

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez

**Estudio piloto de clorhidrato de duloxetina en
pacientes con Depresión Mayor y síntomas físicos
dolorosos.**

T E S I S

Que para obtener el título de:

Especialista en Psiquiatría

P R E S E N T A

Dra. Rosenia Furusho Coronel

**DR . MORLET BARJAU.
ORTEGA.**

Asesor teórico

Médico Adscrito al servicio de Psiquiatría INCMSZ
Médico Adscrito al Servicio del Instituto Psiquiatría
"Ramón de la Fuente".

DR JORGE PEÑA

Asesor metodológico.

Médico Jefe de División Psiquiatría
Hospital General "Manuel GEA Gonzalez"



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

Dentro de mi formación como ser humano, mujer, madre y médico, han intervenido muchas personas especiales que han dotado mi existencia de experiencias únicas e irrepetibles y que en este escrito aprovecho para hacerles un pequeño reconocimiento:

- *Mis padres* (Nancy y Jose Luis) por haberme dado la vida así como los recursos para terminar mis sueños profesionales y personales.
- *Jiró*: por aceptarme tal cual soy.
- *Luis*: por siempre estar a mi lado como mi hermano y amigo inseparable.
- *Mi linda abuelita*, ya que siempre me ha abrigado con sus cálidas palabras y cuidados.
- *Marta* un ejemplo de mujer casi ingovernable y llena de bondad dispuesta a brindarme su ayuda aún en contra de sus convicciones.
- *Mi querida tía Maria Luisa*, siempre incondicional, que desde mi infancia me ofreció amor y ternura casi como el de una madre y que ahora ha significado un pilar importante en mi trayectoria como madre y psiquiatra.
- *Gerardo o Coco* como te llamo, ya que has sido un gran amante y ejemplar médico, mismo que siempre me ha mostrado valores como la excelencia y responsabilidad.
- *Y por último a ti mi Dany*, si un pequeño diminutivo para una gran mujer que desde tu nacimiento me enseñaste a aferrarme a la vida, a sentirme amada e importante y que gracias a ti y tu paciencia puede terminar este curso de especialización; a ti y solo a ti te puedo decirte que te amo, como nunca lo he hecho antes.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar hago mención al Dr. Carlos Díaz Avalos, Doctor en Estadística y mismo que pertenece al IMAS, por su ayuda para la realización de este proyecto personal. Aprovecho para hacer de su conocimiento mi admiración como científico y ser humano.

Del mismo modo también quiero agradecer a el Dr. Arturo Morlet Barjau, por ser mi tutor de tesis y al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición por toda la enseñanza aportada durante este último año de mi formación como psiquiatra.

No deben faltar el infinito agradecimiento que brindo a todos los pacientes que me permitieron aprender de ellos a pesar de sus condiciones desfavorables.

INDICE DE CONTENIDOS

CAPITULO 1. INTRODUCCIÓN

Introducción	1
Marco teórico.....	2
Dolor y depresión.....	2
Fisiopatología de los síntomas dolorosos y depresión.....	4
Los antidepresivos y sus efectos en los síntomas dolorosos	5
La duloxetina como alternativa de los síntomas dolorosos de la depresión.....	5
Duloxetina como fármaco.....	7
Justificación.....	11
Planteamiento del problema.....	11
Objetivos.....	11
Hipótesis.....	12

CAPITULO 2. MATERIAL Y METODOS

Tipo de diseño.....	13
Procedimientos.....	14
Variables del estudio	15
Métodos Analíticos.....	15
Instrumentos Empleados.....	15

CAPITULO 3. RESULTADOS.

Escala de Hamilton para depresión.....	18
Inventario de Beck.....	23
Inventario Breve para el Dolor (BPI).....	26

CAPITULO 4. DISCUSION

Discusión.....	35
Conclusiones.....	37

CAPITULO 5 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencias.....	39
------------------	----

