

Guías Clínicas AUGE

Abordaje de la Depresión en mujeres con cáncer de mama

Mayo, 2017

Subsecretaría de Salud Pública
DIPRECE
Departamento de Salud Mental

MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica: Abordaje de la depresión en mujeres con cáncer de mama. Santiago: Minsal, 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN:

Fecha 1ª Edición:

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	5
1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud.....	5
1.2. Alcance de la guía.....	7
1.2.1. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía.....	7
1.2.2. Usuarios a los que está dirigida la guía.....	9
1.3. Declaración de intención.....	10
2. OBJETIVOS.....	11
2.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía.....	11
3. RECOMENDACIONES.....	12
3.1. Aspecto clínico: Detección.....	12
3.1.1. ¿Son adecuados los instrumentos (a) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) y (b) Zung Self-Rating Depression Scale para detectar un episodio o trastorno depresivo en mujeres chilenas con diagnóstico de cáncer de mama, mayores de 15 años?.....	12
3.2. Aspecto clínico: Prevención.....	15
3.2.1. ¿Son adecuadas las intervenciones educativas estructuradas para evitar la aparición de sintomatología depresiva y para influir positivamente en el grado de discapacidad y/o índice de calidad de vida, en pacientes mayores de 15 años diagnosticados con cáncer de mama?.....	15
3.3. Aspecto clínico: Tratamiento.....	18
3.3.1. ¿Es adecuado utilizar Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) en mujeres que están siendo tratadas con tamoxifeno?.....	18
4. DESARROLLO DE LA GUÍA.....	26
4.1. Grupo de trabajo.....	26
4.2. Declaración de conflictos de interés.....	28
4.3. Revisión Sistemática de la Literatura.....	29
4.3.1. Búsqueda de Evidencia.....	29
4.3.2. Evaluación global de la calidad de la evidencia.....	30
4.4. Formulación de las recomendaciones.....	30
4.5. Vigencia y actualización de la guía.....	32

ANEXO 1. Abreviaturas	33
ANEXO 2. Revisión sistemática de la evidencia.....	34
ANEXO 3. De la evidencia a la recomendación	48
BIBLIOGRAFÍA.....	52

Contenido de tablas

Tabla 1. Prevalencia de síntomas de depresión en el último año, por grupos de edad y sexo	5
Tabla 2: Resumen de evidencia pregunta 1.....	13
Tabla 3: Resumen de evidencia pregunta 2	16
Tabla 4: Resumen de evidencia pregunta 3	23
Tabla 5: Niveles de evidencia según el sistema GRADE	30
Tabla 6: Fuerza de la recomendación según el sistema GRADE.....	31
Tabla 7: Estrategia de búsqueda Guías de práctica clínica	35
Tabla 8: Resultados búsqueda revisiones sistemáticas 3 preguntas	37
Tabla 9: Resumen evaluación calidad y pertinencia estudios encontrados pregunta 1.....	39
Tabla 10: Resumen evaluación calidad y pertinencia estudios encontrados pregunta 2.....	40
Tabla 11: Resumen evaluación calidad y pertinencia estudios encontrados pregunta 3.....	42

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción y epidemiología del problema de salud

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que se manifiesta a partir de una serie de síntomas que incluyen, tristeza o anhedonia, es decir la incapacidad de disfrutar las cosas que habitualmente se disfrutaban, de al menos dos semanas de duración asociados a alteraciones del sueño, del apetito, desesperanza, y en algunos casos ideas de muerte trascendiendo a lo que se considera como normal e impactando en el funcionamiento habitual del individuo. Puede implicar la pérdida de interés en actividades hasta entonces queridas, así como cambios cognitivos, como pensar ineficiente y elevada auto-crítica (1).

Es definida operacionalmente por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), como una alteración patológica del estado de ánimo, caracterizada por un descenso del humor que termina en tristeza, acompañado de diversos síntomas y signos que persisten por a lo menos dos semanas. Puede manifestarse un primer episodio en cualquier etapa del ciclo vital y puede recurrir, habiendo recuperación entre episodios (1).

En Chile, según el estudio de Carga de Enfermedad y Carga Atribuible (2), la depresión unipolar es la segunda causa de años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVISA) en población general chilena y la primera entre las mujeres entre 20 y 44 años (1).

La Encuesta Nacional de Salud publicada en 2011 (3) estableció que, para personas de 15 años y más, la prevalencia de sintomatología depresiva de último año en 17,2%; llegando a 25,7% entre las mujeres. El detalle de lo reportado por la encuesta se presenta a continuación:

Tabla 1. Prevalencia de síntomas de depresión en el último año, por grupos de edad y sexo

Rango Edad	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
15-24	7,6 (4,3-13,1)	21,7 (16,4-28,2)	14,4 (11,8-18,4)
25-44	11,0 (7,4-15,9)	27,9 (22,8-33,5)	19,4 (16,1-23,1)
45-64	7,7 (5,1-11,4)	30,1 (25,2-35,5)	19,2 (16,2-22,8)
+65	4,1 (2,0-8,2)	16,9 (12,0-28,8)	11,2 (8,1-15,1)
Total	8,5 (6,7-10,9)	25,7 (23,0-28,8)	17,2 (15,4-19,2)

Fuente: Informe Encuesta Nacional de Salud 2009-2011 (4)

Cualquier persona puede desarrollar una depresión. Entre los factores de riesgo más relevantes no se ha establecido asociación con cáncer de mama. Sin embargo, existe mucha literatura dedicada a abordar la salud mental como parte del cuidado integral de las pacientes con cáncer de mama, incluyendo las dimensiones psicosociales (5)(6), o el estrés y el cáncer (7,8). Además, hay estudios que han asociado a la depresión como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama (9), y su manejo y control como un factor pronóstico de mayor supervivencia para estas pacientes (10).

Según OMS, a nivel mundial, el cáncer de mama es el más frecuente en población femenina (16% de las mujeres que presentan un cáncer tienen cáncer de mama) (11).

Según lo reportado por el programa de vigilancia epidemiológica de MINSAL para cáncer de mama¹, la incidencia de cáncer de mama es de 46,2 por cada 100.000 mujeres. Por edad, la incidencia varía, aumentando desde 3 casos por 100.000 mujeres a partir de los 25 años, hasta 322,8 casos por 100.000, en el grupo de 85 y más años. La tasa bruta de mortalidad es de 15,7 por cada 100.000 mujeres (12).

El cáncer de mama es una enfermedad hormono dependiente, cuya etiopatogenia es la proliferación incontrolada de células mamarias (13). Generalmente se origina en las células productoras de leche, o en los conductos. Con menor frecuencia puede originarse en los tejidos estromales, que incluyen a los tejidos conjuntivos grasos y fibrosos de la mama.

Se estima que la depresión afecta entre un 15 a un 25% de los pacientes con cáncer (14). Una revisión sistemática de estudios dirigidos a establecer la prevalencia de depresión en pacientes con cáncer (2013), reporta que estudios realizados entre pacientes en tratamiento ambulatorio, encontraron que entre el 9 y 16% de las mujeres con cáncer de mama presentaron depresión², mientras que la evaluación en pacientes con otros tipos de cáncer mostraron porcentajes de depresión entre 5 y 16%.

El diagnóstico de depresión en un paciente con cáncer no es un diagnóstico fácil. La depresión es el síntoma más frecuente en pacientes con cáncer, y ella puede ir desde ser un estado de ánimo bajo, comprensible y no patológico, reactivo a la situación vivida, pasando por un trastorno adaptativo hasta un trastorno depresivo propiamente tal (15). La prevalencia de depresión y de distrés asociados al diagnóstico de cáncer es muy variable entre estudios, y está condicionada tanto por la etapa de la enfermedad, la edad y el género del paciente.

Una vez hecho el diagnóstico de depresión, existe evidencia que valida la importancia de un tratamiento oportuno. La depresión no tratada puede agravar los síntomas en los pacientes oncológicos en general y empeorar el pronóstico general de los pacientes con cáncer (16). Sin embargo, al momento de detectar un cuadro depresivo en un paciente tratado por cáncer, aunque sea clara la necesidad de intervenir, se presentan una serie de preguntas técnicas que no son fáciles de contestar. Al evaluar que antidepresivo usar, además de las consideraciones habituales en relación a buena respuesta previa y antecedentes familiares, debe tenerse en cuenta cuáles son sus interacciones farmacológicas con las drogas antineoplásicas utilizadas y su perfil de efectos adversos. La interacción entre fármacos para el abordaje de ambas patologías ha sido descrito ampliamente por la literatura internacional (17-19). Dicha evidencia puede ayudar a la toma de decisiones clínicas que contribuyan a mejores resultados de salud para las pacientes con ambos cuadros.

¹ Datos publicados en 2011

² Evaluada con CIDI

La sobrevivencia de pacientes con cáncer de mama es dispar en distintos lugares del mundo y está fuertemente relacionada al estadio de diagnóstico de la enfermedad y a sus características genéticas, fluctuando alrededor de 80% en países desarrollados a 1999 (20). Sin embargo, se ha observado una tendencia a la disminución de las tasas de mortalidad por cáncer de mama (21). Esta tendencia debe fomentar aún más la preocupación por el bienestar psicosocial de las pacientes, su calidad de vida y el mantenimiento de la funcionalidad.

Tanto la depresión y el cáncer de mama son parte del régimen de garantías explícitas de salud GES. Actualmente la garantía de diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama, incorpora prestaciones de consulta o control por psicólogo clínico, psiquiatra e intervención psicosocial grupal, sin que exista una orientación Ministerial sobre el abordaje óptimo de los problemas de salud mental en pacientes con cáncer de mama. Esta GPC intenta apoyar el trabajo de los equipos clínicos preocupados de la salud mental de las pacientes.

De la misma forma, el tratamiento de la depresión está garantizado para toda persona mayor de 15 años. Sin embargo, los equipos que manejan pacientes con episodios depresivos habitualmente se encuentran localizados en la atención primaria de salud y no cuentan con información específica acerca de qué estrategias son efectivas para abordar la depresión en pacientes con cáncer de mama, o las reales necesidades e implicancias de tratar un episodio depresivo en estas pacientes.

1.2. Alcance de la guía

1.2.1. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía

Mujeres de 15 años en proceso de diagnóstico, tratamiento o seguimiento por cáncer de mama y que además presenten sospecha o diagnóstico de episodio depresivo.

Los criterios CIE-10 (22) incluidos son:

- C50 Tumor Maligno de la Mama, incluyendo:
 - C500 Tumor maligno del pezón y areola mamaria.
 - C501 Tumor maligno de la porción central de la mama.
 - C502 Tumor maligno del cuadrante superior interno de la mama.
 - C503 Tumor maligno del cuadrante inferior interno de la mama.
 - C504 Tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama.

- C505 Tumor maligno del cuadrante inferior externo de la mama.
- C506 Tumor maligno de la prolongación axilar de la mama.
- C508 Lesión de sitios contiguos de la mama.
- C509 Tumor maligno de la mama, parte no especificada.

Para la definir presencia de cáncer de mama, la paciente debe presentar:

- Factores de riesgo de cáncer de mama.
- Mamografía sospechosa: BI-RADS 4 ó 5.
- Ecotomografía sospechosa: BI-RADS 4 ó 5.
- Examen físico de mama compatible con Probable Patología Maligna (PPM).

Como depresión se entenderá un episodio depresivo único y trastorno depresivo recurrente, sean de tipo leve, moderada y grave con o sin síntomas psicóticos.

- F32 Episodio Depresivo, incluyendo:
 - F320 Episodio depresivo leve
 - F321 Episodio depresivo moderado
 - F322 Episodio depresivo grave sin síntomas psicóticos
 - F323 Episodio depresivo grave con síntomas psicóticos
 - F328 Otros episodios depresivos
 - F329 Episodio depresivo, no especificado
- F33 Trastorno Depresivo Recurrente, incluyendo:
 - F330 Trastorno depresivo recurrente, episodio leve presente.
 - F331 Trastorno depresivo recurrente, episodio moderado presente.
 - F332 Trastorno depresivo recurrente, episodio depresivo grave presente sin

síntomas psicóticos.

