

Tesis doctoral

**TÉCNICA DE RELAJACIÓN VS FÁRMACO DE SÍNTESIS EN
EL TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD DEL PACIENTE
ONCOLÓGICO: ESTUDIO DEL METABOLISMO CEREBRAL
MEDIANTE PET CON 18F-FLUORODESOXIGLUCOSA (FDG)**

Director: Dr. Alejandro Fernández

Tutor: Dr. Ignasi Carrió

Doctoranda: Paloma Pifarré Montaner

DEPARTAMENT DE MEDICINA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

2014



ABREVIATURAS:

AE: Ansiedad Estado

AR: Ansiedad Rasgo

BOE: Boletín Oficial del Estado

COMB: Col.legi Oficial de Metges de Barcelona

EANM: European Association of Nuclear Medicine

FDG/18F-FDG: 18-Fluoro-Desoxiglucosa

GABA: Ácido gamma-butírico

GLUT: Transportador de Glucosa (Glucose Transporter)

NCCAM: National Center for Complementary and Alternative Medicine

NCI: Instituto Nacional del Cáncer

NHI: National Institutes of Health EEUU

NHIS: National Health Interview Survey EEUU

OCCAM: Oficina Centro Medicina Complementaria y Alternativa

OMS: Organización Mundial de la Salud

PET: Tomografía por Emisión de Positrones (Positron Emission Tomography)

PET-TAC: Tomografía por Emisión de Positrones-Tomografía Computerizada

RP: Técnica de Relajación Progresiva de Jacobson

SNC: Sistema Nervioso Central

TN: Terapias Naturales

SPM: Statistical Parametric Mapping

STAI: State Trait Anxiety Inventory

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN PARTE I:

1. Introducción General.....	1
2. Conceptos básicos de las terapias naturales	
2.1. Definiciones	5
2.2. Clasificación de las terapias naturales más utilizadas	6
3. Evidencia científica de eficacia y seguridad de las terapias naturales	10
4. Situación de las terapias naturales	
4.1. En España	12
4.2. En el extranjero	13
5. Perspectivas futuras en las terapias naturales	15
6. Terapias naturales en el campo de la oncología	17
7. La ansiedad en el paciente oncológico	20

INTRODUCCIÓN PARTE II:

8. Técnica natural utilizada en nuestro trabajo	25
9. Instrumentos de evaluación utilizados	
9.1. Valoración de la ansiedad	27
9.2. Valoración del metabolismo cerebral	28

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	39
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	43
OBJETIVOS DEL TRABAJO.....	45
INVESTIGACIÓN:	
1. Primer trabajo de investigación	47
1.1. Resumen del trabajo de investigación	55
2. Segundo trabajo de investigación	57
2.1. Resumen del trabajo de investigación	65
DISCUSIÓN.....	67
LIMITACIONES.....	77
CONCLUSIONES.....	79
REFLEXIONES	81
BIBLIOGRAFÍA.....	83

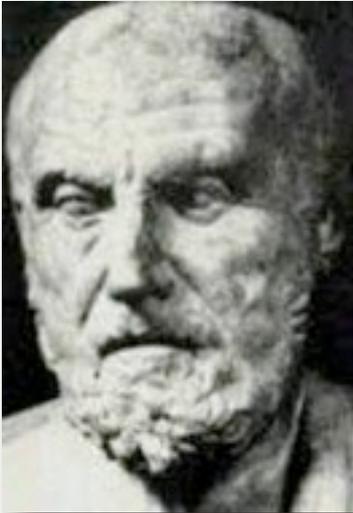
INTRODUCCIÓN PARTE I: INTRODUCCIÓN GENERAL:

La práctica de la medicina tiene su origen en los albores de la humanidad. Además de factores como la cultura, la historia y las creencias de cada pueblo, el tratamiento de las dolencias y enfermedades comenzó, probablemente, en el íntimo contacto con la naturaleza, observando las costumbres de otros animales y reparando en los efectos beneficiosos y/o tóxicos que se producían tras la ingestión voluntaria o accidental de especies vegetales, animales y minerales. Es decir, con la suma de conocimientos y procedimientos adquiridos a lo largo del tiempo y con la experiencia transmitida de generación en generación.



El pueblo en demanda de la salud. Diego Rivera.

Salud procede del latín “salus”, coloquialmente “estar bien”, en referencia a un estado en donde el ser ejerce normalmente todas sus funciones.



Hace 25 siglos, Hipócrates, separó la disciplina de la medicina de la religión, creyendo y argumentando que la enfermedad no era un castigo infligido por los dioses, sino la consecuencia de factores ambientales, la dieta y los hábitos de vida (Bockler D 1996). Asimismo definió salud como aquel estado en el cual un individuo está en armonía consigo mismo y con el entorno.

En el siglo XVII René Descartes dividió al ser humano en dos entidades distintas: cuerpo y mente, siendo el cuerpo o soma lo real y la mente o psique lo irreal (Descartes R 1990). Este hecho pudo influenciar en gran manera a la medicina ya que los facultativos occidentales se centraron durante años en el cuerpo y consideraron irrelevante todo lo relacionado con la mente.



Recientemente, en el año 1946, la Organización Mundial de la Salud definió la salud como aquel estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente como la ausencia de la enfermedad (OMS 1946). Es decir, volvía a darse importancia a la totalidad del sujeto a la hora de considerarlo sano.

Las terapias naturales (TN) designan un conjunto de técnicas que también son conocidas como medicinas o terapias alternativas, medicinas o terapias complementarias, medicinas o terapias no convencionales y medicina tradicional.

El grupo Cochrane (organización internacional, sin ánimo de lucro, dedicada a elaborar información sobre los efectos de las intervenciones sanitarias y a facilitar su disponibilidad a nivel mundial) las describe como un amplio ámbito de recursos curativos que abarca los sistemas de salud, las modalidades y prácticas con sus correspondientes teorías y creencias, que no son las del sistema de salud predominante en una sociedad o cultura, en un determinado periodo histórico (Cochrane CAM field).

En todas ellas, se considera a la persona como un todo (enfoque holístico), en continua interacción y cambio con el entorno, integrando aspectos físicos, espirituales, mentales, emocionales, genéticos, medio-ambientales y sociales (Pietroni P 1992, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2001, <http://www.nccam.nih.gov/health/whatisacam/index.htm>, <http://www.fih.org.uk>). Asimismo, las TN hacen gran hincapié en el aspecto preventivo además del curativo. Estas terapias se utilizan ampliamente en países en vías de desarrollo debido a su mayor accesibilidad y asequibilidad así como al extenso uso tradicional y cultural. En los países desarrollados el uso de estas terapias, menos arraigado hasta el momento, se está popularizando por múltiples causas entre las que se encuentran la preocupación por la sobremedicación y los efectos adversos de los fármacos de síntesis, la atención poco personalizada o la masificación de las consultas médicas (Furhman A 1994, Vincent C 1996). El mayor acceso del público a la información sanitaria ha provocado que numerosos usuarios se cuestionen el enfoque y toma de decisiones del personal sanitario y consideren que los protocolos estandarizados restringen su libertad, individualidad y complejidad y les reducen a un mero síntoma, dolencia o patología. La deshumanización de la medicina oficial o alopática puede ser, a grandes rasgos, la que esté impulsando el uso de las terapias naturales (Blais RB 1997).

Bajo la denominación de TN suelen englobarse un gran número de técnicas heterogéneas de las que sólo una parte tiene influencia directa sobre la salud y el resto van fundamentalmente dirigidas al bienestar o confort del usuario. De las primeras, unas tienen mayores riesgos para el usuario, bien por suponer la ingestión de sustancias que pueden originar interacciones e incluso toxicidad, o por efectuarse manipulaciones sobre el cuerpo que inadecuadamente realizadas pueden originar problemas de lesiones.

Cabe resaltar que estas técnicas suelen considerarse más inocuas que las de la medicina convencional. Sin embargo se han conocido casos en los que los usuarios han resultado lesionados por practicantes no cualificados, se han detectado problemas por no informar a su médico del uso de determinados productos, los usuarios han utilizado productos falsificados e incluso se han detectado casos de sobredosis no intencionada. Pese a ello, las TN tienen muchas características positivas como la diversidad, flexibilidad, accesibilidad y asequibilidad en diversas partes del mundo, amplia aceptación, aumento de popularidad en países desarrollados, menor coste comparativo y un bajo nivel de inversión económica inicial. Estos factores pueden verse como oportunidades de desarrollo si bien, la aproximación a las mismas tiene que ser cautelosa ya que la terminología TN puede inducir a pensar que estas terapias utilizan medios más naturales que la medicina convencional, cuando esto no es necesariamente así.

2. CONCEPTOS BÁSICOS DE LAS TERAPIAS NATURALES:

2.1. Definiciones según la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y la OMS:

-*Medicina convencional o alopática*: sistema por el cual los médicos y otros profesionales de la atención de la salud (enfermeros, farmacéuticos y terapeutas) tratan los síntomas y las enfermedades por medio de medicamentos, radiación o cirugía.

-*Medicina tradicional*: es la suma total de conocimientos, técnicas y procedimientos basados en teorías, creencias y experiencias indígenas de diferentes culturas, sean o no explicables, utilizadas para el mantenimiento de la salud así como para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades físicas y emocionales. Incluye a las medicinas basadas en plantas, animales y/o minerales, terapias espirituales, técnicas manuales y ejercicios, aplicados individualmente o de manera combinada.

-*Medicina complementaria*: conjunto amplio de prácticas de atención de salud que no forman parte de la propia tradición del país y no están integradas en el sistema sanitario principal pero que se utilizan conjuntamente con la medicina convencional.

-*Medicina alternativa*: conjunto amplio de prácticas de atención de salud que no forman parte de la propia tradición del país, no están integradas en el sistema sanitario principal y que se utilizan en lugar de la medicina convencional.

(Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2001, OMS 2001, OMS 2002, OMS 2014).

De todos estos diferentes enfoques de la medicina los tres últimos se pueden englobar en el concepto de Terapias Naturales (TN) según la Proposición no de Ley aprobada por la Comisión de Sanidad y Consumo del Congreso de los Diputados entre el Ministerio de Sanidad y Consumo y las Comunidades Autónomas se pueden englobar (Proposición no de Ley 2007 Ministerio de Sanidad y Consumo).

2.2. Clasificación de las terapias naturales más utilizadas:

El *National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM)* de los EEUU utiliza una clasificación pragmática de las terapias y sistemas de la medicina complementaria y alternativa dividiéndolas en cinco áreas. (<http://www.nccam.nih.gov>). Se acepta cierto grado de solapamiento entre ellas ya que los denominados sistemas integrales o completos comprenden prácticas de todas las áreas. En base a ello se ha hecho la siguiente propuesta de clasificación de terapias naturales:

ÁREA	TERAPIAS
Sistemas integrales o completos	Homeopatía Medicina Naturista Acupuntura Ayurveda
Prácticas biológicas	Fitoterapia Terapia nutricional Suplementos nutricionales Vitaminas
Prácticas de manipulación y basadas en el cuerpo	Osteopatía Quiropraxia, quiromasaje Reflexología Shiatsu Aromaterapia
Técnicas de la mente y cuerpo	Yoga Meditación, Oración Kinesología Hipnoterapia, Sofronización Musicoterapia, Arteterapia
Técnicas basadas en la energía	Qi-Gong Reiki Terapia floral Terapia biomagnética o campos magnéticos

1- *Sistemas integrales o completos*: Son los que se construyen en torno a sistemas completos de teoría y práctica.

La acupuntura es una práctica de la medicina tradicional china y japonesa que consiste en la introducción de agujas finas en determinados puntos del cuerpo con el objetivo de restaurar la salud y de curar dolencias.



La Homeopatía es un método terapéutico basado en los principios de similitud y la aplicación de las dosis infinitesimales.

Es una ciencia médica basada en principios y leyes naturales. Es una medicina de terreno ya que provoca una reacción que restablece el equilibrio en el ser vivo enfermo.

Samuel Hahnemann.

Médico fundador de la Homeopatía.

1775-1843

2- *Prácticas biológicas*: emplean sustancias que se encuentran en la naturaleza, usadas por su sabor, aroma o posibles propiedades terapéuticas, como hierbas, flores, hojas, cortezas de árboles, frutas, semillas, tallos y raíces, alimentos y vitaminas.



La Fitoterapia es la ciencia que se ocupa de estudiar las plantas medicinales o sus derivados con el objetivo de prevenir, atenuar o curar las enfermedades.

3- *Prácticas de manipulación basadas en el cuerpo*: prácticas que hacen énfasis en la manipulación o en el movimiento de una o más partes del cuerpo. La convicción fundamental es que todos los sistemas del cuerpo trabajan conjuntamente de forma integrada y que los trastornos en un sistema pueden afectar el funcionamiento en otras partes del cuerpo.

La reflexología es una técnica que estimula zonas específicas de la piel llamadas reflejas y que actúa terapéuticamente sobre diferentes órganos y funciones corporales asociados a aquellas por vía reflejo-nerviosa.



4- *Técnicas de la mente y del cuerpo*: prácticas que se concentran en la interacción entre la mente, el cuerpo y el comportamiento, y técnicas de control mental que modulan las funciones físicas y promueven la salud.

La Arteterapia es una disciplina que utiliza la creación artística como herramienta para facilitar la expresión y resolución de emociones y conflictos emocionales o psicológicos.



5- *Técnicas basadas en la energía*: son las que utilizan los campos de energía (biocampo y bioelectromagnética) para influir en el estado de salud.



Reiki en japonés significa 'energía universal'.

Es un método, reconocido por la OMS, que consiste en canalizar a través de las manos una poderosa fuente de vibración, hacia uno mismo o hacia otras personas, para curar enfermedades físicas o sanar emociones

*Dr. Mikao Usui
Fundador y primer
maestro del Reiki*

3. EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LAS TERAPIAS NATURALES:

Las TN han centrado la evidencia de su utilidad en la tradición y en la larga historia de su uso por lo que, muchas de ellas, no han verificado mediante el método científico los mecanismos de acción fundamentales que explican su eficacia. La medicina académica u oficial considera de manera crítica a dichas terapias y reclama que únicamente aquello que tenga una base científica pueda ser reconocido y autorizado. El problema fundamental es que existen numerosas limitaciones en la evaluación de dichas terapias entre las que destacan la gran heterogeneidad entre los estudios realizados sobre una misma técnica, el tratamiento inadecuado del grupo control, la aleatorización en la asignación de los sujetos, el reducido número de sujetos incluidos en los estudios, así como la valoración de los resultados. Asimismo existe un escaso interés por parte de la industria en la evaluación de estas medicinas y terapias, hecho que limita en gran manera el desarrollo de una infraestructura competente para la investigación clínica de calidad (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2007, Bloom BS 2000, Linde K 2001). Por todo ello, numerosos estudios presentan resultados poco consistentes y aún es muy escaso el número de estudios publicados con suficiente calidad que proporcionen alto grado de evidencia sobre la efectividad de las terapias en situaciones clínicas concretas.

En términos generales, pocas son las TN que han demostrado su eficacia mediante la aplicación de métodos científicos. No obstante, esta ausencia de demostración de su eficacia no debe ser considerada como un sinónimo de ineficacia, ya que la utilización a lo largo del tiempo de muchos de sus procedimientos, incluida la experiencia transmitida de generación en generación, ha demostrado su inocuidad. Muchos pacientes refieren cierto grado de satisfacción asociado a una percepción de mejoría de los síntomas en su bienestar o en calidad de vida (aunque en muchas ocasiones no se dispone de estudios que permitan determinar si esta mejoría es debida al efecto específico causado por el tratamiento administrado o a un efecto placebo).

Muchas veces las terapias naturales son utilizadas como segunda o tercera opción de tratamiento, o con carácter meramente complementario, por lo que los niveles actuales de evidencia podrían ser valorados como suficientes para justificar su utilización en determinadas situaciones clínicas. En contraposición, algunas terapias naturales presentan riesgo de daño y eventos adversos, a veces severos, debidos a las características del producto utilizado, a la propia técnica o procedimiento, debido a la indicación o utilización inapropiada, o bien a la inadecuada experiencia de los terapeutas. En determinados casos se puede provocar un retraso en el acceso al tratamiento convencional apropiado a la situación clínica. La cantidad y la calidad de los datos sobre la inocuidad y la eficacia de estas terapias, en general, distan mucho de ser suficientes para satisfacer los criterios necesarios con vistas a apoyar su utilización a escala mundial. A grandes rasgos la escasa evidencia científica disponible sobre efectividad y uso adecuado de las TN contribuye a la incertidumbre en su utilización hecho que refuerza una aproximación cautelosa al uso de las mismas (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2007).

La creciente utilización de las TN en los países occidentales se ha visto acompañada de un incremento en la aplicación del método científico y es que existe un consenso en que es necesaria y conveniente la realización de estudios que evalúen estas terapias en situaciones clínicas concretas que apliquen el método científico para su validación.

4. SITUACIÓN DE LAS TERAPIAS NATURALES:

4.1. En España:

Aparte de una Real Orden del Ministerio de Gobernación de 1926, no hay normativa específica a nivel estatal que regule globalmente las terapias naturales. Existe una regulación de los medicamentos homeopáticos y de los medicamentos realizados a base de plantas medicinales (Ley 29/2006; BOE nº 178). Sin embargo no existe regulación alguna en relación a las diferentes técnicas utilizadas ni los centros en los que se realizan terapias o se aplican terapias naturales. De la misma manera, tampoco existe una regulación específica de la formación ni titulación de las personas que trabajan en dichos sectores por lo que coexisten profesionales sanitarios con o sin formación reglada en la materia y profesionales no sanitarios con o sin formación reglada.

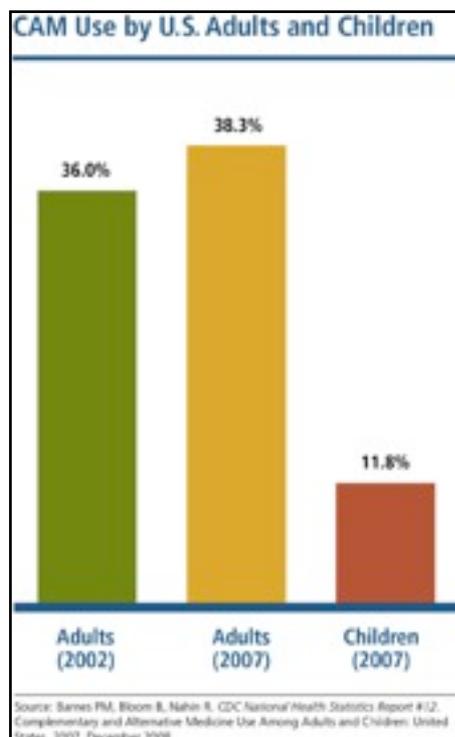
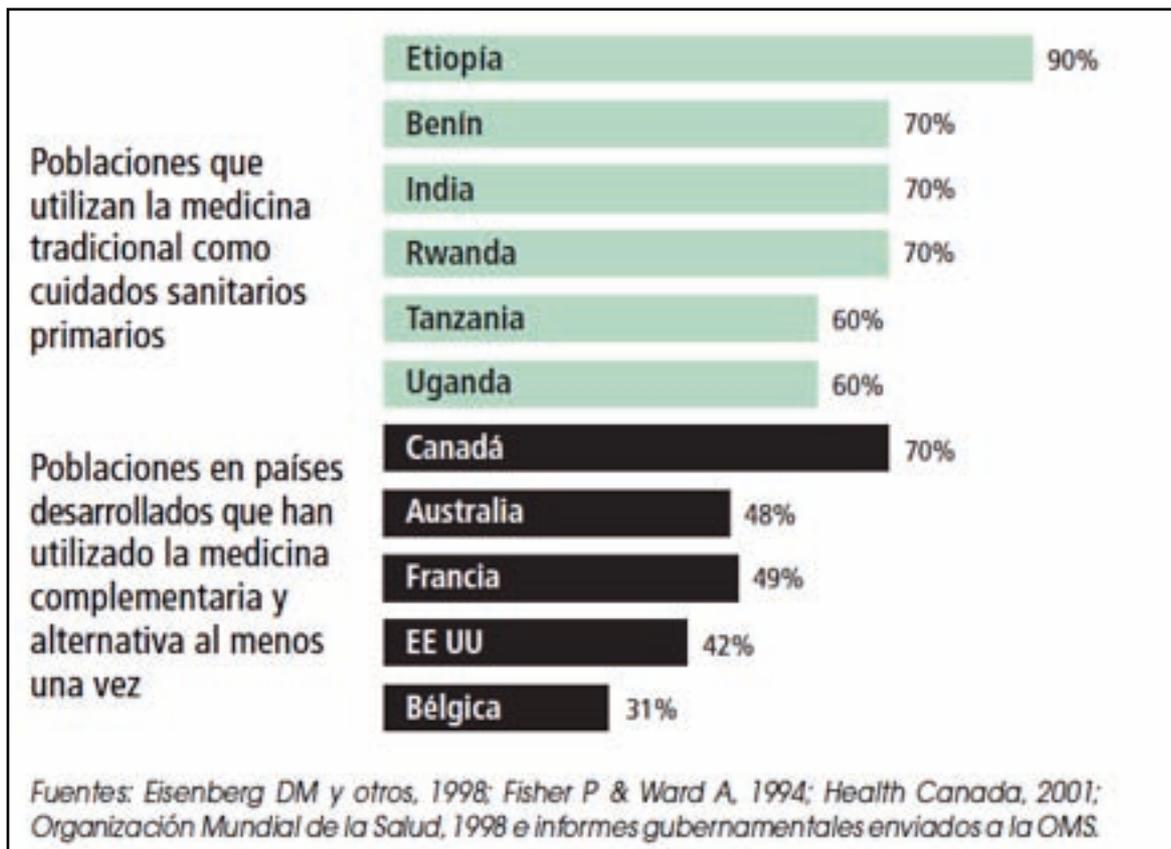
En Catalunya, por parte de la Generalitat, se redactó el Decreto 31/2007 (DOCG num. 4812-1/02/07) en el que se regulaban las condiciones para el ejercicio de determinadas terapias naturales. Esta norma, anulada y confirmada su anulación por la Sala Tercera de lo Contencioso-Administrativo del Tribunal Supremo el 7 de abril de 2011 tenía por objeto establecer las condiciones de ejercicio de una serie de terapias naturales, creaba la Comisión Asesora para la Regulación de las Terapias Naturales como órgano de consulta en el ámbito de las terapias naturales y establecía los requisitos tanto de los establecimientos de terapias naturales como de las personas que las aplican. En la actualidad y tras la anulación de dicho decreto, no existe ninguna normativa específica en nuestra comunidad autónoma. Únicamente se dispone del posicionamiento oficial del *Colegi de Metges de Barcelona (COMB)* que se presentó tras el *XXI Congrés de Metges i Biòlegs de Llengua Catalana* celebrado en el año 2000.

