrometastásica. Se ha demostrado que la recurrencia sistemática es la principal causa de muerte en estas pacientes. La quimioterapia debe ser aplicada antes del desarrollo de clonas resistentes. El beneficio de la quimioterapia es independiente del estado ganglionar, menopáusico, de la expresión de receptores hormonales o de haber recibido tratamiento con tamoxifeno.

Terapias biológicas: Cuando existe presencia del gen HER2/neu (ErbB2) se recurre a la implementación del Trastuzumab, este “es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido en contra de la proteína HER2. Diversos estudios han evaluado el beneficio de trastuzumab

concomitante o secuencial con quimioterapia de forma adyuvante (...)” (Arce, Bargalló, Villaseñor, et al., 2011, p. 82).

Terapias endocrinas: este tipo de terapias se recomiendan cuando el tumor es hormonosensible. Entre ellas: administración tamoxifeno o inhibidores de aromatasa.

El tamoxifeno es integrante de la familia de los SERM (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos) grupo en el que se incluye el toremifeno y el raloxifeno. Después de cinco años de tamoxifeno se ha demostrado una disminución en el riesgo de recurrencia de 40% y en el riesgo de muerte de hasta un 35%.

Los beneficios del fármaco son similares en mujeres tanto pre como post menopáusicas; sin embargo es importante considerar que el uso de este tratamiento está asociado a desarrollar cáncer endometrial, enfermedad tromboembólica, depresión, disfunción sexual, síntomas vasomotores y ginecológicos.

Nuevamente hay que llamar la atención a la asociación directa que existe entre los cambios hormonales y la densidad de neuroreceptores a nivel celular. Tomándose esto en cuenta en el caso que se vean asociados cambios en el estado de ánimo, la cognición y el estado de conciencia de la mujer.

En pacientes con enfermedad temprana también se pueden utilizar opciones de manejo como las citadas a continuación: ablación ovárica, radioterapia coadyuvante y quimioterapia preoperatoria.

En cuanto a los inhibidores de aromatasa, estos fármacos están destinados a mujeres posmenopáusicas. Según Arce, Bargalló, Villaseñor, et al. (2011) han demostrado mejorar la supervivencia libre de enfermedad. Hernández (2007) menciona que actualmente los siguientes inhibidores de aromatasa han sido aprobados para el tratamiento en el cáncer de mama: anastrozole, letrozole y exemestane. Entre los efectos secundarios que provoca la injerencia de estos fármacos, están: “osteoporosis y fracturas secundarias aunque dichos efectos son reversibles

al suspender el tratamiento y se pueden disminuir con el uso de bisfosfonatos; por lo anterior es muy importante la vigilancia de la densidad ósea” (Arce, Bargalló, Villaseñor, et al., 2011, p. 82).

Radioterapia: Está indicada en todos los pacientes que han sido tratadas con cirugía conservadora. Respecto a los tumores pequeños se implementa la irradiación parcial de la mama en complemento de la cirugía conservadora, “puede administrarse en forma de 1) braquiterapia intersticial con implante de tasa alta, 2) braquiterapia intracavitaria (catéte o balón), 3) radioterapia intraoperatoria (orto-voltaje) y 4) radioterapia externa conformacional” (Arce, Bargalló, Villaseñor, et al., 2011, p. 83).

Tratamiento neoadyuvante.

Tratamiento sistémico: Hernández (2007) menciona que estos tratamientos incluyen como piedra angular las antraciclinas y recientemente han sido incorporados los taxanos. Como se mencionó anteriormente la efectividad de esta modalidad de tratamiento depende del número de respuestas patológicas completas. “Los esquemas más utilizados son 4 ciclos iniciales de doxorrubicina-ciclofosfamida, posteriormente se realiza el tratamiento quirúrgico del tumor primario, y si no se obtuvo una respuesta completa el paciente recibe 4 ciclos adicionales con docetaxel o paclitaxel” (Hernández, 2007, pr. 9).

Según este mismo autor, en esta modalidad de tratamiento se ha incorporado la implementación de Trastuzumab cuando el tumor amplifica o sobrepasa el gen HER2/neu (ErbB2). En pacientes mayores de 65 años con receptores de estrógenos positivos se puede utilizar como tratamiento neoadyuvante la implementación de inhibidores de aromatasa.

En cuanto a la quimioterapia neoadyuvante, cabe señalar lo siguiente:

En tumores operables la quimioterapia neoadyuvante tiene como objetivo identificar a los pacientes respondedores, con base en la expresión de receptores hormonales, proliferación celular (Ki67) y grado nuclear. El éxito de la quimioterapia está basado en la obtención de una respuesta patológica completa. (Arce, Bargalló, Villaseñor, et al., 2011, p. 83).

Enfermedad metastásica.

Arce, Bargalló, Villaseñor, et al., sf, señalan que en términos generales la enfermedad metastásica puede clasificarse como visceral (hígado y sistema nervioso central) y no visceral (derrame pleural, partes blandas y hueso). Se clasifica con bajo o alto riesgo y dependiendo de esto es la elección del tratamiento, en el primer caso el tratamiento de primera elección es hormonal; y para el segundo caso se implementa la quimioterapia más terapias biológicas y/o endocrinas. “Actualmente existen múltiples fármacos activos en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se debe elegir la combinación más activa y menos tóxica buscando el mayor tiempo libre de progresión y mejorar la calidad de vida” (Arce, Bargalló, Villaseñor, et al., 2011, p. 83).

En cuanto a las terapias, en la terapia biológica se recomienda implementación de Trastuzumab si existe presencia del gen HER2, si este falla se puede utilizar lapatinib o bevacizumab combinado con quimioterapia (se dice que este último aumenta la supervivencia libre de progresión); en mujeres de bajo riesgo se recomiendan las terapias endocrinas, en mujeres premenopáusicas tratamiento con tamoxifeno o ablación de ovárica, en pacientes posmenopáusicas tratamiento con tamoxifeno o con inhibidores aromatasas de tercera generación; en el tratamiento soporte se recomienda psicoterapia y rehabilitación para el mejoramiento de la calidad de vida de la paciente; tratamiento del tumor primario; respecto al tratamiento de la metástasis:

La cirugía tiene dos grandes rubros: el primero es la metastasectomía en tumor primario controlado o estable y el segundo es el manejo sintomático. La radioterapia está indicada en el manejo paliativo de metástasis. La decisión de indicar cualquiera de estas modalidades se debe individualizar. (Arce, Bargalló, Villaseñor, et al., 2011, p. 83).

Tratamiento de enfermedad recurrente- recaída local postmastectomía

En pacientes seleccionadas, la escisión local o la escisión amplia con o sin resección de la pared torácica se relacionan con supervivencia a largo plazo. Sin embargo la radio terapia es el estándar de tratamiento de pacientes con recaída local. (Herrera y Granados, 2010, p. 720).

Proceso inflamatorio

Si bien, para la construcción del presente apartado se implementaran distintas fuentes bibliográficas, cabe aclarar que el trabajo del Dr. Italo Marsiglia G. intitulado “La psiconeuroinmunología: Nueva visión sobre la salud y la enfermedad” se utilizará como referencia principal. A modo de aclaración, cabe señalar que los términos citoquinas y citocinas tienen el mismo significado. Si bien, en la presente investigación se utiliza el término “citoquina”, algunos (as) de las autoras citadas hacen referencia a “citocina”. Es importante tener presente esta aclaración con el fin de evitar confusiones.

Relación entre el sistema nervioso central (SNC), el sistema endocrinológico (SE) y el sistema inmunológico (SI).

El SNC, el SE y el SI actúan de una manera interdependiente, recíproca. El trabajo en conjunto que desempeñan estos tres sistemas permite que el organismo sea capaz de mantener la homeostasis; de esta forma conservar la salud y permitir la supervivencia. Los descubrimientos de estas interacciones y demás aspectos vinculados con estos sistemas los ha llevado a cabo la psiconeuroinmunología. A grandes rasgos:

Gracias a esa integración funcional, el sistema nervioso central percibe y responde consciente o inconscientemente a los cambios del mundo externo e interno; el sistema inmune, detecta y elimina a invasores externos o internos; y el sistema endocrino suministra la respuesta a distancia que hace al organismo más apto para la lucha. (Marsiglia, 2009, p. 1).

Torner, 2011, señala que en 1975 Aden y Cohen realizaron un redescubrimiento sobre el condicionamiento de la respuesta inmunológica. A partir de ello múltiples investigaciones han ratificado, a través de métodos científicos, la interdependencia que existe entre el SNC-SE-SI. Esta interacción se vio sustentada ante el descubrimiento, según la autora antes citada, de que el SI tiene receptores para las sustancias secretadas por el SNC y por el SE y “al revés, algunas neuronas del SNC tienen receptores para las sustancias secretadas por las células del SI y por el SE” (Torner, 2011, p. 98).

Lo afirmado anteriormente junto con las posibilidades de que la conducta pueda modificar aspectos químicos cerebrales y que dichos aspectos bioquímicos, hormonales puedan incidir en la conducta humana, ha llevado a plantear que los aspectos psicológicos tienen impacto sobre el SI. Sin embargo la presente investigación tiene como propósito investigar cómo el SI u otros aspectos propiamente endógenos, impactan la conducta humana.

En correlato con lo anterior, en 1977 Basedovsky y Sorkin propusieron el vínculo entre el SI y el SNC mediante el mecanismo de retroalimentación negativa, en la cual:

la activación de las células inmunes resulta en la producción de citoquinas, que le informan al cerebro el incremento de la función inmune; como respuesta, el cerebro activa el eje hipotálamo-hipofisoadrenal (HHA) y, éste a su vez, a través de la secreción de glucocorticoides suprime la respuesta inmune (Figura 1). Esos estudios y los que se les han relacionado posteriormente han dado origen a la psiconeuroinmunología (1-6). (Marsiglia, 2009, p. 2).