INDICE DE TABLAS Y GRAFICOS

TABLAS

Tabla 1. Valores finales de cada visita con la escala de Hamilton.....	19
Tabla 2. Valores finales de cada visita con el inventario de Beck.....	23
Tabla 3. Paciente No.1 con el BIP.....	26
Tabla 4. Paciente No.2 con el BIP.....	26
Tabla 5. Paciente No.3 con el BIP.....	26
Tabla 6. Paciente No.4 con el BIP.....	26
Tabla 7. Paciente No.5 con el BIP.....	27
Tabla 8. Paciente No.6 con el BIP.....	27
Tabla 9. Paciente No.7 con el BIP.....	27
Tabla 10. Paciente No.8 con el BIP.....	28
Tabla 11. Paciente No.9 con el BIP.....	28
Tabla 12. Paciente No 10 con el BIP.....	28
Tabla 13. Paciente No.11 con el BIP	28

FIGURAS

Figura 1.0 Gráfico de análisis de trayectoria de la escala de Hamilton	20
Figura 1.2 Gráfico de análisis de trayectoria de la escala de Hamilton	21
Figura 2. Gráfico Split en la escala de Hamilton	22
Figura 3. Gráfico de análisis de trayectoria del inventario de Beck	24
Figura 4. Gráfico Split con inventario de Beck	25
Figura 5. Gráfico Split, ítem 3 BIP.....	29
Figura 6. Gráfico Split, ítem 4 BIP.....	29
Figura 7. Gráfico Split, ítem 5 BIP.....	30
Figura 8. Gráfico Split, ítem 6 BIP.....	30
Figura 9. Gráfico Split, ítem 8 BIP.....	31
Figura 10. Gráfico Split, ítem 9 (a).....	31
Figura 11. Gráfico Split, ítem 9 (b).....	32
Figura 12. Gráfico Split, ítem 9 (c).....	32
Figura 13. Gráfico Split, ítem 9 (d).....	33
Figura 14. Gráfico Split, ítem 9 (e).....	33
Figura 15. Gráfico Split, ítem 9 (g).....	34

ANEXO 1

Inventario Breve de Dolor (BIP)

INTRODUCCION

El trastorno depresivo mayor es considerado uno de los problemas principales de salud pública, siendo este la cuarta causa enfermedad y discapacidad a nivel mundial; de esta manera, se estima que en el 2020 ocupará el segundo lugar.¹ En el contexto de atención primaria, el diagnóstico de depresión mayor se complica, ya que los pacientes deprimidos suelen presentar una combinación de síntomas emocionales y físicos². En un estudio internacional reciente, se observó que casi el 70% de los pacientes deprimidos referían síntomas físicos como único motivo de consulta¹⁰. Debido a que se trata de una enfermedad multifacética, los síntomas físicos que suelen asociarse con depresión son cefalea, dolor de espalda, alteraciones gastrointestinales, molestias y dolores generalizados³, es así como se incrementan la utilización de los servicios de atención médica. Lo anterior modifica el pronóstico y aumenta la severidad del cuadro clínico ya que muchas de las terapias farmacológicas propuestas solo proveen remisión en uno de cada tres casos.³

Actualmente para su tratamiento se considera de primera línea medicamentos como los Antidepresivos Inhibidores de la recaptura de Serotonina (ISRS), debido a su seguridad y menos efectos secundarios, siendo este un factor que influye de forma definitiva para el apego terapéutico. Tomando en cuenta que el Trastorno depresivo Mayor (TDM) es una enfermedad multifacético que se acompaña de síntomas físicos como alteraciones gastrointestinales, cambios en la ingesta de alimentos, fatiga y síntomas dolorosos, es importante que su abordaje para su tratamiento contemple también las alteraciones que a nivel neuroanatómico y neurobioquímico se encuentran afectadas (*Fava y col 2002*). En este rubor podemos contemplar como antecedente de importancia que; los Antidepresivos tricíclicos (ATC) han sido empleados exitosamente para el tratamiento de dichos síntomas dolorosos, mismo que puede explicarse por su intervención de la vía del dolor. Cuando hablamos de dolor, hay que hacer mención que la vía Noepinefrínica y serotoninérgica se encuentran implicadas directamente en su fisiopatología, de allí que la duloxetina (un antidepresivo dual) sea efectivo en cuanto a síntomas dolorosos en la depresión se refiere (*O'Malley y cols 2002*).

RESUMEN

La depresión es una enfermedad multifacética, la cual tiene síntomas físicos como (dolor gástrico, alteraciones del sueño, pérdida del apetito y fatiga).