4.2. En el extranjero:

La situación legal de las terapias naturales es muy variopinta, dependiendo de los países. A grandes rasgos podríamos decir que en los países desarrollados el sistema sanitario dominante se basa en la medicina convencional y las medicinas tradicionales no se han incorporado al sistema sanitario nacional, considerándose como complementarias o alternativas, si bien su uso es cada vez más popular (Fisher P 1994, Informe del Consejo de Europa sobre la situación de las medicinas no convencionales en Europa. 1999, CAMDOC Alliance 2010).

Ningún país occidental ha hecho una regulación global de las terapias naturales, aunque algunos han regulado aspectos parciales. Algunos países, pese a no tener normativa específica que las regule, adoptan una actitud tolerante con estas prácticas. Reino Unido, por ejemplo, es el único país de la unión europea con hospitales del sector público dedicados a terapias naturales. En países como Suecia, Alemania, Francia, Bélgica e Italia la seguridad social reembolsa al paciente, en la mayoría de los casos, las prescripciones homeopáticas y ciertos tratamientos como la acupuntura y la quiropraxia. En muchos países de la unión europea así como en Canadá y en Estados Unidos los seguros médicos privados reembolsan en parte los tratamientos y terapias naturales. En el sudeste asiático las TN se utilizan habitualmente y se consideran un importante recurso y una rica herencia de sus antepasados (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias 2007).

Por otro lado, en los países en vías de desarrollo sigue estando muy extendido el uso de la medicina tradicional e incluso la OMS las promueve, en poblaciones pobres y marginadas, para reducir el exceso de mortalidad y morbilidad (OMS 2000, OMS 2001, OMS 2002-2005, OMS 2014).



Evolución en la utilización de TN por población estadounidense

5. PERSPECTIVAS FUTURAS DE LAS TERAPIAS NATURALES:

Es una realidad creciente que en los países avanzados una parte importante de la población busca la solución a sus problemas de salud en las terapias naturales, al mismo tiempo que recibe atención de la medicina oficial, por lo que el uso de las mismas es cada vez más popular. Muchos países reconocen actualmente la necesidad de elaborar un enfoque coherente e integral de la atención de salud, que facilite a los gobiernos, a los profesionales sanitarios y, muy especialmente, a los usuarios de los servicios de salud, el acceso a las TN de manera segura, respetuosa, asequible y efectiva.

En la actualidad la OMS considera tres tipos de sistemas de salud (OMS 2002-2005, OMS 2014-2023):

- *Sistema Integrado*: aquel en el que las terapias naturales están oficialmente reconocidas, disponibles en hospitales públicos y privados. Los proveedores y los productos están regulados y registrados y se reembolsan por el sistema sanitario.
- *Sistema Inclusivo*: aquel en el que se reconocen las terapias naturales, pero no están integradas en todos los aspectos por lo que el sistema sanitario no los cubre. No se regulan los proveedores o los productos, o bien no se consideran dentro de la educación oficial universitaria.
- *Sistema Tolerante*: aquel en el que el sistema sanitario nacional está totalmente basado en la medicina convencional pero se toleran, por ley, algunas prácticas de terapias naturales.

La OMS en su trabajo “La estrategia de la OMS sobre la medicina tradicional 20014-2023” (OMS 2014) se reafirma en su interés por facilitar la integración de las TN en los sistemas de salud, elaborar normas, directrices técnicas y metodológicas en relación a la investigación de las mismas, aboga por el uso racional de dichas terapias y difunde información sobre las mismas actuando

como centro coordinador mundial para el intercambio de información. En este mismo trabajo se proporciona un marco de trabajo con la finalidad de que estas medicinas desempeñen un papel más relevante en los diferentes países.

Con la idea de promover la creación de sistemas de salud integrados en el mayor número de estados, la OMS se fija cuatro objetivos:

- . política: cuando sea posible, integrar las terapias naturales en los sistemas nacionales de salud mediante el desarrollo y la aplicación de políticas y programas nacionales sobre medicina tradicional;
- . seguridad, eficacia y calidad: promover la seguridad, eficacia y calidad de las terapias naturales mediante la ampliación de la base de conocimientos y la prestación de asesoramiento sobre normas reglamentarias y de garantía de la calidad;
- . acceso: mejorar la disponibilidad y asequibilidad de las terapias naturales, y especialmente el acceso de las personas pobres;
- . uso racional: promover el uso terapéutico racional de las terapias naturales entre los profesionales y los usuarios.

A pesar de que la OMS elabore este tipo de guías, la responsabilidad recae, en último término, en cada país con sus prioridades, legislación y circunstancias individuales, por lo que es previsible una respuesta heterogénea a nivel mundial.

6. TERAPIAS NATURALES EN EL CAMPO DE LA ONCOLOGÍA:

Cáncer es un término que se refiere a un conjunto de enfermedades en las que células anormales se dividen sin control. Las células cancerosas pueden invadir los tejidos a su alrededor y propagarse a otras partes del cuerpo a través de la sangre y el sistema linfático. Constituye uno de los principales problemas de salud en los países occidentales. En el año 2008, el cáncer fue la primera causa de muerte en varones y la segunda en mujeres por detrás de las enfermedades cardiovasculares. Estudios recientes indican que el número de personas diagnosticadas de cáncer aumentará en los próximos años debido, en parte, al envejecimiento de la población. Sin embargo, los avances en la detección, el diagnóstico, el tratamiento y la atención del cáncer han aumentado la tasa de supervivencia para muchos tipos de cáncer. Por todo ello, en la actualidad, el cáncer se considera un problema de salud de primer orden que debemos abordar desde diferentes perspectivas: médica, psicológica y social.

Las personas con cáncer hacen todo lo posible para combatir la enfermedad, controlar sus síntomas y sobrellevar los efectos secundarios del tratamiento. En este contexto, numerosos pacientes recurren a las TN. Ciertas terapias están comenzando a tener un lugar en el tratamiento contra el cáncer como métodos complementarios a los tratamientos propuestos por la medicina alopática. A menudo las TN se utilizan, no con un objetivo curativo, si no con la finalidad de disminuir los síntomas de la enfermedad así como de mejorar la calidad de vida.

De acuerdo con la Encuesta Nacional sobre la Salud (NHIS 2007), que incluyó preguntas detalladas sobre el uso de métodos de salud complementarios por parte del público adulto estadounidense, alrededor del 65 por ciento de los encuestados a quienes alguna vez se les había diagnosticado cáncer, había utilizado TN, en comparación con el 53 por ciento de los demás encuestados.

La revista *European Journal Cancer* estudió a la población infantil diagnosticada de cáncer y se evidenció que entre un 31 y un 84% de estos niños utilizaba las TN (Kelly KM 2004). Los resultados de encuestas realizadas en 18 países, por organismos oficiales relacionados con el cáncer, indicaban que el uso de TN por personas a quienes se les había diagnosticado cáncer era más común en Estados Unidos y que el uso había aumentado desde la década de los setenta y, especialmente, a partir del año 2000. Asimismo indicaban que la probabilidad de emplear TN variaba según el sexo, la edad, el origen étnico y según el tipo de cáncer. En este sentido los pacientes diagnosticados de cáncer con un mal pronóstico utilizan las TN mas frecuentemente que los que no tienen mal pronóstico, de manera estadísticamente significativa (Kristofferson AE 2009).

Según datos publicados por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) en el año 2007, los tratamientos que los pacientes diagnosticados de cáncer usaban con más frecuencia eran los relacionados con prácticas espirituales (61%), las técnicas de relajación (44%) y los suplementos nutricionales (40%), todo ello, con la finalidad de mejorar el estado general, reforzar el sistema inmunitario y disminuir el dolor.

En 2009, la Sociedad de Oncología Integrativa dio a conocer guías de práctica clínica basadas en datos científicos que los médicos deben tener en cuenta al incorporar las terapias complementarias en la atención de los pacientes con cáncer. Las guías señalan que algunos de estos métodos, al utilizarse de forma complementaria a las terapias convencionales, ayudan a controlar los síntomas y mejoran el bienestar de los pacientes. Sin embargo, las guías también advierten de que los métodos cuya eficacia no ha sido comprobada no deben reemplazar el tratamiento convencional. Posponer el tratamiento del cáncer reduce la probabilidad de remisión o cura y determinadas TN pueden interferir con los tratamientos convencionales para el cáncer o presentan ciertos riesgos (www.oncologiaintegrativa.org, www.as-oi.org).

El NCI y la Oficina del Centro de Medicina Complementaria y Alternativa (OCCAM)(<http://cam.cancer.gov>) patrocinan una serie de ensayos clínicos en centros médicos a fin de evaluar TN.

Title	Phase	Status	Protocolo ID
Randomized study of cranial microcurrent electrical stimulation in reducing chemotherapy related symptoms in women with stage I-III breast cancer	Phase III	Active	MCV-MCC-11995-NCT00902330
Randomized study of omega-3-fatty acid in induced musculoskeletal pain in patients with stage I, II, or III breast cancer	Phase III	Active	SWOG-SO97, S0927-NCT01285137
Randomized study of acupuncture versus sham acupuncture vs waiting list for joint symptoms related to Aromatase Inhibitors in patients with stage I-III breast cancer	Phase III	Approved	SWOG-S1200-NCT01535066

Muestra de ensayos clínicos que se están llevando a cabo por el NCI

Determinadas TN, que originalmente se consideraron como tratamientos alternativos, están ocupando un lugar relevante en el tratamiento del cáncer ya que se ha demostrado que favorecen el bienestar y una recuperación más rápida. Entre ellas se encuentran la acupuntura, la terapia de masaje, la reducción del estrés basada en la atención plena y el yoga. Concretamente, en relación al tema que nos ocupa en este trabajo, diversos estudios sugieren posibles beneficios de las terapias de relajación y de la atención plena para ayudar a los pacientes a controlar los síntomas del cáncer y los efectos secundarios del tratamiento, aliviar la ansiedad, el estrés, el cansancio, así como los trastornos del humor y el sueño, mejorando así su calidad de vida (Deng GE 2009, Ledesma D 2009, Elkins G 2010).

7. LA ANSIEDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO:

Los orígenes filogenéticos de la ansiedad se remontan a los del propio reino animal. Filósofos, sociólogos y pensadores han dedicado mucho tiempo al estudio de la misma, a la repercusión en la vida y en la experiencia humana. La ansiedad trasciende culturas y épocas, es ubicua y universal (Stein 2002). En el ámbito de la psicología existe un interés por la ansiedad desde las primeras décadas del siglo XX si bien Mc Reynolds señala que el concepto de ansiedad tiene su aparición en el periodo helénico (Mc Reynolds 1977).

La ansiedad es una reacción positiva que prepara nuestros recursos y sin la cual no se podrían afrontar los desafíos que nos plantea la vida. Es difícil concebir la supervivencia del ser humano sin ansiedad, ya que ésta explica gran parte de sus comportamientos. La ansiedad, como el dolor, es una alarma biológica que nos anuncia un problema, nos permite detectar de antemano circunstancias que pueden causarnos daño y poder tomar medidas para evitarlas. Actúa como elemento activador de la atención, de la concentración y, posiblemente, del éxito pero en exceso se convierte en negativa y contraproducente ya que actúa como un inhibidor de la potencialidad y el rendimiento.

No existe una definición unánime de la ansiedad ya que se han utilizado diferentes “etiquetas” para nombrarla (respuesta, síntoma, estado o reacción) y además existe una confusión terminológica con la angustia, el estrés y el miedo entre otros. Lo cierto es que, además de la confusión terminológica y conceptual, el término ansiedad ha ido evolucionando a lo largo del tiempo.

Se mantiene vigente la definición que propuso Miguel-Tobal en los años 90: “La ansiedad es una respuesta emocional, o patrón de respuestas, que engloba aspectos cognitivos, displacenteros de tensión y aprensión: aspectos fisiológicos, caracterizados por un alto grado de activación del sistema nervioso autónomo y aspectos motores que suelen implicar comportamientos poco ajustados y escasamente adaptativos”.

Este mismo autor explica que la respuesta de la ansiedad puede ser elicitada tanto por estímulos externos o situacionales como por estímulos internos al sujeto, tales como pensamientos, ideas o imágenes que son percibidos por el individuo como peligrosos o amenazantes. El tipo de estímulo capaz de evocar la respuesta de la ansiedad está en gran parte determinado por las características del sujeto, existiendo notables diferencias individuales en cuanto a la propensión a manifestar reacciones de ansiedad ante las diversas situaciones (Miguel-Tobal 1990).

Asimismo, también se define como un estado de ánimo negativo caracterizado por síntomas corporales de tensión física y aprensión respecto al futuro (American Psychiatric Association 2000).

Somáticos	Conductuales	Cognitivos
Disnea Náuseas o vómitos Sensación de ahogo Alteración frec cardíaca Mareo Sudoración Escalofríos	Evitación estímulo temido Irritabilidad Agitación Inquietud Mutismo Verborrea Aislamiento social	Pensamientos negativos Miedos (muerte, enfermedad, locura...) Dependencia Catastrofismo Indefensión Sensación de culpa

Síntomas predominantes de la ansiedad (Hollestein 2003)

Los pacientes oncológicos pueden manifestar ansiedad a lo largo de toda su enfermedad y aunque algunos estudios concluyen que la ansiedad aumenta conforme empeora la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, en la clínica diaria se observa que los pacientes en estadios precoces de la enfermedad o incluso con pronósticos favorables, también pueden desencadenar intensas manifestaciones de ansiedad (Stark 2002). Entre las causas psicológicas más frecuentes de la sintomatología ansiógena en los pacientes oncológicos encontramos el miedo a la evolución de la enfermedad y las falsas creencias

asociadas a la misma, problemas emocionales como la anticipación del sufrimiento propio y de los allegados, la dificultad para expresar sentimientos, la sensación de pérdida de control, los problemas sociales de tipo económico (pérdida del empleo, baja por larga enfermedad e incapacidad laboral), familiar, de relación interpersonal, problemas de índole espiritual y existencial y problemas del entorno como pueden ser la falta de cuidados o la sobreprotección familiar (Maté 2004). Muy frecuentemente presentan gran ansiedad y miedo debido a la sensación de cercanía a la muerte. En relación a éste último punto cabe decir que los seres humanos presentan ansiedad, en mayor o menor grado, a lo desconocido y a la incertidumbre que entraña, por eso se teme a la muerte: por la imposibilidad de conocer su naturaleza, por el misterio que reside tras ella, porque significa la nada, la ruptura. En el caso de los pacientes oncológicos este sentimiento puede estar más acusado y ser más intenso.

Es fundamental establecer un adecuado diagnóstico diferencial, evaluando la sintomatología ansiógena y su etiología de forma detallada. Cabe diferenciar los trastornos de ansiedad de la ansiedad secundaria a la enfermedad en sí misma (debida por ejemplo al dolor no controlado o a cambios metabólicos como la hipercalcemia o la hiponatremia), la ansiedad debida a la medicación (por ejemplo secundaria a broncodilatadores o corticoides) y la ansiedad como efecto secundario a determinados tratamientos (Maté 2004).

Existen varias escalas que miden la ansiedad en la población general y más específicamente en el paciente con cáncer (Messeguer 2003):

- HADS. Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond 1983)
- POMS. Perfil del estado de ánimo (Lorr 1984)
- BSI. Brief Symptom Inventory (Derogatis 1983)
- STAI. Inventario de ansiedad estado- rasgo (Spielberger 1970)

El tratamiento de la ansiedad debe ser multimodal y se recomienda englobar las medidas farmacológicas con las psicoterapéuticas. Entre las medidas farmacológicas el tratamiento que se administra en primer lugar son los ansiolíticos, especialmente las benzodiazepinas. Entre las medidas no farmacológicas se recomiendan técnicas de soporte emocional y técnicas cognitivo-conductuales. Entre ellas destacan las técnicas de relajación (respiración profunda o abdominal, relajación muscular progresiva), la exposición gradual a los estímulos temidos (por ejemplo la quimioterapia), el entrenamiento en resolución de problemas o la potenciación de las habilidades comunicativas (asertividad o escucha activa) (Hollenstein 2004, Fleming 1985).

INTRODUCCIÓN PARTE II: METODOLOGÍA GENERAL

8- TÉCNICA NATURAL UTILIZADA EN NUESTRO TRABAJO:

En los últimos tiempos, el estado emocional del paciente oncológico es un tema que despierta gran interés. Múltiples estudios han evaluado la ansiedad, la depresión, el estrés y la calidad de vida de los pacientes oncológicos. Tras éstos se ha visto que la prevalencia de la ansiedad varía entre el 10 y el 50% (Stark DP 2000). En estos trabajos se pone de relieve que la ansiedad se debe diagnosticar y tratar y que, por lo tanto, no debe ser considerada, únicamente, como una situación colateral al diagnóstico de cáncer. Tal y como se ha descrito en el apartado previo, existen datos que indican que los pacientes diagnosticados de cáncer utilizan, de manera habitual, técnicas de relajación para aliviar la ansiedad. Existen múltiples técnicas de relajación, con diferentes mecanismos de acción y resultados similares. Nosotros, pensando en las características de los pacientes así como en las del servicio de Medicina Nuclear y del personal que iba a llevar a cabo la técnica de relajación escogimos la Relajación Progresiva de Jacobson.

Relajación progresiva de Jacobson (RP):

Es una técnica de relajación mental y muscular y la NCCMA la considera una técnica basada en la interacción mente-cuerpo ya que se centra en la conexión entre la mente, el cuerpo y el comportamiento para promover la salud física y emocional (<http://nccam.nih.gov>).

La RP fue ideada originalmente por el fisiólogo Edmund Jacobson en el año 1938. A lo largo de los años esta técnica se fue modificando para que su ejecución resultara más simple y sencilla. La RP es un método cuya finalidad es la de provocar relajación mental y del sistema nervioso central al suprimir progresivamente todas las tensiones musculares. El método consiste en concentrar la atención en un grupo muscular, tensionar o contraer dicho grupo muscular durante unos 30 segundos y relajar la musculatura prestando atención a la sensación que se produce. Partiendo del principio de que no es posible estar relajado físicamente y tenso emocionalmente, éste método se basa en que existe una interacción entre el cuerpo y la mente y que el estado del músculo influye en el pensamiento y en el estado emocional (Conrad A 2007).

El modelo de relajación consta de tres etapas diferenciadas: la primera trata de centrar la atención del paciente en la respiración, la segunda es una técnica de visualización y la tercera es la técnica de relajación progresiva en si misma:

- En la primera etapa, el paciente, con los ojos cerrados, debe notar cómo la respiración se enlentece hasta un conseguir ritmo inspiratorio y espiratorio regular. Este es el ritmo respiratorio natural que no requiere ningún esfuerzo por parte del individuo y ocurre por sí solo.
- En la segunda etapa se intenta apartar de forma gradual de la mente las tensiones de la vida cotidiana, mientras se continúa estando alerta y despierto. Para ello se pide al sujeto que centre la atención en una imagen tranquila, que le resulte agradable.
- En la tercera etapa, utilizando como guía la frecuencia respiratoria natural, se tensan y después se relajan los diferentes grupos musculares de todo el cuerpo. El método consiste en concentrar la atención en un grupo muscular, tensionar o contraer dicho grupo muscular durante unos 30 segundos y relajar la musculatura prestando atención a la sensación que se produce. Con dicha técnica se pretende que el sujeto elimine, casi por completo, la tensión muscular y experimente una sensación de relajación profunda.

La RP tiene una duración aproximada de unos quince minutos, cinco por cada una de las fases.

9- INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN UTILIZADOS:

En los trabajos de la tesis evaluamos, por un lado, la ansiedad que presentan los pacientes oncológicos que se realizan un estudio PET-TAC en un servicio de Medicina Nuclear y, por otro, los cambios que se producen en el metabolismo cerebral de la glucosa en pacientes a los que se les administra un fármaco de síntesis (diazepam) o una técnica de relajación (Técnica de Relajación de Jacobson). A continuación describimos los dos instrumentos que hemos utilizado para valorar, la ansiedad y el metabolismo cerebral.

9.1. Valoración de la ansiedad:

Para evaluar los estados de ansiedad se pueden utilizar múltiples métodos, entre los que se encuentra el cuestionario Ansiedad Estado-Rasgo (State Trait Anxiety Inventory o STAI)(Spielberg CD 1982). El STAI es un cuestionario validado, concebido como un instrumento de investigación en el estudio de la ansiedad en adultos sanos. Consta de 40 preguntas mediante las cuales se evalúan dos tipos de ansiedad: la ansiedad estado (AE) y la ansiedad rasgo (AR).