En síntesis como lo señala el autor antes citado, los antígenos activan al SI, esto se ve manifestado por medio de la secreción de citoquinas Th1, lo cual se traduce en una señal para el SNC del incremento de la función inmune, ante esto el cerebro activa el eje HHA, dicha activación permite la secreción de cortisol, la cual suprime la respuesta inmune.

Para que este proceso sea posible intervienen distintas sustancias, como los neurotransmisores, hormonas, citoquinas, receptores, factores de crecimiento y ligandos. Como se pudo apreciar estos tres sistemas (SNC, SI y SE) se regulan entre sí, además de lo anterior un claro ejemplo de ello es que el SE al actuar sobre receptores específicos del SI, (como los receptores de glucocorticoides) ejerce una acción reguladora sobre la actividad celular de este sistema. (Heijnen, 2007, pp. 1-8 citado por Marsiglia, 2009, p. 2). Por ende un fallo en alguno de estos procesos se traduce en una serie de amenazas contra el adecuado funcionamiento del organismo. Lo cual se podría manifestar en algún tipo de condición médica.

Factores como el estrés o los procesos inflamatorios modifican constantemente la sensibilidad de los receptores de las células inmunes; “de tal manera, la respuesta inmune final

guarda relación con la sensibilidad de esos receptores a los estímulos del sistema neuroendocrino” (Marsiglia, 2009, p. 3). Por ende:

(...) el sistema inmune identifica con gran sensibilidad y especificidad a microorganismos patógenos, tumores y alérgenos, a la par que detecta y responde a los cambios emocionales del propio individuo. La participación del sistema nervioso central y periférico, resulta de vital importancia para mantener el delicado balance entre la respuesta inmune mediada por células (Th1) y la respuesta inmune humoral (Th2) (5). (Chrousos y Elenkov, 2001, pp. 571-186 citados por Marsiglia, 2009, p. 3).

Ahora bien, esta función del sistema inmune es vital para comprender los procesos inflamatorios, mismos que se abordaran en el siguiente apartado.

Respuesta inmune e inflamatoria: papel de las citoquinas proinflamatorias

La respuesta inmune, de acuerdo con Marsiglia (2009) corresponde al reconocimiento de agentes patógenos y la reacción para contrarrestarlos. Existen dos tipos de reacción:

- Innata e inespecífica: permiten identificar y destruir al agente patógeno, esta mediada por monocitos, macrófagos y neutrófilos, “Un subgrupo de linfocitos, las “células asesinas naturales” (NK), constituyen otro sistema de reconocimiento (y destrucción) no específico e innato, que permite identificar los cambios que ocurren en la superficie de células tumorales o infectadas por virus” (Marsiglia, 2009, p. 3).
 - Adaptativa y específica: tienen la capacidad de identificar de manera específica los distintos agentes patógenos (intra o extra celulares), esta mediada por los linfocitos T y B.
- La respuesta inmune e inflamatoria podría resumirse en la siguiente imagen:

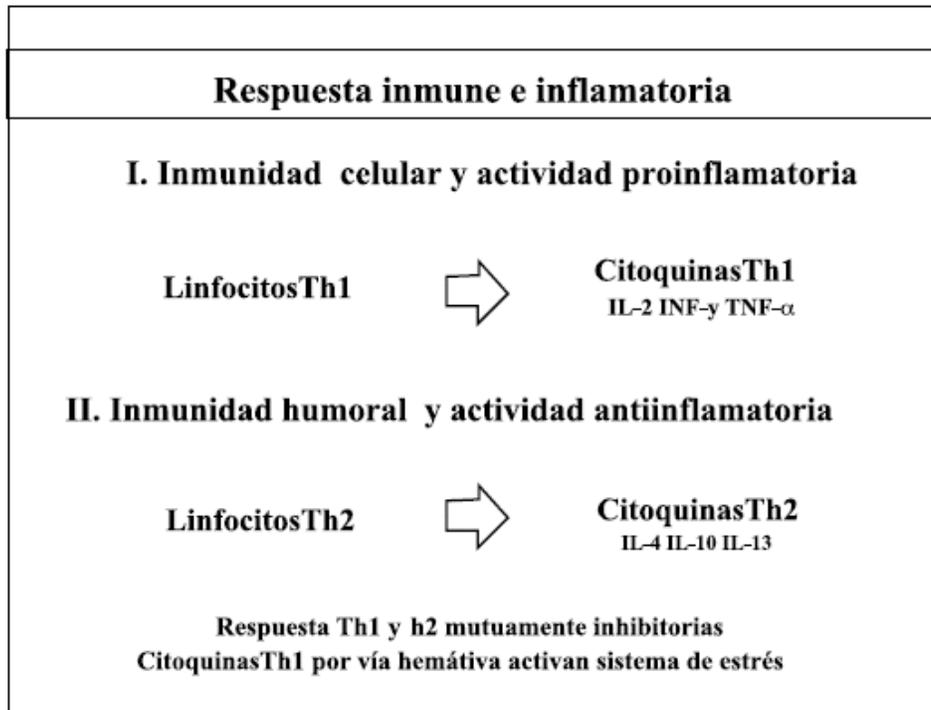


Figura 2. Papel de los linfocitos Th1 y Th2 sobre la respuesta inmune.

Figura 1. Papel de los linfocitos Th1 y Th2 sobre la respuesta inmune. Fuente: Marsiglia, 2009.

Las células del sistema inmune se encuentran distribuidas por todo el organismo, cuando se presenta alguna situación adversa como el reconocimiento de algún agente patógeno, estas células se movilizan en gran número al sitio de impacto de dicho agente. En correlato con lo anterior cabe aclarar que:

La inflamación resulta del aumento de la suplenencia sanguínea por vasodilatación local y por incremento de la permeabilidad capilar, que hacen posible la diapédesis de leucocitos y la exudación del plasma contentivo de los mediadores inmunes. La migración leucocitaria es la respuesta al fenómeno de atracción química conocido como quimiotaxis. (Marsiglia, 2009, p. 4).

Con base en este autor, en el proceso de la reacción inflamatoria las células monocitos, polinucleares y linfocitos actúan en conjunto con las células inmunes locales accesorias en el sitio

de la inflamación. “Para la ulterior quimioatracción celular y la coordinación de las células efectoras, se producen citoquinas localmente, lípidos mediadores de la inflamación y neuropéptidos. Las citoquinas activan por vía hemática al sistema de estrés y, en los animales de experimentación son responsables de la llamada conducta enfermiza (sickness behavior)” (Marsiglia, 2009, p. 4).

Ahora bien, aunado esto cabe preguntarse ¿Qué papel juegan las citoquinas dentro del proceso inflamatorio?

En primera instancia cabe señalar que las citoquinas conforman un conglomerado indispensable de proteínas que tienen la función de mediadores de la comunicación entre las células del cuerpo. Una misma citoquina puede tener efectos diferentes y viceversa, es decir, múltiples citoquinas pueden tener un efecto similar. Las citoquinas interactúan con receptores celulares específicos, que están involucrados en “la regulación del crecimiento, desarrollo y activación de las células del sistema inmune y en la mediación de la respuesta inflamatoria, normal o patológica” (Marsiglia, 2009, p. 4). Juegan un papel crucial en los dos tipos de reacciones del sistema inmune ante agentes patógenos.

En relación con esto último, como ya se había mencionado existen variadas respuestas por parte del organismo frente al estímulo agresor de un ente que represente un daño potencial. Una de las respuestas que se puede generar ante la presencia de un agente infeccioso es la inmunidad innata, la llamada respuesta inflamatoria y que es de tipo completamente inespecífico. Las citoquinas proinflamatorias son los mediadores solubles que fomentan y orquestan este tipo de respuesta inmunológica. (Dantzer, 2009)

Entre las citoquinas promotoras de la inmunidad celular y la actividad proinflamatoria se encuentran: las células Th1 que secretan principalmente interferon-gamma (IFN- γ), interleuquina-2 (IL-2), y factor de necrosis tumoralbeta (TNF- β). También la interleuquina-1 (IL-1) y la interleuquina-6 (IL-6).

A modo de síntesis cabe citar el siguiente fragmento:

Como ya mencionamos, la acción conjunta de citoquinas y sistema nervioso central se establece mediante un mecanismo de retroalimentación negativa, en el cual, la activación del sistema inmune por un antígeno provoca la producción de citoquinas; esta señal informa al SNC del incremento de la actividad inmune; el SNC estimula al eje hipotálamo-hipofisoadrenal para la secreción de glucocorticoides; y como parte final del mecanismo, el incremento del cortisol suprime la respuesta inmune. Efectivamente, las citoquinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , incrementan la actividad del sistema HHA que se evidencia por el aumento de los niveles séricos de hormona liberadora de corticotropina (CRH) o CRH mRNA, vasopresina, hormona adreno-corticotrópica (ACTH), proopiomelanocortina mRNA y cortisol. A su vez, el cerebro posee receptores para la IL-1, IL-2 e IL-6 y otras citoquinas y a la vez produce IL-1. Las citoquinas también afectan directamente a la hipófisis y a las suprarrenales, incrementando respectivamente, los niveles séricos de ACTH y glucocorticoides (1-5, 17). (Basedovsky, 2007, pp. 34- 44; Irwin y Miller, 2007, pp. 374-383; Glacer, 2005, pp. 3-11; Chrousos y Elenkov, 2001, pp. 581-586; Selye, 1936, pp. 234-238 citados por Marsigla, 2009, pp. 5-6).

Es de vital importancia tener presente que “La inflamación es una respuesta imprescindible contra infecciones e invasiones diversas, pero una cronificación del proceso o una respuesta desmedida son tan perjudiciales como una respuesta débil, por lo que la modulación de la respuesta inflamatoria es de gran importancia” (Martín, 2010, pr. 4).