- F333 Trastorno depresivo recurrente, episodio depresivo grave presente, con síntomas psicóticos.
- F334 Trastorno depresivo recurrente actualmente en remisión.
- F338 Otros trastornos depresivos recurrentes.
- F339 Trastorno depresivo recurrente, no especificado Esta GPC no abordará:
 - Hombres con depresión y cáncer de mama.
 - Depresión en pacientes con cáncer de mama menores de 15 años.
 - Episodio depresivo en el marco de un trastorno bipolar.
- F34 Trastornos del humor (afectivos) persistentes.
- F35 Otros trastornos del humor (afectivos).
- F36 Trastornos del humor (afectivos) sin especificación.
- Síntomas depresivos que no constituyan, al menos, un episodio depresivo.

Esta GPC contiene acciones para ser implementadas en cualquier dispositivo de la red asistencial, público o privado, en los niveles de atención en los que se realice diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer de mama.

1.2.2. Usuarios a los que está dirigida la guía

Profesionales involucrados en el abordaje integral de cáncer de mama y de trastornos afectivos:

Médicos Generales	Psicólogos	Oncólogos
Terapeutas Ocupacionales	Psiquiatras	Ginecólogos
Médicos de Familia	Nutricionistas	Enfermeras
Asistentes Sociales	Kinesiólogos	Matronas
Tecnólogos Médicos	Geriatras	Técnicos Paramédicos

1.3. Declaración de intención

Esta guía pretende apoyar a los equipos de salud en la toma de decisiones clínicas, fomentando las buenas prácticas con un uso eficiente de los recursos. Para ésto, se han definido recomendaciones en base a la mejor evidencia científica disponible.

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente descritas y fundamentadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de las personas con depresión y cáncer de mama.

En ese contexto, esta guía clínica tiene por objetivos:

- Apoyar a los equipos sanitarios, encargados del diagnóstico y tratamiento de pacientes con cáncer de mama y depresión, en la toma de decisiones clínicas dirigidas a lograr la recuperación del episodio depresivo, considerando la especificidad del cuadro, cuando ocurre paralelamente a un cáncer de mama.
- Contribuir a mejorar la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama.
- Entregar herramientas para la detección, prevención y tratamiento de mujeres con depresión y cáncer de mama.

Esta guía clínica se complementa con las Guías de Práctica Clínica para el abordaje de la depresión en personas mayores de 15 años³ y la de abordaje de cáncer de mama en mujeres mayores de 15 años⁴.

2.1. Preguntas clínicas abordadas en la guía

La guía de práctica clínica aborda 3 preguntas:

1. ¿Son adecuados los instrumentos (a) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) y (b) Zung Self-Rating Depression Scale para detectar un episodio o trastorno depresivo en mujeres chilenas con diagnóstico de cáncer de mama, mayores de 15 años?
2. ¿Son adecuadas las intervenciones educativas estructuradas para evitar la aparición de sintomatología depresiva y para influir positivamente en el grado de discapacidad y/o índice de calidad de vida, en pacientes mayores de 15 años diagnosticados con cáncer de mama?
3. ¿Es adecuado utilizar Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) en mujeres que están siendo tratadas con tamoxifeno?

³ <http://www.minsal.cl/portal/url/item/7222754637c08646e04001011f014e64.pdf>

⁴ <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/04/0712015-GPC-CaMama-Final-Ly-P-Publicaci%C3%B3n.pdf>

3. RECOMENDACIONES

3.1. Aspecto clínico: Detección

3.1.1. ¿Son adecuados los instrumentos (a) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) y (b) Zung Self-Rating Depression Scale para detectar un episodio o trastorno depresivo en mujeres chilenas con diagnóstico de cáncer de mama, mayores de 15 años?⁵

Efectividad de la intervención

Esta pregunta busca identificar las propiedades psicométricas de los instrumentos (a) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) y (b) Zung Self-Rating Depression Scale para detectar depresión en mujeres con cáncer de mama y su aplicabilidad a población chilena.

a) HADS

Se encontró una revisión sistemática con metanálisis que incluyó 28 estudios y que muestra datos relativos al instrumento HADS y su utilización como tamizaje de depresión en pacientes con cáncer, contra un gold estándar de entrevista clínica estructurada (23).

Calidad de la evidencia muy baja

El estudio incorpora la estimación de la sensibilidad y especificidad del instrumento utilizando distintos puntajes de corte del HADS y contempla el puntaje de la escala total y de la sub-escala de depresión.

Dos estudios que abarcan 468 pacientes, evaluaron la sensibilidad y especificidad del HADS en la detección de depresión en personas con cáncer, utilizando la escala completa y asignando un puntaje de corte de 15 puntos. La sensibilidad fue de 0,87 (IC 0,73-0,95), mientras que la especificidad se encontró en 0,88 (IC 0,84-0,9).

Cuatro estudios que abarcan 822 pacientes, evaluaron la sensibilidad y especificidad del HADS en la detección de depresión en personas con cáncer, utilizando la escala completa y asignando un puntaje de corte de 17 puntos. La sensibilidad fue de 0,77 (IC 0,66-0,86), mientras que la especificidad se encontró en 0,90 (IC 0,77-0,93).

Finalmente, tres estudios que abarcan 649 pacientes, evaluaron la

⁵ Esta pregunta por ser de diagnóstico no fue abordada con el método GRADE. El GRADE Working Group no ha desarrollado una metodología estándar para preguntas de diagnóstico.

sensibilidad y especificidad del HADS en la detección de depresión en personas con cáncer, utilizando la sub-escala de depresión y asignando un puntaje de corte de 9 puntos. La sensibilidad fue de 0,78 (IC 0,66-0,87), mientras que la especificidad se encontró en 0,72 (IC 0,67-0,76).

b) Zung Self-Rating Depression Scale

No se encontraron revisiones sistemáticas que permitieran responder a la pregunta utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el punto 5,3.

Ninguno de los estudios incluye a población chilena. No se encontraron estudios de validación de los instrumentos para Chile.

Tabla 2: Resumen de evidencia pregunta 1

Pregunta							
¿Son adecuados los instrumentos (1) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) y (2) ZungSelf-Rating Depression Scale para detectar un episodio o trastorno depresivo en mujeres chilenas con diagnóstico de cáncer de mama, mayores de 15 años?							
Autor	Población	Tipo de estudio	Nº de Estudios	Intervención	Gold estándar	Sensibilidad	Especificidad
Vodemaier A., Millman, RD. 2011	Personas con cualquier tipo de cáncer	Revisión sistemática con metanálisis	2	Diagnóstico de depresión con HADS total 15 puntos.	Entrevista clínica estandarizada	0,87 (IC 0,73-0,95)	0,88 (IC 0,84-0,9)
			4	Diagnóstico de depresión con HADS total 17 puntos.		0,77 (IC 0,66-0,86)	0,8 (IC 0,77-0,83)
			3	Diagnóstico de depresión con HADS sub-escala depresión 9 puntos.		0,78 (IC 0,66-0,87)	0,72 (IC 0,67-0,76)

Efectos adversos

Se desconoce si puede llegar a ser iatrogénico catalogar a una mujer que padece cáncer de mama como “en riesgo de depresión”, cuando no es así. El panel considera que ésto puede ser un riesgo.

Valores y preferencia de los pacientes

El panel opinó que las percepciones de las pacientes pueden ser muy variables, debido a que, por una parte pueden valorar positivamente la instancia de hablar sobre sus emociones, pero también puede aumentar el estigma asociado a padecer enfermedades mentales.

Uso de recursos

Gilbody, House y Sheldon (69), publicaron en 2002 una revisión que buscaba establecer si la aplicación de los instrumentos de tamizaje es una estrategia costo efectiva. Los autores incluyeron información publicada hasta el año 2000 y realizaron una síntesis narrativa. Incluyeron nueve ECR (ensayos clínicos randomizados) y cuasi randomizados realizados en ámbitos de salud no psiquiátricos. Los instrumentos utilizados incluyeron evaluaciones de la salud mental, con preguntas específicas sobre depresión y ansiedad.

La conclusión fue que la aplicación de estos instrumentos tiene un escaso impacto en la detección de los trastornos mentales o del funcionamiento psicosocial a largo plazo. Si bien algunos clínicos recibían la información que estos instrumentos entregaba, estos resultados rara vez eran incorporados en los procesos de decisión clínica. No se encontraron estudios respecto de la efectividad de estos instrumentos en entornos psiquiátricos.

El tamizaje puede ser aplicado de modo universal, así como también a poblaciones con factores de riesgo específicos. Algunos autores destacan que la aplicación universal puede no ser costo-efectiva tanto en población general (24) como en el embarazo y posparto (25)(26)(1).

Se ha estimado una baja proporción de personas con cáncer y depresión que acceden a tratamiento por este último cuadro (menor al 70%) y un costo por paciente de £ 613 para el tratamiento de depresión (27).

Consideraciones sobre equidad, aceptabilidad e implementación

Debido a la escasa disponibilidad de profesionales dedicados a la detección de trastornos mentales en pacientes con cáncer y a la escasa formación en salud mental de los profesionales dedicados al tratamiento de cáncer, contar con este tipo de herramientas podría contribuir al aumento de la detección de depresión (28)(29) y con ello a aumentar el acceso a tratamiento.

Balance de las consecuencias

El panel de expertos consideró que las consecuencias indeseables de aplicar instrumentos de tamizaje no adaptados ni validados en población chilena para tamizar depresión en mujeres con cáncer eran mayores que las deseables.

Entre las principales razones para ello se encuentra el riesgo de falsos positivos que son estigmatizados y de falsos negativos quienes quedan sin oportunidad de acceder a tratamiento a causa de un instrumento que no mide con precisión lo que dice medir.

El escenario sería opuesto si los instrumentos estuviesen validados. El panel sugiere validar instrumentos de tamizaje de depresión para esta población.

Recomendación

Se sugiere no utilizar instrumentos de tamizaje no validados en población chilena para detectar depresión en mujeres con cáncer de mama.

(Recomendación débil en contra de entregar la intervención)

3.2. Aspecto clínico: Prevención

3.2.1. ¿Son adecuadas las intervenciones educativas estructuradas para evitar la aparición de sintomatología depresiva y para influir positivamente en el grado de discapacidad y/o índice de calidad de vida, en pacientes mayores de 15 años diagnosticados con cáncer de mama?

Efectividad de la intervención

Mediante la estrategia de búsqueda descrita en el punto 5.3, se encontró una revisión sistemática con metanálisis del grupo Cochrane (30), que incluyó ensayos clínicos randomizados (ECR) y que evaluó la efectividad de un diálogo interpersonal entre un “ayudador entrenado” y un paciente recientemente diagnosticado de cáncer, buscando resultados en relación a cambios en la calidad de vida y distrés psicológico general del paciente con cáncer, excluyendo cualquier intervención farmacológica. Se incluyeron 20 ECR para la evaluación cuantitativa de efectividad. Todos los sub-metanálisis a continuación corresponden a esta revisión.

Calidad de la evidencia baja

Un metanálisis se focaliza en el subgrupo específico de pacientes con cáncer de mama⁶, que incluye tres estudios con un total de 323 pacientes en el grupo control y 361 en el grupo experimental, que muestran un impacto pequeño pero no significativo en la calidad de vida de los pacientes que recibieron una intervención psicosocial. Efecto medio fue de 0,11 con un IC de [-0,11, 0,34].

Un segundo metanálisis evaluó el impacto de la intervención psicosocial específica de psicoeducación sobre la calidad de vida. Sólo incluyó un estudio con 129 pacientes en el grupo experimental y 132 en el grupo control, mostrando un impacto pequeño pero significativo a favor de la psicoeducación con un efecto medio de 0,29 con IC [0,05, 0,54].