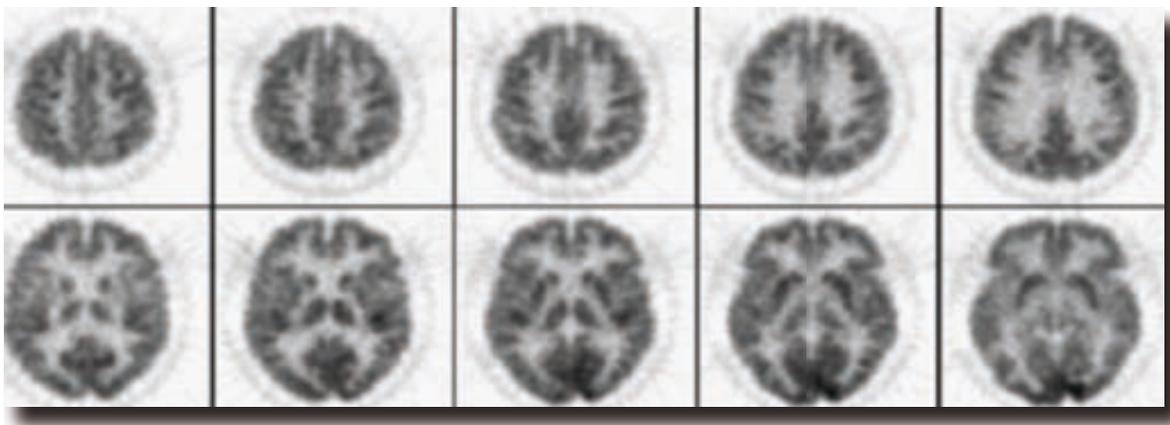
La AE recoge los sentimientos subjetivos y transitorios de tensión, aprensión y miedo que pueden variar a lo largo del tiempo y fluctuar de intensidad. La AE aumenta como respuesta a diferentes tipos de tensión y disminuye tras técnicas de relajación. Valora, por tanto, cómo se siente un paciente en una situación concreta: por ejemplo, el que se experimenta de forma puntual al hablar en público. En la escala de estado se responde informando sobre la intensidad con que aparecen en un momento determinado sentimientos o sensaciones de ansiedad mediante cuatro ítems: nada, algo, bastante, mucho. Este cuestionario consta de 20 preguntas, con una posibilidad de respuesta de 0 a 60 puntos, en el que la mayor puntuación indica mayor grado de ansiedad.

La AR refleja un estado emocional relativamente estable que se refiere a la tendencia general de la persona a percibir como amenazadoras situaciones cotidianas. Valora, por tanto, cómo se siente el paciente de manera cotidiana: por ejemplo, la que se experimenta habitualmente ante una situación como comunicarse en un entorno laboral. En la escala de rasgo se responde mediante cuatro ítems: casi nunca, a veces, a menudo, casi siempre. Este cuestionario consta de 20 preguntas con un rango de respuesta de 0 a 60 puntos, según tenga una personalidad con menor o mayor grado de ansiedad.

El cuestionario proporciona un valor numérico para la AE y otro para la AR. La diferencia de valores obtenida entre ambos proporciona la información de si un evento genera ansiedad o no.

9.2. Valoración del metabolismo cerebral:

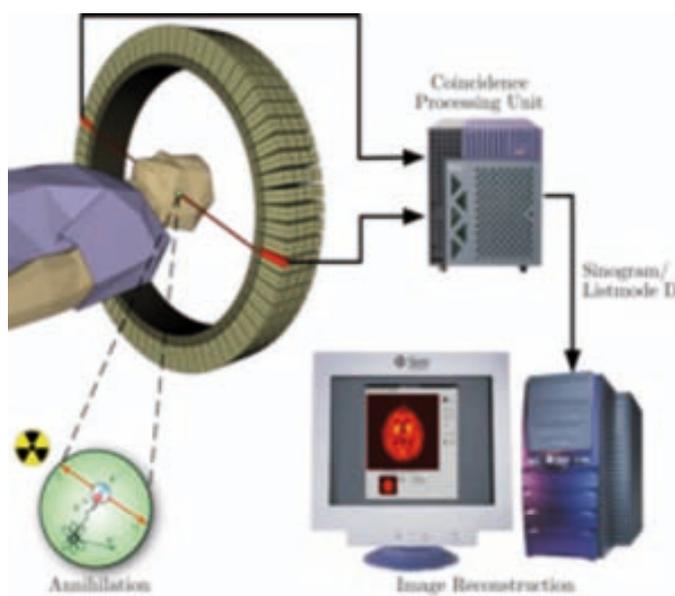
La neuroimagen es una modalidad que permite explorar el cerebro humano en vivo y analizar las variaciones de la actividad funcional de las neuronas en los procesos mentales específicos del ser humano. De este modo, no sólo se exploran las áreas cerebrales implicadas en funciones mentales sino que además se pueden relacionar con las percepciones, los pensamientos y la actividad intelectual del sujeto consciente.



Distribución normal de la FDG en el córtex cerebral

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET en sus siglas inglesas) es una técnica de diagnóstico por la imagen funcional, no invasiva, que permite estudiar los diferentes procesos bioquímicos y moleculares de los tejidos u órganos, a través de la administración endovenosa de radiofármacos específicos.

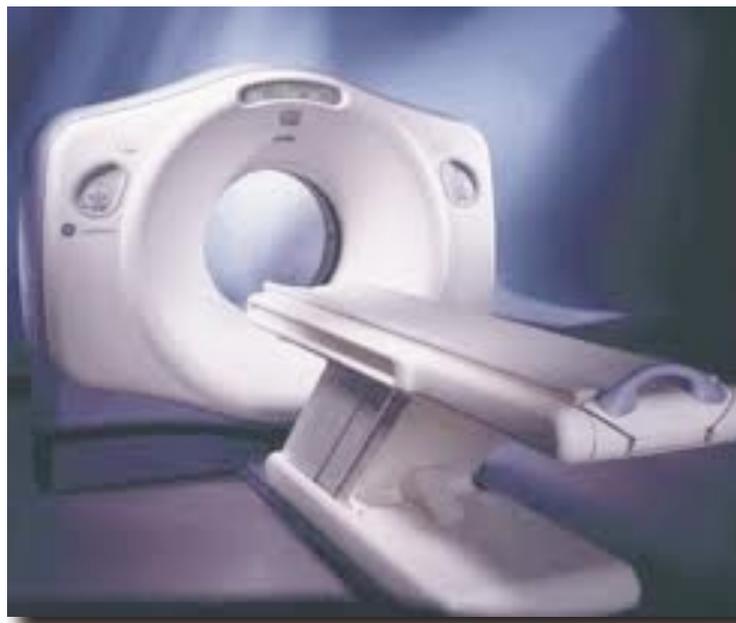
Un radiofármaco es cualquier producto que, cuando está preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contiene uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos) (Ley 25/1990, Real Decreto 479/1993, Mallol J 1995). Los isótopos radioactivos están compuestos por un radionúclido emisor de radiación procedente del núcleo del átomo (gamma o positrones) unido a una molécula (marcaje) cuyo comportamiento biológico dentro del organismo es el adecuado para el estudio morfológico y funcional de un órgano o tejido. Una vez administrado, el radiofármaco se distribuye en el paciente con unas propiedades cinéticas influenciadas por la situación fisiopatológica del organismo. En el caso del PET los positrones interactúan con los electrones de los átomos y esta colisión electrón-positrón provoca una aniquilación de las masas de estas partículas. La energía que aparece en la aniquilación es en forma de dos fotones, de 511 keV cada uno, los cuales se emiten simultáneamente y en sentidos opuestos.



Proceso de aniquilación y detección

Los radioisótopos más utilizados en PET son isótopos de elementos comunes en el organismo y por ello son los más apropiados para marcar moléculas y realizar estudios en vivo. Se diferencian de los componentes biológicos en que, al ser radioactivos, pueden ser detectados exteriormente por un tomógrafo permitiendo detectar su comportamiento sin alterar el medio en el que se encuentran.

Los sistemas de detección se basan en la transformación de la radiactividad en luz y ésta en corriente eléctrica para, finalmente, obtener un registro digital. Así, el tomógrafo PET es el instrumento que detecta los fotones producidos por la aniquilación de los positrones y crea una imagen de la distribución del radioisótopo en los diferentes tejidos.



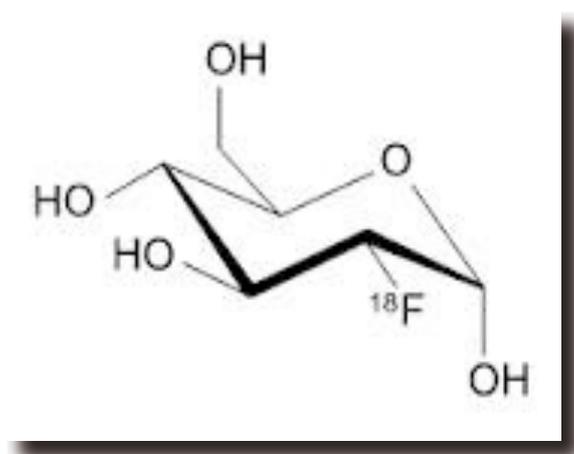
Tomógrafo PET

En el caso del encéfalo, se pueden estudiar de forma rutinaria diferentes funciones cerebrales. Las más habitualmente utilizadas hacen referencia al flujo sanguíneo y al metabolismo cerebral de la glucosa, sustrato principal de las neuronas. En uno u otro caso, estos estudios pueden realizarse en estado basal y tras algún tipo de intervención, ya sea ésta sensitivo-motora, farmacológica o

intelecto-emocional. Son propiamente las diferencias en el flujo y/o en el metabolismo provocado por estas intervenciones en las diferentes regiones cerebrales las que nos informan de las áreas específicas implicadas en un proceso concreto. De forma general puede afirmarse que la actividad neuronal se acompaña de un incremento del metabolismo y éste, a su vez, de un incremento del flujo sanguíneo que aporta oxígeno y sustratos (Messa C 1995). Así pues, en el contexto de la actividad neuronal, metabolismo y flujo son procesos que van habitualmente acoplados.

Por otra parte, es importante señalar que el PET permite detectar alteraciones más precozmente que las técnicas morfológicas y más aún si tenemos en cuenta que muchos trastornos neurológicos no están asociados a alteraciones morfológicas cerebrales (Messa C 1995).

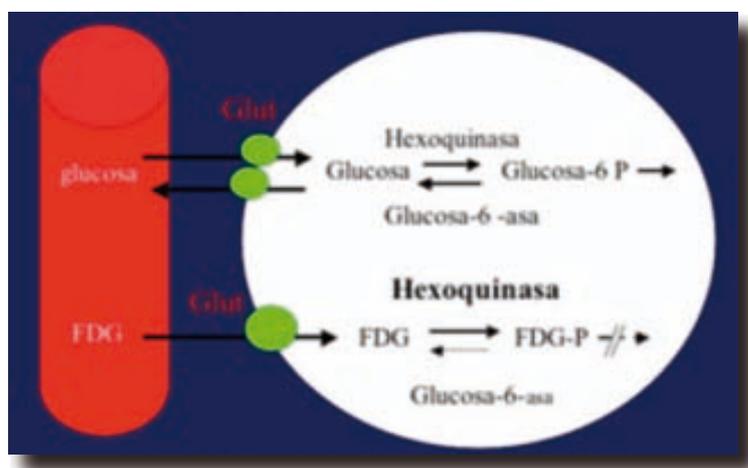
Para evaluar el metabolismo cerebral de la glucosa, el PET utiliza habitualmente la 18-fluoro-desoxiglucosa (18F-FDG). La 18F-FDG es un radiofármaco constituido por un análogo de la glucosa 2-[18F]fluoro-2-desoxi-D-glucosa unido al isótopo radiactivo flúor-18.



Molécula de 18F-FDG

El radionúclido F18 tiene un período semidesintegración de 110 minutos, es un emisor de positrones, de 2,4 mm de frenado en H₂O, que produce por aniquilación pares de fotones de 511 Kev.

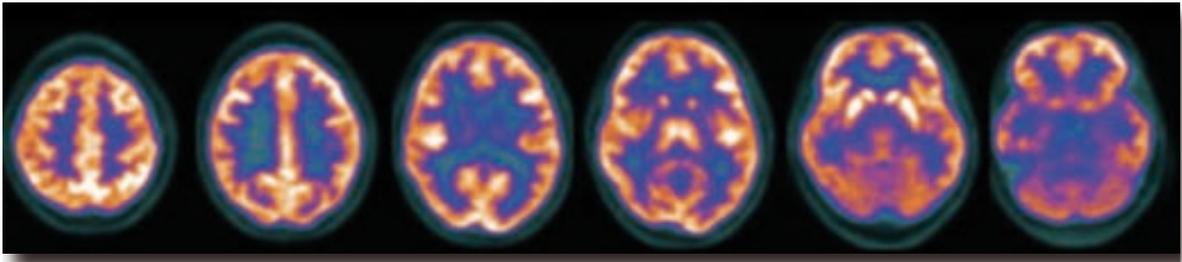
La glucosa marcada con FDG es un análogo a la glucosa endógena por lo que mantiene una captación, transporte y fosforilación similar, si bien no sigue posteriormente las vías metabólicas habituales de glucólisis o neoglucogénesis. Ello provoca una retención intracelular del radiotrazador en el tejido cerebral (Reivich 1979).



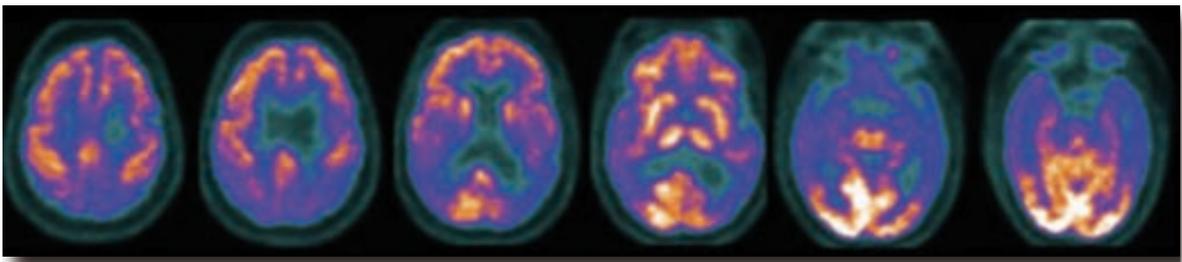
Vía de la glicólisis

El PET con FDG está considerada como el método in vivo más exacto en la investigación del metabolismo del cerebro humano y proporciona información sobre el consumo cerebral de glucosa tanto global como regional. El consumo de glucosa es un parámetro metabólico relacionado con el funcionalismo cerebral, por lo que en la actualidad el estudio del metabolismo cerebral mediante PET, es una técnica de gran interés en la valoración de diversas patologías, ya sean neurológicas, psiquiátricas, inflamatorias o neoplásicas.

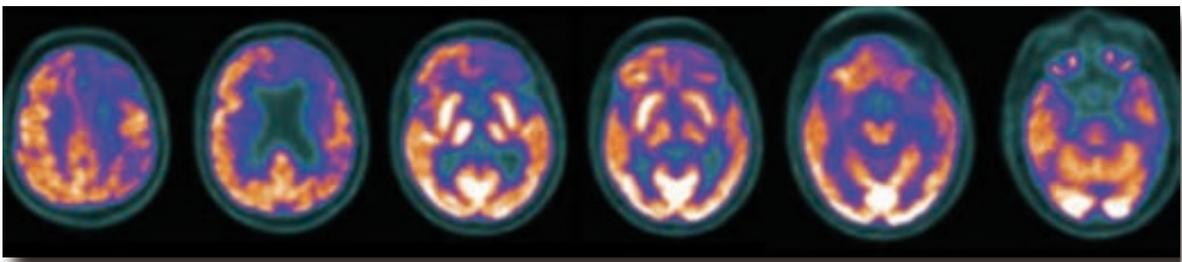
Durante los últimos años se han ido incorporando otros tipos de indicaciones clínicas muy concretas, muchas de ellas en el campo de la neurología y de la investigación, donde el PET con FDG constituye un elemento fundamental en la toma de decisiones.



Imágenes de PET cerebral en sujeto sano



Imágenes de PET cerebral en paciente diagnosticado de una demencia tipo Alzheimer



Imágenes de PET cerebral en paciente diagnosticado de una demencia fronto temporal

9.2.1. Preparación del paciente:

En el momento de la citación se le proporciona al paciente la información básica sobre el procedimiento de la prueba, duración y preparación necesaria para la misma. Deben suspenderse los fármacos con acción sobre el SNC si el estado clínico del paciente lo permite y según la farmacocinética del medicamento. El paciente debe acudir en ayunas de entre 4 y 6 horas.

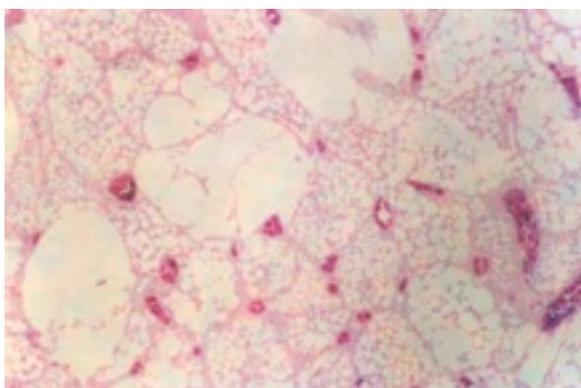
Se le coloca sentado o reclinado confortablemente en una habitación en penumbra y silenciosa, varios minutos antes de la inyección de FDG y debe permanecer en reposo durante el período de incorporación cerebral de la FDG. Diez minutos antes de la inyección de la FDG y para realizar ésta, se debe canalizar una vía venosa periférica en una extremidad superior. La inyección de la FDG se realiza con glicemias inferiores a 150mg/dl. La dosis inyectada está entre 1 y 10 MBq/kg, dependiendo del tipo de instrumentación empleada para la tomografía. En el caso de los niños se aplicará un factor de corrección de la actividad administrada respecto al adulto estándar según Paediatric Task Group de la European Association of Nuclear Medicine (EANM).

Además de lo descrito se pueden realizar otras maniobras como son la administración de diurético (0.25mg/kg de furosemida) para disminuir la visualización del sistema renal y vesical, la inyección de insulina rápida para normalizar la glicemia de pacientes diabéticos y la administración de fármacos de síntesis para disminuir la captación muscular o la captación en grasa parda. En este último supuesto, en los servicios de Medicina Nuclear se puede administrar una dosis única de diazepam sublingual (5mg).

El diazepam es un fármaco de síntesis usado de manera habitual como medicación previa a intervenciones médicas de diversa índole. Su mecanismo de acción es facilitar la unión del GABA a su receptor y aumentar su actividad inhibitoria. De esta manera se genera un efecto ansiolítico al deprimir la actividad neuronal.

Concretamente, a nivel cerebral, se observa una disminución del metabolismo cortical tras la administración del mismo (Laurie 1989, Ableitner 1985, Foster 1987; de Wit 1991).

Por otro lado, la grasa parda, también posee receptores adrenérgicos (B1,B2 y B3) por lo que responde a fármacos ansiolíticos como el diazepam (Tatsumi M 2004). La grasa parda es un órgano termogénico cuya función es la de generar calor y está inervada por el sistema nervioso simpático por lo que se observa, fundamentalmente, cuando este sistema se activa por el frío. (Cohade C 2003, Himms-Hagen J 1990). Se distribuye de forma irregular, generalmente simétrica, en el cuello, la fosa supraclavicular, el espacio paravertebral torácico, el espacio perirrenal y en el mediastino (Cohade C 2003, Hany TF 2002).



Corte histológico de grasa parda



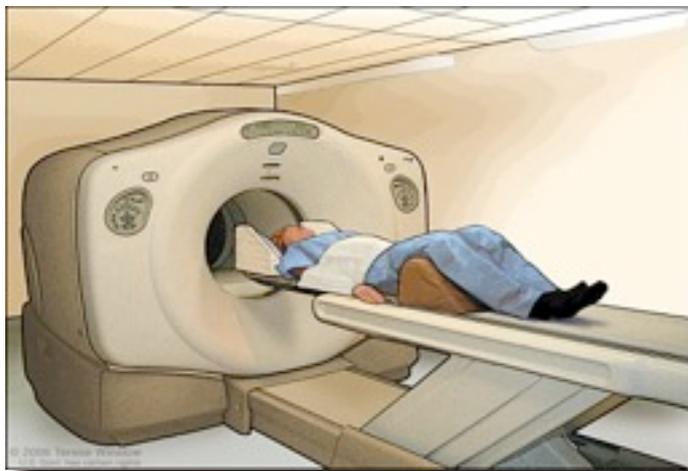
Imagen PET que muestra la distribución habitual de la grasa parda

La grasa parda se diferencia de la grasa blanca en su composición ya que presenta un mayor contenido de transportador de glucosa GLUT4, lo que le permite una mayor captación de glucosa.

Se puede visualizar hasta en un 14% de los pacientes, fundamentalmente en mujeres jóvenes, dando lugar a falsos positivos ya puede confundirse por ejemplo con adenopatías tumorales. Es por ello que puede administrarse diazepam para normalizar su captación en los estudios PET. Sin embargo, el diazepam es un fármaco de síntesis que puede presentar numerosos efectos secundarios (alteraciones gastrointestinales, alteraciones cutáneas, amnesia retrógrada, ansiedad, dependencia física y psíquica) (Agencia Española del Medicamento). Por ello compararemos los efectos que genera, a nivel del metabolismo cerebral, con la Relajación progresiva de Jacobson, herramienta utilizada de manera habitual como TN y con un menor número conocido de efectos secundarios.