Incluso según Martín, 2010, investigaciones han comprobado el papel de determinadas citoquinas en la activación de ciertas conductas que se manifiestan durante el estado de postración de la enfermedad, tales como: letargia, astenia, síntomas similares a los de la depresión. Ante esto se considera de importancia tener presente lo siguiente:

En humanos se dispone de una prueba evidente de que la respuesta inflamatoria provoca depresión y es el tratamiento con interfón (IFN), citoquina proinflamatoria empleada en el tratamiento de distintos cánceres y hepatitis víricas, que provoca depresión en gran número de pacientes por diferentes

mecanismos, como son la elevación de IL-6 y TNF-alfa, o la alteración del eje HHA y del metabolismo de la serotonina. (Martín, 2010, pr. 11).

En oposición a las citoquinas responsables de la acción proinflamatoria se encuentran aquellas cuya respuesta se dirige a corregir el proceso inflamatorio. La IL-4, por ejemplo, es una glucoproteína de propiedades antiinflamatorias y que es producida por linfocitos -T-CD4, mastocitos, eosinófilos y basófilos. Posee una acción sobre los linfocitos -T e induce a la diferenciación de linfocitos -B para producir IgG e IgE, que son inmunoglobulinas importantes en las respuestas alérgicas y antihelmínticas. Actúa sobre los macrófagos activados reduciendo los efectos de las citocinas IL-1, FNT α , IL-6 e IL-8, e inhibiendo la producción de radicales libres de oxígeno. Además, aumenta la susceptibilidad de los macrófagos a los efectos de los glucocorticoides. (Curfs, Meis, Hoogkamp-Korstanje, 1997).

Procesos inflamatorios en el cáncer de mama

Aunado lo anterior, el presente apartado se enfocará en el proceso inflamatorio propio del cáncer de mama, las alteraciones en el SI y el papel de las citoquinas ante la presencia de esta neoplasia maligna.

El Dr. García Zepeda (2013) junto con un grupo de investigadoras (es) estudian la relación que puede haber entre una inflamación y el cáncer de mama. El Dr. García “indica que al iniciar el cáncer de mama y desarrollar un tumor, el organismo genera una respuesta inflamatoria local, discreta y gradual que solo se puede detectar a nivel molecular”, de esta forma la inflamación inicia cuando el tumor crece (reacción del SI). Con este proceso se generan algunas moléculas como citoquinas y quimiocinas, entre sus funciones está actuar como mecanismos de alarma al sistema ante la presencia de algún agente patógeno (en este caso la neoplasia maligna de mama), ambas intervienen en la generación de la respuesta inflamatoria. Las quimiocinas también se encargan de atraer a las células del sistema inmune al sitio donde se encuentra el agente patógeno, mientras que las citoquinas se encargan de la activación celular y la temporalidad del proceso. (García, 2013).

Albújar (2009) citando a Mantovani (2008) señala que el proceso inflamatorio propio del cáncer se puede desarrollar por medio de dos vías, la extrínseca y la intrínseca. La primera, según el autor, es promovida por determinadas condiciones inflamatorias infecciosas o no infecciosas,

mientras que la segunda es activada por alteraciones genéticas, las cuales pueden causar inflamación o neoplasia.

Este mismo autor explica que ambas vías convergen en una misma vía, que provoca la activación de factores de transcripción en las células tumorales como:

NF-kB (factor nuclear kB). STAT3 (transductor de señal y activador de transcripción 3) y HIF1alfa (factor inducible por hipoxia 1alfa). Estos factores de transcripción coordinan la producción de mediadores de la inflamación, citocinas y quimiocinas, así como ciclooxigenasa 2 (COX2) que a su vez genera prostaglandinas como la PGE2, que reclutan y activan leucocitos en particular de la línea mielomonocítica, las células TAMs (macrófagos asociados a tumor) y células reguladoras. Las citocinas activan los mismos factores de transcripción en las células inflamatorias, estromales y tumorales con más mediadores inflamatorios y la formación de un microambiente inflamatorio. (Albújar, 2009, p. 2).

Dicho microambiente inflamatorio está directamente relacionado con o se debe a la presencia de la neoplasia maligna.

Espinos, Cigüenza y Calvo, 2009, en su texto intitulado “Cáncer e inflamación” mencionan que existen gran cantidad de moléculas de la inflamación. Entre las más conocidas se encuentran las interleucinas, estas se dividen en proinflamatorias algunas de ellas son (como ya se ha mencionado): la IL-1 (entre la variedad de funciones que cumple se puede mencionar que células endoteliales tratadas con esta interleucina aumentan la producción de prostaglandina PGE2, además de ello algunos de los genes que son activados por ella, son: ciclooxigenasa-2 (COX-2), ciclooxigenasa-1 (COX-1), factor liberador de corticotrofina...), IL-2, IL-6, el interferón (IFN)- g y el factor de necrosis tumoral (TNF)-a. Entre las citoquinas antiinflamatorias (encargadas de suprimir la actividad de las citoquinas proinflamatorias) están las siguientes: IL-4, IL-10 e IL-13.

Según Bermúdez y Peralta-Zaragoza (2005) debido a que las “citoquinas actúan sobre muchos tipos celulares diferentes y una célula puede expresar receptores para más de una de

ellas” se torna difícil determinar cuáles de ellas en específico participan en el proceso de desarrollo del cáncer. No obstante:

Hay dos mecanismos que pueden explicar la participación de las citocinas en el desarrollo del cáncer. 1) Es posible que las citocinas favorezcan el desarrollo tumoral al interactuar con factores de proliferación, inducir la actividad de la angiogénesis del tumor, y promover la metástasis por el incremento de la adhesión celular. 2) Las citocinas como mediadores de la respuesta inmune pueden inhibir la expresión de las moléculas y receptores, tanto de las células de la respuesta inmune como de la célula tumoral, las cuales están involucradas en la identificación y destrucción de la célula tumoral (como la desregulación de las moléculas MHC clase I y II, de moléculas coestimuladoras y la desregulación de la cadena zeta del complejo TcR/CD3).¹⁴ (Nash, Loercher, Freedman, 1999, pp. 93-107 citados por Bermúdez, Peralta-Zaragoza, 2005, pr. 11).

Además de lo anterior, algunos estudios han comprobado que las citoquinas antiinflamatorias o inminosupresoras, favorecen el proceso de desarrollo de las neoplasias. Incluso en diferentes tipos de cáncer se ha observado un aumento o mayor manifestación de citoquinas antiinflamatorias y una disminución o menor cantidad de citoquinas proinflamatorias. “Este cambio en la expresión de citocinas proinflamatorias a antiinflamatorias podría facilitar la progresión tumoral por la subversión de los mecanismos de inmunovigilancia celular” (Bermúdez, Peralta-Zaragoza, 2005, pr. 12).

No obstante, otros estudios han mostrado que las zonas del organismo que presenten inflamación crónica son puntos vulnerables que se encuentran propensos a la aparición de tumores o el desarrollo de neoplasias malignas. Espinos, Cigüenza y Calvo, 2009, mencionan que procesos irritativos como el inflamatorio favorece el progreso de la carcinogénesis. A pesar de esto, las citoquinas están siendo implementadas en terapias para combatir el cáncer y han al parecer han mostrado resultados favorables.

En cuanto a las citoquinas propiamente involucradas en el cáncer de mama, están: altos niveles de IL-10 en sangre periférica, “En tumores de mama aparecen múltiples citocinas

producidas por monocitos, macrófagos y células del estroma como la IL-6, IL-8, IL-10, INF- γ , MCP-1, MIP-1 β , TNF- α , IL-1 β y IL-13, (...)” (Arango, Faxas, Álvarez, et al., 2008, p. 195). “Las citocinas IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, MCP-1 y MIP-1 β son las más abundantes en los tumores de alto grado de malignidad y tanto la IL-8 como la MIP-1 β se relacionan con la expresión de HER2, y los tumores IL-8 positivos muestran mayor grado de vascularización; la combinación de IL-8, MCP-1 y MIP-1 β se correlaciona con infiltrado inflamatorio intenso (43)” (Freund, Jolivel, Durand, et al. 2004, pp. 6105-61114 citados por Arango, Faxas, Álvarez, et al., 2008, p. 195) y en las neoplasias mamarias y en los sitios metastásicos se han encontrado los siguientes: IL-1, IL-6, IL-11, IL-18, los interferones y sus factores reguladores (IRF-1) e (IRF-2). Altos niveles de IL-6 y IL-8 en sangre periférica está relacionado con progresión del cáncer de mama.

Este proceso inflamatorio provocado por neoplasias malignas, en este caso la de mama, también se encuentra vinculado con los síntomas dolorosos que sufren las pacientes afectadas por esta enfermedad. Si bien existen distintos tipos de dolor (nociceptico, inflamatorio y neuropático) en los (as) pacientes con cáncer, son más comunes el dolor inflamatorio y neuropático. “Un proceso inflamatorio o invasivo puede dañar a las neuronas y producir dolor neuropático o el daño neuronal por un proceso invasivo canceroso puede producir una reacción inflamatoria(10,11).” (Harden, 2005; Schaible, Del Rosso, Matucci, 2005, pp. 77-101 citados por Gibert, 2006, p. 3).

Con base en lo anterior, cabe citar lo siguiente:

La sensibilización periférica consiste en un aumento de la excitabilidad de los nociceptores periféricos, generalmente debida a procesos inflamatorios, de manera que se amplifican las señales del dolor que llegan al SNC. Los mediadores de la inflamación sensibilizan las neuronas de las vías ascendentes medulares y aumentan la sensación de dolor (2,6,13,14).

La sensibilización central consiste en un aumento de la excitabilidad de las neuronas centrales que transmiten el dolor estaría mediada por mecanismos inflamatorios. (Schaible y Richter, 2004; Basbaum y Woolf, 1999; Costigan y Woolf, 2000; Kidd , 2001 citados por Gibert, 2006, p. 3).