Dichos síntomas influyen sobre el funcionamiento en general del paciente, así como el incremento en la utilización de los servicios de salud. Los antidepresivos duales, que intervienen en la recaptura de serotonina y noradrenalina (5HT y NE), han mostrado ser efectivos para el tratamiento de los síntomas dolorosos. La eficacia de la duloxetina se asocia a su acción potente y balanceada sobre 5HT y NE. La cual fue analizada en una muestra total de 11 pacientes, con periodo de tratamiento de 12 semanas. Los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos especialmente para el Inventario Breve para Dolor (BPI), tal como se ha reportado en otros estudios previos.

La duloxetina fue administrada en una dosis diaria de 60 mg, la cual resulto ser efectiva para el tratamiento de los síntomas dolorosos en pacientes deprimidos.

ABSTRACT

Depresión is a multifaceted disease; with physical symptoms (sleep disruption, gastrointestinal disturbance, loss appetite, fatigue and pains).

Physical symptoms add to the funcional impairment of the patient, increase health care utilization. Antidepressants possessing dual serotonin/norepinephrine (5HT/NE) reuptake inhibition may demonstrate greater efficacy in the alleviation of pain. The efficacy of duloxetine, a balanced and potent dual reuptake inhibitor of 5HT and NE, was evaluated 11 patients with associated painful physical symptoms.

It is a pilot study, were receive duloxetine 60 mg. Patients were required Hamilton scale, Beck scale and Brief Pain inventory. The treatment period lasted 12 weeks. The results of study was significantly greater mean improvement compared with others treatments, for BPI.

Duloxetine 60 mg once-daily, had similar that observed in previous MMD studies. This report providing supportive evidence for duloxetine's direct effect upon pain in depressed patients.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En un estudio internacional reciente, se observó que casi el 70% de los pacientes deprimidos referían síntomas físicos como único motivo de consulta¹⁰. Debido a que se trata de una enfermedad multifacética, los síntomas físicos que suelen asociarse con depresión son cefalea, dolor de espalda, alteraciones gastrointestinales, molestias y dolores generalizados¹, es así como se incrementan la utilización de los servicios de atención médica. Lo anterior modifica el pronóstico y aumenta la severidad del cuadro clínico ya que muchas de las terapias farmacológicas propuestas solo proveen remisión en uno de cada tres casos.³

Es por ello, que la duloxetina al ser un medicamento que actúa de forma dual, probablemente sea capaz de mejorar los síntomas antes descritos. El objetivo del presente estudio es corroborar esta hipótesis, a través de la utilización de diversos instrumentos; como el inventario de Beck y la escala de Hamilton para el trastorno depresivo mayor y para los síntomas físicos dolorosos con la utilización de el cuestionario breve para el dolor. En donde un puntaje menor reflejará mejoría de los síntomas.

MARCO TEORICO

Existen evidencias que sugieren que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina pueden ser superados en su efecto clínico mediante el tratamiento antidepresivo con acción combinada sobre más de un sistema de neurotransmisión.⁴ De hecho, se ha reportado que los nuevos antidepresivos parecen en general, alcanzar tasas de remisión equivalentes o incluso menores en comparación con los agentes tricíclicos más antiguos⁵.

DOLOR Y DEPRESION

La interrelación del dolor y la depresión es un hallazgo frecuente en la clínica psiquiátrica. En personas con cuadros dolorosos crónicos es frecuente encontrar síndromes depresivos en un porcentaje muy variable y que oscila entre el 7 y el 100%^{6,7}. A su vez, el dolor es un hallazgo frecuente en las depresiones, y algunos autores señalan que es posible encontrarlo en un amplio grupo de pacientes que se sitúa entre el 33 y el 64%⁸. La coexistencia de dolor y depresión en el sexo femenino es un hecho frecuente. Por otra parte, algunos cuadros dolorosos no tienen una causa lesional clara y pueden derivarse de factores psicológicos, entre los que se cuenta la depresión.

La asociación de depresión y dolor es un fenómeno complejo y de difícil comprensión, en el que puede ser difícil establecer cuál de los dos fenómenos precedió al otro. Otro punto de interés acerca de dolor y depresión es el riesgo de suicidio, que es elevado en pacientes con cuadros dolorosos crónicos, en especial si hay un trastorno afectivo asociado⁹.