9.2.2. Adquisición de las imágenes del PET cerebral:

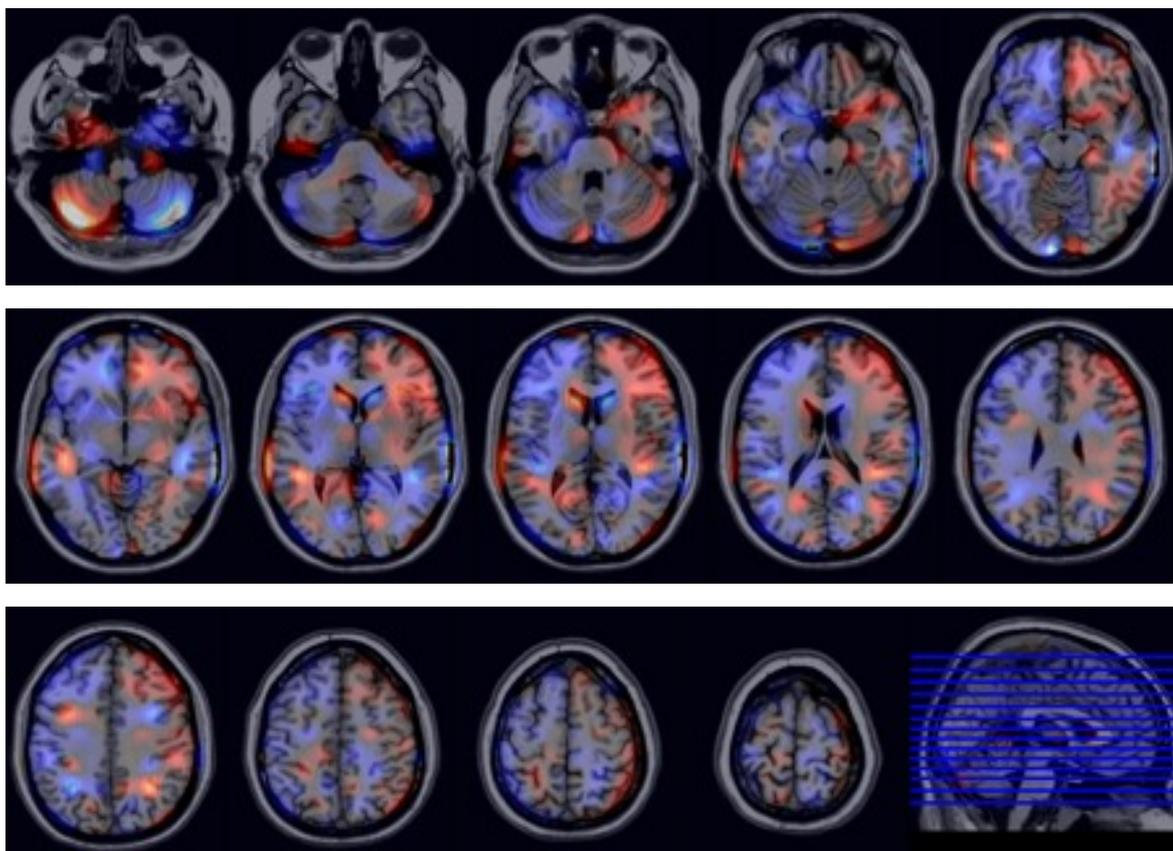
La adquisición de las imágenes no debe hacerse antes de 30 minutos desde la administración de la FDG. Se recomienda fijar un tiempo estándar para que los estudios de distintos pacientes o los de distintos controles evolutivos en el mismo paciente sean comparables. Al paciente se le posiciona en decúbito supino y debe utilizarse un sistema dedicado para apoyar confortablemente la cabeza, fijándola mediante cinchas para evitar movimientos involuntarios.



9.2.3. Interpretación de las imágenes PET cerebral:

En primer lugar se realiza una valoración visual. Para la interpretación de las imágenes se recomienda estar familiarizado con la distribución cerebral normal de FDG, empleando siempre la misma metodología de adquisición y procesado. También debe comprobarse si existen artefactos (atenuación, movimientos, etc.).

La interpretación es más fácil sobre el monitor, ya que puede variarse la presentación (filtros, escalas, fondo, contraste, etc.). Deben valorarse cambios globales, como la disminución de la captación cortical cerebral, y la disminución o incremento regional o focal. Es muy útil comparar las imágenes del PET con FDG con los hallazgos de la tomografía radiológica y la resonancia magnética si se dispone de ellos; por otro lado se recomienda emplear sistemas de fusión de imágenes.



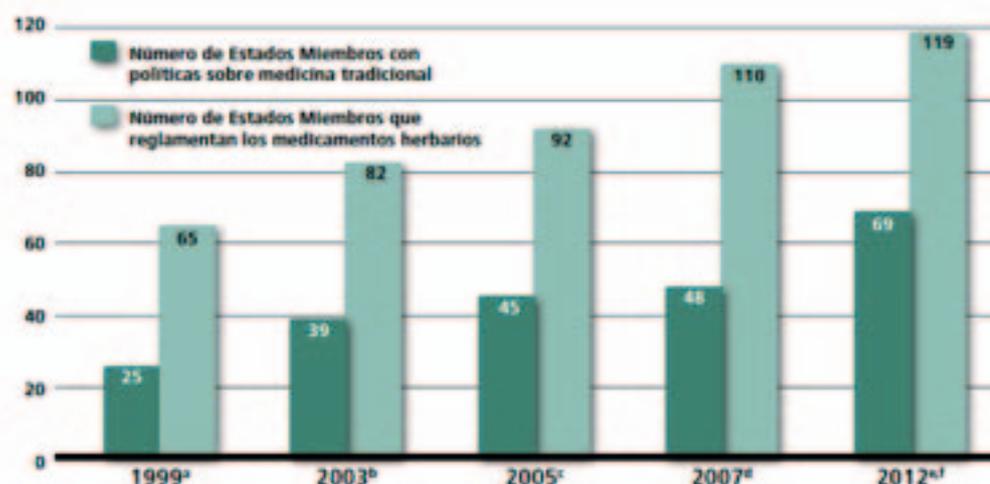
Cortes axiales cerebrales de PET fusionados con RM

Además de lo descrito, puede efectuarse un análisis semicuantitativo, empleando regiones de interés y áreas de referencia o captación en relación a dosis inyectada corregida por peso corporal. El método semicuantitativo más utilizado es el SPM. Permite efectuar análisis funcionales vóxel a vóxel y delimitar estructuras cerebrales funcionales, diseñando un amplio rango de análisis estadísticos de forma automatizada. (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging. University College London, Reino Unido)

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Bajo el concepto de terapias naturales se pueden englobar las medicinas tradicional, alternativa y complementaria. A pesar de que resulta difícil definir las TN ya que abarcan numerosas prácticas y en constante evolución, casi todas ellas poseen diversos puntos en común. Entre ellos destaca, que consideran que el estado de salud no es solamente la ausencia de enfermedad si no aquel en el que una persona se siente bien en todos sus aspectos (físico, emocional y espiritual). Para conseguirlo disponen de múltiples herramientas con una finalidad preventiva, curativa o paliativa. De manera tradicional, la medicina académica u oficial ha sido muy crítica con las TN reclamando que únicamente las terapias que tienen base científica sean reconocidas y autorizadas. Sin embargo, una proporción importante y creciente de la población de los países avanzados busca una solución a sus problemas de salud en ellas al mismo tiempo que recibe atención de la medicina oficial, o bien, al margen de la misma.

El crecimiento progresivo de la utilización de las TN en la sociedad occidental debe hacernos reflexionar, a los médicos y profesionales sanitarios en general, sobre las causas de este fenómeno.



Evolución temporal que muestra el incremento de medidas políticas en relación a las TN

Por otro lado, el escaso tiempo de atención del que disponen, en general, los médicos para estar con los pacientes puede desembocar en una deshumanización de la relación: el facultativo tiene que priorizar por lo que, habitual y lógicamente, se centra en la dolencia o síntoma con el que acude el usuario, dejando de lado una parte fundamental de la situación: el estado emocional de su interlocutor.

A pesar de que en los últimos tiempos el estado emocional del paciente es un tema que empieza a despertar interés y preocupación en el estamento médico, son también numerosos los facultativos que no creen que sea un asunto relevante.

En el campo de la oncología existen diversos estudios que han evaluado la ansiedad, la depresión, el estrés y la calidad de vida de los pacientes en el momento del diagnóstico o a lo largo del tratamiento, pero son pocas las investigaciones que han evaluado el impacto psicológico vinculado a la realización de pruebas de imagen en dichos pacientes.

Debe tenerse en cuenta que los diferentes métodos diagnósticos desempeñan un papel fundamental en la estadificación inicial de la enfermedad, así como en la historia natural de este proceso y constituyen a menudo la primera intervención clínica a la que se enfrenta en el paciente.

Por otro lado no existen estudios comparativos que hayan evaluado, mediante de pruebas de imagen convencionales, el uso de una TN vs una terapia alopática validada, a pesar de que en muchos lugares del mundo la población hace uso de ellas sin preguntarse ni plantearse si son seguras, eficaces o de calidad.

Tal y como diversos organismos oficiales a nivel mundial y estatal, creemos que, más que desacreditar a las TN y minusvalorar la importancia el estado emocional de la persona en el contexto de una enfermedad, se deben realizar estudios que apliquen el método científico y que permitan evaluar la relevancia, fiabilidad, reproducibilidad y eficacia de las mismas.

En este trabajo tratamos de dar respuesta a diversas preguntas: ¿Es cierto que el estado emocional de los pacientes se modifica ante la realización de pruebas diagnósticas? ¿generan, por tanto, las pruebas diagnósticas ansiedad? ¿podemos comparar la eficacia de una terapia natural con la eficacia de una droga de síntesis validada? Para ello hemos realizado dos trabajos, siguiendo el método científico, y los hemos publicado en revistas indexadas.

En el primer trabajo evaluamos, mediante el cuestionario STAI, el grado de ansiedad que presentan los pacientes oncológicos que se realizan un estudio PET-TC en un servicio de Medicina Nuclear (n=200). En el siguiente trabajo evaluamos la validez de una técnica de relajación muscular y la comparamos con los efectos de un fármaco de síntesis de eficiencia constatada (diazepam). Evaluamos, en 84 pacientes, los cambios en el metabolismo cerebral de la glucosa mediante un PET cerebral (control n=28; diazepam n=28; TN utilizada n=28).

Si obtenemos respuestas quizá avanzaremos hacia una medicina mejor que, al fin y al cabo, es aquella en la que el paciente encuentra solución a sus problemas de salud; a ser posible con un elevado grado de satisfacción.

Aspectos éticos:

La parte clínica del proyecto ha sido evaluada por el Comité Ético del Hospital Quirón de Barcelona. A todos los pacientes reclutados se les informó y solicitó el consentimiento informado.

HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Las hipótesis de este trabajo de investigación son las siguientes:

1- Los pacientes oncológicos presentan ansiedad ante numerosas situaciones, ya sea al diagnóstico, secundaria al tratamiento y a sus efectos secundarios, o bien en las numerosas pruebas y reconocimientos a los que son sometidos de forma rutinaria. Aunque constituye una situación generadora de ansiedad importante, son pocas las investigaciones que han evaluado el impacto psicológico vinculado a la realización de pruebas de imagen en pacientes con cáncer. *La hipótesis del primer estudio que vamos a realizar es que existe un elevado impacto emocional, en forma de ansiedad, en la realización de estudios PET en pacientes oncológicos.*

2- Las benzodiazepinas son fármacos que a nivel cerebral aumentan la actividad del GABA, reduciendo el metabolismo en ciertas áreas del cerebro y, por tanto, deprime el sistema nervioso central. *Nuestra hipótesis es que una técnica de relajación, como la técnica de relajación de Jacobson, puede generar los mismos cambios en el metabolismo cerebral que un fármaco de síntesis como el diazepam.*

OBJETIVOS DEL TRABAJO:

El *objetivo principal* del estudio es demostrar, mediante el método científico, la utilidad de una técnica utilizada habitualmente en el campo de las TN, en el manejo del paciente que acude a un servicio de diagnóstico por la imagen.

Los *objetivos concretos* de cada estudio son los siguientes:

- 1- Evaluar el grado de ansiedad que presentan los pacientes oncológicos que se realizan un estudio PET-TAC en un servicio de Medicina Nuclear.
- 2- Demostrar mediante el método científico la validez de una terapia complementaria como es una técnica de relajación muscular. Para ello valoraremos los cambios en el metabolismo cerebral de glucosa tras la administración de un diazepam y tras realizar una técnica de relajación (relajación progresiva de Jacobson) con respecto a un grupo control.

PRIMER TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

1. Evaluación del grado de ansiedad que presentan los pacientes oncológicos que se realizan un estudio PET-TAC en un servicio de Medicina Nuclear.

Trabajo: "Pruebas de diagnóstico por la imagen: ¿generan ansiedad?" (Diagnostic imaging studies: do they create anxiety?) Rev Esp Med Nucl. 2011; 30: 346-50.
IF: 0.89

Original

Pruebas de diagnóstico por la imagen: ¿generan ansiedad?

P. Pifarré^{a,*}, M. Simó^a, J.D. Gispert^b, M.D. Pallarés^c, P. Plaza^a y E. Martínez-Mirallés^d

^a Servicio de Medicina Nuclear, CRC-Hospital Quirón. Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

^b Centre imatge molecular CIM-CRC, España

^c Integral Centre Mèdic Barcelona, Barcelona, España

^d CRC Corporación Sanitaria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de enero de 2011

Aceptado el 8 de marzo de 2011

On-line el 18 de julio de 2011

Palabras clave:

Ansiedad

Cáncer

Estudios de imagen

PET-TAC

Keywords:

Anxiety

Cancer

Imaging Studies

PET-CT study

R E S U M E N

El cáncer constituye uno de los principales problemas de salud en los países occidentales. En el año 2008 fue la primera causa de muerte en varones y la segunda en mujeres. En el contexto de pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer, la realización de pruebas diagnósticas desempeña un papel central de la actividad clínica y puede tener un elevado impacto psicológico.

Objetivo: Evaluar el grado de ansiedad que presentan los pacientes oncológicos que se realizan un estudio PET-TAC en un Servicio de Medicina Nuclear, mediante el cuestionario *State Trait Anxiety Inventory* (STAI).

Material y método: Doscientos pacientes que se realizaron un estudio PET-TAC en un Servicio de Medicina Nuclear realizaron el cuestionario STAI para valorar el grado de ansiedad que genera la realización de esta prueba. El STAI es un cuestionario validado desarrollado como herramienta de investigación de la ansiedad en adultos sanos.

Resultados: De los 200 pacientes, dos tercios ($n = 135$; 67%) presentaban ansiedad. De los 133 que realizaron el estudio por primera vez, el 70% ($n = 93$) estaba ansioso. De los 67 que ya se habían realizado el estudio con anterioridad un 62,7% ($n = 42$) estaba ansioso. Los pacientes que presentaron mayor ansiedad son los que se realizaron el estudio para estadificar inicialmente la enfermedad.

Conclusión: La realización de un estudio PET-TAC como método de estadificación inicial y/o para valorar una recurrencia tumoral es un importante generador de ansiedad, de forma estadísticamente significativa. Existe un elevado impacto emocional y cognitivo asociado a la participación de pruebas de diagnóstico.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

Diagnostic imaging studies: do they create anxiety?

A B S T R A C T

Cancer is one of the main health problems in western countries. In 2008, it represented the first cause of death in men and the second one in women. When there is a diagnosis or suspicion of cancer, performing diagnostic imaging studies has an important role in the clinical activity and may have an elevated psychological impact.

Objective: The purpose of this study was to evaluate the level of anxiety in oncology patients during the performance of a nuclear medicine study (PET-CT) in a Nuclear Medicine Service, by means of the *State Trait Anxiety Inventory* (STAI).

Material and methods: A total of 200 cancer patients who underwent a PET-CT study in a Nuclear Medicine Service were administered the STAI to evaluate the level of anxiety generated during this test. The STAI is a validated questionnaire developed as a research tool on anxiety in healthy adults.

Results: Of the 200 patients, two thirds ($n = 135$) (67%) of the patients evaluated had anxiety. Of the 133, 93 (70%) of the patients who underwent PET-CT study for the first time were anxious whereas 42 (62.7%) of the patients who had undergone the study on previous occasions were anxious. Those patients with the greatest anxiety were those in whom the study was performed to initially stage the disease.

Conclusion: Performing the PET-CT study as an initial staging method and/or to evaluate tumor recurrence is an important and statistically significant generator of anxiety. There is a high emotional and cognitive impact associated to the participation of the diagnostic tests.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMNIM. All rights reserved.

Introducción

El cáncer constituye uno de los principales problemas de salud en los países occidentales. En el año 2008, el cáncer fue la primera causa de muerte en varones y la segunda en mujeres por detrás

de las enfermedades cardiovasculares. Además, estudios recientes indican que el número de personas diagnosticadas de cáncer aumentará en los próximos años debido, en parte, al envejecimiento de la población. Por todo ello, en la actualidad, el cáncer se considera un problema de salud de primer orden que debemos abordar desde diferentes perspectivas: médica, psicológica y social.

El diagnóstico de cáncer se considera como un evento vital estresante, que afecta no sólo al individuo que lo recibe, sino también a su entorno familiar y social más directo. La confirmación de la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paloma.pifarre@crccorp.es (P. Pifarré).

Tabla 1
Estudio sobre la relación entre el estudio PET-TAC y la ansiedad

	N.º	Ansiedad		Chi-cuadrado	p
		Sí	No		
<i>Total</i>	200	135 (67,5%)	65		
<i>Número de veces</i>					
Primera	133	93 (70%)	40 (30%)	1,606	0,302
Sucesivas	67	42 (62,7%)	25 (37,3%)		
<i>Motivo</i>					
Estadificación inicial	104	82 (79%)	22 (21%)	202,001	<0,001
Caracterización	29	11 (38%)	18 (62%)		
Descartar recidiva	44	32 (72,7%)	12 (27,7%)		
Control	22	8 (36,36%)	14 (63,3%)		
<i>Sexo</i>					
Varones	98	83 (84,6%)	15 (14,4%)	25,895	<0,001
Mujeres	102	52 (50,9%)	50 (25%)		

Tabla 2
Estudio sobre la relación entre el estudio PET-TAC y la ansiedad

Chi-cuadrado	Caracterización	Recidiva	Control
Estadificación	18,051 (p < 0,001)	0,654 (p = 0,419)	16,058 (p < 0,001)
Caracterización		8,743 (p = 0,003)	0,013 (p = 0,909)
Recidiva			8,123 (p = 0,004)
Chi-cuadrado	Caracterización y control		
Estadificación y recidiva	27,067 (p < 0,001)		

Tabla 3
Estudio sobre la relación entre el estudio PET-TAC y la ansiedad

Chi-cuadrado	Caracterización	Recidiva	Control
Estadificación	18,051 (p < 0,001)	0,654 (p = 0,419)	16,058 (p < 0,001)
Caracterización		8,743 (p = 0,003)	0,013 (p = 0,909)
Recidiva			8,123 (p = 0,004)

Estadística

En función de los resultados del test, se definió la variable dicotómica ansiedad sí/no y su relación con el número de veces, el motivo de realización de la prueba y el sexo, y se estudió mediante el test de chi-cuadrado estableciendo un umbral de significación estadística de $p < 0,05$. Como el valor de la frecuencia en todas las celdas de las tablas de contingencia fue superior a 5, no fue preciso emplear la corrección de continuidad de Yates ni el test exacto de Fisher.

Resultados

Del total de los 200 pacientes que se realizaron un estudio PET-TAC, el 67,5% de ellos ($n = 135$) tenía ansiedad. (tablas 1-3).

Ansiedad en relación con el número de veces que se habían realizado el estudio

Ciento treinta y tres pacientes se realizaron el estudio por primera vez. De ellos, el 70% ($n = 93$) estaba ansioso mientras que el 30% ($n = 40$) de ellos no lo estaba.

Sesenta y siete pacientes ya se habían realizado el estudio con anterioridad. De ellos, el 62,7% ($n = 42$) estaba ansioso y el 37,3% ($n = 25$) no lo estaban.

Ansiedad en relación con el motivo de realización del estudio

Estadificación inicial: 104 pacientes se realizaron el estudio para estadificar la enfermedad de manera inicial. De ellos, el 79% ($n = 82$) tenía ansiedad, mientras que el 21% ($n = 22$) restante no tenía.

Caracterización: 29 pacientes se realizaron el estudio para caracterizar lesiones indeterminadas visualizadas mediante otras técnicas de imagen (TAC, RM). De ellos, el 38% ($n = 11$) tenía ansiedad, mientras que el 62% ($n = 18$) restante no tenía.

Descartar una recidiva tumoral: 44 pacientes se realizaron el estudio para descartar o confirmar una recidiva tumoral tras haber recibido tratamiento. De ellos, el 72,7% ($n = 32$) estaba ansioso y el 27,7% ($n = 12$) restante no lo estaba.

Control de la enfermedad: 22 pacientes se realizaron el estudio de manera rutinaria para controlar la enfermedad. De ellos, el 36,36% ($n = 8$) estaba ansioso, mientras que el 63,3% ($n = 14$) restante no lo estaba.

Ansiedad en relación con el sexo

De los 200 pacientes, 98 eran varones. De ellos, 83 (84,6%) individuos estaban ansiosos y 15 (15,4%) no lo estaban.

De las 102 pacientes mujeres evaluadas, 52 (50,9%) estaban ansiosas y las otras 50 (49,1%) restantes no lo estaban.

Discusión

El enfermar tiene siempre un componente de amenaza para la vida y de complejidad psicológica que va más allá de las simples alteraciones biológicas.

El diagnóstico de cáncer supone enfrentarse a una situación inesperada que genera importantes cambios en la vida de una persona. La confirmación de la enfermedad y el tratamiento suponen una interrupción en la vida cotidiana y provoca que los pacientes se enfrenten a numerosas situaciones nuevas y estresantes. Los sentimientos de ansiedad, inseguridad e inestabilidad respecto a lo que pueda ocurrir son los que probablemente caracterizan mejor que ningún otro la experiencia de tener esta enfermedad¹⁶⁻¹⁸. Entre otros factores estresantes destacan el miedo a la muerte, los efectos secundarios al tratamiento y la limitación en la vida social y laboral¹⁶.

Los pacientes oncológicos presentan ansiedad ante numerosas situaciones, ya sea al diagnóstico, secundaria al tratamiento y a sus efectos secundarios o bien en las numerosas pruebas y reconocimientos a los que son sometidos de forma rutinaria. En este sentido, en un estudio realizado por Gabriel et al¹⁹ se detectaron niveles elevados de ansiedad en todos los pacientes que acudían a una visita médica.