Depresión

En el presente apartado se realizará una caracterización de la depresión, la cual es categorizada como un trastorno del estado de ánimo. Como primer aspecto se intentará conceptualizar este trastorno mental, seguidamente se mencionaran algunos aspectos etiológicos del mismo, con el objetivo de lograr una mayor comprensión. Se hará énfasis en el criterio clínico de la depresión, para ello se utilizará información suministrada por: la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y la Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5.

Definición

Actualmente es usual escuchar u observar, en distintos entornos o espacios sociales, diversas personas que aseguran estar deprimidas, el autodiagnóstico de la depresión se ha convertido en una situación cotidiana. Frecuentemente, en la vida cotidiana el término depresión representa una alusión figurativa o metafórica, una expresión idiomática que se refiere a una forma superlativa de la tristeza, lo cual muestra que en diversas ocasiones la tristeza y la depresión se utilizan como equivalentes (si bien existe una relación entre ambas no son equiparables), a pesar de la diferencia que existe entre ambas. A partir de estas y demás situaciones que se presencian-experimentan en la cotidianidad es posible constatar que la mayoría de personas hacen un uso indiscriminado de este término (aspecto que también sucede con múltiples trastornos mentales como la bipolaridad u otros trastornos como el autismo, Asperger...). Dado este contexto se considera de vital importancia esclarecer el concepto de la depresión para lograr una mayor comprensión de este trastorno.

La tristeza es uno de los espectros de la emoción, como tal se presenta en la vida de los seres humanos en múltiples ocasiones, su presencia no es necesariamente perniciosa, en determinadas situaciones puede traer beneficios a quienes la experimentan. Por el contrario la depresión es categorizada como una enfermedad mental y representa un indicador de patología. La anterior categorización se ha generalizado a pesar de las múltiples discusiones a favor o en contra de ello.

Aunado lo anterior cabe precisar que (a grandes rasgos) en la presente investigación se entiende por depresión lo siguiente: trastorno del estado de ánimo caracterizado por episodios de

tristeza recurrentes, pérdida de interés y placer, incapacidad para disfrutar (anhedonia), sentimientos de culpa, inutilidad y abatimiento, trastornos de sueño y el apetito, agitación o enlentecimiento psicomotor observable, falta de concentración, posible ideación suicida y demás. Existen distintos tipos de depresión, entre los más comunes están: trastorno depresivo mayor y distimia.

Etiología de la depresión

Entre las hipótesis etiológicas vinculadas con la depresión, se menciona que este trastorno mental se puede manifestar-desarrollar debido a factores endógenos o factores exógenos. En los endógenos los desencadenantes son procesos bioquímicos, hormonales, desequilibrio genético en algunos neurotransmisores u alteración de estos procesos. Los exógenos están vinculadas con aspectos psicosociales, económicos, ambientales u otros aspectos externos como ruptura de una relación, enfermedad, pérdida de un ser querido, desempleo... (Alburquerque, 2006, p. 5). Dichos factores no son excluyentes, pueden actuar de una manera simultánea. Hasta el momento estas hipótesis muestran que la depresión es un trastorno mental multifactorial. Si bien los factores exógenos son sumamente relevantes para el análisis de la depresión, la presente investigación se enfocará en los factores bioquímicos vinculados con el desarrollo de esta psicopatología, sobre todo en pacientes con cáncer de mama.

Como se mencionó anteriormente la depresión se puede deber a factores biológicos, genéticos o a factores sociales. A continuación se realizará una descripción etiológica de la depresión centrada en los factores bioquímicos, entre ellos se profundizará en los neurotransmisores, sistema inmune y el eje hipotálamo, hipofisario-adrenal (HHA).

Causas bioquímicas cerebrales.

Cabe señalar que para la elaboración de este apartado se utilizarán como principales fuentes bibliográficas, la monografía realizada por Guadarrama, Escobar y Zhang de la Universidad Autónoma de México (UNAM), intitulada “Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión” (2006) y la investigación “Depresión: fisiopatología y tratamiento” (2003) realizada por la Dr. Victoria Hall Ramírez.

En cuanto a las causas bioquímicas cerebrales, Hall (2003) menciona que déficits en las concentraciones de neurotransmisores como noradrenalina, dopamina y serotonina (5-hidroxitriptamina-5HT), son una conocida y estudiada causa de la depresión. La disminución de las concentraciones de serotonina o las alteraciones que pueda sufrir este neurotransmisor se ha catalogado como una de las principales causantes de la depresión. Según Guadarrama, Escobar y Zhang, estos tres neurotransmisores aminérgicos que actúan en el sistema nervioso central (SNC) están vinculados directamente con la fisiopatología de la psicopatología en cuestión.

- **Serotonina:** Este neurotransmisor, de acuerdo con lo mencionado por, en su mayoría se genera en los núcleos de la rafe, el cual “se localiza encordado entre la línea media del puente y el bulbo raquídeo, estructuras que forman parte del tallo cerebral” (Guadarrama, Escobar y Zhang, 2006, p. 2). La serotonina “ejerce importante acción en el talante, la conducta, movimiento, apreciación del dolor, actividad sexual, apetito, secreciones endocrinas, funciones cardiacas y el ciclo de sueño-vigilia” (Guadarrama, Escobar y Zhang, 2006, p. 2). Se genera a partir del aminoácido triptófano, el cual es transportado por el transportador neutral de aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica hasta las neuronas. Una vez en la neurona se desarrolla el proceso de síntesis de la serotonina.
- **Noradrenalina:** este neurotransmisor es generado por el núcleo del encéfalo ubicado en el tallo cerebral, mismo que es llamado “Locus Coeruleus”. Las neuronas de este último envían sus axones a las estructuras límbicas, entre ellas la amígdala, la formación hipocámpica y la corteza prefrontal. “La carencia de este neurotransmisor o su desequilibrio con la serotonina puede ser la causa de psicosis depresiva unipolar o bipolar; los medicamentos antidepresivos específicos están dirigidos a mejorar actividad de noradrenalina en la sinapsis” (Guadarrama, Escobar y Zhang, 2006, p. 3). El aminoácido que interviene en la síntesis de este neurotransmisor es la tirosina.
- **Dopamina:** Categorizada como neurotransmisor inhibitorio. “Este neurotransmisor, en las vías mesocortical y mesolímbica, participa en el mantenimiento del estado de alerta. Se deriva del aminoácido tirosina” (Guadarrama, Escobar y Zhang, 2006, p. 3).

Los dos primeros neurotransmisores (serotonina y norepinefrina) tienen gran influencia en los patrones de conducta y la función mental y este último (dopamina) está vinculado con la función motriz.

Causas neuroendocrinas y el eje HHA.

En primer instancia cabe hacer la aclaración de que las siglas HPA corresponden a las siglas en inglés del “eje hipotálamo, hipofisario-adrenal” y las siglas ACTH hacen referencia a la “adrenocorticotropina”.

Según Hall (2003) diversos estudios han comprobado que la disfunción del hipotálamo está relacionada con trastornos del humor, disminución de la libido, trastornos del sueño, del apetito y la actividad autonómica. Características que como se observará más adelante forman parte del cuadro clínico de la depresión. Alteraciones en el sistema límbico y los ganglios basales también están vinculadas con este trastorno mental.

Cabe señalar que:

Se ha demostrado que en la etiología y tratamiento de la depresión juegan un papel importante otros sistemas neuroquímicos no monoamínicos como las citoquinas, el factor liberador de corticotrofina (CRF), la hormona liberadora de tirotrófina, la somatostatina, y el factor liberador de la hormona de crecimiento. (Holsboer, 2000, pp. 477-501 citado por Navas y Zapata, 2009, p. 246).

Según Krishnan, et al., 1991 citado por Navas y Zapata, 2009, las neuronas que contienen CRF se encuentran distribuidas en diversos sectores de la neocorteza cerebral, en relación con esto existen ciertas hipótesis respecto a que este factor podría tener influencia en el comportamiento y el proceso cognitivo. Respecto a esto cabe citar lo siguiente:

Asimismo, encontramos gran densidad de estos cuerpos celulares en la estría terminal, el *septum* y el núcleo central de la amígdala, las cuales son estructuras límbicas. La presencia de inmunorreactividad para CRF en los núcleos del *rafe* y el *locus ceruleus*, donde se originan la mayoría de las vías

noradrenérgicas y serotoninérgicas en el cerebro, indica que el CRF podría tener un rol en modular estos sistemas monoaminérgicos, los cuales han sido implicados desde hace mucho tiempo en la fisiopatología de la depresión(17). (Holsboer, 2000, pp. 477-501 citado por Navas y Zapata, 2009, p. 246).

Se hace mención de lo anterior debido a que los cambios en el eje HHA se observan en los casos más severos de depresión. Incluso según distintos estudios e investigaciones realizadas a personas en las cuales se ha diagnosticado esta enfermedad mental, se ha observado que las alteraciones del eje HHA están vinculadas de manera directa con la depresión. Entre los argumentos que respaldan esta afirmación están:

- La hipersecreción de CRF motivada por la ausencia de retroalimentación negativa conduce a la hiperactividad del eje. En estudios realizados por medio de la resonancia magnética y tomografía computarizada se ha observado un aumento en el volumen de la hipófisis y las suprarrenales lo cual está relacionado con la alteración del eje. “Esta sobreproducción prolongada de glucocorticoides es capaz de dañar estructuras cerebrales, especialmente el hipocampo el cual juega un papel esencial para frenar el eje HPA” (Young, et al., 1991, pp. 693-699 citado por Navas y Zapata, 2009, p. 246).
- Otro dato relevante es que algunos(as) pacientes diagnosticados con depresión presentan elevadas concentraciones de cortisol en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo. (En este aspecto es importante aclarar que esta característica no la presentan todos (as) las personas con depresión, es decir, si bien algunas personas con este trastorno presentan elevadas concentraciones de cortisol, otras personas con depresión pueden no presentarlas). Además de ello presentan disminución en la liberación de la hormona del crecimiento durante las horas de sueño. Por ende como se mencionó anteriormente la hipersecreción de CRF es uno de los indicadores fundamentales de la alteración en el eje.
- En los pacientes con depresión mayor y víctimas de suicidio se han observado concentraciones mucho más elevadas de CRF en el líquido cefalorraquídeo.