Finalmente, un tercer metanálisis presentado incluye seis ECR con un total de 520 pacientes en el grupo experimental y 494 en el grupo control, y evaluó el cambio en mediciones específicas de depresión mostró un efecto positivo pequeña a favor del grupo experimental, pero no significativo con una media de 0,12 y un IC [-0,07, 0,31]

Tabla 3: Resumen de evidencia pregunta 2

Evaluación de calidad	Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
	Nº de Estudios	Intervenciones educativas estructuradas	Ninguna intervención	Relativo (95% IC)		
Sitio de la lesión, Cualquier intervención psicosocial: mama Outcome Calidad de Vida (Seguimiento: medio 6 meses; evaluado con: instrumentos estructurados).						
3	361	-	-	SMD 0 higher	⊕⊕⊕○	Crítico
				(0,11 menos a 0,34 más)	Moderada	
Intervenciones educativas, cualquier sitio de lesión: Calidad de Vida (Seguimiento: medio 6 meses; evaluado con: instrumentos estructurados).						
1	129	-	-	SMD 0 higher	⊕⊕○○	Crítico
				(0,05 más a 0,54)	Baja	

⁶ Según ubicación de la lesión.

Depresión: cualquier intervención y cualquier sitio de lesión (Seguimiento: medio 6 meses; evaluado con: instrumentos estructurados).						
6	494	-	-	SMD 0 higher	⊕⊕⊕○	Crítico
				(0,07 menos a 0,31 más)	Moderada	

Efectos adversos

El panel no identificó efectos adversos relevantes.

Valores y preferencia de los pacientes

Un estudio primario ha encontrado impacto positivo en la educación de pacientes con cáncer de mama en el grado de conocimiento de los pacientes respecto de su enfermedad (31). Sin embargo, no se ha establecido una asociación directa entre estas intervenciones y la disminución de probabilidad de padecer depresión o una mejora en la calidad de vida de las mujeres con depresión.

Uso de recursos

No se encontró evidencia al respecto. El panel estimó que los recursos dependerán del diseño de la intervención y de los mecanismos para proveerla⁷.

Consideraciones sobre equidad, aceptabilidad e implementación

No se encontró evidencia al respecto, pero pensamos que entregar programas educativos estructurados puede compensar el desigual acceso a información de las pacientes respecto de su enfermedad, especialmente porque mucha de la información de mejor calidad está en inglés y los pacientes no tienen adecuada orientación respecto de los sitios web que entregan información veraz.

⁷ Por ejemplo, talleres grupales desarrollados por personal no médico tienen un costo distinto a sesiones individuales desarrolladas por personal médico, así como las sesiones presenciales tienen un costo distinto de sesiones realizadas por Internet.

El panel estima que esta intervención será bien aceptada y posiblemente factible de implementar, con impacto positivo en la reducción de las inequidades en salud.

Balance de las consecuencias

Dado que la evidencia no permite vincular estas intervenciones a la disminución de la incidencia de depresión ni a la mejora en la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama, a la alta certidumbre del panel sobre la utilidad de este tipo de intervenciones en función de otros resultados⁸, la falta de información y consenso sobre los efectos adversos posibles de estas intervenciones y a los costos de la intervención, el panel estima que estas intervenciones educativas estructuradas tienen otros efectos positivos que hacen presumible que sus consecuencias positivas son mayores que las negativas.

Recomendación

Se sugiere realizar intervenciones educativas estructuradas para prevenir depresión y aumentar la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama.
(Recomendación débil a favor de entregar la intervención).

3.3. Aspecto clínico: Tratamiento

3.3.1. ¿Es adecuado utilizar Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) en mujeres que están siendo tratadas con tamoxifeno?

Efectividad de la intervención

El tamoxifeno (tam) es la droga recomendada por el Ministerio de Salud para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama temprano, pre o post menopáusicas y con receptores de estrógeno y/o progesterona positivos (32) y ha sido el medicamento anticancerígeno de mayor utilización en los últimos 30 años (33).

Los antidepresivos Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), por su parte, son los fármacos recomendados de primera línea, para el tratamiento de episodios depresivos moderados y graves (1). Los antidepresivos ISRS son preferidos por su mejor perfil de efectos colaterales, en comparación con otros fármacos.

⁸ Control, simetrías de información, reducción del estrés.

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de ISRS para el tratamiento de la depresión mayor y distimia, trastorno de angustia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, fobia social, trastorno por estrés postraumático, bulimia y trastorno disfórico premenstrual (34).

La probabilidad de que una paciente en tratamiento por cáncer de mama curse un trastorno psiquiátrico ha sido cifrada en 0,5, lo que incluye la probabilidad de cursar un episodio depresivo (0,26) (35), o alguno de los cuadros mencionados anteriormente. No ha podido demostrarse concluyentemente si el tratamiento con tam es desencadenante de depresión (36).

Uno de los efectos adversos más comunes en las mujeres en tratamiento con tamoxifeno son aquellos de tipo menopáusico, que incluyen bochornos y sudores, donde los ISRS han mostrado ser útiles (36).

Por ende, es importante presentar a los equipos clínicos, tanto de psiquiatría como de oncología, las potenciales interacciones entre ambas familias de fármacos, con el fin de evaluar el mejor tratamiento para abordar el cuadro de una determinada paciente. Para ello, se utilizaron tres revisiones de literatura (19)(36)(37) de regular calidad metodológica. Todas las revisiones incluyen estudios primarios respecto de la interacción del Tamoxifeno con medicamentos Antidepresivos Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y antidepresivos de nueva generación. Los estudios señalados a continuación corresponden a los contenidos a estas revisiones.

Mecanismo de acción del tamoxifeno

El tamoxifeno (tam) es un receptor selectivo y modulador del estrógeno. En el tejido mamario, el tam compite con el estrógeno por los receptores de estrógeno (RE) para así inhibir el efecto estimulador del estrógeno sobre el crecimiento del tumor.

La tasa de no respuesta al tam es de aproximadamente 35% y se ha postulado que en éste influye la variación genética de las enzimas involucradas en el metabolismo del tam (37).

El tam tiene 3 metabolitos activos mayores. Es convertido en N-demetiltamoxifeno a través del CYP3A4, luego de lo que es convertido en 4-hidroxi-N- demetiltamoxifeno (endoxifeno) mediante el citocromo P450 2D6 (CYP2D6). También es convertido en 4-hidroxitamoxifeno (4-OH tamoxifeno) mediante el CYP2D6 y consecuentemente en endoxifeno mediante el CYP 3A4 Y 3A5. Este último posee una afinidad 100 veces más potente por los Receptores estrogénicos (antiestrogénico) que el tamoxifeno y el N- demetiltamoxifeno. El endoxifeno es equivalente al 4- hidroxitamoxifeno en términos de potencia, pero su concentración en estado estable son 6 a 10 veces más altas que el segundo y es también 30 a 100 veces más

potente que el tamoxifeno en la supresión de la proliferación celular. Se considera el metabolito más activo y algunos estudios han mostrado asociación entre los niveles plasmáticos de endoxifeno y la respuesta clínica.

El rol del CYP2D6 es importante en el metabolismo del tam y se sabe que el gen que codifica este citocromo es polimórfico, con al menos 71 variaciones de alelos reportadas, muchas de las cuales redundan en la pérdida de la función de la enzima CYP2D6. El fenotipo del citocromo P450 2D6 impacta en el efecto del tamoxifeno como tratamiento de cáncer de mama, y se ha observado que modificaciones en el gen CYP2D6 que implican mutaciones en el P450 2D6 se asocian con la probabilidad de beneficiarse o no del tratamiento con tamoxifeno.

La carga genética determinará 4 fenotipos: metabolizadores ultra rápidos (MU), metabolizadores extensos (ME), metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores lentos (ML). Estas diferencias son relevantes dado que los ML tienen más probabilidad de experimentar efectos adversos, menor concentración de droga activa con menor efecto terapéutico potencial y mayor propensión a interacción con otros fármacos. Esta característica está presente entre el 2,2 a 6,6% de los hispanos estudiados en USA, mientras que el ME es el fenotipo más frecuente en población europea (60 a 70%), lo cual es relevante porque entre la población latina de origen caucásico, se observa una prevalencia similar a esta población (36).

La CYP 450 2D6 participa en el metabolismo de $\frac{1}{4}$ de los medicamentos, incluyendo antidepresivos, antipsicóticos y opioides, además del tam y algunos de sus inhibidores son el bupropión, fluoxetina, paroxetina, duloxetina, clorpromazina, citalopram, cocaína y doxorubicina, entre otros (36).

- **Interacción con antidepresivos ISRS:**

Debido a que un importante grupo de ISRS se metaboliza vía citocromo P450 2D6 (CYP2D6), su disponibilidad para metabolizar tam se vería reducida, generando una disminución de endoxifeno disponible.

Es posible agrupar la evidencia en 2 subconjuntos. El primero hace referencia es estudios clínicos sobre tam y ISRS y el segundo a estudios no clínicos o in vitro. A continuación se presentan las principales conclusiones de los estudios incorporados en las revisiones bibliográficas⁹.

⁹ Las referencias son meramente para identificar los estudios incluidos en las revisiones bibliográficas. La bibliografía incluye las revisiones bibliográficas y no los estudios primarios mencionados.

a) Estudios clínicos

Un ensayo clínico prospectivo desarrollado por Stearns et al. (2003), midió la concentración plasmática de endoxifeno luego de 4 semanas de tratamiento con paroxetina en 12 pacientes, de los cuales 7 eran metabolizadores extensos (ME) y 5 metabolizadores intermedios (MI). Los autores hallaron una reducción de 64% de la concentración del endoxifeno en el grupo de ME, mientras que en el grupo de (MI) no hubo diferencias significativas.

Lehmann et al. (2004), desarrollaron un estudio de caso control con 28 participantes sin recurrencia de cáncer de mama, pareados con 28 casos con recurrencia en tamoxifeno. Evaluaron gráficos de exposición a inhibidores de CYP 2D6: paroxetina, fluoxetina y sertralina, en una subpoblación de 6 casos y 8 controles. No encontraron diferencias significativas para la inhibición de CYP o la exposición al sustrato entre casos y controles.

Jin et al. (2005) estudió los niveles de tamoxifeno y sus metabolitos en una línea base y 4 meses luego del tratamiento con paroxetina (6 ME), sertralina (4 ME) y venlafaxina (2 ME y 1 MI). Los 6 ME de paroxetina, obtuvieron en promedio la misma concentración de endoxifeno que los metabolizadores lentos (ML¹⁰).

El ensayo prospectivo desarrollado por Borges et al. (2006) evaluó los niveles plasmáticos de tam y sus metabolitos en una línea de base y a las 4 meses luego de tratamiento de 10 ME tratados con inhibidores débiles (incluyendo sertralina o citalopram), 5 ME tratados con inhibidores potentes (incluyendo paroxetina y fluoxetina) y 6 sujetos tratados con venlafaxina (incluyendo 3 ME). La concentración plasmática de endoxifeno en 7 ME tratados con inhibidores potentes resultaron comparables a 7 sujetos ML.

Entre los estudios retrospectivos y de cohorte, destacan los de Chuback et al. (2008), Goetz et. al (2007) y Lash et al. (2008). El primero de ellos examinó datos de una cohorte de 1306 pacientes con cáncer de mama con y sin tratamiento con tamoxifeno, en busca de recurrencia o muerte. Entre pacientes tratados con fluoxetina o paroxetina se presentó una asociación con recurrencia pero el número de observaciones fue demasiado pequeño.

Por su parte Goetz et al. (2007) revisaron gráficos de 225 pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno en busca de su genotipo 2D6, presencia de inhibidores y sobrevida libre de recaídas. La muestra de 13

¹⁰ Promedio de 3 sujetos

sujetos tratados con un inhibidor potente (paroxetina o fluoxetina), estimando una tasa 3 veces mayor de recurrencia comparando con un grupo de 115 sujetos no tratados con inhibidores (HR=3.12, P=0.007).