Aunque constituye una situación generadora de ansiedad importante, son pocas las investigaciones que han evaluado el impacto psicológico vinculado a la realización de pruebas de imagen en pacientes con cáncer. Debe tenerse en cuenta que los diferentes métodos diagnósticos desempeñan un papel fundamental en la estadificación inicial de la enfermedad, así como en la historia natural de este proceso y constituyen a menudo la primera intervención clínica en el paciente. A pesar de que la mayoría de estas pruebas no son invasivas ni cruentas, pueden tener un elevado impacto emocional en el paciente. Debe valorarse que un suceso se considere como estresante o no, dependiendo de cómo lo viva o experimente la propia persona. Asimismo, las pruebas diagnósticas generan miedos anticipatorios innecesarios que reaparecerán o incluso aumentarán con la repetición de las mismas. Numerosos autores destacan la importancia de informar a los pacientes acerca de los exámenes y de los diferentes tratamientos a que serán sometidos a lo largo de la enfermedad²⁰⁻²³, no sólo el inicio de ésta (donde la ansiedad es particularmente más pronunciada), sino durante todo el proceso terapéutico.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar, mediante el cuestionario STAI, el nivel de ansiedad que presentan los pacientes antes de

realizarse un estudio PET-TAC. Hemos realizado 200 cuestionarios STAI a pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer.

En nuestra serie, dos tercios (n = 135; 67%) de todos los pacientes encuestados presentaban ansiedad. Cabe destacar que el 70% de los individuos que se realizaron el estudio por primera vez estaba ansioso. Asimismo, es llamativo que un 62% de los pacientes que ya habían realizado previamente un estudio de estas características presentaban también ansiedad.

Un reciente estudio realizado en el ámbito de la Medicina Nuclear²⁴, utilizando el cuestionario STAI halló cifras elevadas de ansiedad en pacientes sometidos a pruebas de imagen y tratamientos radioisotópicos. Evidenciaron que un 42% de pacientes a las que se les realizaba una linfomogammagrafía y un 53% de pacientes que recibían un tratamiento con radioyodo presentaban ansiedad.

Junto con el previamente citado, son diversos los estudios²⁻⁷ que ponen de manifiesto la existencia de un elevado impacto emocional y cognitivo asociado a la participación de pruebas de diagnóstico, tanto en pacientes que se realizan el estudio por primera vez como los que se han realizado la prueba con anterioridad. En los pacientes del primer grupo, la ansiedad podría estar relacionada con el desconocimiento sobre la dinámica de la prueba (duración de la misma, dolor que pueda generar, miedo a la máquina, etc.), los efectos secundarios y su resultado. El elevado nivel de ansiedad que se observa en pacientes en los que el estudio no se realiza por primera vez podría estar relacionado con un efecto anticipatorio al posible resultado negativo del mismo. Todo ello podría, y debería, minimizarse facilitando a los pacientes la máxima información complementaria posible para reducir el nivel de incertidumbre de la prueba.

Otro hallazgo importante que hemos evidenciado en este trabajo es que el grado de ansiedad difiere según sea el motivo de la realización de la prueba (tablas 1 y 2). En este estudio, podemos afirmar que la realización de un estudio PET-TAC como método de estadificación inicial y/o para valorar una recurrencia de una enfermedad tumoral es un importante generador de ansiedad en estos pacientes, de forma estadísticamente significativa (Chi-cuadrado: 27,067; p < 0,001). Creemos que este fenómeno está en relación con las consecuencias, en cuanto a tratamiento y pronóstico, derivadas de los hallazgos que se deriven de estas exploraciones. En el caso de los pacientes que acuden con sospecha de recidiva tumoral, probablemente se les añada un miedo anticipatorio a volverse a enfrentar a la enfermedad, a la aplicación de nuevos tratamientos, a los efectos secundarios de los mismos, etc., con lo que pueden experimentar reacciones emocionales similares, e incluso más intensas, a las que aparecieron con el primer diagnóstico. En cambio, en pacientes que se realizaron el estudio para caracterizar lesiones y/o como método de control, se presentarían niveles inferiores de ansiedad. Una explicación posible es que a muchos de estos pacientes, en el momento de solicitar la prueba, se les informa de la escasa posibilidad de tener una recidiva.

Otros estudios ya habían descrito previamente que los pacientes con una sospecha de enfermedad tumoral que se realizaban estudios de confirmación de diagnóstico sufrían un mayor impacto psicológico de aquellos en los que realizan estudios de imagen rutinarios de despistaje²⁵⁻²⁸.

Por último, y contrariamente a lo que se piensa popularmente, la ansiedad es estadísticamente mayor en hombres que en mujeres (Chi-cuadrado: 25,895; p < 0,001).

La principal limitación del estudio es la ausencia de un grupo control de pacientes no oncológicos que se hayan realizado un estudio PET-TAC. Por ello, es difícil valorar si la ansiedad está relacionada exclusivamente con la realización del estudio PET-TAC o bien con la enfermedad del paciente.

Los resultados de nuestro estudio coinciden con los previamente citados y ponen de manifiesto que la ansiedad se debe tener en cuenta en todos los ámbitos de la enfermedad, incluso

en la realización de pruebas de imagen. Los pacientes requieren atención emocional en múltiples situaciones y es por ello que ésta no puede recaer únicamente en el clínico, si no que es imprescindible que todos los profesionales que interactúan con estos pacientes, la gestionen de forma adecuada. Como se demuestra en nuestro trabajo, el personal de los servicios de diagnóstico por la imagen no debería estar al margen de esta situación, ya que en estos departamentos los pacientes pueden vivir momentos de gran incertidumbre, soledad y ansiedad. Es responsabilidad de todos los profesionales de la salud identificar a aquellos pacientes más vulnerables a situaciones generadoras de ansiedad, ya que lo que el médico explica con tacto y comprensión evoca en el paciente optimismo, confianza y seguridad²⁹. Es por ello de gran importancia que el paciente conozca con exactitud el procedimiento de las pruebas, los posibles efectos secundarios o sensaciones que puede experimentar y cuál es el objetivo de su realización. La comunicación médico- enfermero, junto al apoyo psicológico y espiritual, una de las grandes herramientas de las que disponen los pacientes para una correcta adaptación a los diferentes estadios de la enfermedad, ya que ésta se vive como un proceso dinámico y cambiante. Los profesionales de la salud deberíamos tratar, en la medida de nuestras posibilidades, todos los aspectos de la persona: físico, psicológico y espiritual, ya que la afectación de uno de ellos repercute, inevitablemente, sobre los otros. Tal y como de ellos repercute, inevitablemente, sobre los otros. Tal y como frecuentemente aforismo de Bérard y Gubler «curar a veces, aliviar frecuentemente, acompañar siempre»: en medicina el humanismo es arte de palabras, sentimientos y actitudes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Castell por las sugerencias aportadas. A Montse Calvo, Beatriz Iglesias, Vanessa Conde y Sandra Carrasco por su implicación en el estudio.

Bibliografía

1. Stark DP, House A. Anxiety in cancer patients. *Br J Cancer*. 2000;83:1261-7.
2. Wells ME, McQuellon RP, Hinkle JS, Cruz JM. Reducing anxiety in newly diagnosed cancer patients: a pilot program. *Cancer Pract*. 1995;3:100-4.
3. Deshler AM, Fee-Schroeder KC, Dowdy JL, Mettler TA, Novotny P, Zhao X, et al. A patient orientation program at a comprehensive cancer center. *Oncol Nurs Forum*. 2006;33:569-78.
4. House A, Stark D. Anxiety in medical patients. *BMJ*. 2002;325:207-9.
5. Fallowfield L, Lipkin M, Hall A. Teaching senior oncologists communication skills. *J Clin Oncol*. 1998;16:1961-8.
6. Ellis PM, Tattersall MH. How should doctors communicate the diagnosis of cancer to patients? *Ann Med*. 1999;31:336-41.
7. Hawighorst S, Schoenefuss G, Fusschoeller C, Franz C, Seufert R, Kelleher DK, et al. The physician-patient relationship before cancer treatment: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol*. 2004;94:93-7.
8. Gattellari M, Voigt KJ, Butow PN, Tattersall MH. When the treatment goal is not cure: are cancer patients equipped to make informed decisions? *J Clin Oncol*. 2002;20:503-13.
9. Van der Molen B. Relating information-needs to the cancer experience. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2000;9:41-7.
10. Calvo M, Cano-Vindel A. The nature of trait anxiety: Cognitive and biological vulnerability. *European Psychologist*. 1997;2:301-12.
11. Spielberg CD, Gorsuch RL, Lushene RE. 1970 Manual for the State/Trait anxiety inventory. Palo Alto CA.: Consulting Psychologists Press. (versión española, TEA, 1982).
12. Fafouti M, Paparrigopoulos T, Zervas Y, Rabavilas A, Malamos N, Liappas I, et al. Depression, anxiety and general psychopathology in breast cancer patients: a cross-sectional control study. *In Vivo*. 2010;24:803-10.
13. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Gogou P, Theodorakis P, Vlahos L. Self-efficacy beliefs and levels of anxiety in advanced cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19:205-11.
14. Alacacioglu A, Binicier O, Gungor O, Oztop I, Dirioz M, Yilmaz U. Quality of life, anxiety, and depression in Turkish colorectal cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18:417-21.

15. Sukegawa A, Miyagi E, Asai-Sato M, Saji H, Sugiura K, Matsumura T, et al. Anxiety and prevalence of psychiatric disorders among patients awaiting surgery for suspected ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34:543–51.
16. Hefez A, Gaber LB, Arison Z, Robinson E. Anxiety in cancer patients—a pilot study. *J Psychiatry Relat Sci.* 1982;19:303–13.
17. Sussman N. Reactions of patients to the diagnosis and treatment of cancer. *Anticancer Drugs.* 1995;6(Supl 1):4–8.
18. Klikovac T, Djurdjevic A. Psychological aspects of the cancer patients' education: thoughts, feelings, behavior and body reactions of patients faced with diagnosis of cancer. *J BUON.* 2010;15:153–6.
19. Gabriel GS, Lah M, Barton M, Au G, Delaney G, Jalaludin B. Do cancer follow-up consultations create anxiety? *J Psychosoc Oncol.* 2008;26:17–30.
20. White NJ, Given BA, Devoss DN. The advanced practice nurse: meeting the information needs of the rural cancer patient. *J Cancer Educ.* 1996;11:203–9.
21. Mohide EA, Whelan TJ, Rath D, Gafni A, Willan AR, Czukur D, et al. A randomised trial of two information packages distributed to new cancer patients before their initial appointment at a regional cancer centre. *Br J Cancer.* 1996;73:1588–93.
22. Luker KA, Beaver K, Leinster SJ, Owens RG. Information needs and sources of information for women with breast cancer: a follow-up study. *J Adv Nurs.* 1996;23:487–95.
23. Faber J. Psychosocial distress in oncology out patients. *J Psychosoc Oncol.* 1992;2:109–18.
24. Domènech A, Notta P, Benítez A, Ramal D, Rodríguez-Bel L, Massuet C, et al. Evaluation of the anxiety state in patients receiving radioiodine treatment or who undergo a sentinel lymph node examination in the Nuclear Medicine Department. *Rev Esp Med Nucl.* 2010;29:63–72.
25. Lermer C, Miller SM, Scarborough R, Hanjani P, Nolte S, Smith D. Adverse psychological consequences of positive cytologic cervical screening. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:658–62.
26. Dean C, Roberts MM, French K, Robinson S. Psychiatric morbidity after screening for breast cancer. *J Epidemiol Community Health.* 1986;40:71–5.
27. Sutton S, Saidi G, Bickler G, Hunter J. Does routine screening for breast cancer raise anxiety? Results from a three wave prospective study in England. *J Epidemiol Community Health.* 1995;49:413–8.
28. Ellman R, Thomas BA. Is psychological wellbeing impaired in long-term survivors of breast cancer? *J Med Screen.* 1995;2:5–9.
29. Gomez J. La medicina interna: situación actual y nuevos horizontes. 2004;21:301–5.

RESUMEN DEL PRIMER TRABAJO

- Existe un elevado impacto emocional y cognitivo asociado a la realización de estudios PET-TAC en pacientes oncológicos, tanto en pacientes que se realizan el estudio por primera vez como en aquellos que ya lo han realizado previamente.
- El estudio PET-TAC genera ansiedad como método de estadificación inicial de la enfermedad y como método para valorar una recurrencia tumoral (Chi-cuadrado: 27.067; $p < 0.001$) y es estadísticamente mayor en hombres que en mujeres (Chi-cuadrado: 25.895; $p < 0.001$).
- La ansiedad debe ser tenida en cuenta en la realización de pruebas de imagen por lo que el personal de los servicios de diagnóstico por la imagen no debe estar al margen de esta situación si no tratar de identificar a los pacientes más vulnerables y brindarles un trato adecuado.

SEGUNDO TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

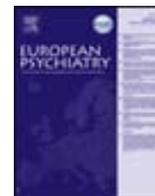
2. Evaluación de los cambios en el metabolismo cerebral de glucosa tras administrar diazepam y tras realizar la técnica de relajación progresiva de Jacobson, con respecto a un grupo control.

Trabajo: "Diazepam and Progressive Relaxation show similar attenuating short-term effects on stress-related brain glucose utilization". European Psychiatry. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.03.002> IF= 3.285



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Original article

Diazepam and Jacobson's progressive relaxation show similar attenuating short-term effects on stress-related brain glucose consumption

P. Pifarré^{a,*}, M. Simó^{b,2}, J.-D. Gispert^{c,3}, P. Plaza^{d,1}, J. Pujol^e

^aNuclear Medicine Department, CRC-Hospital Quiron, Departament Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain

^bHospital Universitari de la Vall d'Hebron, Nuclear Medicine Department, Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, (UAB), Barcelona, Spain

^cPasqual Maragall Foundation, Neuroimaging Unit, Barcelona, Spain

^dNuclear Medicine Department, CRC-Hospital Quiron, Barcelona, Spain

^eMRI Research Unit, CRC Mar, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, Centro Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM G21, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 November 2013

Received in revised form 10 March 2014

Accepted 16 March 2014

Available online xxx

Keywords:

Benzodiazepines
Anxiety Disorders
Neuroimaging

ABSTRACT

A non-pharmacological method to reduce anxiety is “progressive relaxation” (PR). The aim of the method is to reduce mental stress and associated mental processes by means of progressive suppression of muscle tension. The study was addressed to evaluate changes in brain glucose metabolism induced by PR in patients under a stressing state generated by a diagnostic medical intervention. The effect of PR was compared to a dose of sublingual diazepam, with the prediction that both interventions would be associated with a reduction in brain metabolism. Eighty-four oncological patients were assessed with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. Maps of brain glucose distribution from 28 patients receiving PR were compared with maps from 28 patients receiving sublingual diazepam and with 28 patients with no treatment intervention. Compared to reference control subjects, the PR and diazepam groups showed a statistically significant, bilateral and generalized cortical hypometabolism. Regions showing the most prominent changes were the prefrontal cortex and anterior cingulate cortex. No significant differences were identified in the direct comparison between relaxation technique and sublingual diazepam. Our findings suggest that relaxation induced by a physical/psychological procedure can be as effective as a reference anxiolytic in reducing brain activity during a stressful state.

© 2014 Published by Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

Diagnostic medical exams commonly generate psychological stress, even when the interventions are minimally invasive [8]. In a previous study, we detected that 67% of oncological patients who are assessed with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (18F-FDG-PET) show relevant anticipatory anxiety [31]. More recently, Vogel et al. have reported comparable anxiety incidence (59%) before the performance of a FDG-PET study [38]. These data give further support to the empirical practice of administering single-dose anxiolytic medication before PET testing.

Diazepam is an anxiolytic drug classically used as premedication in medical interventions. It is a reference benzodiazepine showing a facilitating action on the inhibitory GABA system and the consequent depression of neuronal activity. Diazepam produces a dose-dependent reduction in both cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO₂) and cerebral blood flow (CBF), with no net change in CBF/CMRO₂ index [4,28]. The effects of diazepam specifically on brain glucose utilization have previously been assessed in both animals and humans [1,6,9,12,15]. Reduction in brain metabolism and CBF associated with diazepam uses to be global [6,9,26]. Nevertheless, some studies report major effects in some areas with high benzodiazepine receptor density [9,40], and others have identified relevant anatomical differences between acute or chronic drug administrations [1,21]. Despite some differences across studies, the general consensus is that diazepam generates a wide reduction of glucose consumption notably involving the cerebral cortex.

Besides anxiolytic drugs, a variety of non-pharmacological techniques have been reported as potential instruments to reduce

* Corresponding author.

E-mail address: palomapifarremontaner@yahoo.es (P. Pifarré).

¹ Tel.: +0034935540320.

² Tel.: +0034932746122.

³ Tel.: +0034933550420.

anxiety in clinical settings. Vogel et al. reported a significant relaxation effect using an "audiovisual imagery" technique to lower anxiety of patients waiting for FDG-PET examination [38]. Several studies have described functional changes in brain activity during relaxation meditation. A variety of meditation practices and imaging procedures have been used in these studies, all of them showing a combination of focal increases and decreases of brain activity, in which attention modulating systems displayed a major change [3,7,16,19,22,24,27]. Other studies have assessed plasticity effects on brain anatomy [17,23,25,37] and on intrinsic functional connectivity [18,20,36] from long-term meditation practice. This research has notably contributed to elucidate how meditation exercises modify brain function (i.e., task provocation) and the ability of practice to re-shape brain structure and functional organization. Nonetheless, treatment outcome has rarely been tested in terms of brain activity changes after its application (i.e., acute therapeutic effect). Wang et al. [39] showed focal increases of relative tissue perfusion during meditation that partially persisted after the session.

A particular non-pharmacologic method to reduce anxiety is "progressive relaxation" (PR) technique originally described by Jacobson (1938). The aim of the method is to reduce mental stress and associated mental processes by means of progressive suppression of muscle tension. The physiologist Jacobson originally described the technique at the beginning of the 20th century. However, the technique has been modified in the last years to make it more effective and simpler to perform. The basic procedure involves active muscle contraction (tension) in a body segment and posterior muscle tension release focusing attention on focally generated feelings. A rationale for the method assumes an interaction between physical and emotional relaxation, in a way that muscle relaxation may help to relief from generalized phenomena associated with psychological stress [5]. The usefulness of PR has been tested in pain [10,14], asthma [13], headache [33], tinnitus [34] and anxiety disorders [5]. However, PR action mechanisms are not well understood because few research works have been conducted to assess its physiological basis [5].

The current study was specifically addressed to evaluate changes in brain glucose metabolism induced by PR in patients under a stressing state generated by a diagnostic medical intervention. Assuming that changes in brain metabolism are coupled to changes in brain activity, we anticipated a predominant reduction of glucose utilization as a consequence of attenuating stress-related brain response. The effect of PR was compared to a single-dose of diazepam, with the prediction that both interventions would be associated with a reduction in brain metabolism, as both are putatively efficient in attenuating stress-related responses. Our interest was further centered on identifying the functional anatomy of changes for each intervention and possible regional differences across interventions. In this study, a total of 84 oncological patients were assessed with FDG-PET using standard procedures. Maps of brain glucose distribution from 28 patients receiving PR was compared with maps from 28 patients receiving sublingual diazepam. An additional group of 28 patients with no treatment intervention was examined to obtain reference data.

2. Subjects and methods

2.1. Subjects

This prospective study was approved by the institutional review board of Hospital Quiron and written consent was obtained from all patients. From 1/3/2011 to 1/10/2011, a total of 84 consecutive patients who came into the PET unit of our hospital (mean age of 56, range 19-82 years; 43 women) were included. Clinical reasons for 18F-FDG-PET exam were staging or restaging of

neoplastic disease: colorectal carcinoma ($n = 7$), lymphoma non-Hodgkin ($n = 19$), Hodgkin lymphoma ($n = 7$), breast cancer ($n = 12$), lung cancer ($n = 31$), other ($n = 8$).

Patients were randomly assigned to each of the groups (pharmaceutical intervention, relaxation technique and control group) taking into account its order of citation. There were no significant differences in age, sex or reason for the visit in the nuclear medicine department.

The first group was submitted to pharmacological intervention ($n = 28$; mean age of 57.4 years, 14 women; 13 staging and 15 restaging), the second group to a relaxation technique ($n = 28$; mean age of 55.48 years, 15 women; 14 staging and 14 restaging) and the third one was the control group ($n = 28$; mean age of 49.6 years, 14 women; 13 staging and 15 restaging).

Electronic medical records of all patients were evaluated. General exclusion criteria for the three groups were: age younger than 18, lack of capacity to consent and communication difficulties, psychological disease, metastasis brain pathology or neurological disease. In the pharmacological intervention group, besides general exclusion criteria, patients with respiratory difficulties, history of myasthenia gravis, allergy to diazepam, glaucoma, benzodiazepine administration during the seven days before the test or/and those patients who had to drive after the 18F-FDG-PET scan were also excluded.

2.2. Procedure

All patients fasted for at least 6 hours before the administration of the radiopharmaceutical and abundant hydration was recommended. Upon the patients arrival at the nuclear medicine department, weight and blood glucose level were obtained. All of them laid supine in a quiet area with ambient temperature and light. A venous catheter was placed in a peripheral vein, usually in the upper extremity.

2.2.1. Pharmacological intervention group

After the general procedure, a sublingual benzodiazepine was administered (diazepam 5 mg) and immediately auditory and visual stimulation were minimized. Between 10 to 15 minutes after that, weight-based dose of FDG (0.15 mCi/kg), was injected into the venous catheter. Fifty minutes after the injection of the radiopharmaceutical PET images were acquired.

2.2.2. Relaxation technique group

After the general procedure, the relaxation technique and the aim of the study were explained to the patients in order to obtain their collaboration. After that auditory and visual stimulation were minimized.