En síntesis:

Una explicación fisiopatológica para todas estas alteraciones endocrinas, es la regulación hacia abajo (*down regulation*) de los receptores CRF de la hipófisis, que ocurre por el aumento de CRF(17,43). Así, la hipófisis sería menos sensible al hipotálamo, lo que explicaría su deficiencia para secretar ACTH en respuesta al incremento del CRF, como se observa en estos pacientes. Para ilustrar esta teoría, tenemos que luego de la administración de CRF endovenosa, los pacientes con depresión exhiben una secreción menor de ACTH en comparación con los controles(46-48), y dicha respuesta alterada se normaliza con la recuperación clínica(27). (Zobel, et al, 2001, pp. 83-94 citado por Navas y Zapata, 2009, p. 247).

Alteraciones en el sistema inmune y la depresión.

Gran número de investigaciones han demostrado la influencia que puede ejercer la conducta humana en el funcionamiento del sistema inmune. Según Torner (2011) se ha comprobado que efectivamente aspectos sociales o psicosociales como el estrés la ansiedad, depresión y demás pueden provocar alteraciones en el sistema inmune, lo cual se traduce en efectos negativos sobre la salud humana. La influencia del estrés en la alteración de dicho sistema ha sido uno de los aspectos más estudiados dentro de este ámbito, incluso se ha demostrado que los factores estresantes provocan un aumento en la secreción de citoquinas proinflamatorias.

Como se señala en el párrafo anterior efectivamente los factores psicosociales se valen de diversos mecanismos que afectan de manera, directa o indirecta, el funcionamiento del sistema inmune, desencadenando alteraciones en este sistema. Sin embargo, en lo que compete al presente apartado, cabe preguntar ¿cómo influye la alteración del sistema inmune en las manifestaciones conductuales que se dan en diversas enfermedades? , es decir, ¿cómo las alteraciones que sufre el sistema inmune, a nivel bioquímico, se vinculan con la emergencia de episodios depresivos?

Como se ha mencionado en otros apartados existe una estrecha vinculación entre el SI y el SNC, de modo que ambos sistema junto con el SE influyen de manera recíproca entre sí y en la conducta humana. “Efectivamente, la activación de los procesos inflamatorios puede influir sobre múltiples aspectos de las funciones del SNC incluyendo, el metabolismo de los neurotransmisores, la función neuroendocrina y, en el humano, los cambios de la conducta predictivos de depresión

(3)". (Irwin, 2007, pp. 374-383 citado por Marsiglia, 2009, p. 11). En enfermedades como la esclerosis múltiple se ha demostrado que el grado de inflamación del SNC está vinculado con los niveles de marcadores inflamatorios, síntomas depresivos y fatiga. (Marsiglia, 2009, p. 12).

Como se mencionó en el apartado "Respuesta inmune e inflamatoria: papel de las citoquinas inflamatorias", ante la presencia de algún agente adverso o potencialmente peligroso para el organismo, la reacción innata del sistema inmune es la respuesta inflamatoria, las citoquinas proinflamatorias cumplen un papel crucial en este proceso. Sin embargo "La administración de citoquinas también puede producir alteraciones cerebrales similares a las descritas en pacientes deprimidos, hecho que para la depresión ha permitido establecer esta hipótesis de las citoquinas, por su influencia sobre la serotonina, los sistemas noradrenérgicos y el eje HHA (48)". (Miller, 2008 citado por Marsiglia, 2009, p. 12).

Ante lo anteriormente expuesto, se considera relevante mencionar lo siguiente:

Sustentada en hallazgos objetivos, la hipótesis de las citoquinas establece la función neuromoduladora de las citoquinas proinflamatorias, que guarda relación con las características de la conducta, neuroendocrinas y neuroquímicas de los desórdenes depresivos. Varias enfermedades médicas caracterizadas por respuesta inflamatoria crónica, como la artritis reumatoide, pueden acompañarse de depresión. Adicionalmente, la administración de citoquinas proinflamatorias en el tratamiento del cáncer o de la hepatitis C, se acompaña de síntomas depresivos. Por último, la administración de citoquinas proinflamatorias en animales de experimentación, induce una "conducta enfermiza" con un patrón de conducta similar al de la depresión humana. (Marsiglia, 2009, p. 13)

Es preciso mencionar que las respuestas neuroendocrinas asociada a la fiebre y los componentes comportamentales y psicológicos de alguna enfermedad determinada, son una estrategia altamente organizada del cuerpo humano de lucha contra la enfermedad. Esta estrategia conocida como "conducta de enfermedad" es desencadenada cuando entra en contacto un ente patógeno específico con células del aparato inmune, las cuales se encargan de la producción de citoquinas proinflamatorias; IL- 1 (IL-1 α and IL-1 β), IL-6, y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), principalmente. (Dantzer, 2009).

La siguiente imagen representa de manera precisa lo anteriormente descrito:

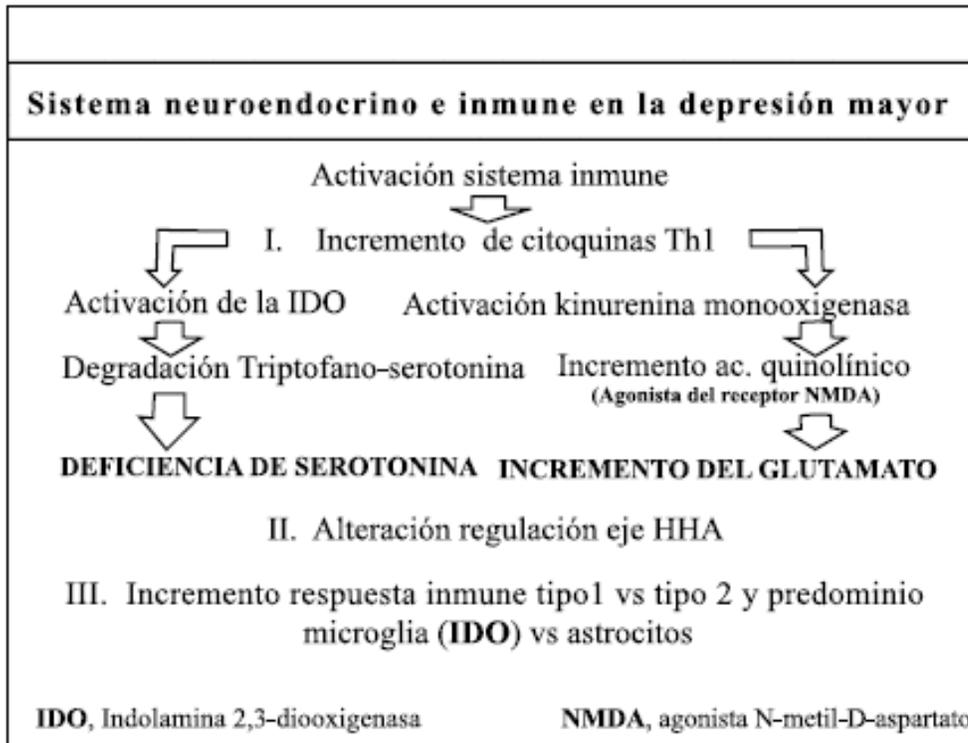


Figura 4. Modelo de la depresión mayor de Müller y Schwarz.

Figura 2. Modelo de la depresión mayor de Müller y Schwarz. Fuente: Marsiglia, 2009.

Criterios diagnósticos

Las características de la depresión, así como su sintomatología, han sido estandarizadas por determinadas instituciones o entes que son reconocidos como especialistas en el ámbito clínico psiquiátrico. A partir de esta labor surge el criterio diagnóstico de dicho trastorno. Uno de estas instituciones es la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (APA), la cual provee una base sólida de criterio—por lo demás, no exenta de críticas—respecto la sintomatología de diversos trastornos mentales, entre ellos la depresión. Según la Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5 se deben cumplir los siguientes criterios para realizar el diagnóstico de este trastorno:

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.

Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve mayor lloroso).

Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.

2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).

3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días.

Nota: En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.

4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.

5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).

6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).

9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Nota: Los Criterios A–C constituyen un episodio de depresión mayor.

Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el Criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión

mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.¹ D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

Nota: Esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaníaco son inducidos por sustancias o se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica. (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013, pp. 104-106).

Cabe aclarar que si bien el DSM-IV excluía dentro de la depresión a las personas que mostraban dichos síntomas tras la pérdida de ser un querido en los dos meses anteriores, el DSM-5 omite esta exclusión. Además de lo anteriormente mencionado, el DSM-5 incluye la siguiente nota:

Para distinguir la culpabilidad de un episodio de depresión mayor (EDM), es útil tener en cuenta que en la culpabilidad el afecto predominante es el sentimiento de vacío y pérdida, mientras que en un EDM, es el estado de ánimo deprimido persistente y la incapacidad de esperar felicidad o placer. La disforia en la culpabilidad probablemente disminuye de intensidad en días o semanas y se produce en oleadas, las denominadas punzadas de culpa. Estas oleadas tienden a asociarse a pensamientos o recuerdos del difunto. El estado de ánimo deprimido de un EDM es más persistente y no se asocia a pensamientos o preocupaciones específicos. El dolor de la culpabilidad puede ir acompañado de humor y emociones positivas que no son característicos de la intensa infelicidad y miseria que caracteriza a un EDM. El contenido de los pensamientos asociados a la culpabilidad generalmente presenta preocupación vinculada a pensamientos y recuerdos del difunto, y no la autocritica o la rumiación pesimista que se observa en un EDM. En la culpabilidad, la autoestima por lo general se conserva, mientras que en un EDM son frecuentes los sentimientos de no valer para nada y de desprecio por uno mismo. Si en la culpabilidad existen ideas de autoanulación, implican típicamente la percepción de haber fallado al difunto (p. ej., no haberlo visitado con más frecuencia, no decirle lo mucho que lo quería). Si un individuo en duelo piensa en la muerte y en el hecho de morir, estos pensamientos se centran por lo general en el difunto y posiblemente en “reunirse” con él, mientras que en un EDM estos pensamientos se centran en poner fin a la propia vida debido al sentimiento de inutilidad, de no ser digno de vivir o de ser incapaz de hacer frente al dolor de la depresión. (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013, p. 106).