Finalmente Lash et al. (2008) no encontró reducción en la efectividad del tamoxifeno entre usuarias regulares de citalopram (N=17 casos y N=21 controles) OR condicionales ajustados = 0,85, 95% IC= 0,42-1,7), sin tomar en cuenta el fenotipo del CYP2D6.

Información indirecta de estudios clínicos focalizados en la interacción entre ISRS y otros fármacos metabolizados por CYP2D6, evidencian que la paroxetina, fluoxetina y bupropión convierten a cerca de un 50% de los metabolizadores normales en metabolizadores pobres. Este efecto no se ha observado en venlafaxina, desvenlafaxina y fluvoxamina.

Calidad de la
evidencia Muy
baja

Entre las principales limitaciones de los estudios se encuentra el pequeño número de pacientes y los diseños poco detallados en cuanto a aleatorización en el primer subgrupo. Dada la sospecha de que algunos ISRS pueden influir negativamente en la metabolización del tamoxifeno, se hace aún más difícil conseguir datos para soportar esta tesis.

b) Estudios in vitro

Una serie de estudios han explorado in vitro la capacidad de ciertos fármacos de inhibir la enzima CYP2D6. Los fármacos son evaluados en función de una constante de inhibición (k_i) donde a menor valor, mayor efecto inhibitorio. Los inhibidores más potentes son la paroxetina ($k_i= 0,065-4,85$) y la fluoxetina ($k_i= 0,15-4,08$). La sertralina mostró un potencial de inhibición de ($k_i= 0,7-27$), la fluvoxamina ($k_i= 1,3-16,6$) y citalopram ($k_i= 7-88$), siendo denominados "inhibidores intermedios". Por su parte, al grupo de fármacos conformados por la venlafaxina ($k_i= 33-41$), mirtazapina ($k_i= 41$) y desvenlafaxina ($k_i>300$) son el grupo de inhibidores menos potentes. Si bien el bupropión no es un inhibidor potente ($k_i=21$), es metabolizado en treohidrobupropión que sí lo es ($k_i= 5,4$).

Tabla 4: Resumen de evidencia pregunta 3

Evaluación de calidad	Nº de pacientes		Impacto	Calidad	Importancia
	Nº de Estudios	ISRS en pacientes con Tamoxifeno			
Antidepresivos inhibidores potentes de tamoxifeno o de alguno de sus metabolitos activos a nivel plasmático en mujeres con tratamiento concomitantemente - mujeres en tratamiento con tamoxifeno que no utilizan ISRS.					
-	-	-	En todos los estudios incluidos en la revisión, los niveles de tamoxifeno o sus metabolitos activos eran menores en mujeres usuarias de paroxetina y Fluoxetina.	⊕○○○	Crítico
				Muy baja	
Antidepresivos con riesgo mínimo de disminuir el metabolismo del Tamoxifeno vía Inhibición de la enzima CYP2D6 in vitro - mujeres en tratamiento con tamoxifeno que no utilizan ISRS.					
-	-	-	La Venlafaxina, Desvenlafaxina y la Mirtazapina estudiados in vitro influirían mínimamente en los niveles plasmáticos de Tamoxifeno.	⊕○○○	Crítico
				Muy baja	
Antidepresivos con riesgo leve de disminuir el metabolismo del Tamoxifeno vía Inhibición de la enzima CYP2D6 in vitro - mujeres en tratamiento con tamoxifeno que no utilizan ISRS.					
-	-	-	Citalopram, escitalopram y la nefazodona ¹¹ . La sertralina, fluvoxamina y duloxetina in vitro serían inhibidores moderados del tamoxifeno.	⊕○○○	Crítico
				Muy baja	
Antidepresivos con riesgo moderado de disminuir el metabolismo del Tamoxifeno vía Inhibición de la enzima CYP2D6 in vitro - mujeres en tratamiento con Tamoxifeno que no utilizan ISRS.					
-	-	-	La sertralina, fluvoxamina y duloxetina serían inhibidores moderados del tamoxifeno.	⊕○○○	Crítico
				Muy baja	

¹¹ Actualmente discontinuada en gran parte del mundo, incluido nuestro país.

Efectos adversos

Revisiones bibliográficas muestran una interacción de diverso grado entre algunos antidepresivos ISRS y el tamoxifeno (19)(36)(37). Si bien la información es consistente no hay metanálisis y los estudios referidos por ambos autores son esencialmente los mismos.

La interacción reduce la metabolización del tamoxifeno lo que redundaría en una menor cantidad de principio activo del tamoxifeno entre mujeres tratadas con Inhibidores potentes de la CYP2D6.

Valores y preferencia de los pacientes

La literatura internacional recomienda no prescribir tamoxifeno y fármacos inhibidores de CYP2D6. Esto elevaría la efectividad del tamoxifeno, redundando en un aumento de la tasa de respuesta al fármaco.

Dado que existen otros fármacos que pueden utilizarse para tratar depresión en mujeres en tratamiento con tamoxifeno los efectos deseables de no utilizar inhibidores fuertes otorga más efectos deseables.

Por tanto y dado que el impacto de esta interacción es una mayor tasa de recaídas y menor tasa de recuperación del cáncer de mama, el panel concluye que no hay incertidumbre sobre que las pacientes preferirán no recibir en conjunto tamoxifeno y medicamentos inhibidores potentes de la CYP2D6.

Uso de recursos

No se encontró evidencia al respecto, pero dado que los fármacos no inhibidores son más caros, esta medida elevaría el precio de la intervención.

Es importante señalar que los fármacos venlafaxina (inhibidor mínimo) y escitalopram (inhibidor medio) o sertralina (inhibidor moderado) son parte de la canasta de GES Depresión en personas mayores de 15 años. También se encuentran garantizados para pacientes con depresiones con Psicosis, Alto Riesgo Suicida, o Refractariedad al Escitalopram (inhibidor medio).

Sin embargo, el costo de la mayor tasa de recaídas y menor recuperación de pacientes con cáncer puede compensar este costo en el mediano plazo.

Consideraciones sobre equidad, aceptabilidad e implementación

La discusión del panel señala que es importante que los médicos de todos los niveles de atención conozcan las posibles consecuencias de tratar a mujeres con cáncer de mama y depresión con distintos ISRS. Si bien esta información es manejada por especialistas, muchos cuadros depresivos se abordan en APS, donde esta interacción no está muy difundida.

Balance de las consecuencias

Debido a la alta comorbilidad descrita entre cáncer de mama y depresión, así como por la alta frecuencia de síntomas pos menopaúsicos en mujeres en tratamiento con tamoxifeno (para los cuales se puede indicar fluoxetina o paroxetina, disponibles en el arsenal del sistema público), la posibilidad de prohibir la prescripción conjunta de estos fármacos puede tener un efecto deseado amplio.

Recomendación

Se sugiere utilizar sertralina en mujeres con cáncer de mama recibiendo tamoxifeno que requieran tratamiento farmacológico por depresión, sin acceso a venlafaxina, desvenlafaxina, mirtazapina, escitalopram y citalopram o que no han respondido a estos fármacos.

Recomendación

Se recomienda usar venlafaxina, desvenlafaxina, mirtazapina, escitalopram y citalopram para tratar a mujeres con cáncer de mama recibiendo tamoxifeno que requieran tratamiento farmacológico por depresión.
(Recomendación fuerte a favor de entregar la intervención)

Recomendación

Se recomienda no utilizar fluoxetina y paroxetina en mujeres recibiendo tamoxifeno.
(Recomendación fuerte en contra de entregar la intervención)

4. DESARROLLO DE LA GUÍA

4.1. Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Coordinador de la Guía

Natalia Dembowski Sandoval	Psicóloga, Ministerio de Salud.
Cynthia Zavala Gaete	Médico Psiquiatra.

Grupo Experto

Claudia Acevedo Echeverría	Médico Psiquiatra, Instituto Nacional del Cáncer.
María Francisca Aldunate González	Químico Farmacéutico, Instituto de Salud Pública de Chile.
Lorena Báez Alcaíno	Médico cirujano, Departamento de manejo integral del cáncer y otros tumores, DIPRECE, Subsecretaría de Salud Pública.
Jorge Calderón Pinto	Médico Psiquiatra, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Ivonne Espinoza Pozo	Enfermera, FONASA.
Rodrigo Figueroa Cabello	Médico Psiquiatra, Salud Mental, DIPRECE, Subsecretaría de Salud Pública.
Verónica Medina Urrutia	Enfermera, FONASA.

Alfredo Pemjean Gallardo	Médico Psiquiatra, Salud Mental, DIPRECE, Subsecretaría de Salud Pública.
Ignacio Pineda Viviani	Médico cirujano, Secretaría GES, DIPRECE, Subsecretaría de Salud Pública.
Daniela Rojas Miranda	Psicóloga-psiconcóloga, Corporación cáncer de mama Yo Mujer.
Roberto Rosso Astorga	Médico Oncólogo Radioterapeuta, Instituto Nacional del Cáncer.
Paola Salinas Silva	Químico Farmacéutico, Fundación Arturo López Pérez.
Julia Vásquez Pizarro	Enfermera
Verónica Vergara Galván	Químico Farmacéutico, Salud Mental, DIPRECE, Subsecretaría de Salud Pública, Instituto de Salud Pública de Chile.
Mauricio Gómez Chamorro	Médico Psiquiatra, Departamento de Salud Mental (Revisor).

Asesoría Metodológica

María Dolores Tohá Torm	Departamento Secretaría Técnica AUGE, División de Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud.
Patricia Kraemer Gómez	
María Francisca Rodríguez Camus	
Ignacio Pineda Viviani	
Carolina Mendoza Van der Molen	
Paloma Herrera Omega	
Gabriel Rada Giacaman	Universidad Católica de Chile, GRADE Working Group.
Ignacio Neumann Burotto	

4.2. Declaración de conflictos de interés

Las situaciones de conflicto de interés incluyen la existencia de conflictos reales, aparentes o potenciales. Se considera que existe conflicto real de interés cuando el experto o su pareja (se entiende un cónyuge u otra persona con la cual el experto mantiene una estrecha relación personal de naturaleza semejante), o la unidad administrativa para la cual trabaja el experto, tienen un interés financiero o de otra índole que podría afectar indebidamente a la posición del experto, en lo concerniente al asunto que se está considerando. El conflicto aparente de intereses ocurre cuando un interés, que no necesariamente influiría en el experto, podría dar lugar a que otros cuestionasen la objetividad de éste. Un conflicto potencial de interés existe cuando una persona razonable se pregunta si debe o no informar acerca de un interés.

Claudia Acevedo, declara haber recibido financiamiento para asistir al Congreso Chileno de psiquiatría SONEPSYN 2013.

Jorge Calderón Pinto, declara haber recibido financiamiento de Fondecyt para investigación y asistencia a Congreso Mundial de Medicina Somática, Lisboa, 2013.

Rodrigo Figueroa Cabello, declara haber recibido honorarios por ser investigador asociado del FONDAP CIGIDEN y por conferencias dictadas en temas relativos a emergencias y desastres.

Daniela Rojas Miranda, declara haber recibido honorarios y financiamiento para asistir a congresos como exponente de SLAGO 2013 y primer congreso de la Sociedad de Oncología Médica. Además el Servicio de Salud Metropolitano Norte cancela honorarios por dictar conferencia "Muerte parental por cáncer".

Paola Salinas Silva, declara haber recibido financiamiento para asistir a congresos por parte de la Sociedad chilena de Farmacia Asistencial.

Verónica Vergara Galván, declara haber recibido financiamiento para asistir a congresos de OPS.

Roberto Rosso Astorga, declara haber recibido honorarios de la Pontificia Universidad Católica de Chile por participar del estudio inequidades por cáncer en Chile y por su labor como director médico de la red Onco-Salud desde fines de 2013.