The relaxation model elected for our study consisted in three distinct phases. During the first phase the patient was told to focus on the breathing, a visualization technique was used in the second phase and the third phase was the proper progressive relaxation technique. During the first phase, the patient, with his eyes closed, had to achieve a respiratory slow and regular rhythm. This is the natural respiratory rhythm, which does not demand any effort from the person. The focus of the second phase was to get the every day life tensions out of the patient's while maintaining the patient awake and on alert. This is why we asked the patient to think on a relaxing and pleasant image. During the third phase and using the respiratory natural pattern as a guide, the different muscle groups of the body were tighten and relaxed afterwards. The method consists on tightening a group of muscles during 30 seconds and relaxing them later paying attention on the sensation that it produces. The aim of the technique was to fully relieve the muscular tension and to experience a deep relaxation feeling.

The total relaxation technique lasted for about 15 minutes (5 minutes every phase approximately). After the first phase of the technique, weight-based dose of FDG (0.15 mCi/kg), was injected into the venous catheter. Fifty minutes after the injection of the radiopharmaceutical PET images were acquired.

As a sample, ten patients of the relaxation technique group were evaluated by STAI (State Trait Anxiety Inventory) and 11 subjective items related to physical and psychological changes. The aim was to evaluate the effectiveness of this technique in a medical ambience. STAI is a ratified questionnaire of 40 questions used as an investigation tool in anxiety studies. Two scales that measure different anxiety characteristics that are related compose it: state anxiety (SA) and trait anxiety (TA). State anxiety is the conscious perception of tension and apprehension in front of an emotional state and trait anxiety is the anxious propensity to identify a situation as threatening. The questionnaire has 20 questions with a punctuation range from 0 to 60 points depending on the personal anxiety. The patient has to answer about the anxiety sensation with four items: none, something, quite, a lot. The STAI test provides punctuation for the state anxiety and trait anxiety. The difference between both of them provides the information about the appearance of anxiety. Patients with a SA test value over 10 in front of the TA test were classified as anxious. If the value of the SA test was less or equal to 10 than the TA test the subjects were classified as non-anxious.

The 11 subjective items related to the physical state (sweating, dry mouth, muscle tension and heart rate) and emotional state (tension, alertness, irritability, sadness, uncomfortableness and fear). The patient scored them from 0 (less) to 10 (more). The subject's answers before and after the relaxation technique were statistical analysed (Wilcoxon test) with a statistical significance set at $P < 0.05$.

2.2.3. Control group

After the general procedure, auditory and visual stimulation were minimized and weight-based dose of FDG (0.15 mCi/kg) was injected into the venous catheter. Fifty minutes after the injection of the radiopharmaceutical PET images were acquired.

2.3. 18F-FDG-PET images acquisition

When positioning the patient on the imaging couch, patient comfort was paramount to achieve a successful study. The cerebral study was acquired in 3D mode, in a PET-CT scanner (Siemens,

Biograph 6) with a 4-slice spiral CT and a dedicated whole PET ring. First, a topogram (120 Kv and 10 mA) was acquired, followed by an attenuation CT (140 Kv and 80 mA) and finally the PET acquisition that lasted 15 minutes.

2.4. Statistics

Brain images were analysed voxel by voxel using SPM8 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging of London College University, United Kingdom). Previously, images were spatially normalized to an ad hoc 18F-FDG template as described in [11] and smoothed with a Gaussian kernel of 12 mm FWHM. 18F-FDG images were intensity normalized to the uptake of white matter tissue. To this end, the a priori white matter image provided with SPM was thresholded to select those voxels with a probability over 0.95 of belonging to white matter. Then, the mask was applied to the individual normalized 18F-FDG images and the white matter uptake was normalized multiplicatively. Between group differences were assessed by means of a one-way ANOVA, entering subject age as covariate. A threshold of $P < 0.001$ (uncorrected for multiple comparisons) was selected for statistical significance. Statistically significant voxels were overlaid on an anatomical MRI template to improve their anatomical localization.

In addition and for illustrative purposes, one mean image was calculated for the three experimental groups along with pairwise between group difference images. These maps were used to display the regional pattern of the 18F-FDG uptake differences between groups. Also for illustrative purposes, mean asymmetry maps of the 18F-FDG uptake in all three groups were calculated.

3. Results

All patients who underwent the STAI questionnaire showed high baseline anxiety scores.

Patients submitted to the Jacobson relaxation method showed statistically significant decreases of tension (-2.40 ± 0.54 ; $P < 0.011$), anxiety (-3.00 ± 0.86 ; $P < 0.026$), uncomfortableness (-3.70 ± 1.22 ; $P < 0.027$), heart rate (-2.20 ± 0.55 $P < 0.017$) and dry mouth (-2.10 ± 0.79 ; $P < 0.034$).

Compared to the control group, the diazepam and relaxation groups showed a statistically significant, bilateral and generalized cortical hypometabolism. (Figs. 1 and 2, Tables 1 and 2). In both

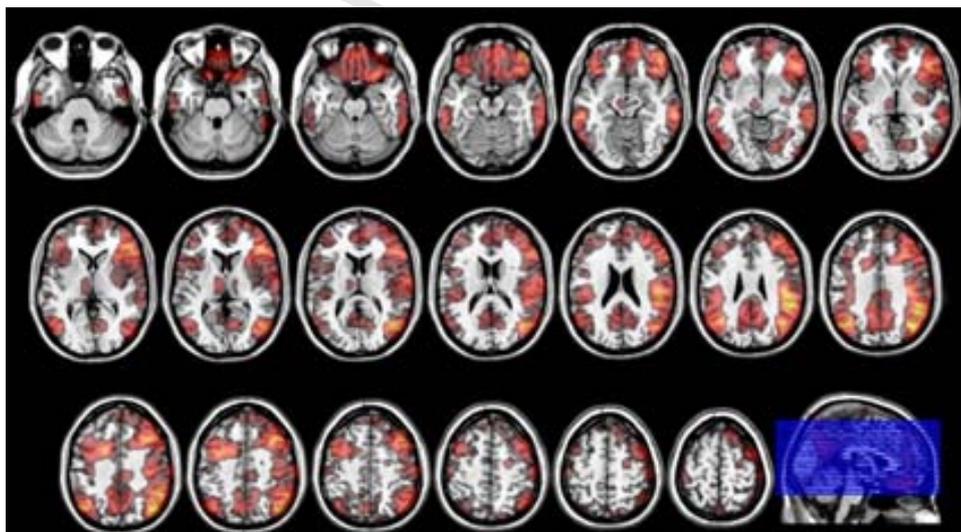


Fig. 1. Areas of significant ($P < 0.001$) hypometabolism after diazepam administration.

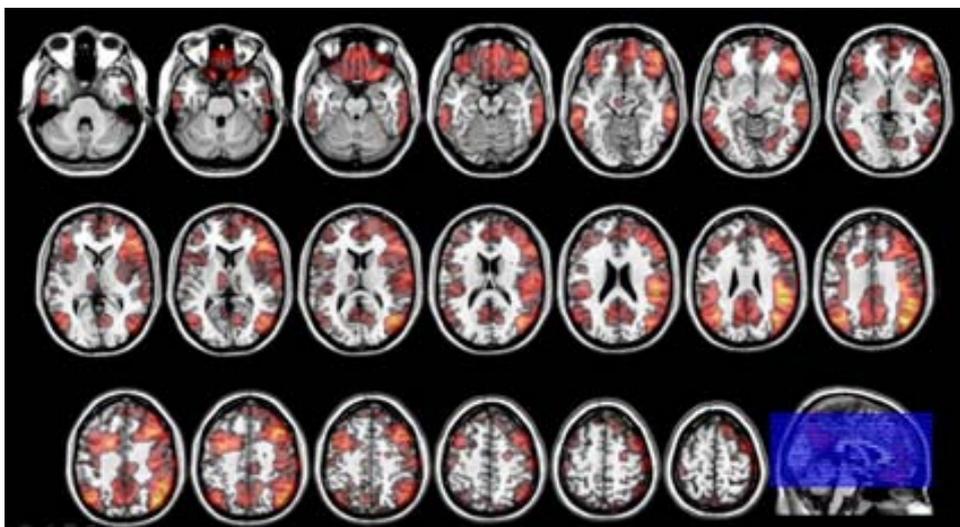


Fig. 2. Areas of significant ($P < 0.001$) hypometabolism after Jacobson relaxation.

groups, areas which presented a higher decrease in 18F-FDG uptake were the frontal cortex (superior, middle, inferior and medial), anterior cingulate cortex, insula, superior temporal cortex, temporal pole, angular gyrus and thalamus.

There were no statistically significant differences between the decrease of cerebral metabolism between the pharmacological and the relaxation techniques. However, the global cerebral uptake average has a tendency to be slightly lower in the relaxation group than in the diazepam group (diazepam 92.90% of the control group;

relaxation 92.21%). On the other hand, no statistically significant changes were found in cerebellum, hippocampus, amygdala, brain stem, primary motor area and caudate. There were no areas with increased 18F-FDG uptake in any of both groups. Compared to the control group, decrements of cortical uptake had a tendency to be more asymmetrical in the diazepam group, with a higher decrease in the right lateral frontal area and lower decrease in superior temporal cortex, (Fig. 3). However, these differences were not statistically significant.

Table 1
SPM results table for the diazepam < control contrast ($P < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons). No statistically significant voxels survived the statistical threshold for the opposite contrast.

Set-level		Cluster-level				Peak-level					mm, mm, mm
P	C	$P_{FWE-corr}$	$P_{FDR-corr}$	k_E	P_{uncorr}	$P_{FWE-corr}$	$P_{FDR-corr}$	T	(Z_E)	P_{uncorr}	
< 0.001	7	< 0.001	< 0.001	80,321	< 0.001	0.001	0.050	5.53	5.07	< 0.001	50, -46, 32
						0.001	0.050	5.44	5.00	< 0.001	42, -58, 32
						0.003	0.050	5.15	4.77	< 0.001	52, -34, 26
		0.098	0.343	869	0.098	0.076	0.190	4.18	3.96	< 0.001	-10, -14, 10
						0.146	0.252	3.94	3.75	< 0.001	-8, -18, -6
						0.484	0.670	3.39	3.27	0.001	12, -16, -12
		0.580	0.973	21	0.823	0.367	0.514	3.54	3.40	< 0.001	36, -86, -38
						0.568	0.831	3.29	3.18	< 0.001	48, -76, -40
						0.462	0.661	3.42	3.29	< 0.001	16, -98, -18
		0.527	0.973	49	0.711	0.476	0.663	3.40	3.28	0.001	12, -14, 10
						0.507	0.707	3.37	3.25	0.001	12, -26, 6
						0.461	0.973	96	0.586	0.585	0.858
0.585	0.973	19	0.834	0.507	0.707	3.37	3.25	0.001	12, -26, 6		
				0.642	0.975	1	0.975	0.637	0.963	3.21	3.11

Table 2
SPM results table for the relaxation < control contrast ($P < 0.001$ uncorrected for multiple comparisons). No statistically significant voxels survived the statistical threshold for the opposite contrast.

Set-level		Cluster-level				Peak-level					mm, mm, mm				
P	C	$P_{FWE-corr}$	$P_{FDR-corr}$	k_E	P_{uncorr}	$P_{FWE-corr}$	$P_{FDR-corr}$	T	(Z_E)	P_{uncorr}					
< 0.001	7	< 0.001	< 0.001	10,3559	< 0.001	0.002	0.097	5.34	4.92	< 0.001	-40, 24, -14				
						0.010	0.098	4.83	4.51	< 0.001	-38, 56, 14				
						0.010	0.098	4.82	4.51	< 0.001	36, 24, -20				
		0.067	0.232	1098	0.066	0.109	0.183	4.05	3.85	< 0.001	-6, -12, 6				
						0.202	0.271	3.81	3.64	< 0.001	8, -12, 6				
						0.311	0.389	3.62	3.47	< 0.001	24, -12, -34				
		0.505	0.919	63	0.668	0.324	0.405	3.60	3.46	< 0.001	-22, -92, -36				
						0.578	0.919	22	0.818	0.386	0.490	3.52	3.38	< 0.001	4, -52, 76
						0.524	0.919	51	0.704	0.528	0.740	3.34	3.22	0.001	42, -82, -38
		0.594	0.919	15	0.856	0.650	0.997	3.20	3.09	0.001	52, -70, -38				
						0.620	0.919	6	0.919	0.628	0.947	3.22	3.12	0.001	20, 6, 12

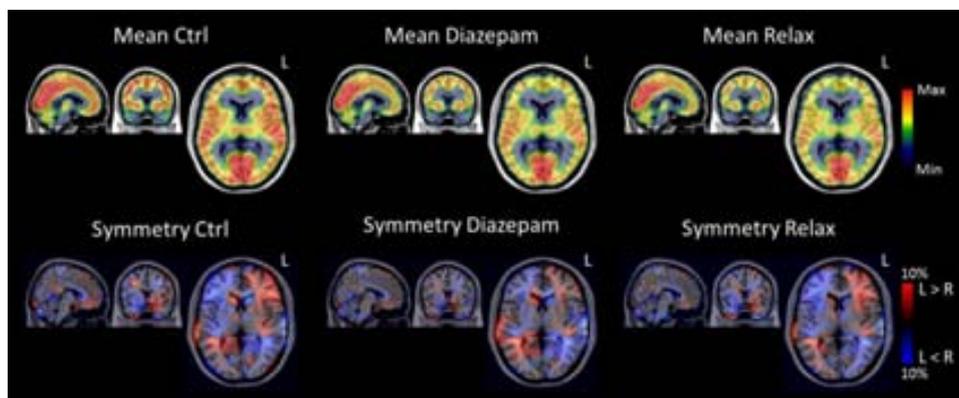


Fig. 3. Mean (up) and asymmetry (down) of the 18F-FDG uptake for the control, diazepam and relaxation groups. Both the diazepam and relaxation groups show similar reduction in the overall 18F-FDG uptake. However, the asymmetry of glucose metabolism in the control group is preserved in the relaxation one, whereas the diazepam group shows a more symmetric uptake.

4. Discussion

We have assessed the effect of both sublingual diazepam and Jacobson's progressive relaxation (PR) technique on brain glucose metabolism. We found comparable changes in glucose utilization rate in both situations, which showed 7–8% reduction across the brain and involved widespread cortical areas. The data indeed revealed that relaxation induced by a physical/psychological procedure can be as effective as a reference anxiolytic in reducing brain activity during a stressful state. Actually, we found a tendency to a greater effect in the psychological treatment group, however, it did not reach statistical significance.

Diazepam is a classical anxiolytic drug with a general action on the brain via facilitating inhibitory GABA transmission. Although double inhibition may result in activation, the effect of diazepam in the cortex generally is a decrease in neuronal activity with a coupled reduction in glucose consumption [1,6,9,21,26]. Widespread metabolism decrease associated with diazepam theoretically may result from a combination of (a) its general neurotransmitter inhibitory effect with (b) a specific action on critical brain sites ultimately interrupting the full expression of stress-related brain response. Both instances may contribute to extensive reduction of abnormally enhanced brain activity associated with stress. However, it is relevant to mention that the relationship between anxiety and brain activity is not always linear, as high anxiety levels may be associated with a paradoxical reduction of metabolism, as opposed to increase in brain activity with an inverted "U" pattern analog to the law posed by Yerkes and Dodson linking anxiety levels to performance accuracy [32]. In spite of this, the net effect of diazepam seems to be more closely related to brain activity attenuation. Our findings mostly agree with the previous reports [6,9,26] and may further contribute to characterize the effect of this drug by providing a more detailed mapping of the generated changes in brain glucose utilization.

By contrast, there are no studies on brain metabolic effects of PR. Our study, therefore, may provide some further insights on the action mechanism of this specific practice and of psychological relaxation procedures in general. Indeed, we found a comparable effect of both diazepam and PR on brain metabolism, involving a wide reduction of glucose consumption rate. We assume that the 18F-FDG-PET pattern observed is the final outcome of the anxiolytic effect, or the metabolic consequence in both therapeutic interventions, more than a direct action on the brain target regions that generate the anxiety response. The results give support to our assumption, as two relaxation procedures with radically different mechanisms of action showed comparable metabolic effects. This is a novel piece of knowledge as other imaging studies using

psychological relaxation methods have assessed brain activity during the exercises or their long-term effects on brain plasticity, but there is a lack of studies evaluating acute therapeutic effect of psychological relaxation.

Little is known on the intrinsic mechanism via which psychological anxiolytic interventions may ultimately result in a global reduction of brain metabolism. Recent fMRI studies, however, suggest that cognitive therapies reducing anxiety would act on top-down control systems, where activity on cortical areas supporting high-level cognitive processes modulates basic brain proceedings facilitating or inhibiting the neural impact of emotional stimulation or stressing situations. Relevant element of this high-level control systems are the prefrontal cortex and the anterior cingulate cortex [2,29,30,32,41,42]. These "top" cortical areas have the opportunity to influence activity in primary brain sites that, in turn, may influence activity in the whole brain with complex interaction between a variety of neurotransmitter systems [2,29]. Interestingly, the GABA system seems to be among the candidates with a role in modulating anxiety with psychological interventions. Indeed, a magnetic resonance spectroscopic imaging pilot study showed significant increase in GABA levels in the brain after a 60-minute yoga session [35].

The observed metabolic changes were notably widespread. Nevertheless, in both study interventions not all brain structures were affected to a similar degree. Brain regions showing relevant changes were the prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, insula, superior temporal cortex, angular gyrus and thalamus. Consistent with previous studies assessing diazepam effects [6,9,26] we did not find important metabolism reduction in the brainstem, basal ganglia and medial temporal lobe, including the hippocampus and amygdala. It is to some extent paradoxical that the anxiolytic intervention is not associated with relevant changes in key structures for the emotional experience as the amygdala. Instead, the functional anatomy of our results further emphasizes the relevance of higher-order cortical systems in the control of anxiety [2,29,32,42].

This study has limitations and should be contemplated as an effort in raising questions more than providing definitive conclusions. It is important to mention that our behavior assessment was limited. The amount of anxiety produced by the medical exam was actually estimated in our previous study [31]. A comprehensive measurement of the induced subjective stress would be of interest to correlate the magnitude of metabolic changes with the clinical effect of the treatments. It is also a limitation the lack of a placebo group. The main point in this study was to compare diazepam and PR effects, whereas an additional group with no anxiolytic intervention was used as reference. Although both diazepam

and PR are accepted to be efficient anxiolytics, we cannot isolate treatment and placebo effects in our design. So, an accurate result interpretation may be that diazepam (plus placebo) and PR (plus placebo) showed comparable effects on brain metabolism. To complete the scenario, a question in future studies will be to establish whether placebo alone is similarly related to a wide reduction of brain glucose utilization. Finally, PR technique requires some physical activity that potentially may increase 18F-FDG uptake in the motor system. Although, we did not find any increase in glucose utilization in the patients receiving PR compared to the other groups, a way to circumvent this limitation in future assessments will be administering the radiotracer after the end of PR.

The conclusion of the study is that a psychological procedure aimed at reducing stress via muscle relaxation produced a pattern of reduction in glucose utilization comparable to a reference anxiolytic drug. We cannot isolate the effect of placebo in our design; nevertheless the data overall suggest a common outcome in terms of brain metabolism for both diazepam and our specific psychological relaxation procedure. More research will be of interest to test other techniques and the effects in different scenarios. It will be relevant, for example, to identify treatment action separately for the “somatic” and “cognitive” components of anxiety.

Disclosure of interest

The authors have not supplied their declaration of conflict of interest.

References

- [1] Ableitner A, Wüster M, Herz A. Specific changes in local cerebral glucose utilization in the rat brain induced by acute and chronic diazepam. *Brain Res* 1985;359:49–56.
- [2] Bishop S, Duncan J, Brett M, Lawrence AD. Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nat Neurosci* 2004; 7:184–8.
- [3] Brefczynski-Lewis JA, Lutz A, Schaefer HS, Levinson DB, Davidson RJ. Neural correlates of attentional expertise in long-term meditation practitioners. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:11483–8.
- [4] Carlsson C, Hgerdal M, Kaasik AE, Siesjö BK. The effects of diazepam on cerebral blood flow and oxygen consumption in rats and its synergistic interaction with nitrous oxide. *Anesthesiology* 1976;45:319–25.
- [5] Conrad A, Roth WT. Muscle relaxation therapy for anxiety disorders: it works but how? *Anxiety Disord* 2007;21:243–64.
- [6] de Wit H, Metz J, Wagner N, Cooper M. Effects of diazepam on cerebral metabolism and mood in normal volunteers. *Neuropsychopharmacology* 1991;5:33–41.
- [7] Dickenson J, Berkman ET, Arch J, Lieberman MD. Neural correlates of focused attention during a brief mindfulness induction. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013;8:40–7.
- [8] Flory N, Lang EV. Distress in the radiology waiting room. *Radiology* 2011;260: 166–73.
- [9] Foster NL, VanDerSpek AF, Aldrich MS, Berent S, Hichwa RH, Sackellares JC, et al. The effect of diazepam sedation on cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease as measured using positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987;7:415–20.
- [10] Gay MC, Philippot P, Luminet O. Differential effectiveness of psychological interventions for reducing osteoarthritis pain: a comparison of Erickson [correction of Erickson] hypnosis and Jacobson relaxation. *Eur J Pain* 2002;6:1–16.
- [11] Gispert JD, Pascau J, Reig S, Martínez-Lázaro R, Molina V, García-Barreno P, et al. Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. *Neuroimage* 2003;19:601–12.
- [12] González-Pardo H, Conejo NM, Arias JL. Oxidative metabolism of limbic structures after acute administration of diazepam, alprazolam and zolpidem. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:1020–6.
- [13] Grover N, Kumaraiah V, Prasadrao PS, D'souza G. Cognitive behavioural intervention in bronchial asthma. *J Assoc Physicians India* 2002;50:896–900.
- [14] Günther V, Mur E, Kinigadner U, Miller C. Fibromyalgia: the effect of relaxation and hydrogalvanic bath therapy on the subjective pain experience. *Clin Rheumatol* 1994;13:573–8.