En cuanto al diagnóstico Valencia (2009) señala que se deben tener presentes los tipos de depresión, entre ellos, como se mencionó anteriormente: el trastorno depresivo mayor y distímico/distimia. El primero:

Se caracteriza por uno o más períodos depresivos, la ausencia de episodios maníacos y está definido por un ánimo deprimido o anhedonia (disminución

del interés o placer en las actividades cotidianas), acompañado por un número de síntomas asociados. Un número específico de esos síntomas debe estar presente diariamente, aproximadamente por 2 semanas, representar un cambio en el funcionamiento previo y malestar o deterioro en las áreas social, ocupacional y otras importantes. En el trastorno distímico los síntomas no son lo suficientemente severos para alcanzar el criterio de trastorno depresivo mayor. (Trask, 2004; Sellick & Crooks, 1999; American Psychiatric Association, 1994 citados por Valencia, 2009, p. 12).

A nivel nacional la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10) es el manual utilizado para diagnosticar a nivel psiquiátrico, por lo que es indispensable realizar una comparación de criterios con respecto al DSM-IV TR expuesto anteriormente.

Criterios CIE- 10

En los episodios depresivos típicos aparece un humor depresivo, una pérdida de la capacidad de interesarse y disfrutar de las cosas, una disminución de la vitalidad que lleva a una reducción del nivel de actividad y a un cansancio exagerado. También son manifestaciones de los episodios depresivos:

- La disminución de la atención y concentración
- La pérdida de confianza en sí mismo y sentimientos de inferioridad
- La ideas de culpa y de ser inútil
- Una perspectiva sombría del futuro
- Los pensamientos y actos suicidas o de autoagresiones
- Los trastornos del sueño
- La pérdida del apetito

La depresión del estado de ánimo varía escasamente de un día para otro y no suele responder a cambios ambientales. Se requiere una duración de al menos dos semanas, aunque

periodos más breves pueden ser aceptados si los síntomas son excepcionalmente graves o de comienzo brusco.

El trastorno depresivo recurrente se caracteriza por la aparición de episodios repetidos de depresión, pero sin antecedentes de episodios aislados de exaltación del estado de ánimo o aumento de la vitalidad suficientes para satisfacer las pautas de manía.

Estandarizar la depresión de esta forma no deja de ser una herramienta útil, al menos en el sentido hermenéutico, para detectar el trastorno y aventurar ciertas predicciones en cuanto al curso eventual de la enfermedad; sin embargo, es importante señalar que muchos autores consideran el criterio clínico como insuficiente e incompleto, pues desatiende la dimensión individual de cada caso único, así como el contexto cultural en que se produce.

La depresión, como muchos otros trastornos mentales, no pueden interpretarse al margen de la cultura, porque ella está inscrita profundamente en el individuo y modula sus comportamientos, pensamientos, ideales, valores...y como se acaba de observar, ¡incluso sus formas de enfermarse!

O dicho de otra forma: la depresión no puede ser entendida con menosprecio a la urdimbre de hilos sociales y culturales entreverados en la psique del individuo, porque ellos nutren y potencian todo lo que le es propio: sus miedos, deseos, aspiraciones, metas, objetivos, esperanzas, sentidos, significados y significantes.

Convenciones y generalidades

A pesar de las múltiples definiciones que existen de la depresión y la variedad de perspectivas, es posible hallar ciertas generalidades que definen el concepto. En primer lugar, y como ya se refirió antes, la depresión implica un sufrimiento exacerbado, hasta el punto que la biología, cognición y conducta de las personas logran alteraciones significativas. Algunas autoras (es) la perciben como un “hundimiento vital”, la vivencia existencial de la muerte:

En la depresión se sufre en todo el cuerpo, se sufre por vivir. La depresión es quizá, la única enfermedad en la que se desea morir; el depresivo se tutea con la muerte, la desea como forma de poner fin a su sufrimiento. (K. Schneider 1920, citado por Aguirre, 2008, p. 564)

No es entonces un simple desánimo o una motivación disminuida, sino un grave estado de fatiga existencial, una pesadez por vivir. El deprimido (a) se encuentra en el mundo como si el mismo mundo estuviera muerto. Nada tiene sentido para él; de ahí la desgana por realizar tareas tan simples como caminar o incluso despertarse.

Existen múltiples casos en los que las personas no cumplen con todos los criterios para ser diagnosticadas con depresión mayor, es entonces cuando se habla de la presencia de sintomatología depresiva. En distintas investigaciones se ha establecido la vinculación entre el cáncer y la depresión. Sin embargo, dicha asociación es incierta. Esto se debe a que para muchos (as) profesionales es una reacción normal del organismo a la enfermedad; otros (as) la refieren como un síntoma propio de la enfermedad e incluso al tratamiento.

Con el avance tecnológico en lo que respectan procedimientos y tratamiento farmacológicos para la patología física en estudio, se ha logrado aumentar el tiempo de vida de las pacientes. Sin embargo, este aumento del tiempo de vida no viene acompañado de un cambio cualitativo en la manera como las pacientes llevan su enfermedad; sobre todo en el caso de la mujeres jóvenes, esto relacionado con problemas de desempeño sexual e imagen corporal.

Si bien existen múltiples investigaciones sobre la relación entre el cáncer y la depresión, aún no se ha logrado precisar con exactitud en qué momento posterior al diagnóstico de cáncer de mama las pacientes empiezan a desarrollar síntomas depresivos.

Como se mencionó anteriormente el diagnóstico de depresión en el paciente con cáncer es complicado; por dos razones principales; una emocional y otra somática. La tristeza y la pena es en la mayoría de casos lo esperable en los individuos que se enfrentan a un diagnóstico de cáncer y un tratamiento que va afectar su calidad de vida. Por otro lado muchos de los síntomas somáticos de la depresión, como pérdida de apetito y peso, disminución de la energía vital e

insomnio, son frecuentes en la enfermedad oncológica y sus tratamientos. (González, et al; 1996 citado por Albuquerque, 2009, p. 4).

Proceso inflamatorio en general, proceso inflamatorio propio del cáncer de mama y episodios depresivos en pacientes con neoplasia maligna de mama

Si bien, gran parte de las investigaciones consultadas para la elaboración del presente estudio se enfocaban en la relación entre el cáncer de mama y la depresión, la mayoría de ellas analizaban dicha relación desde el ámbito psicosocial o se centraban en investigar si las personas diagnosticadas con depresión se encontraban más propensas a desarrollar cáncer de mama, que las personas que no padecen este trastorno mental, incluso la mayoría de ellas se enmarcaban dentro la psicooncología.

La mayoría de estas investigaciones (que se enfocaban en cómo los factores psicosociales pueden ejercer alteraciones en el sistema inmune y como a partir de ello las personas se podían encontrar más propensas a desarrollar determinadas enfermedades) llegaron a la conclusión de que no existe una asociación estadísticamente significativa entre el cáncer de mama y la depresión. Sin embargo, algunos(as) de estas investigadoras como Albuquerque (2009) y Linares, et al. (2003) incluyeron dentro de las conclusiones de sus respectivos estudios, que el número de la muestra y la fase de adaptación a la enfermedad en que se encuentra la paciente con cáncer de mama sin duda pueden influir en los resultados obtenidos, debido a que recientes investigaciones en el ámbito de la oncología y la psicología clínica han comprobado que sí existe vinculación significativa entre cáncer de mama y depresión. Incluso otras investigaciones consultadas, coincidían con esto último.

A pesar de la gran relevancia tanto teórica como práctica del enfoque de las investigaciones antes mencionadas. La presente investigación, si bien estaba enfocada en estudiar la relación entre el cáncer de mama y la depresión, dicho análisis se realizaría de manera inversa, es decir, cómo los aspectos o alteraciones bioquímicas propias de determinadas enfermedades, en este caso el cáncer de mama, pueden generar la aparición de manifestaciones conductuales en los seres humanos, en este caso la depresión.

En relación con esto último, tras el estudio de las características principales de neoplasia maligna de mama, la relación entre el SNC, el SE y el SI, el proceso inflamatorio en general, el papel de las citoquinas proinflamatorias, la descripción del proceso inflamatorio propio del cáncer de mama y el abordaje de las características de la depresión y las alteraciones bioquímicas vinculadas con este trastorno, es preciso proceder a la integración de la información antes expuesta, con el objetivo de identificar si existe alguna relación entre los procesos inflamatorios propios del cáncer de mama y los episodios depresivos que sufren algunas de las pacientes afectadas por esta enfermedad.

A partir de la revisión bibliografía que se realizó se considera lo siguiente:

- Los procesos inflamatorios, constituyen una respuesta innata e inespecífica del sistema inmune ante la presencia de algún agente patógeno. Los tumores o neoplasias malignas representan algunos de estos agentes patógenos que pueden afectar al organismo. Por lo que la reacción inflamatoria no será un proceso ajeno en las pacientes con neoplasia maligna de mama.
- Las citoquinas están directamente vinculadas con la respuesta inmune. Si bien éstas están encargadas de impedir el desarrollo del algún agente maligno que pueda afectar el organismo, muchas veces es incapaz del ello, por lo que dichos agentes logran desarrollarse. Como se mencionó el apartado “Proceso inflamatorio propio del cáncer de mama” algunas citoquinas pueden participar en el proceso de desarrollo del cáncer de mama.
- Las citoquinas cumplen un papel importante tanto en los procesos inflamatorios, como en la el proceso de desarrollo de la neoplasia maligna y en la depresión. Además de ello en sus intervenciones en cada uno de estos procesos provoca efectos, ya sea positivos o negativos para el organismo. .
- Según Marsiglia, 2009, diversas investigaciones han demostrado que las citoquinas, mediante determinados mecanismos, influyen en el cerebro y la conducta tanto de humanos como de primates no humanos.