Cynthia Zavala Gaete, declara haber recibido financiamiento de Royal Pharma para asistencia a Congreso SONEPSYN 2014 en Puerto Varas y del Banco Mundial para asistencia a Workshop Salzburgo.

Los demás integrantes de este panel de expertos declaran no tener conflictos potenciales de interés (María Francisca Aldunate González, Lorena Baez Alcaíno, Ivone Espinoza Pozo, Verónica Medina Urrutia, Alfredo Pemjean Gallardo, Ignacio Pineda Viviani, Gabriel Rada Giacaman y Julia Vásquez Pizarro).

No se estimó que alguno de los conflictos señalados fuera impedimento para marginar a alguno de los miembros del panel parcial o totalmente del proceso de elaboración de la guía de práctica clínica.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.

4.3. Revisión Sistemática de la Literatura

4.3.1. Búsqueda de Evidencia

La revisión sistemática de la literatura comenzó con la búsqueda de guías de prácticas clínicas que abordaran la depresión en mujeres con cáncer de mama. Se consideraron los siguientes criterios:

- Característica de la población: Mujeres con cáncer de mama en cualquier etapa.
- Intervenciones: Tamizaje, intervenciones educativas estructuradas y tratamiento farmacológico de depresión.
- Período de búsqueda: desde 2010 a 2014.
- Idiomas: Inglés y español.
- Bases de datos consultadas: TripdataBase.

No se encontraron guías de práctica clínica que permitieran responder las preguntas planteadas por los expertos. Por ello, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas, que utilizó de manera explícita el modelo de preguntas P-I/E-C-O (pacientes, intervención/exposición, comparación y outcomes o resultados). La búsqueda consideró los siguientes criterios:

- Período de búsqueda: sin restricciones.
- Idiomas: inglés y español.
- Diseños de estudio incluidos: revisiones sistemáticas.
- Bases de datos consultada: Pubmed y Epistemonikos.

Se realizó una búsqueda para cada pregunta y se evaluó la pertinencia de cada artículo para dar respuesta a la pregunta a partir del análisis del título y resumen. Aquellos artículos considerados relevantes fueron analizados en texto completo. La calidad de los artículos

fue evaluada a través de la aplicación del instrumento AMSTAR (38) y CASPe para revisiones sistemáticas.

Los detalles de la búsqueda y selección de estudios se describen en el ANEXO 2.

4.3.2. Evaluación global de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de la evidencia se realizó utilizando el sistema GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). De acuerdo a este sistema, la calidad de la evidencia se evalúa para el conjunto de estudios que proveen evidencia sobre un desenlace. La calidad de la evidencia puede ser alta, moderada, baja o muy baja.

Tabla 5: Niveles de evidencia según el sistema GRADE

Calidad	Definición
Alta	Existe una alta confianza de que el verdadero efecto se encuentra muy cercano al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Moderada	Existe una confianza moderada en el estimador de efecto. Es probable que el verdadero efecto se encuentre próximo al estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia, pero existe la posibilidad de que sea diferente.
Baja	La confianza en el estimador de efecto es limitada. El verdadero efecto podría ser muy diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.
Muy baja	Existe muy poca confianza en el estimador de efecto. Es altamente probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimador de efecto reportado en el cuerpo de evidencia.

Para más detalle, se sugiere revisar el Manual Metodológico para el Desarrollo de Guías Clínicas elaborado por el Ministerio de Salud (39).

4.4. Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron elaboradas de acuerdo al sistema GRADE. Este proceso considera 3 pasos fundamentales:

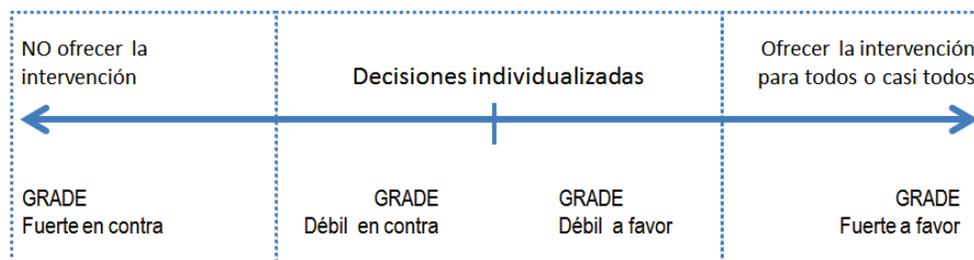
- 1) Determinación de la calidad global de la evidencia;

2) Determinación de la dirección de la recomendación y

3) Determinación de la fuerza de la recomendación.

La fuerza y dirección de la recomendación es un continuo. Sin embargo, para facilitar la comunicación entre desarrolladores y los usuarios de la guía, las recomendaciones se clasifican en fuertes y débiles.

Figura 1: Dirección y fuerza de las recomendaciones según el sistema GRADE.



Las recomendaciones fuertes y débiles tienen distintas implicancias para los pacientes y los clínicos, como se describe en la siguiente tabla.

Tabla 6: Fuerza de la recomendación según el sistema GRADE

Implicancias	Recomendación FUERTE	Recomendación DÉBIL
Para el paciente	Todos o casi todos los pacientes informados van a elegir seguir la recomendación.	La mayoría de los pacientes informados van a elegir seguir la recomendación, pero una proporción pudiera rechazarla.
Para el clínico	Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en todos o en casi todos los casos. No se requiere una evaluación detallada de la evidencia que la soporta. Tampoco es necesario discutir detenidamente con los pacientes este tipo de indicaciones.	Seguir la recomendación es la conducta más adecuada en la mayoría de los casos, pero se requiere considerar y entender la evidencia en que se sustenta la recomendación. Asimismo, distintas opciones pueden ser adecuadas para distintos pacientes, por lo que el clínico debe hacer un esfuerzo para ayudar a los pacientes a escoger una opción que sea consistente con sus valores y preferencias.

Se sugiere revisar el Manual Metodológico para el Desarrollo de Guías Clínicas elaborado por el Ministerio de Salud (39) para más detalles sobre la formulación de las recomendaciones.

Para cada pregunta se generó una planilla “De la evidencia a la recomendación”, la que fue presentada al panel de experto durante la reunión presencial. Se discutió la evidencia

relacionada a los beneficios y riesgos de la intervención, valores y preferencia de los pacientes, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad. Finalmente, se formuló la recomendación, haciendo un balance de las consecuencias deseables e indeseables de cada intervención. El resumen de las planillas para cada pregunta se presenta en el ANEXO 3.

4.5. Vigencia y actualización de la guía

Plazo estimado de vigencia: 5 años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

ANEXO 1. Abreviaturas

AMSTAR	Assessing the methodological quality of systematic Reviews
AVISA	Años de Vida Saludables Ajustados por Discapacidad
CASPe	Critical Appraisal Skills Program
CIGIDEN	Centro Nacional de Investigación para la Gestión de Desastres Naturales
DIPRECE	División de Prevención y Control de Enfermedades
ECR	Ensayo Clínico Randomizado
FONASA	Fondo Nacional de Salud de Chile
FONDAP	Fondo de Financiamiento de Centros de Investigación en Áreas Prioritarias
Fondecyt	Fondo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico
GES	Garantías Explícitas en Salud
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confianza
ISRS	Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina
ME	Metabolizadores Extensos
MI	Metabolizadores Intermedios
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
ML	Metabolizadores Lentos
MU	Metabolizadores Ultra rápidos
SLAGO	Simposio Latinoamericano de Gastroenterología Oncológica
SMD	Standard Mean Difference
SONEPSYN	Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía
tam	Tamoxifeno

ANEXO 2. Revisión sistemática de la evidencia

Para la evaluación de la evidencia, se realizó una revisión sistemática utilizando de manera explícita el modelo de preguntas P-I/E-C-O (pacientes, intervención/ exposición, comparación y outcomes o resultados).

1. ¿Los instrumentos (1) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) y (2) Zung Self-Rating Depression Scale son capaces de (1) detectar un episodio o trastorno depresivo en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, mayores de 15 años?	
Población	Mujeres mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer de mama.
Intervención	Tamizaje con: (1) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (2) Zung Self-Rating Depression Scale
Outcomes	(1) Detectar un episodio o trastorno depresivo

2. ¿En pacientes mayores de 15 años diagnosticados con cáncer de mama, las intervenciones educativas estructuradas son mejores a los cuidados habituales (o a la no intervención), para mantener la (1) Ausencia de sintomatología depresiva a los 3, 6, 9 y 12 meses luego del inicio de la intervención, medida con instrumentos estandarizados y para influir positivamente en el (2) Grado de discapacidad y/o índice de calidad de vida, evaluado a los 3, 6, 9 y 12 meses con instrumentos estandarizados (Ej.: SF36, IHQL, SDI, etc.)?	
Población	Mujeres mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer de mama.
Intervención	Intervenciones educativas estructuradas.
Comparación	Cuidados habituales o ninguna intervención.
Outcome	(1) Ausencia de sintomatología depresiva a los 3, 6, 9 y 12 meses luego del inicio de la intervención, medida con instrumentos estandarizados. (2) Grado de discapacidad y/o índice de calidad de vida, evaluado a los 3, 6, 9 y 12 meses con instrumentos estandarizados (Ej.: SF36, IHQL, SDI, etc.)

3. ¿En paciente con diagnóstico de cáncer de mama y en tratamiento quimioterapéutico con (1) Tamoxifeno y al mismo tiempo diagnosticadas de depresión, el tratamiento con (1) Escitalopram, (2) Mirtazapina, (3) Citalopram o (4) Sertralina, muestra un menor (1) Grado de discapacidad y/o índice de calidad de vida, evaluado a los 3, 6, 9 y 12 meses con instrumentos estandarizados (Ej.: SF36, IHQL, SDI, etc.), un mayor (2) Grado de reemisión total o parcial de sintomatología depresiva evaluada a los 3, 6, 9 y 12 meses con instrumentos estandarizados y un menor (3) Número de efectos adversos reportados?	
Población	Mujeres mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer de mama en tratamiento con Tamoxifeno.
Intervención	(1) Escitalopram, (2) Mirtazapina, (3) Citalopram, (4) Sertralina, (5) Venlafaxina y (6) Desvenlafaxina.
Comparación	(1) Ningún tratamiento antidepressivo.

Outcome	(1) Grado de discapacidad y/o índice de calidad de vida, evaluado a los 3, 6, 9 y 12 meses con instrumentos estandarizados (Ej.: SF36, IHQL, SDI, etc.) (2) Grado de reemisión total o parcial de sintomatología depresiva evaluada a los 3, 6, 9 y 12 meses con instrumentos estandarizados y un menor (3) número de efectos adversos reportados
---------	---

Se realizó una búsqueda de literatura amplia para identificar la mayor cantidad de GPC que abordaran el abordaje de la depresión en mujeres con cáncer de mama. Las intervenciones debían ser específicas para detección, prevención o tratamiento farmacológico de depresión en mujeres con un diagnóstico basal de cáncer de mama.

Las intervenciones fueron:

- a) HADS y ZungSelf Rating Scale para detección de episodio depresivo en mujeres con cáncer de mama.
- b) Intervenciones educativas en comparación con los cuidados habituales o ninguna intervención.
- c) Tratamiento farmacológico con distintos antidepresivos en concomitancia a tratamiento con tamoxifeno en comparación con otro antidepresivo o placebo.

La búsqueda no tuvo restricciones de tiempo y se buscaron guías en inglés o español. La siguiente tabla resume el proceso de búsqueda:

Tabla 7: Estrategia de búsqueda Guías de práctica clínica

Tema que abordará la GPC	Cáncer de mama
Característica de la población en estudio.	Mujeres mayores de 15 años con sospecha o diagnóstico de cáncer de mama.
Características de las intervenciones consideradas.	Tamizaje, prevención y Tratamiento.
Período de búsqueda	Sin límites de búsqueda.
Idiomas de los documentos que serán considerados	Inglés y español.
Términos de búsqueda	Breast cancer, mama cancer, breast neoplasm, depression, depressive disorder, depressive episode.
Tipo de estudios	Guías de práctica clínica con texto libre disponibles.
Fuentes y bases de datos a consultar (recursos de información electrónicos)	Tripdatabase, Guiasalud, MEDLINE, National Guideline Clearinghouse (NGC), The National Institute for Clinical Excellence (NICE), UK Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), US Preventive Services Task Force (USPSTF), Guía para formular directrices y documentos técnicos OPS/OMS.