- [15] Haag G, Weinzierl R, Thoden U, Niederberger U. The “Freiburg Migraine Study”. *Schmerz* 1993;7:298–303.
- [16] Herzog H, Lele VR, Kuwert T, Langen KJ, Rota Kops E, Feinendegen LE. Changed pattern of regional glucose metabolism during yoga meditative relaxation. *Neuropsychobiology* 1990–1991;23:182–7.
- [17] Hölzel BK, Ott U, Gard T, Hempel H, Weygandt M, Morgen K, et al. Investigation of mindfulness meditation practitioners with voxel-based morphometry. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2008;3:55–61.
- [18] Jang JH, Jung WH, Kang DH, Byun MS, Kwon SJ, Choi CH, et al. Increased default mode network connectivity associated with meditation. *Neurosci Lett* 2011;487:358–62.
- [19] Khalsa DS, Amen D, Hanks C, Money N, Newberg A. Cerebral blood flow changes during chanting meditation. *Nucl Med Commun* 2009;30: 956–61.
- [20] Kilpatrick LA, Suyenobu BY, Smith SR, Bueller JA, Goodman T, Creswell JD, et al. Impact of Mindfulness-Based Stress Reduction training on intrinsic brain connectivity. *Neuroimage* 2011;56:290–8.
- [21] Laurie DJ, Pratt JA. Local cerebral glucose utilization following subacute and chronic diazepam pretreatment: differential tolerance. *Brain Res* 1989;504: 101–11.
- [22] Lazar SW, Bush G, Gollub RL, Fricchione GL, Khalsa G, Benson H. Functional brain mapping of the relaxation response and meditation. *Neuroreport* 2000;11:1581–5.
- [23] Lazar SW, Kerr CE, Wasserman RH, Gray JR, Greve DN, Treadway MT, et al. Meditation experience is associated with increased cortical thickness. *Neuroreport* 2005;16:1893–7.
- [24] Lou HC, Nowak M, Kjaer TW. The mental self. *Prog Brain Res* 2005;150: 197–204.
- [25] Luders E, Thompson PM, Kurth F, Hong JY, Phillips OR, Wang Y, et al. Global and regional alterations of hippocampal anatomy in long-term meditation practitioners. *Hum Brain Mapp* 2012. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.22153>.
- [26] Mathew RJ, Wilson WH, Daniel DG. The effect of nonsedating doses of diazepam on regional cerebral blood flow. *Biol Psychiatry* 1985;20:1109–16.
- [27] Newberg A, Alavi A, Baime M, Pourdehnad M, Santanna J, d'Aquili E. The measurement of regional cerebral blood flow during the complex cognitive task of meditation: a preliminary SPECT study. *Psychiatry Res* 2001;106: 113–22.
- [28] Nugent M, Artru AA, Michenfelder JD. Cerebral metabolic, vascular and protective effects of midazolam maleate: comparison to diazepam. *Anesthesiology* 1982;56:172–6.
- [29] Ochsner KN, Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 2005;9:242–9.
- [30] Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *M Psychiatry* 2008;13: 829–57.
- [31] Pifarré P, Simó M, Gispert JD, Pallarés MD, Plaza P, Martínez-Miralles E. Diagnostic imaging studies: do they create anxiety? *Rev Esp Med Nucl* 2011; 30:346–50.
- [32] Pujol J, Giménez M, Ortiz H, Soriano-Mas C, López-Solà M, Farré M, et al. Neural response to the observable self in social anxiety disorder. *Psychol Med* 2012;16:1–11.
- [33] Schlutter LC, Golden CJ, Blume HG. A comparison of treatments for prefrontal muscle contraction headache. *Br J Med Psychol* 1980;53:47–52.
- [34] Storb SH, Strahl HM. Cognitive group therapy for tinnitus: a retrospective study of their efficacy. *Laryngorhinootologie* 2006;85:506–11.
- [35] Streeter CC, Jensen JE, Perlmutter RM, Cabral HJ, Tian H, Terhune DB, et al. Yoga Asana sessions increase brain GABA levels: a pilot study. *J Altern Complement Med* 2007;13:419–26.
- [36] Taylor VA, Daneault V, Grant J, Scavone G, Breton E, Roffe-Vidal S, et al. Impact of meditation training on the default mode network during a restful state. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013;8:4–14.
- [37] Vestergaard-Poulsen P, van Beek M, Skewes J, Bjarkam CR, Stubberup M, Bertelsen J, et al. Long-term meditation is associated with increased gray matter density in the brain stem. *Neuroreport* 2009;20:170–4.
- [38] Vogel WV, Valdés Olmos RA, Tijis TJ, Gillies MF, van Elswijk G, Vogt J. Intervention to lower anxiety of 18F-FDG-PET/CT patients by use of audiovisual imagery during the uptake phase before imaging. *J Nucl Med Technol* 2012;40:92–8.
- [39] Wang DJ, Rao H, Korczykowski M, Wintering N, Pluta J, Khalsa DS, et al. Cerebral blood flow changes associated with different meditation practices and perceived depth of meditation. *Psychiatry Res* 2011;191:60–7.
- [40] Wang GJ, Volkow ND, Overall J, Hitzemann RJ, Pappas N, Pascani K, et al. Reproducibility of regional brain metabolic responses to lorazepam. *J Nucl Med* 1996;37:1609–13.
- [41] Wells RE, Yeh GY, Kerr CE, Wolkin J, Davis RB, Tan Y. Meditation's impact on default mode network and hippocampus in mild cognitive impairment: a pilot study. *Neurosci Lett* 2013;556:15–9.
- [42] Zeidan F, Martucci KT, Kraft RA, McHaffie JG, Coghill RC. Neural correlates of mindfulness meditation-related anxiety relief. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013.

Q4

RESUMEN DEL SEGUNDO TRABAJO

- La técnica de relajación de Jacobson induce un grado de relajación comparable al que provoca un fármaco ansiolítico como es el diazepam, administrado de forma sublingual, en estados de ansiedad. En la primera maniobra el mecanismo es psicológico y en la segunda está mediada por neurotransmisores.
- En el estudio PET cerebral ambos procedimientos mostraron una reducción del 7-8% en el consumo de glucosa en la región cortical.
- En relación a la anatomía, los hallazgos metabólicos descritos muestran que, en la regulación de la ansiedad, intervienen diversas estructuras del córtex cerebral de manera difusa.

DISCUSIÓN:

En esta última parte del trabajo doctoral:

- presentamos y valoramos, por separado, los resultados más importantes obtenidos en los dos trabajos de la investigación,
- comparamos los resultados con los obtenidos en estudios realizados con anterioridad,
- integramos los resultados dentro de los objetivos e hipótesis iniciales.

Numerosos pacientes, oncológicos o no, utilizan recursos relacionados con el mundo de las terapias naturales. Éstas están presentes de manera variable en el mundo y, a pesar de que su uso ha tenido periodos de mayor y menor popularidad, la demanda global está aumentando a lo largo de los años (Barnes PM 2007, Bishop FL 2010, Goldbeck-Wood S 1996, OMS 2014). Estudios realizados ya en la década de los noventa, demostraron que un 47% de la población americana (Eisenberg D 1997) y entre un 40 y un 60% de la europea (Ernest E 2000, Fisher P 1994) usaban las TN de manera habitual y lo hacían de forma complementaria a la medicina convencional, no en sustitución a la misma (Owen DK 2001). Tal y como se ha comentado en la introducción, los pacientes eligen las TN por diferentes motivos (Furhman A 1994, Vincent C 1996) pero a grandes rasgos se puede decir que el hecho de que una parte importante de la población se decante por el uso de TN es un indicador de que la medicina

convencional no siempre provee a los pacientes de lo que necesitan. Ante estos datos, a los profesionales sanitarios que nos hemos formado y que trabajamos en ámbitos de la medicina convencional, se nos abre un abanico de posibilidades con diversas maneras de actuar. Éstas van desde negar todo aquello que desconocemos ya que no existen estudios científicos que demuestren lo que estas terapias propugnan, hasta interesarnos, evaluar, observar y, por qué no, realizar estudios científicos que pongan a prueba las TN. En nuestro caso nos hemos decantado por esta última opción así que, conocedores de este incremento en la popularidad de recursos procedentes de las terapias naturales, hemos querido evaluar una técnica utilizada habitualmente en el mundo de las TN.

Como primer paso de este trabajo, realizamos un estudio para valorar si los pacientes que acudían a nuestro servicio presentaban ansiedad. Una vez obtenidos los resultados de este trabajo, realizamos un segundo estudio, ya con la finalidad de valorar mediante el método científico, la eficacia de una técnica de relajación.

La ansiedad se considera un estado emocional en el que el individuo se siente tenso, nervioso, preocupado o atemorizado y que cursa con sintomatología física y psíquica secundaria a una estimulación del sistema nervioso simpático. Es una reacción del organismo que se presenta tras un estímulo nocivo, o que constituye una amenaza. Se considera adaptativa si: es proporcional a la amenaza, es transitoria (sólo se experimenta mientras persiste el estímulo) y si facilita la puesta en marcha de recursos (Calvo M 1997, Cano-Vindel A 1999). La presencia de trastornos psicopatológicos, como la ansiedad, en el paciente oncológico ha sido ampliamente documentada. Los expertos de la psicooncología consideran que la ansiedad se puede manifestar ante numerosas situaciones, ya sea al diagnóstico, secundaria al tratamiento o a sus efectos secundarios o bien en las numerosas pruebas y reconocimientos a los que son sometidos los pacientes de forma rutinaria (Maté J 2004).

Así pues, a grandes rasgos, todo el proceso de la enfermedad neoplásica puede estar plagado de miedos, angustia y dudas. Se estima que la prevalencia de la ansiedad en este grupo de pacientes varía entre el 10 y el 50% (Stark DP 2000).

En el contexto de pacientes oncológicos, la realización de pruebas diagnósticas desempeña un papel central de la actividad clínica y puede tener un elevado impacto psicológico. En la mayoría de casos, los estudios de imagen se viven como una amenaza, que genera ansiedad e inquietud, ya que mediante ellos se puede confirmar un diagnóstico. Aunque constituye una situación generadora de ansiedad importante, son pocas las investigaciones que han evaluado el impacto psicológico vinculado a la realización de pruebas de imagen en pacientes con cáncer. Debe tenerse en cuenta que los diferentes métodos diagnósticos desempeñan un papel fundamental en la estadificación inicial de la enfermedad, así como en la historia natural de este proceso y constituyen a menudo la primera intervención clínica en el paciente. A pesar de que la mayoría de estas pruebas no son invasivas ni cruentas, pueden tener un elevado impacto emocional en el paciente. Entre las muchas pruebas diagnósticas a las que se someten los pacientes con sospecha de cáncer se encuentra el PET.

De todo lo descrito previamente surge nuestro primer trabajo: *Pruebas de diagnóstico por la imagen: ¿generan ansiedad?*. En él, evaluamos mediante el cuestionario STAI el nivel de ansiedad de 200 pacientes, con sospecha o diagnóstico de cáncer, a los que se les realizó un estudio PET. En nuestra serie, dos tercios de todos los pacientes encuestados (n=135; 67%) presentaban ansiedad. Cabe destacar que el 70% de los individuos que se realizaron el estudio por primera vez estaba ansioso. Asimismo, es llamativo que un 62% de los pacientes que ya habían realizado previamente un estudio de estas características presentó también ansiedad. En el primer grupo de pacientes la ansiedad podría estar relacionada con el desconocimiento sobre la dinámica de la prueba (duración de la misma, dolor que pueda generar, miedo a la máquina, etc.), los efectos secundarios y su resultado.

El elevado nivel de ansiedad que se observa en pacientes en los que el estudio no se realiza por primera vez podría estar relacionado con un efecto anticipatorio al posible resultado negativo del mismo. Nuestros resultados son concordantes con estudios previos realizados ya que en todos ellos se muestra la existencia de un elevado impacto emocional y cognitivo asociado a la participación de otras pruebas de diagnóstico, tanto en pacientes que se realizan el estudio por primera vez como los que se han realizado la prueba con anterioridad. (Wells ME 1995, Deshler AM 2006, House A 2002, Fallowfield L 1998, Ellis PM 1999, Hawighorst S 2004). Por otro lado, hemos evidenciado que el grado de ansiedad difiere según sea el motivo de la realización de la prueba ya que presentaban ansiedad un 79% de los pacientes que acudían para estadificación inicial, un 72% para descartar recidiva, un 38% para caracterizar lesiones y finalmente un 36% los que venían para control de la enfermedad.

En este sentido se puede afirmar que la realización de un estudio PET como método de estadificación inicial y/o para valorar una recurrencia tumoral es un importante generador de ansiedad, de forma estadísticamente significativa (Chi-cuadrado: 27,067; $p < 0,001$). La explicación podría estar en relación con las consecuencias, en cuanto a tratamiento y pronóstico, derivadas de los hallazgos que se deriven de estas exploraciones o el miedo anticipatorio a volverse a enfrentar a la enfermedad. En cambio, en pacientes que se realizaron el estudio para caracterizar lesiones y/o como método de control, se presentaron niveles inferiores de ansiedad. En estos dos casos es posible que el médico informe previamente a los pacientes de la escasa posibilidad de tener una lesión tumoral o bien una recidiva. En este sentido nuestro trabajo también es concordante con los estudios previos realizados. (Lerman 1991, Dean C 1986, Sutton S 1995, Ellman R 1995, House A 2002).

Como resumen de esta primera parte podríamos decir que estos resultados confirman nuestra primera hipótesis de trabajo: los estudio de diagnóstico por la imagen, generan ansiedad.

Además de confirmar dicha hipótesis y proporcionarnos el punto de partida de la tesis doctoral, estos resultados, son también un dato que invita a la reflexión a todos los profesionales que trabajamos con estos pacientes. Numerosos autores destacan la importancia de informar a los pacientes sobre las exploraciones y tratamientos que se llevarán a cabo durante todo el proceso terapéutico (White NJ 1996, Mohide EA 1996, Luker KA 1996, Faber J 1992), pero además de proporcionar toda la información necesaria para la realización de las pruebas, sería interesante ser capaces de identificar a aquellos pacientes más vulnerables a la incertidumbre, la soledad y la ansiedad que se puede sentir en los servicios de Diagnóstico por la Imagen.

La atención emocional del paciente oncológico no debería recaer únicamente en el clínico si no que es imprescindible que todos los profesionales que interactúan con estos pacientes la gestionen, dentro de sus posibilidades, de forma adecuada. La comunicación médico-enfermo es una de las grandes herramientas de las que disponen los pacientes para poder adaptarse correctamente a los diferentes estadios de la enfermedad.

Tal y como reza el aforismo de Bérard y Gubler, sería aconsejable, «Curar a veces, aliviar frecuentemente, acompañar siempre».

Tras constatar en nuestro primer trabajo que los pacientes que se realizan un PET pueden presentar ansiedad, realizamos el segundo estudio: "*Diazepam and Progressive Relaxation show similar attenuating short-term effects on stress-related brain glucose consumption*". En él evaluamos mediante el PET los cambios en el metabolismo cerebral evidenciados tras realizar una técnica de relajación y tras administrar un fármaco de síntesis.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de diagnóstico por imagen funcional, no invasiva, que se utiliza en neurología con fines de investigación, diagnóstico y seguimiento de diversas situaciones clínicas.

Permite estudiar el metabolismo cerebral, la determinación del flujo y volumen sanguíneo regional, el estudio del consumo del oxígeno, la determinación de la

densidad y afinidad de receptores de neurotransmisores y fármacos etc. (Ell PJ 1987, Mesa C 1995, Carreras JL 1997).

Las indicaciones establecidas son la valoración de las demencias (Mazziota JC 1992), las epilepsias (Goffin K 2008, Henry TR 2003) y los tumores (Herholz K 2012). También resulta de utilidad en el estudio de patologías degenerativo-vasculares (Lewis 2012) y patología neuropsiquiátrica Parsey RV 2003, Wiesel FA. 1989). En esta última indicación, la enfermedad que ha sido más ampliamente estudiada es la esquizofrenia, si bien son cada vez más numerosos los estudios realizados en trastornos de la personalidad, obsesivo-compulsivo, depresión, dependencia y/o abuso de sustancias tóxicas etc.

Estos estudios pueden realizarse en estado basal y tras algún tipo de intervención, ya sea ésta sensitivo-motora, farmacológica o intelecto-emocional. Estas intervenciones provocan cambios en las diferentes regiones cerebrales, hecho que nos informa de las áreas específicas implicadas en un proceso concreto. Habitualmente son cambios sin alteración morfológica y difíciles de valorar visualmente por lo que para evaluar estos estudios se utilizan sistemas semicuantitativos estandarizados. El método semicuantitativo más utilizado es el SPM (statistical parametrical mapping). Dicho método, tal y como se ha comentado previamente, permite efectuar análisis funcionales vóxel a vóxel y delimitar estructuras cerebrales funcionales, diseñando un amplio rango de análisis estadísticos de forma automatizada (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging. University College London, Reino Unido).

Los estudios realizados en el campo de la neuropsiquiatría, demuestran que la PET es una herramienta de gran utilidad. Por ello, en nuestro segundo trabajo se valoraron dos herramientas, con finalidad ansiolítica, utilizadas habitualmente por pacientes oncológicos que presentan ansiedad: un fármaco de síntesis, el diazepam, y una técnica de relajación, la técnica de Relajación Progresiva de Jacobson.

El diazepam es un fármaco ansiolítico utilizado de manera habitual como premedicación en las diferentes intervenciones médicas de los pacientes oncológicos (Fernández Corcuera P 2000, Hollenstein MF 2004, Noyés, R 1989). Su mecanismo de acción es facilitar la unión del ácido gamma aminobutírico (GABA) a su receptor en las neuronas del SNC y con ello se obtiene un efecto sedante, relajante muscular y anticonvulsivante (Costa E 1978, Guidotti A 1979.). Como se ha comentado previamente, en los pacientes que se realizan un PET se puede administrar también para disminuir la visualización de la grasa parda (Tatsumi M 2004) por lo que es una medicación de la que se dispone habitualmente en los servicios de Medicina Nuclear y que se administra ocasionalmente.

La Relajación progresiva de Jacobson es un método cuya finalidad es la de provocar relajación mental. Su mecanismo de acción es poco conocido pero se basa en una interacción cuerpo-mente: al suprimir la tensión muscular de manera progresiva se produce una influencia en el sistema nervioso central, y en el pensamiento, con un resultado sedante y relajante (Conrad A 2007).

Todos los pacientes oncológicos incluidos en el trabajo presentaban ansiedad valorada mediante el cuestionario STAI. Asimismo, todos ellos presentaban síntomas físicos o psicológicos de ansiedad de manera estadísticamente significativa (Wilcoxon test $p < 0.05$). Estos resultados son concordantes con estudios realizados previamente y muestran el elevado impacto emocional y cognitivo asociado a la participación en las pruebas de diagnóstico por la imagen (Pifarré 2011, Stark DP 2000).

En la cuantificación de los estudios PET realizados tras la administración del diazepam y tras la realización de la técnica de relajación, se observó un descenso bilateral y generalizado del metabolismo de la glucosa en el córtex, estadísticamente significativo comparado con el grupo control. Esta reducción fue de un 7%.

Diversos estudios habían previamente demostrado que el diazepam provocaba una reducción difusa en el consumo cerebral de glucosa. Se cree que este fenómeno ocurre debido a que el diazepam favorece el efecto inhibitor del neurotransmisor GABA y que, por otro lado, interrumpe la respuesta al estrés en determinadas áreas cerebrales (Laurie DJ 1989, Ableitner A, 1985, Foster NL 1987, de Wit H 1991, Mathew RJ 1985).

Sin embargo son poco conocidos los mecanismos de acción que provocan un menor consumo de glucosa cerebral tras la realización de maniobras psicológicas o cognitivas. Existen múltiples técnicas utilizadas para la reducción clínica de la ansiedad. Mediante estudios científicos con soporte de imagen se ha estudiado por ejemplo la meditación y el yoga. Dichos estudios mostraban cambios en la actividad cerebral, cambios en la plasticidad en forma de modificaciones anatómicas, y cambios en las interconexiones cerebrales (Herzog H 1990, Lou HC 2005, Khalsa DS 2009, Brefczynski-Lewis JA 2007, Lazar SW 2000, Wang DJ 2011, Newberg A 2001, Dickenson J 2013). Recientes estudios de RM funcional sugieren que las terapias cognitivas podrían actuar en áreas corticales que modulan la respuesta neuronal en las situaciones de estrés. En este sentido tienen un papel predominante el córtex prefrontal y el cíngulo anterior (Pujol J 2012, Bishop S 2004).

En nuestro trabajo también se observó un mayor hipometabolismo en el cortex prefrontal (superior, medial e inferior) el cíngulo cortical anterior, ínsula, región superior del córtex temporal, giro angular y tálamo. Es decir se observaron cambios difusos a nivel del metabolismo. No se encontraron cambios en el tronco cerebral, ganglios basales ni región medial del lóbulo temporal (incluyendo hipocampo y amígdala). Este último hallazgo resulta sorprendente ya que ninguna de las dos intervenciones mostró cambios en la amígdala, estructura clave relacionada con la regulación emocional.

De hecho, los hallazgos de nuestro estudio sugieren, al igual que otros grupos, la importancia de la regulación cortical en el control de la ansiedad (Bishop S 2004, Ochsner KN 2005).

Los mecanismos de acción de las dos maniobras utilizadas son muy diferentes ya que uno está mediado por neurotransmisores mientras que el otro es fruto de una acción psicológica. Asumimos pues, que los cambios de metabolismo evidenciados, son el resultado final del efecto ansiolítico que llevan a cabo las dos maniobras, y no como resultado de una acción directa sobre las estructuras cerebrales específicas que generan la respuesta a la ansiedad; es probable que exista una arquitectura funcional en el control de las emociones con diversas redes neuronales interconectadas entre estructuras.

Los resultados descritos confirman nuestra segunda hipótesis de trabajo: una técnica de relajación, como la técnica de relajación de Jacobson, puede generar los mismos cambios en el metabolismo cerebral que un fármaco de síntesis como el diazepam.