- Este mismo autor señalar que el aumento de las citoquinas proinflamatorias y el mayor consumo de triptófano están vinculadas con el humor depresivo.
- Las citoquinas al alterar la retroalimentación negativa de los corticoesteroides circulantes sobre el eje HHA, pueden provocar la alteración de dicho eje. Lo cual es una de las características principales en los pacientes diagnosticados con depresión.
- Los antígenos activan al SI, manifestado por medio de la secreción de citoquinas Th1. Esto se traduce en una señal para el SNC de incrementar la función inmune. Para esto el cerebro activa el eje HHA, dicha activación permite la secreción de cortisol, la cual suprime la respuesta inmune como retrocontrol. Sin embargo alteraciones en este proceso como niveles elevados de cortisol y la hipersecreción de CRH provocada por la ausencia de retroalimentación negativa, genera alteraciones en el eje HHA. Estas alteraciones, están relacionadas con manifestaciones depresivas. (Marsiglia, 2009).
- Las citoquinas proinflamatorias al activar la enzima IDO provocan la disminución de la síntesis cerebral de serotonina, aspecto directamente vinculado con la depresión:

En la hipótesis para la depresión mayor, sustentada por Müller y Schwarz (50), la activación del sistema inmune incrementa las citoquinas proinflamatorias, IL- 2, IFN- γ y TNF- α , que desencadenan los mecanismos fisiopatológicos fundamentales del proceso, como son, la deficiencia en la neurotransmisión serotoninérgica (serotonina o 5-hidroxitriptamina) y la hiperactividad en la neurotransmisión glutamatérgica (glutamato) (Figura 4). Esta hipótesis involucra las alteraciones de la neurotransmisión y del eje HHA con las modificaciones observadas en la actividad del sistema inmune y en la morfología cerebral. Efectivamente, las citoquinas proinflamatorias activan a la enzima IDO, responsable de la degradación de la serotonina y de su precursor, el triptófano. De tal manera, el incremento del consumo de triptófano y serotonina explicaría satisfactoriamente la menor disponibilidad de serotonina en la depresión mayor. (Müller y Schwarz, 2007, pp. 998-1000, citados por Marsiglia, 2009, p. 15).

- Las relaciones interdependientes que existen entre el SNC, SE y SI, provocan que estos tres sistemas actúen de una manera recíproca, influyéndose entre sí. Por lo que alguna

alteración o falla en alguno de ellos causará repercusiones en los demás. De manera simple se podría plantear que las alteraciones que causa el cáncer de mama en el sistema inmune pueden influir tanto en SNC como en el SE (neurotransmisores, por ejemplo) y de esta forma impactar la conducta humana.

- El dolor tipo inflamatorio que sufren muchas pacientes oncológicas(os) es también una de las causas de depresión en estos (as) pacientes.
- Se considera que las personas con cáncer son vulnerables a la depresión porque su organismo experimenta alteraciones metabólicas y endocrinas a raíz de la enfermedad y el tratamiento que es debilitante, lo que modifica las respuestas inmune y de dolor (Ballenger et al., 2001 citado por Valencia, 2006, p. 6).
- “(...) las evidencias más fuertes del rol de las citocinas en la depresión provienen de la observación clínica de pacientes que recibían inmunoterapia (ver Tabla 4), principalmente interferones, para el tratamiento de infecciones virales (por ejemplo, hepatitis) y cáncer. La administración de interferón se asocia con cambios afectivos y comportamentales, incluido el desarrollo de episodios depresivos(22-24). (Asnis y De la Garza, 2005; Constant, Castera, Dantzer, Couzigou, Demotes y Mainard, 2005; Gleason y Yates, 1995, citados por Sirera, Sánchez y Camps, 2006, p. 41).
- “Other data suggests an association between depressive symptoms and high levels of IL-6.” (Hirsch, Pao y Rosenstein, sf). Ante esto es importante señalar según Arango, Faxas y Álvarez, 2008, la IL-6 se encuentra presente en tumores de mama, es abundante en los tumores de alto grado de malignidad y también se ha encontrado en sitios metastásicos.
- “Cytokine induced depression model. Chronic excess of pro-inflammatory cytokines or deficiency of anti-inflammatory cytokines could lead to depression in predisposed individuals” (Hirsch, Pao y Rosenstein, sf). Llama la atención que esta misma alteración podría estar relacionada con la génesis tumoral y así mismo con la génesis de la depresión.
- Según Martín, 2010, determinadas investigaciones muestran que personas con depresión presentan altos índices de marcadores de inflamación como IL-6 y su receptor, que personas sin antecedentes de este trastorno mental. Incluso este mismo estudio observó que la severidad de la depresión en un grupo muestra de varones de sesenta, está vinculado con los niveles de IL-1 beta. (pr. 9).

- Distintos estudios han comprobado la relación existente entre estrés, depresión y cáncer de mama, sobre todo como las dos primeras al afectar el organismo provocan que el mismo se encuentre vulnerable ante la presencia de algún ente patógeno y por ende más propenso a desarrollar algún tipo de neoplasia u otra enfermedad. En este aspecto, Martín (2010) señala que después de haber sido activada la respuesta inflamatoria, esta debe ser frenada, ya que como se mencionó anteriormente tanto una respuesta inflamatoria desmedida como una débil pueden generar graves secuelas en el organismo. El cortisol es uno de los encargados en frenar dicha la respuesta. “Sin embargo, una exposición mantenida al estrés produce cierta insensibilidad a los efectos de cortisol, tanto en las células como en el eje, lo que provoca que la respuesta inflamatoria no se frene tan eficazmente” (Martín, 2010, pr. 11). Según este autor esta misma resistencia a la acción inhibitoria del cortisol se observa en la depresión. En este aspecto cabría investigar a mayor profundidad si el estrés que enfrentan las pacientes con cáncer de mama al generar alteraciones en el organismo, lo cual se traduce en alteraciones de la respuesta inmune, puede ser uno de los principales factores responsables de la depresión que sufren estas pacientes.

Aunadas estas consideraciones producto de los temas abordados en el desenlace del presente trabajo se puede observar que existe una fuerte vinculación entre las citoquinas, el desarrollo de agentes patógenos o neoplasias y episodios depresivos. Con base en esta relación y en las observaciones antes expuestas se puede constatar que sí existe una relación entre los episodios depresivos que sufren algunas de las pacientes con cáncer de mama y los procesos inflamatorios propios de esta enfermedad. Aunque cabe hacer la aclaración de que los procesos inflamatorios no son la única causa de la depresión en pacientes con cáncer de mama, la aparición de este trastorno en estas pacientes y en otras personas se debe a múltiples factores.

CAPÍTULO IV: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Ante la información analizada se puede concluir con lo siguiente:

Existe un gran bagaje teórico respecto a la epidemiología del cáncer de mama en Costa Rica, los factores de riesgo y tratamientos médicos utilizados para combatir esta enfermedad, lo cual facilitó el cumplimiento de este objetivo. Otro aspecto favorable para el cumplimiento de este objetivo es que los datos (tanto teóricos como estadísticos) referentes al cáncer de mama se encuentran actualizados, lo cual permitió el hallazgo de artículos publicados entre los últimos diez años sobre esta temática.

Sucedió algo similar con el objetivo referente a la depresión, debido a que gran cantidad de investigaciones se han enfocado en el estudio de este trastorno, lo cual facilitó el hallazgo de información pertinente para el desarrollo del objetivo propuesto. Incluso un aspecto favorable es que existe diversidad en cuanto a la perspectiva de los estudios, es decir, se ha analizado la depresión desde el punto de vista psico-social, biológico... No obstante los estudios y análisis realizados desde la psiconeuroinmunología fueron un aspecto fundamental para el desarrollo de los objetivos que motivaron la presente revisión bibliográfica.

Respecto a la descripción de los procesos inflamatorios del cáncer de mama. Durante el desenlace del estudio se pudo constatar que existen pocas investigaciones vinculadas propiamente con este tema. Si bien muchas hacen mención de los aspectos bioquímicos vinculados con la depresión, la depresión en pacientes con cáncer de mama o la relación entre el cáncer de mama y la depresión, una muy reducida cantidad de estudios aborda la relación entre los procesos inflamatorios, propios del cáncer de mama y los cuadros depresivos que sufren algunas de las pacientes afectadas por este tipo de cáncer. A pesar de que lo anterior se tornó en algún momento del proceso como una dificultad para el cumplimiento de los objetivos propuestos, a partir de diversos estudios con distintos enfoques (psicosociales, psicooncológicos, psicoendoinmunológicos, bioquímicos y clínicos) fue posible dar respuesta al problema planteado.

El investigar cómo se da cada uno de estos procesos de manera particular (sobre todo a nivel bioquímico, hormonal, endógeno) y la integración posterior de esta información fueron aspectos clave para lograr los objetivos propuestos, debido a que mediante esta integración y el

análisis de la información se hallaron puntos en común que permitieron formular que al parecer si existe una relación entre los episodios depresivos que sufren algunas de las pacientes con cáncer de mama y los procesos inflamatorios propios de esta enfermedad. En esta relación, las citoquinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias y las alteraciones en el funcionamiento recíproco del SNC- SE y SI, juegan un papel crucial.