Base de datos consultada	Período de búsqueda	Términos de búsqueda	Cantidad de resultados	Cantidad seleccionados
Tripdatabase: (NGC SIGN, NICE, Preventive task force Otras)	Febrero a junio de 2014	Breast cancer depression	708	11
		Breast cancer depressive disorder	703	11(*)
		Mama cancer depressive disorder	2	0
		Mama cancer depression	2	0
		Breast neoplasm depression	688	11(*)
		Breast neoplasm depressive disorder	685	11(*)
Guiasalud	Febrero a junio de 2014	Cáncer de mama	0	0
OPS/OMS	Febrero a junio de 2014	Breast cancer and depression	0	0
MEDLINE	Febrero a junio de 2014	("Depression"[Mesh]) OR "Depressive Disorder"[Mesh]) AND "Breast Neoplasms"[Mesh]	0	0

De las 11 GPC seleccionadas, ninguna respondió alguna de las 3 preguntas planteadas y su información no fue utilizada.

Luego de la búsqueda de GPC se realizó una búsqueda rápida de revisiones sistemáticas, durante los meses de mayo y junio de 2014. Su objetivo fue encontrar revisiones sistemáticas que ayudasen a responder alguna de las preguntas planteadas en conjunto con el grupo de expertos.

Se priorizaron las bases de datos PubMed y Epistemonikos, por su alta cantidad de artículos indexados. La estrategia de búsqueda en cada una de las bases de datos fue diseñada de manera específica en función de los requerimientos de cada meta-buscador.

Los límites a las búsquedas fueron:

- a) Por tipo de estudio
 - Revisiones sistemáticas
 - Meta análisis
- b) Por idioma:
 - Inglés

- Español
- c) Por año de publicación
 - No se estableció año inicial de búsqueda.

A continuación se detallan los resultados de la búsqueda:

Tabla 8: Resultados búsqueda revisiones sistemáticas 3 preguntas

Nº Pregunta	Base de datos consultada	Período de búsqueda	Términos de búsqueda	Nº de artículos obtenidos	Nº de artículos seleccionados (título y abstract)
1	Pubmed	Sin restricciones	("Depressive Disorder"[Mesh]) AND "Mass Screening"[Mesh] AND "Breast Neoplasms"[Mesh] Limits: SR	2	0
1	Pubmed	Sin restricciones	((("Depression"[Mesh]) OR "Depressive Disorder"[Mesh]) AND "Mass Screening"[Mesh]) AND "Breast Neoplasms"[Mesh]	3	0
1	Pubmed	Sin restricciones	Artículos linkeados en seleccionados	4	2
1	Epistemonikos	Sin restricciones	HADS And Cancer	6	4
1	Epistemonikos	Sin restricciones	Screening And Depression And cancer	2	2
2	Pubmed	Sin restricciones	("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Education"[Mesh] Limits: SR	143	3
2	Pubmed	Sin restricciones	Artículos linkeados en seleccionados	4	2
2	Epistemonikos	Sin restricciones	breast cancer and depression and education	8	2

3	Pubmed	Sin restricciones	("Tamoxifen"[Mesh] AND "Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Depressive Disorder"[Mesh] Limits: SR	2	1
3	Pubmed	Sin restricciones	Artículos linkeados en seleccionados	8	6
3	Epistemonikos	Sin restricciones	Pharmacological and depression and cancer	6690	11

Se evaluó la pertinencia de cada artículo para dar respuesta a la pregunta a partir del análisis del título y resumen. Aquellos artículos considerados relevantes fueron analizados en texto completo.

La calidad de los artículos fue evaluada a través de la aplicación de los instrumento CASPe y AMSTAR para revisiones sistemáticas. Las siguientes tablas resumen la evaluación de la pertinencia y calidad de los estudios encontrados con la estrategia de búsqueda descrita:

1. ¿Los instrumentos (1) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) y (2) ZungSelf-Rating Depression Scale son capaces de (1) Detectar un episodio o trastorno depresivo en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, mayores de 15 años?	
Población	Mujeres mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer de mama
Intervención	Tamizaje con: (1) Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (2) Zung Self-Rating Depression Scale
Outcomes	(1) Detectar un episodio o trastorno depresivo

Tabla 9: Resumen evaluación calidad y pertinencia estudios encontrados pregunta 1

Autor	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Outcome	Ev Global	Amstar	Caspe	Resultado
Yeh, M. et. a	2014	Revisión sistemática	Pacientes con cáncer	Intervenciones efectivas para disminuir distress	No descrito	Mejora sintomática	No responde pregunta	NA	NA	No pertinente
Mitchell, A. J.	2010	Revisión sistemática	Pacientes con cáncer	Test de screening de distrés	Entre test	Diagnóstico distrés	No responde pregunta	NA	NA	No pertinente
Lockett, T. et al.	2010	Revisión sistemática	Pacientes con cáncer	Intervenciones psicosociales	Población general	Reducción de y distrés, ansiedad o depresión	No responde pregunta	NA	NA	No pertinente
Ziegler, L. et al.	2011	Revisión sistemática	Pacientes con cáncer	Intrumentos autoreporte estrés psicológico	Entre test	Diagnóstico distrés	No responde pregunta	NA	NA	No pertinente
Vodermaier, A., &	2011	Revisión sistemática	Pacientes con cáncer	HADS	Diferentes puntos de corte HADS	Punto de corte óptimo	Responde parcialmente	9	10	Pertinente
Carey, M. et al.	2012	Revisión sistemática	Pacientes con cáncer	HADS	Entrevista estructurada DSM IV	Diagnóstico morbilidad psiquiátrica	Responde parcialmente	7	8	Regular calidad metodológica
Zainal, N. et al.	2013	Revisión sistemática	Pacientes con cáncer	Estudios observacionales prevalencia depresión	NA	Prevalencia depresión	No responde pregunta	NA	NA	No pertinente
Ma X. et al.	2014	Revisión sistemática	Pacientes con cáncer	Test de screening de distrés	No descrito	Diagnóstico distrés	No responde pregunta	NA	NA	No pertinente

2. ¿En pacientes mayores de 15 años diagnosticados con cáncer de mama, las intervenciones educativas estructuradas son mejores a los cuidados habituales (o a la no intervención) para mantener la (1) Ausencia de sintomatología depresiva a los 3, 6, 9 y 12 meses luego del inicio de la intervención, medida con instrumentos estandarizados y para influir positivamente en el (2) Grado de discapacidad y/o índice de calidad de vida, evaluado a los 3, 6, 9 y 12 meses con instrumentos estandarizados (Ej.: SF36, IHQL, SDI, etc.)?

Población	Mujeres mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer de mama
Intervención	Intervenciones educativas estructuradas
Comparación	Cuidados habituales o ninguna intervención
Outcome	(1) Ausencia de sintomatología depresiva a los 3, 6, 9 y 12 meses luego del inicio de la intervención, medida con instrumentos estandarizados. (2) Grado de discapacidad y/o índice de calidad de vida, evaluado a los 3, 6, 9 y 12 meses con instrumentos estandarizados (Ej.: SF36, IHQL, SDI, etc.)

Tabla 10: Resumen evaluación calidad y pertinencia estudios encontrados pregunta 2

Autores	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Outcome	Ev Global	Amstar	Caspe	Resultado	
Barsevick, A. et al.	2002	Revisión general de RS y primarios	Pacientes con cáncer y síntomas depresivos	Intervenciones psicoeducativas	No descrito	Reducción síntomas depresivos	No es RS	NA	NA	No pertinente	
Osborn RL et al.	2006	Revisión sistemática	Paciente sobrevivientes a cáncer con depresión	Terapia cognitivo conductual o educación	No descrito	Reducción síntomas psicológicos, funcionamiento físico y dolor	Outcome no pertinente	NA	NA	No pertinente	
O'Leary KA et al.	2007	Revisión de literatura	Pacientes con cáncer estadios precoces	Información a pacientes	No corresponde	Percepción de necesidad de información por parte de	No responde pregunta	NA	NA	No pertinente	
Ryhänen AM et al.	2010	Revisión sistemática	Pacientes con cáncer de mama	intervenciones educativas por internet	Ninguna intervención	Conocimiento de pacientes sobre cáncer de mama	No responde pregunta	NA	NA	No pertinente	
Fulcher, C. et al.	2008	Revisión de literatura	Adultos con cáncer	Educación	Cuidados habituales o ninguna intervención	Síntomas depresivos medidos con escala separada o medición compuesta	No es RS	NA	NA	No pertinente	
Madden, J.	2006	Revisión de literatura	Incidencia, diagnóstico y tratamiento de distrés emocional en pacientes con cáncer					No es RS	NA	NA	No pertinente
Sheard T, Maguire P.	1999	Revisión sistemática con metanálisis	Personas con cáncer	Intervenciones psicológicas individuales o	Ninguna Intervención	Intensidad síntomas depresivos	No define claramente población	NA	NA	No pertinente	
Naaman SC. Et al.	2009	Reporte metanálisis	Pacientes con cancer	Intervenciones psicológicas	Ninguna Intervención	(1) Ansiedad (2) Depresión (3) QOL	Intervenciones no claramente	6	7	Mala calidad	

3. ¿En paciente con diagnóstico de cáncer de mama y en tratamiento quimioterapéutico con (1) Tamoxifeno y al mismo tiempo diagnosticadas de depresión, el tratamiento con (1) Escitalopram, (2) Mirtazapina, (3) Citalopram o (4) Sertralina, muestra un menor (1) Grado de discapacidad y/o índice de calidad de vida, evaluado a los 3, 6, 9 y 12 meses con instrumentos estandarizados (Ej.: SF36, IHQL, SDI, etc.), un mayor (2) Grado de remisión total o parcial de sintomatología depresiva evaluada a los 3, 6, 9 y 12 meses con instrumentos estandarizados y un menor (3) Número de efectos adversos reportados?	
Población	Mujeres mayores de 15 años con diagnóstico de cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno.
Intervención	(1) Escitalopram, (2) Mirtazapina, (3) Citalopram, (4) Sertralina, (5) Venlafaxina y (6) Desvenlafaxina.
Comparación	(4) Ningún tratamiento antidepresivo.
Outcome	(6) Grado de discapacidad y/o índice de calidad de vida, evaluado a los 3, 6, 9 y 12 meses con instrumentos estandarizados (Ej.: SF36, IHQL, SDI, etc.). (7) Grado de remisión total o parcial de sintomatología depresiva evaluada a los 3, 6, 9 y 12 meses con instrumentos estandarizados y un menor. (7) Número de efectos adversos reportados.