El resultado de ambas investigaciones se debe considerar como un esfuerzo más para validar una sencilla técnica utilizada de manera habitual en el mundo de la TN pero no se pueden establecer conclusiones definitivas ni tampoco es posible extrapolar estos resultados a otras técnicas empleadas, y mucho menos generalizarlo a todas las terapias naturales.

Sería interesante continuar investigando las diferentes técnicas y escenarios existentes en mundo de la medicina complementaria para consolidarlas y hacerles un lugar en el mundo de la medicina basada en la evidencia.

LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS

1- Pruebas de diagnóstico por la imagen: ¿generan ansiedad?

La principal limitación del estudio es la ausencia de un grupo de pacientes control, no oncológicos. Por ello, es difícil valorar si la ansiedad evidenciada mediante el cuestionario STAI está relacionada exclusivamente con la realización de la exploración PET o bien con la enfermedad de base del paciente.

2- La técnica de Relajación Progresiva de Jacobson provoca, a corto plazo, cambios en el metabolismo cerebral de la glucosa similares al Diazepam en pacientes con ansiedad (Diazepam and Progressive Relaxation show similar attenuating short-term effects on stress-related brain glucose consumption)

La principal limitación del estudio es la ausencia de un grupo al que se administrara un placebo. A pesar de que el diazepam y la PR se consideran tratamientos ansiolíticos, no podemos obviar el efecto placebo de ambas intervenciones. Sería interesante reproducir el estudio comparando la administración de un placebo vs diazepam vs PR y valorar los cambios obtenidos en el metabolismo cerebral de la glucosa.

Por otro lado, no se valoraron de manera exhaustiva los cambios físicos y psicológicos, subjetivos, tras la realización de la PR o de la administración del diazepam. Sería interesante correlacionarlos con los hallazgos del metabolismo cerebral.

Finalmente, la PR requiere realizar un cierto movimiento físico hecho que podría aumentar la captación de FDG en las estructuras encefálicas relacionadas con el sistema motor. A pesar de que no se encontraron diferencias entre el grupo control, el grupo de PR y el grupo de diazepam, en posteriores estudios, quizás sería planteable inyectar la FDG al finalizar la realización de la técnica de relajación.



CONCLUSIONES:

1- Existe un elevado impacto emocional y cognitivo asociado a la realización de estudios PET-TAC en pacientes oncológicos, tanto en pacientes que se realizan el estudio por primera vez como en aquellos que ya lo han realizado previamente.

2- El estudio PET-TAC genera ansiedad como método de estadificación inicial de la enfermedad y como método para valorar una recurrencia tumoral (Chi-cuadrado: 27.067; $p < 0.001$) y es estadísticamente mayor en hombres que en mujeres (Chi-cuadrado: 25.895; $p < 0.001$).

3- La técnica de relajación de Jacobson induce un grado de relajación comparable al de un fármaco ansiolítico (diazepam) en estados de ansiedad. Ambos procedimientos muestran una reducción del 7-8% en el consumo de glucosa a nivel del córtex cerebral.

4- En relación a la anatomía, los hallazgos metabólicos descritos muestran que, en la regulación de la ansiedad, intervienen diversas estructuras del córtex cerebral de manera difusa.



REFLEXIONES:

En el mundo existen formas diversas de curar. Todas ellas tienen objetivos comunes y cada una de ellas tienen sus peculiaridades. A grandes rasgos, se puede decir que existe la medicina “convencional o alopática” y la medicina “complementaria o alternativa”. La medicina alopática es considerada hoy en día como la manera “científica” de curar mientras que las medicinas complementarias y alternativas se consideran como “no científicas”. Pero, si todas ellas siguen existiendo ¿no debe ser porque cada una de ellas satisface y atiende a determinadas necesidades del ser humano?, ¿Existe algo que podamos aprender de las TN desde la medicina convencional? ¿Existe alguna manera de demostrar que las TN son fiables y seguras?, ¿No sería interesante recuperar y reinterpretar el conocimiento antiguo y tradicional sobre la salud y la enfermedad intentando comprobar mediante los conocimientos modernos y actuales su eficacia y seguridad?.

Durante muchos años se han estudiado las similitudes y diferencias entre medicinas pero, en realidad, somos muchos los profesionales que creemos que no hay diferentes medicinas, que existe una sola: aquella capaz de promover la salud, aliviar el sufrimiento y luchar contra la enfermedad del ser humano, a lo largo la vida.

El método científico utilizado por la medicina convencional se basa en la física newtoniana, es decir, intenta explicar y reproducir un determinado mecanismo observado. Dicha física explica a la perfección el mecanismo de la maquinaria, pero el cuerpo humano, no es una máquina y por ello no puede ser evaluado, analizado y valorado únicamente con métodos mecánicos.

Creo que debemos seguir observando, estudiando y haciéndonos preguntas sobre el ser humano en su globalidad, pero valorando la individualidad del mismo, y contextualizándolo en su proceso vital. También creo que existen numerosos supuestos que se escapan de la explicación científica y de los más modernos métodos de evaluación y que, admitirlo, es una muestra de humildad y de sentido común.

BIBLIOGRAFIA:

Ableitner et al., 1985 Ableitner A, Wüster M, Herz A (1985): Specific changes in local cerebral glucose utilization in the rat brain induced by acute and chronic diazepam. *Brain Res*;359:49-56.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. *Medicinas Alternativas: Descripción General*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2001

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. *Revisión de la evidencia científica sobre la eficacia, efectividad y seguridad de Medicinas Complementarias y Alternativas*. Madrid: AETS, 2007

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. 4th rev. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.

Barnes PM. *Complementary and alternative medicine use among adults and children*. National Health statistics report EEUU. 2007

Bishop FL. *Who uses CAM? A narrative review of Demographic characteristics and Health factors associated with CAM*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2010; 7: 11-28.

Bishop S, Duncan J, Brett M, Lawrence AD (2004): Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nature Neuroscience*; 7:184-188.

Blais RB, Maiga A, Aboubacar A. *How different are users and non-users of alternative medicine?* *Canadian journal of public health* , 1997, 88:159–162.

Bloom BS, Retbi A, Dahan S, Jonsson E. Evaluation of randomised controlled trials on complementary and alternative medicine. *Int J Technol Assess Health Care* 2000;16:13-21.

Brefczynski-Lewis JA, Lutz A, Schaefer HS, Levinson DB, Davidson RJ (2007): Neural correlates of attentional expertise in long-term meditation practitioners. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:11483-11488.

CAMDOC Alliance. The regulatory status of Complementary and Alternative Medicine for medical doctors in Europe. 2010.

Cano-Vindel A, Miguel-Tobal JJ. Valoración, afrontamiento y ansiedad. *Ansiedad Estrés* 1999; 5:129-43.

Calvo M, Cano-Vindel A. The nature of trait anxiety: Cognitive and biological vulnerability. *European Psychologist*. 1997;2:301–12.

Carreras,MJ.,Pérez, Jiménez, M.Melgarejo, S.Kiblawi,P.Madariaga.Characterísticas de la PET. Principales aplicaciones en Neurología.Rev.Neurol;1997, supl 4:5, 404-11.

Cohade C, Osman M, Pannu HK, Wahl RL. Uptake in supraclavicular area fat ("USA-Fat"): description on 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2003; 44:170–176.

Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. "USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2003; 44:1267-70.

Conrad A, Roth WT. Muscle relaxation therapy for anxiety disorders: it works but how? *Anxiety Disord* 2007; 21:243-264.

Consejo de Europa. Asamblea parlamentaria: Resolución 1206 (1999): A European approach to non-conventional medicines. (documento de referencia 8435).

Costa E et al. Molecular mechanisms mediating the action of diazepam on GABA receptors. *Br J Psychiatry*. 1978; 133:239-48.

Dean C, Roberts MM, French K, Robinson S. Psychiatric morbidity after screening for breast cancer. *J Epidemiol Community Health*. 1986; 40:71–5.

Decreto regulador de las terapias naturales en Cataluña DOGC num. 4677-17/7/06- Comisión Asesora para la Regulación de las Terapias Naturales

Deng GE, Frenkel M, Cohen L, et al. “Evidence-based clinical practice guidelines for integrative oncology: complementary therapies and botanicals”. *Journal of the Society for Integrative Oncology*. 2009;7:85-120.

de Wit H, Metz J, Wagner N, Cooper M (1991): Effects of diazepam on cerebral metabolism and mood in normal volunteers. *Neuropsychopharmacology* 5:33-41.

Derogatis CR, Melisaratos N. The brief symptom inventory: An introductory report. *Psychol Med* 1983;13:595-605.

Descartes R. (1990), *El tratado del hombre* (traducción y comentarios de G. Quintas), Alianza, Madrid. (6.ª meditación).

Deshler AM, Fee-Schroeder KC, Dowdy JL, Mettler TA, Novotny P, Zhao X, et al. A patient orientation program at a comprehensive cancer center. *Oncol Nurs Forum*. 2006;33:569–78.

Diari oficial de la Generalitat de Catalunya (DOCG) num. 4677-17/07/06 -Decreto regulador de las terapias naturales en Cataluña- Comisió Assesora per la Regulació de les Teràpies Naturals.

Diari oficial de la Generalitat de Catalunya (DOCG) num. 4812-1/02/07- Departament de Salut. Decret 31/2007. Guia d'avaluació de competències en teràpies naturals.

Dickenson J, Berkman ET, Arch J, Lieberman MD: Neural correlates of focused attention during a brief mindfulness induction. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2013; 8:40-7.

Donald Bockler (1996). Hippocratic medical rounds. Teaching lessons.

Eisenberg D. Trends in alternative medicine use in the United States between 1990-1997. *JAMA* 1997; 280: 1569-75.

Elkins G, Fisher W, Johnson A. "Mind-body therapies in integrative oncology". *Current Treatment Options in Oncology*. 2010;11: 128-140.

Ell PJ, Jarritt PH, Costa DC, Cullum ID, Lui D. Functional imaging of the brain. *Semin Nucl Med*. 1987;17: 214-29.

Ellis PM, Tattersall MH. How should doctors communicate the diagnosis of cancer to patients? *Ann Med*. 1999;31: 336-41.

Ellman R, Thomas BA. Is psychological wellbeing impaired in long-term survivors of breast cancer? *J Med Screen*. 1995;2: 5-9

Ernest E. The survey of complementary medicine use in the UK. *Complement Ther Med* 2000;8: 32-6

Faber J. Psychosocial distress in oncology out patients. *J Psychosoc Oncol*. 1992;2: 109-18.

Fallowfield L, Lipkin M, Hall A. Teaching senior oncologists communication skills. *J Clin Oncol*. 1998;16: 1961-8.

Fernández Corcuera, P, Dolz, M, Rojo, JE. Uso de psicofármacos en el enfermo oncológico. En: Gil F, editor. Manual de PsicoOncología. Madrid: Nova Sidonia 2000; 75-91.

Fisher P y Ward A. Medicine in Europe: complementary medicine in Europe. British Medical Journal (BMJ) 1994, 309:107–111.

Fleming V. Relaxation therapy for far advanced cancer. Practitioner 1985; 229: 471-5.

Foster et al., 1987 Foster NL, VanDerSpek AF, Aldrich MS, Berent S, Hichwa RH, Sackellares JC, Gilman S, Agranoff BW: The effect of diazepam sedation on cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease as measured using positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metab 1987; 7:415-420.

Furhman A. The attitudes, behaviors and beliefs of patients of conventional vs complementary medicine. J Clin Psychol 1994; 50:458-469.

Goffin K, Dedeurwaerdere S, Van Laere K, Van Paesschen W. Neuronuclear assessment of patients with epilepsy Semin Nucl Med. 2008; 38:227-39.

Goldbeck-Wood S. Complementary medicine is booming worldwide British Medical Journal (BMJ) 1996; 313:131-133.

Guidotti A et al. Molecular mechanisms regulating the interactions between the benzodazepines and GABA receptors in the central nervous system. Pharmacol Biochem Behav. 1979; 10:803-7.

Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Schulthess GK. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29:1393–1398.

Hawighorst S, Schoenefuss G, Fusshoeller C, Franz C, Seufert R, Kelleher DK, et al. The physician-patient relationship before cancer treatment: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol.* 2004; 94:93–7.

Himms-Hagen J. Brown adipose tissue thermogenesis: interdisciplinary studies. *FASEB J.* 1990; 4:2890–2898.

Henry TR, Van Heertum RL. Positron emission tomography and single photon emission computed tomography in epilepsy care. *Semin Nucl Med.* 2003; 33: 88-104.

Herzog H, Lele VR, Kuwert T, Langen KJ, Rota Kops E, Feinendegen LE: Changed pattern of regional glucose metabolism during yoga meditative relaxation. *Neuropsychobiology* 1990; 23:182-187.

Herholz K, Langen KJ, Schiepers C, Mountz JM. Brain tumors. *Semin Nucl Med.* 2012;42:356-70. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2012.06.001. Review.

Hollenstein MF, Gil F, Maté J, Porta J. Síntomas psiquiátricos: Ansiedad. Porta J, Gómez-Batiste X, Tuca A, editores. Manual control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. Madrid:Arán, 2004; 188-92.

House A, Stark D. Anxiety in medical patients. *British Medical Journal (BMJ).* 2002; 325:207–9.

Kelly KM: Complementary and alternative medical therapies for children with cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2041-6,2004.

Khalsa DS, Amen D, Hanks C, Money N, Newberg A: Cerebral blood flow changes during chanting meditation. *Nucl Med Commun* 2009; 30:956-961.

Kristofferson AE, Fonnebo V, Norheim AJ: Do cancer patients with a poor prognosis use complementary and alternative medicine more often than others? *J Altern Complement Med* 2009, 15:1115-1120.

Laurie et al., 1989 Laurie DJ, Pratt JA (1989): Local cerebral glucose utilization following subacute and chronic diazepam pretreatment: differential tolerance. *Brain Res* 504:101-111.

Lazar SW, Bush G, Gollub RL, Fricchione GL, Khalsa G, Benson H: Functional brain mapping of the relaxation response and meditation. *Neuroreport* 2000; 11:1581-1585.

Ledesma D, Kumano H. "Mindfulness-based stress reduction and cancer: a meta-analysis". *Psycho-Oncology*. 2009; 18:571-579.

Lerman C, Miller SM, Scarborough R, Hanjani P, Nolte S, Smith D. Adverse psychologic consequences of positive cytologic cervical screening. *Am J Obstet Gynecol*. 1991; 165:658–62.

Lewis DH, Toney LK, Baron JC.. Nuclear medicina in cerebrovascular disease. *Semin Nucl Med*. 2012;42:387-405. Review.

Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE nº306 de 22/12/1990.

Ley 29/2006; artículo 50; Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE nº 178 de 26/7/2006.

Ley 29/2006; artículo 51; Garantías y uso racional de los medicamentos realizados a base de plantas medicinales. BOE nº 178 de 26/7/2006.

Linde K, Vickers A, Hondras M, et al. Systematic reviews of complementary therapies, an annotated bibliography. *BMC Complement Altern Med* 2001;1:3.

Lorr M, McNair DM. Profile of mood states manual. San Diego, California: Educational and Industrial Testing Service, 1984.

Lou HC, Nowak M, Kjaer TW: The mental self. Prog Brain Res 2005; 150:197-204.

Luker KA, Beaver K, Leinster SJ, Owens RG. Information needs and sources of information for women with breast cancer: a follow-up study. J Adv Nurs. 1996;23:487-95.

Mallol J. Medicamentos radiactivos. Madrid. Díaz de Santos. 1995.

Maté J. et al. Insomnio, ansiedad y depresión en el paciente oncológico. Psicooncología 2004; 1:211-230.

Mathew RJ, Wilson WH, Daniel DG: The effect of nonsedating doses of diazepam on regional cerebral blood flow. Biol Psychiatry 1985; 20:1109-1116

Mazziota JC. Frackowiak RSJ, Phelps E. The use of Positron Emission Tomography in the clinical assessment of dementia. Sem Nucl Med 1992; 22: 233-46.

Messa C, Fazio F, Costa DC, Ell PJ. Clinical brain radionuclide imaging. Sem Nucl Med 1995; 25:111-43.

Messeguer C. La ansiedad. En: Die-Trill M, editor. Psico-Oncología. Madrid: ADES 2003; 337-46

Miguel Tobal, J.J. (1990). La ansiedad. En J. Mayor y J.L. Pinillos (Eds.). Tratado de Psicología General. (Vol.3). Motivación y Emoción. Madrid: Alhambra.

Mohide EA, Whelan TJ, Rath D, Gafni A, Willan AR, Czukar D, et al. A randomised trial of two information packages distributed to new cancer patients before their initial appointment at a regional cancer centre. *Br J Cancer*. 1996; 73:1588–93

Newberg A, Alavi A, Baime M, Pourdehnad M, Santanna J, d'Aquili E: The measurement of regional cerebral blood flow during the complex cognitive task of meditation: a preliminary SPECT study. *Psychiatry Res* 2001; 106:113-122.

Noyés, R., Holt, C., Massie, MJ. Anxiety disorders. En: Holland JC, Rowland JM (eds.) *Handbook of Psychooncology*. Nueva York: Oxford University Press, 1989; p. 548-63.

Ochsner KN, Gross JJ (2005): The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Science* 9:242-249.

Organización Mundial de la Salud. Declaración de los derechos humanos. 1946.

Organización Mundial de la Salud, *The Promotion and Development of Traditional Medicine: Report of a WHO Meeting*. Ginebra, 1978

Organización Mundial de la Salud. *Traditional, Complementary and Alternative Medicines and Therapies*. Washington DC, Oficina Regional de la OMS para las

Organización Panamericana de la Salud (grupo de trabajo OPS/OMS), 1999.

Organización Mundial de la Salud. *The World Health Report. Health Systems: Improving Performance*. 2000.

Organización Mundial de la Salud. *General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine*. 2000.

Organización Mundial de la Salud. The Legal Status of Traditional and Complementary/Alternative Medicine: a Worldwide Review. 2001.

Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005. 2002.

Organización Mundial de la Salud. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. 2014.

Organización Mundial de la Salud. Resolución de la 56a Asamblea Mundial de la Salud. 28 de mayo de 2003.

Organización Mundial de la Salud. Declaración de Beijing, adoptada en el Congreso de la OMS sobre Medicina Tradicional. 8 de noviembre de 2008.

Owen DK. Can doctors respond to patients increasing interest on complementary and alternative medicine? British Medical Journal (BMJ) 2001; 322: 154-7.

Parsey RV, Mann JJ. Applications of positron emission tomography in psychiatry . Semin Nucl Med. 2003;33:129-35. Review

Pietroni P. Beyond the boundaries: relationship between general practise and complementary medicine. British Medical Journal (BMJ), 1992, 305:564–566.

Pifarré P, Simó M, Gispert JD, Pallarés MD, Plaza P, Martínez-Miralles E. Estudios de diagnóstico por la imagen ¿Generan ansiedad?. Rev Esp Med Nucl. 2011; 30:346-50.

Proposición no de Ley de 11 de diciembre de 2007, Comisión de Sanidad y Consumo del Congreso de los Diputados, Ministerio de Sanidad y Consumo.

Pujol J, Giménez M, Ortiz H, Soriano-Mas C, López-Solà M, Farré M, Deus J, Merlo-Pich E, Harrison BJ, Cardoner N, Navinés R, Martín-Santos R: Neural

response to the observable self in social anxiety disorder. *Psychol Med* 2012; 16:1-11

Real Decreto 479/1993, de 2 de abril. Regulación de los medicamentos radiofármacos de uso humano.

Spielberg CD, Gorsuch RL, Lushene RE. 1970 Manual for the State/Trait anxiety inventory. Palo Alto C.A.: Consulting Psychologists Press. Versión española, TEA, 1982.

Stark DP, House A. Anxiety in cancer patients. *Br J Cancer*. 2000; 83:1261–7.

Sutton S, Saidi G, Bickler G, Hunter J. Does routine screening for breast cancer raise anxiety? Results from a three wave prospective study in England. *J Epidemiol Community Health*. 1995; 49:413–8.

Tatsumi M, Engles JM, Ishimori T, Nicely O, Cohade C, Wahl RL. Intense (18)F-FDG uptake in brown fat can be reduced pharmacologically. *J Nucl Med* 2004; 45:1189-93.

Vincent C. Why do patients turn to complementary medicine? *B J Clin Psychol* 1996; 35:37-48

Wang DJ, Rao H, Korczykowski M, Wintering N, Pluta J, Khalsa DS, Newberg AB: Cerebral blood flow changes associated with different meditation practices and perceived depth of meditation. *Psychiatry Res* 2011; 191:60-67

Wells ME, McQuellon RP, Hinkle JS, Cruz JM. Reducing anxiety in newly diagnosed cancer patients: a pilot program. *Cancer Pract*. 1995;3:100–4.

Wells RE, Yeh GY, Kerr CE, Wolkin J, Davis RB, Tan Y. Meditation's impact on default mode network and hippocampus in mild cognitive impairment: a pilot study *Neurosci Lett* 2013; 556:15-9.

White NJ, Given BA, Devoss DN. The advanced practice nurse: meeting the information needs of the rural cancer patient. *J Cancer Educ.* 1996;11:203–9.

Wiesel FA. Positron emission tomography in psychiatry. *Psychiatr Dev.* 1989; 7:19-47.

Zeidan F, Martucci KT, Kraft RA, McHaffie JG, Coghill RC. Neural correlates of mindfulness meditation-related anxiety relief. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2013;6.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Belg* 1983; 67:361-70.

PÁGINAS WEB:

www.compmed.umm.edu Center for integrative medicine. University of Maryland.
Cochrane CAM Field. Glossary of complementary and alternative medicine terms.

<http://www.fih.org.uk>. Prince's Foundation for Integrated Health. Guide to the main complementary therapies.

www.nccam.nih.gov <http://nccam.nih.gov/health/stress/relaxation.htm?lang=es>
National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) EEUU.