Sin embargo, el presente trabajo se enmarca dentro del ámbito teórico, dado que se realizó bajo el diseño de un estudio bibliográfico, ante esto se considera relevante a modo de recomendación profundizar en los estudios referentes a la vinculación entre los procesos inflamatorios propios del cáncer de mama y los episodios depresivos que presentan algunas de las pacientes afectadas por este tipo de cáncer. Además de ello no se puede dejar de lado la influencia que ejercen tanto las citoquinas como las alteraciones en el funcionamiento recíproco del SNC- SE y SI, en esta posible vinculación. Dichos estudios se deben enmarcan tanto el ámbito teórico pero sobretodo reforzar los estudios prácticos para comprobar los datos que se han venido planteando en torno al tema.

Este último aspecto (reforzar los estudios prácticos para respaldar la información brindada por las investigaciones teóricas) es de vital importancia, dado que según algunos autores pese a los estudios realizados aún no se ha logrado establecer si realmente existe una relación entre los efectos de las citoquinas proinflamatorias y los síntomas depresivos.

Aunque el efecto central de las citoquinas proinflamatorias parece responsable de la mayor parte de los síntomas depresivos, no se ha establecido su papel causal o si éste es un epifenómeno sin mayor significación (51,52). (Wichers, 2002, pp. 375-388; Schiepers, Wichera y Maes, 2005, pp. 201-217 citados por Marsiglia, 2009, p. 16).

La profundización en el tema expuesto no sería desestimable. Es más que probable que a partir de las nuevas investigaciones sea posible encontrar tratamientos más eficaces para los trastornos depresivos.

Referencias

- Aguirre, Á. (2008). Antropología de la depresión. *Revista Mal-estar E Subjetividades*, VIII (3) 563-601. Recuperado de <http://www.redalyc.org/pdf/271/27180302.pdf>
- Albújar, P. (2009). La inflamación crónica en la patogenia del cáncer. *Diagnóstico*, 50 (2). Recuperado de <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2011/abr-jun/85-87.html>
- Alburquenque, G.P. (2006). Cáncer de mama y depresión. *Revista Electrónica de Psicología Iztacala*, 9(2), 67-83. Recuperado de: <http://campus.iztacala.unam.mx/carreras/psicologia/psiclin/vol9num2/vol9n2art4.pdf>
- Arce, C., Bargalló, E., Villaseñor, Y., Gamboa, C., Lara, F., Pérez, V. y Villarreal, P. (2011). Oncogúa: Cáncer de mama. Recuperado de <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1327324685.pdf>
- Arango, M., Faxas, M., Álvarez, I., Camacho, R., Rodríguez, C., (2008). Compromiso del sistema inmune en pacientes con cáncer de mama. *Cancerología*, 3, pp. 191-197. Recuperado de [ww.incan.org.mx/revistaincan/elementos/.../1232676515.pdf](http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/.../1232676515.pdf)
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Washington, DC. London, England: American Psychiatric Publishing.
- Asociación Estadounidense de Psiquiatría. (2000). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. (4^a ed., Texto rev.). Washington, DC: Autor.
- Barrera, R., Peralta, O., Madrid, V. (1995). Bases moleculares de la inmunología del cáncer. *Salud Pública de México*, 37 (4), pp. 344-353. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10637410>
- Bermúdez, V., Peralta, O. y Madrid, V. (2005). Terapia génica con citocinas contra cáncer cervicouterino. *Salud Pública de México*, 47 (6). Recuperado de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342005000600011
- Bowlby, J. (1983). La pérdida afectiva. Tristeza y depresión. (1^a ed.). España: Paidós.

- Curfs J, Meis J y Hoogkamp-Korstanje J. (1997). A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol*, 10, pp. 742-780. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC172943/>
- Elías, S., Contreras, A. y Llanque, C. (2008). Cáncer o carcinoma de mama. *Revista Papeña de Medicina Familiar*, 5(7), 14-23. Recuperado de http://www.mflapaz.com/Revista_7_pdf/4%20CANCER%20DE%20MAMA.pdf
- Etchart, M. (sf). Capítulo 7. Anatomía patológica de la mama. Recuperado de <http://escuela.med.puc.cl/publ/anatomiapatologica/indice.html>
- Dantzer, R. (2009). Cytokine, Sickness Behavior, and Depression. *Immunol Allergy Clin North Am*, 29(2). doi:10.1016/j.iac.2009.02.002.
- Departamento de ginecología, Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica. (sf). *Cáncer de mama*. [Diapositivas de Power Point]. Recuperado de www.loaiciga.com/descargas/cancer_mama1.ppt
- Espinos, D., Cigüenza, R., Calvo, E. (2009). 8. Inflamación y Cáncer. *Anales Real Academia Nacional de Farmacia*. Recuperado de <http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/viewFile/429/448>
- Fernández, F. (1988). *La depresión y su diagnóstico*. Barcelona, España: Labor.
- García, E. (22 de setiembre, 2013). Relación entre inflamación y cáncer de mama. Boletín UNAM-DGCS- 569. Recuperado de http://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2013_569.html
- Guadarrama, L., Escobar, A. y Zhang, L. (2006). Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. Recuperado de <http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no49-2/RFM49208.pdf>
- Gibert, J. (2006). Antidepresivos, dolor y cáncer. *Psicooncología*, 3(1), pp. 107-120. Recuperado de revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/download/.../15936

- Hall, V. (2003). Depresión: fisiopatología y tratamiento. Recuperado de sibdi.ucr.ac.cr/boletinespdf/cimed7.pdf
- Herrera, A. y Granados, M. (2010). Manual de Oncología. Procedimientos Médicos. México: MCGRAWHILL INTERAMERICANA EDITORES S.A
- Hirsch, E., Pao, M., Rosenstein, D. (sf). Inflammatory Mechanisms and Neuropsychiatric symptoms. A Case Report or Multicentric Castleman's Disease and HIV.
- Linares, E., Vilariño, C., López, M., Villas, M. (2003). La depresión como reacción adaptativa ante el diagnóstico de cáncer. *Psiquiatría.com*, 7(1). Recuperado de www.psiquiatria.com/revistas/index.php/psiquiatriacom/article/.../340
- Loftis, J., Huckans., M., Morasco, B. (2010). Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: Current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis*, 37(3). doi:10.1016/j.nbd.2009.11.015.
- Martín, D. (2010). Influencias psicológicas en las respuestas neuroendocrina e inmune. *Aperturas Psicoanalíticas*, 35. Recuperado de <http://www.aperturas.org/articulos.php?id=0000646>
- Ministerio de Salud de Costa Rica. (2013). Memoria Institucional, 2011. Recuperado de http://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria_institucional_2012/UMI_memoria_institucional_2013.pdf
- Marsiglia, I. (2009). La psiconeuroinmunología: Nueva visión sobre la salud y la enfermedad. *Gaceta Medica de Caracas*, 117(3). Recuperado de http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622009000300002
- Navas, C. y Zapata, D. (2009). Aspectos inmunológicos de la depresión. *Revista Venezolana de Oncología*, 21(4), 244-252. Recuperado de www.scielo.org.ve/pdf/rvo/v21n4/art10.pdf
- Peralta, O. (2002). Cáncer de mama en Chile. Datos epidemiológicos. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 67(6), 439-435. Recuperado de http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262002000600002&script=sci_arttext

- Registro Nacional de Tumores de Costa Rica. (2013). Mortalidad por tumores malignos más frecuentes en la población femenina según localización anatómica por grupos de edad, Costa Rica 2013. Recuperado de http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadistica-y-base-de-datos/cat_view/659-documentos-ministerio-de-salud/121-vigilancia-de-la-salud/122-consulta-a-bases-de-datos/344-estadisticas/483-estadistica-de-cancer-registro-nacional-de-tumores/564-mortalidad?start=5
- Royo, A. (2011). Calidad de vida en pacientes intervenidas de cáncer de mama. Recuperado de www.recercat.net/bitstream/handle/2072/.../TR-%20RoyoAznar.pdf?...1
- Sirera, R., Sánchez, P., Camps, C. (2006). Inmunología, estrés, depresión y cáncer. *Psicooncología*, 3 (1), pp. 35-48. Recuperado de revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/viewFile/.../15910
- Sanfilippo, J. y Moreno, M. (2008). Cáncer de mama. Seminario El ejercicio actual de la medicina. Recuperado de www.facmed.unam.mx/sms/seam2k1/2008/abr_01_ponencia.html
- Saenz, M., Ortiz, A., Gutierrez, M., Bermúdez, J., Monge, C. (2011). Perspectiva epidemiológica y socio institucional del cáncer de mama en Costa Rica. Recuperado de www.saludpublica.ucr.ac.cr/cancer.pdf
- Suarez, A., Mozo, L., Gutiérrez, C. (2003). 09. Citocinas y quimiocinas. Recuperado de <http://www.uco.es/grupos/inmunologia-molecular/inmunologia/tema09/etexto09.htm>
- Torner, L. (2011). Relación entre los aspectos psicológicos y la aparición y evolución del cáncer de mama. Recuperado de <http://www.isep.es/wp-content/uploads/2014/03/Relacion-Entre-Los-Aspectos-Psicologicos-Y-La-Aparicion-Y-Evolucion-Del-Cancer-De-Mama.pdf>
- Valencia, C. (2006). Depresión en personas diagnosticadas con cáncer. *Diversitas*, Bogotá, 2(2). Recuperado de www.redalyc.org/pdf/679/67920205.pdf

Valle R., Zúñiga M., Tuzet C., Martínez C., De la Jara J., Aliaga R., Whittembury A. (2006). Sintomatología depresiva y calidad de vida en pacientes mujeres con cáncer de mama. *An Fac Med Lima*; 67(4). Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=37967407>

Villegas, M. (2009). Depresión y ansiedad en mujeres mastectomizadas. *Revista Académica Institucional de UCPR*, 83, 39-61. Recuperado de dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3642514.pdf