Tabla 11: Resumen evaluación calidad y pertinencia estudios encontrados pregunta 3

Autores	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Outcome	Ev Global	Amstar	Caspe	Resultado
Spoletini et al.	2008	Revisión literatura	Pacientes geriátricos con cáncer	Explorar la relación entre edad, cáncer y depresión			No responde pregunta	NA	NA	No pertinente
Carvalho AF et al.	2014	Revisión sistemática	Mujeres con confirmación histológica de cáncer de mama en cualquier etapa	Fármacos anti depresivos orales (al menos 4 semanas de	Placebo	Intensidad síntomas depresivos medidos con instrumentos validados	No aborda fármaco señalados en la pregunta	NA	NA	No pertinente
Toftegård Andersen L. et al.	2013	Revisión sistemática	Mujeres cáncer de mama en cualquier etapa	Fármacos Anti depresivos	(1) Placebo (2) otros antidepresivos	(1) Intensidad síntomas depresivos medidos con instrumentos validados (2) QOL	No permite extraer datos relevantes para responder	NA	NA	No pertinente
Peuckmann V. et al.	2010	Revisión sistemática	Personas mayores de 18 años con fatiga en cuidados paliativos (VIH, cáncer, esclerosis múltiple, falla cardíaca, entre otras)	Fármacos	(1) Placebo (2) otros fármacos	Fatiga	No responde pregunta	NA	NA	No pertinente
Rooney A, y Grant R.	2010	Revisión sistemática	Personas mayores de 18 años con diagnóstico basal de depresión y comorbilidad de tumor	Fármacos	(1) Placebo (2) otros fármacos	Síntomas depresivos, QOL, distrés emocional general, tiempo transcurrido entre	No responde pregunta	NA	NA	No pertinente
Williams S, y Dale J.	2006	Revisión sistemática	Personas con diagnóstico de cáncer con depresión o síntomas depresivos	Fármacos	Placebo	Síntomas depresivos, frecuencia de casos con depresión y efectos adversos	Incluye Paroxetina. Sin análisis desagregado	5	7	Rechazado por baja calidad
Henry, N. L. et al.	2008	Revisión literatura	Pacientes con cáncer de mama y depresión	Prevalencia, diagnóstico, patofisiología y tratamiento de la depresión. Incluye revisión de interacción de tamoxifeno con otras drogas			Ayuda a responder No es Revisión	NA	NA	Rechaza do por baja calidad
Laoutidis, Z. G. et al.	2013	Revisión sistemática con metanálisis	Personas con cáncer y síntomas depresivos o depresión	Fármacos	(1) Placebo (2) otros fármacos	(1) Disminución intensidad sintomatología depresivo (2) Efectos	No explora la interacción con tamoxifeno	10	8	No Responde la pregunta

Minton, O. et al.	2008	Revisión sistemática con metanálisis	Personas con cáncer y fatiga	Fármacos	Placebo	(1) Disminución de fatiga (2) QOL	No permite extraer datos relevantes para responder	NA	NA	No pertinente
Rodin, G. et al.	2006	Guía clínica archivada desde 2012	Guía clínica abordaje depresión en pacientes con cáncer. A Quality Initiative of the Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). Recomiendan no utilizar por desactualización.				Contribuye parcialmente	NA	NA	No pertinente
Sheard T, Maguire P.	1999	Revisión sistemática con metanálisis	Personas con cancer	Intervenciones psicológicas individuales o grupales	Ninguna Intervención	Intensidad síntomas depresivos	Reclasificado a pregunta 2	NA	NA	No pertinente
Taylor, D. et al.	2008	Revisión sistemática con metanálisis	Adultos con Depresión y enfermedades crónicas	Fármacos	(1) Placebo (2) otros fármacos	(1) Remisión sintomática de depresión (2) QOL (3) discontinuación tto por cualquier motivo o (4) por efectos adversos y (5) resultados de salud	No explora la interacción con tamoxifeno. No Aísla cáncer de mama	NA	NA	No pertinente
Fann, J. R. et al.	2008	Revisión literatura	Epidemiología y tratamiento de depresión luego de cáncer de mama				No ayuda a responder No es Revisión sistemática	NA	NA	No pertinente
Naaman SC. Et al.	2009	Reporte metanálisis	Pacientes con cancer	Intervenciones psicológicas	Ninguna Intervención	(1) Ansiedad (2) Depresión (3) QOL	Reclasificado a pregunta 2	NA	NA	No pertinente
McDaniel JS, et al.	1995	Revisión literatura	Pacientes con cancer	Diagnóstico de depresión en pacientes con cáncer			No ayuda a responder No es Revisión sistemática	NA	NA	No pertinente
Walker J. et al.	2014	Revisión sistemática	Adultos con cáncer y depresión	Fármacos Antidepresivos (2) psicoterapia (3) fármacos y Psicoterapia (4) otro tratamiento	(1) Placebo (2) cuidados habituales (3) otro tratamiento	Reducción de la sintomatología depresiva	No explora la interacción con tamoxifeno No aísla cáncer de mama	NA	NA	No pertinente
Reich M.	2010	Revisión literatura	Artículo en Francés							No pertinente

Luego, dado que no se incluyó ninguno de los artículos consultados, se realizó una nueva búsqueda con la siguiente estrategia:

Estrategia de búsqueda en Pubmed:

("Serotonin Uptake Inhibitors" [Pharmacological Action]) AND ((tamoxifen OR "Selective Estrogen Receptor Modulators" [Pharmacological Action] OR "Tamoxifen"[Mesh])).

Estrategia de búsqueda en Scielo:

ISRS tamoxifeno.

Referencias consultadas:

Pregunta 1

1. Ma, X., Zhang, J., Zhong, W., Shu, C., Wang, F., Wen, J., Liu, L. (2014). The diagnostic role of a short screening tool-the distress thermometer: a meta-analysis. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 22(7), 1741-1755. doi:10.1007/s00520-014-2143-1
2. Mitchell, A. J. (2010). Short screening tools for cancer-related distress: a review and diagnostic validity meta-analysis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 8(4), 487-494.
3. Vodermaier, A., & Millman, R. D. (2011). Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 19(12), 1899-1908. doi:10.1007/s00520-011-1251-4
4. Yeh, M.-L., Chung, Y.-C., Hsu, M.-Y. F., & Hsu, C.-C. (2014). Quantifying psychological distress among cancer patients in interventions and scales: a systematic review. *Current Pain and Headache Reports*, 18(3), 399. doi:10.1007/s11916-013-0399-7
5. Zainal, N. Z., Nik-Jaafar, N. R., Baharudin, A., Sabki, Z. A., & Ng, C. G. (2013). Prevalence of depression in breast cancer survivors: a systematic review of observational studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 14(4), 2649- 2656.
6. Ziegler, L., Hill, K., Neilly, L., Bennett, M. I., Higginson, I. J., Murray, S. A., COMPASS Collaborative. (2011). Identifying psychological distress at key stages of the cancer illness trajectory: a systematic review of validated self-report measures. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(3), 619-636. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.06.024

7. Carey, M., Noble, N., Sanson-Fisher, R., & MacKenzie, L. (2012). Identifying psychological morbidity among people with cancer using the Hospital Anxiety and Depression Scale: time to revisit first principles? *Psycho-Oncology*, 21(3), 229-238. doi:10.1002/pon.2057
8. Lockett, T., Butow, P. N., King, M. T., Oguchi, M., Heading, G., Hackl, N. A., Price, M. A. (2010). A review and recommendations for optimal outcome measures of anxiety, depression and general distress in studies evaluating psychosocial interventions for English-speaking adults with heterogeneous cancer diagnoses. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 18(10), 1241-1262. doi:10.1007/s00520-010-0932-8
9. Ziegler, L., Hill, K., Neilly, L., Bennett, M. I., Higginson, I. J., Murray, S. A., COMPASS Collaborative. (2011). Identifying psychological distress at key stages of the cancer illness trajectory: a systematic review of validated self-report measures. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(3), 619-636. doi:10.1016/j.jpainsymman.2010.06.024

Pregunta 2

1. Ministerio de Salud, Chile. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la Depresión en Personas Mayores de 15 años. 2013.
2. MINSAL. Informe Final Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible. Santiago: MINSAL; 2007.
3. MINSAL. Informe Encuesta Nacional de Salud, ENS 2009-2011. Santiago: MINSAL; 2011.
4. MINSAL. Informe Encuesta Nacional de Salud, ENS 2009-2011. Santiago: MINSAL; 2011.
5. Fors EA, Bertheussen GF, Thune I, Juvet LK, Elvsaas I-KØ, Oldervoll L, et al. Psychosocial interventions as part of breast cancer rehabilitation programs? Results from a systematic review. *Psycho-oncology*. septiembre de 2011;20(9):909-18.
6. Holland JC, Watson M, Dunn J. The IPOS new international standard of quality cancer care: integrating the psychosocial domain into routine care. *Psycho-oncology*. 2011;20:677-80.
7. Dolbeault S, Boistard B, Meuric J, Copel L, Brédart A. Screening for distress and supportive care needs during the initial phase of the care process: a qualitative description of a clinical pilot experiment in a French cancer center. *Psychooncology*. junio de 2011;20(6):585-93.
8. Mitchell AJ, Vahabzadeh A, Magruder K. Screening for distress and depression in cancer settings: 10 lessons from 40 years of primary-care research. *Psychooncology*. junio de 2011;20(6):572-84.
9. Pössel P, Adams E, Valentine JC. Depression as a risk factor for breast cancer: investigating methodological limitations in the literature. *Cancer causes & control : CCC*. agosto de 2012;23(8):1223-
10. Giese-Davis J, Collie K, Rancourt KMS, Neri E, Kraemer HC, Spiegel D. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the*

11. American Society of Clinical Oncology. 1 de febrero de 2011;29(4):413-20.
12. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama: prevención y control. Carga de cáncer de mama. Ginebra;
13. Ministerio de Salud, Chile. Reporte de vigilancia de enfermedades no transmisibles (ENT). Situación Epidemiológica de las ENT en Chile. 2011.
14. Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. Protocolos de manejo del paciente con cáncer. 2009.
15. Instituto Nacional del Cáncer de EEUU. Descripción. 2013.
16. Akechi T. Psychotherapy for depression among patients with advanced cancer. Japanese journal of clinical oncology. Diciembre de 2012;42(12):1113-9.
17. Torta RG V, Ieraci V. Pharmacological management of depression in patients with cancer: practical considerations. Drugs. julio de 2013;73(11):1131-45.
18. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, Hayes DF, Riba M. Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. The American journal of psychiatry. octubre de 2008;165(10):1251-5.
19. Torta RG V, Ieraci V. Pharmacological management of depression in patients with cancer: practical considerations. Drugs. julio de 2013;73(11):1131-45.
20. Miguel C, Albuquerque E. Drug interaction in psycho-oncology: antidepressants and antineoplastics. Pharmacology. 2011;88(5-6):333-9.
21. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz J-M, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). The Lancet Oncology. agosto de 2008;9(8):730-56.
22. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA: A Cancer Journal for Clinicians. enero de 2013;63(1):11-30.
23. OMS. Clasificación Internacional del funcionamiento, de la discapacidad y de la Salud. Versión abreviada. Madrid: Organización Mundial de la Salud; 2001.
24. Andrea Vodermaier RDM. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2011;19(12):1899-908.
25. Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Madrid: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t); 2008.
26. Agency for Health Care Research and Quality. Efficacy and Safety of Screening for Postpartum Depression [Internet]. 2012. Recuperado a partir de: http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/379/997/PPD_Protocol_20120309.pdf

27. Committee opinion no. 453: Screening for depression during and after pregnancy. *Obstet Gynecol.* febrero de 2010;115(2 Pt 1):394-5.
28. Rodin G. Effective treatment for depression in patients with cancer. *Lancet.* 20 de septiembre de 2014;384(9948):1076-8.
29. Lawrence D, Kisely S. Inequalities in healthcare provision for people with severe mental illness. *J Psychopharmacol.* noviembre de 2010;24(4_supplement):61-8.
30. Werneke U, Horn O, Maryon-Davis A, Wessely S, Donnan S, McPherson K. Uptake of screening for breast cancer in patients with mental health problems. *J Epidemiol Community Health.* julio de 2006;60(7):600-5.
31. Galway K, Black A, Cantwell M, Cardwell CR, Mills M, Donnelly M. Psychosocial interventions to improve quality of life and emotional wellbeing for recently diagnosed cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD007064.
32. Zeinomar N, Moslehi R. The effectiveness of a community-based breast cancer education intervention in the New York State Capital Region. *J Cancer Educ.* septiembre de 2013;28(3):466-73.
33. MINSAL. Guía de Práctica Clínica Cáncer de Mama [Internet]. 2010 [citado 3 de noviembre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c4423d1e04001011f011398.pdf>
34. Irrázabal ME. Tamoxifeno y antidepresivos: ¿Antagonistas en la prevención del cáncer de mama? *Revista médica de Chile.* 2011;139(1):89-99.
35. Chávez- León E, Uribe O, Patricia M, Serrano Gómez C. Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). *Salud mental.* agosto de 2008;31(4):307-19.
36. Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer.* 15 de octubre de 2007;110(8):1665-76.
37. Elisa Irrázabal. Tamoxifeno y antidepresivos: ¿Antagonistas en la prevención del cáncer de mama? *Revista médica de Chile.* enero de 2011;139(1):89-99.
38. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry.* diciembre de 2009;70(12):1688-97.
39. AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews [Internet]. [citado 22 de septiembre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.amstar.ca/>
40. Ministerio de Salud. Manual metodológico. Desarrollo de guías de práctica clínica. Santiago, Chile: Ministerio de Salud; 2014.

ANEXO 3. De la evidencia a la recomendación

Resumen Pregunta 1:

CRITERIO		JUICIO					
	¿El problema es una prioridad?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LAS OPCIONES	¿Cuál es la calidad de la evidencia?	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	
	¿Hay incertidumbre importante sobre el valor que las personas le asignan a los resultados principales?	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre y variabilidad importante	Resultados no deseables desconocidos	
	¿Son grandes los efectos deseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Los efectos deseables son mayores que los efectos indeseables?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	USO DE RECURSOS	¿Los recursos necesarios son pequeños?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si
¿El costo incremental es pequeño en relación a los beneficios netos?		No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
EQUIDAD	¿Cuál podría ser el impacto en las desigualdades en salud?	Aumentan	Probablemente aumentan	Incierto	Probablemente disminuyen	Disminuyen	Variable
ACEPTABILIDAD FACTIBILIDAD	¿Es la opción aceptable para los actores claves?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿La opción es factible de implementar?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable

Balace de las consecuencias	Las consecuencias indeseables claramente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias indeseables probablemente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es casi equilibrado o incierto .	Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias deseables claramente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.
Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de ofrecer esta opción	Sugerimos no ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
Recomendación	Se sugiere no utilizar instrumentos de tamizaje no validados en población chilena para detectar depresión en mujeres con cáncer de mama.				

Resumen Pregunta 2:

	CRITERIO	JUICIO					
	¿El problema es una prioridad?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LAS OPCIONES	¿Cuál es la calidad de la evidencia?	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	
	¿Hay incertidumbre importante sobre el valor que las personas le asignan a los resultados principales?	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre y variabilidad importante	Resultados no deseables desconocidos	
	¿Son grandes los efectos deseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Los efectos deseables son mayores que los efectos indeseables?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
USO DE RECURSOS	¿Los recursos necesarios son pequeños?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿El costo incremental es pequeño en relación a los beneficios netos?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
EQUIDAD	¿Cuál podría ser el impacto en las desigualdades en salud?	Aumentan	Probablemente aumentan	Incierto	Probablemente disminuyen	Disminuyen	Variable
ACEPTABILIDAD FACTIBILIDAD	¿Es la opción aceptable para los actores claves?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿La opción es factible de implementar?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable

Balance de las consecuencias	Las consecuencias indeseables <i>claramente superan</i> las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias indeseables <i>probablemente superan</i> las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es <i>casi equilibrado o incierto</i> .	Las consecuencias deseables <i>probablemente superan</i> las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias deseables <i>claramente superan</i> las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.
Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de ofrecer esta opción		Sugerimos no ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción
Recomendación	Se sugiere realizar intervenciones educativas estructuradas para prevenir depresión y aumentar la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama.				

Resumen Pregunta 3:

	CRITERIO	JUICIO					
	¿El problema es una prioridad?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LAS OPCIONES	¿Cuál es la calidad de la evidencia?	No hay estudios incluidos	Muy baja	Baja	Moderada	Alta	
	¿Hay incertidumbre importante sobre el valor que las personas le asignan a los resultados principales?	Incertidumbre o variabilidad importante	Posible incertidumbre o variabilidad importante	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importante	Sin incertidumbre y variabilidad importante	Resultados no deseables desconocidos	
	¿Son grandes los efectos deseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Son pequeños los efectos indeseables esperados?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿Los efectos deseables son mayores que los efectos indeseables?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	USO DE RECURSOS	¿Los recursos necesarios son pequeños?	Incierto	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si
¿El costo incremental es pequeño en relación a los beneficios netos?		No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
EQUIDAD	¿Cuál podría ser el impacto en las desigualdades en salud?	Aumentan	Probablemente aumentan	Incierto	Probablemente disminuyen	Disminuyen	Variable
ACEPTABILIDAD FACTIBILIDAD	¿Es la opción aceptable para los actores claves?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable
	¿La opción es factible de implementar?	No	Probablemente No	Incierto	Probablemente Si	Si	Variable

Balance de las consecuencias	Las consecuencias indeseables claramente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias indeseables probablemente superan las consecuencias deseables en la mayoría de los escenarios.	El balance entre las consecuencias deseables e indeseables es casi equilibrado o incierto .	Las consecuencias deseables probablemente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.	Las consecuencias deseables claramente superan las consecuencias indeseables en la mayoría de los escenarios.
Tipo de recomendación	Recomendamos en contra de ofrecer esta opción	Sugerimos no ofrecer esta opción	Sugerimos ofrecer esta opción	Recomendamos ofrecer esta opción	
Recomendación	<p>Se recomienda no utilizar fluoxetina y paroxetina en mujeres recibiendo tamoxifeno.</p> <p>Se recomienda usar venlafaxina, desvenlafaxina, mirtazapina, escitalopram y citalopram para tratar a mujeres con cáncer de mama recibiendo tamoxifeno que requieran tratamiento farmacológico por depresión.</p> <p>Se sugiere utilizar sertralina en mujeres con cáncer de mama recibiendo tamoxifeno que requieran tratamiento farmacológico por depresión que no tienen acceso a venlafaxina, desvenlafaxina, mirtazapina, escitalopram y citalopram o que no han respondido a estos fármacos.</p>				

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud, Chile. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la Depresión en Personas Mayores de 15 años. 2013.
2. MINSAL. Informe Final Estudio de carga de enfermedad y carga atribuible. Santiago: MINSAL; 2007.
3. MINSAL. Informe Encuesta Nacional de Salud, ENS 2009-2011. Santiago: MINSAL; 2011.
4. MINSAL. Informe Encuesta Nacional de Salud, ENS 2009-2011. Santiago: MINSAL; 2011.
5. Fors EA, Bertheussen GF, Thune I, Juvet LK, Elvsaas I-KØ, Oldervoll L, et al. Psychosocial interventions as part of breast cancer rehabilitation programs? Results from a systematic review. *Psycho-oncology*. septiembre de 2011;20(9):909-18.
6. Holland JC, Watson M, Dunn J. The IPOS new international standard of quality cancer care: integrating the psychosocial domain into routine care. *Psycho-oncology*. 2011;20:677-80.
7. Dolbeault S, Boistard B, Meuric J, Copel L, Brédart A. Screening for distress and supportive care needs during the initial phase of the care process: a qualitative description of a clinical pilot experiment in a French cancer center. *Psychooncology*. junio de 2011;20(6):585-93.
8. Mitchell AJ, Vahabzadeh A, Magruder K. Screening for distress and depression in cancer settings: 10 lessons from 40 years of primary-care research. *Psychooncology*. junio de 2011;20(6):572-84.
9. Pössel P, Adams E, Valentine JC. Depression as a risk factor for breast cancer: investigating methodological limitations in the literature. *Cancer causes & control : CCC*. agosto de 2012;23(8):1223-9.
10. Giese-Davis J, Collie K, Rancourt KMS, Neri E, Kraemer HC, Spiegel D. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1 de febrero de 2011;29(4):413-20.
11. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama: prevención y control. Carga de cáncer de mama. Ginebra;
12. Ministerio de Salud, Chile. Reporte de vigilancia de enfermedades no transmisibles (ENT). Situación Epidemiológica de las ENT en Chile. 2011.
13. Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. Protocolos de manejo del paciente con cáncer. 2009.
14. Instituto Nacional del Cáncer de EEUU. Descripción. 2013.
15. Akechi T. Psychotherapy for depression among patients with advanced cancer. *Japanese journal of clinical oncology*. diciembre de 2012;42(12):1113-9.
16. Torta RG V, Ieraci V. Pharmacological management of depression in patients with cancer: practical considerations. *Drugs*. julio de 2013;73(11):1131-45.

17. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, Hayes DF, Riba M. Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. *The American journal of psychiatry*. octubre de 2008;165(10):1251-5.
18. Torta RG V, Ieraci V. Pharmacological management of depression in patients with cancer: practical considerations. *Drugs*. julio de 2013;73(11):1131-45.
19. Miguel C, Albuquerque E. Drug interaction in psycho-oncology: antidepressants and antineoplastics. *Pharmacology*. 2011;88(5-6):333-9.
20. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz J-M, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *The Lancet Oncology*. agosto de 2008;9(8):730-56.
21. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. enero de 2013;63(1):11-30.
22. OMS. Clasificación Internacional del funcionamiento, de la discapacidad y de la Salud. Versión abreviada. Madrid: Organización Mundial de la Salud; 2001.
23. Andrea Vodermaier RDM. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2011;19(12):1899-908.
24. Grupo de Trabajo sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión Mayor en el Adulto. Madrid: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t); 2008.
25. Agency for Health Care Research and Quality. Efficacy and Safety of Screening for Postpartum Depression [Internet]. 2012. Recuperado a partir de: http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/379/997/PPD_Protocol_20120309.pdf
26. Committee opinion no. 453: Screening for depression during and after pregnancy. *Obstet Gynecol*. febrero de 2010;115(2 Pt 1):394-5.
27. Rodin G. Effective treatment for depression in patients with cancer. *Lancet*. 20 de septiembre de 2014;384(9948):1076-8.
28. Lawrence D, Kisely S. Inequalities in healthcare provision for people with severe mental illness. *J Psychopharmacol*. noviembre de 2010;24(4_supplement):61-8.
29. Werneke U, Horn O, Maryon-Davis A, Wessely S, Donnan S, McPherson K. Uptake of screening for breast cancer in patients with mental health problems. *J Epidemiol Community Health*. julio de 2006;60(7):600-5.
30. Galway K, Black A, Cantwell M, Cardwell CR, Mills M, Donnelly M. Psychosocial interventions to improve quality of life and emotional wellbeing for recently diagnosed cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD007064.
31. Zeinomar N, Moslehi R. The effectiveness of a community-based breast cancer education intervention

- in the New York State Capital Region. *J Cancer Educ.* septiembre de 2013;28(3):466-73.
32. MINSAL. Guía de Práctica Clínica Cáncer de Mama [Internet]. 2010 [citado 3 de noviembre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c4423d1e04001011f011398.pdf>
 33. Irrarrázaval ME. Tamoxifeno y antidepresivos: ¿Antagonistas en la prevención del cáncer de mama? *Revista médica de Chile.* 2011;139(1):89-99.
 34. Chávez- León E, Uribe O, Patricia M, Serrano Gómez C. Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). *Salud mental.* agosto de 2008;31(4):307-19.
 35. Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer.* 15 de octubre de 2007;110(8):1665-76.
 36. Elisa Irrarrázabal. Tamoxifeno y antidepresivos: ¿Antagonistas en la prevención del cáncer de mama? *Revista médica de Chile.* enero de 2011;139(1):89-99.
 37. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry.* diciembre de 2009;70(12):1688-97.
 38. AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews [Internet]. [citado 22 de septiembre de 2014]. Recuperado a partir de: <http://www.amstar.ca/>
 39. Ministerio de Salud. Manual metodológico. Desarrollo de guías de práctica clínica. Santiago, Chile: Ministerio de Salud; 2014.