En muchos de los cuadros dolorosos comparten los abordajes terapéuticos de la depresión a base de antidepresivos¹⁰ o ciertas técnicas cognitivo-conductuales¹¹ en el tratamiento de síndromes de dolor crónico se han empleado anticomiciales¹², terapia electro-convulsiva¹³ o psicocirugía¹⁴.

Históricamente desde ***Aristóteles, el dolor se ha considerado como un fenómeno especial, que tiene más de estado de ánimo que de percepción, por lo que quedó fuera de los cinco sentidos tradicionales***¹⁵.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor lo define como una Experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial o que se describe en términos de dicha lesión¹⁶.

La cualidad de experiencia desagradable del dolor se puede distinguir a dos niveles; en uno primario, sensorial, el dolor comparte este rasgo con otras experiencias sensoriales igualmente desagradables, como las disestesias o el prurito, pero aporta una cualidad especial, que lo diferencia de estas últimas, y para la cual se ha propuesto el término algosidad¹⁷. El segundo nivel, secundario, va

más allá de lo puramente sensorial y está determinado por elementos psicológicos (recuerdos) y contextuales.

En la actualidad se contemplan en el dolor cuatro categorías ¹⁶:

1.- **Nocicepción:** Consiste en la detección de lesión tisular por transductores especializados vinculados a fibras nerviosas A y C.

2.- **Percepción del dolor:** por lo general a partir de estímulos dolorosos. En un principio conlleva respuestas y reflejos autonómicos y somáticos, que desaparecen en el dolor crónico, cuya intensidad no siempre guarda relación con la cantidad de tejido lesionado. De hecho, puede existir percepción de dolor sin nocicepción.

3.- **Sufrimiento o dolor psicológico:** consiste en una respuesta negativa inducida por el dolor y también por miedo, ansiedad, estrés, pérdidas u otros estados psicológicos. El sufrimiento se define como la percepción de un daño a la integridad de física o psicológica de la persona, a su Yo ¹⁸.

4.- **Conductas de dolor:** resultan del dolor y del sufrimiento y consisten en todo lo que un individuo hace o no hace a causa de una lesión tisular. Por ejemplo, gemir, estremecerse, solicitar tratamiento, no ir a trabajar... Estas conductas, junto con la anamnesis y la exploración física, indican la existencia de nocicepción, percepción de dolor y sufrimiento, aunque no todos los estímulos dolorosos desencadenan dolor en todas sus categorías.

Desde el punto de vista cronológico, se distingue entre el dolor transitorio, el dolor agudo y el dolor crónico. Este último, que inicialmente estuvo causado por una lesión o un proceso patológico, puede llegar a hacerse autónomo y perpetuarse por variables que no tienen que ver con el mecanismo lesivo inicial, como el estrés o factores ambientales o afectivos. Es éste el tipo de dolor que más se ha puesto en relación con la depresión.

De allí que la valoración del dolor es un reto diagnóstico, ya que existen vivencias subjetivas con grandes variaciones individuales, y si no existe una clara lesión que evidencie un estímulo desencadenante el dolor puede ser erróneamente etiquetado como psicógeno, lo que implica igualmente la atribución de un diagnóstico equivoco.

Se han desarrollado procedimientos de valoración que se basan fundamentalmente en información aportada por el enfermo, pero en definitiva el dolor es difícil de cuantificar, en especial en poblaciones geriátricas o con déficit cognitivo ¹⁹, que son precisamente grupos humanos en los que es especialmente prevalente.

FISIOPATOLOGIA DE LOS SINTOMAS DOLOROSOS Y DEPRESION

Los estudios sobre la interrelación entre depresión y dolor se basan fundamentalmente en la aplicación de escalas de valoración o medición de depresión en pacientes con cuadros dolorosos. Este abordaje, sin embargo, no está exento de dificultades y puede aportar resultados equívocos. Existe en la literatura reporte de dos fenómenos, en especial en lo que se refiere a su dimensión vegetativa (anergia, insomnio, fatiga), lo que en ciertas escalas puede derivar en un exceso de sensibilidad.

A continuación se describirá la fisiopatología de los síntomas dolorosos en la depresión.

Cabe mencionar que frecuentemente se han utilizado los ATC (Antidepresivos tricíclicos), para el tratamiento de fibromialgia, cefalea migrañosa ó neuropatía diabética, mostrando a través de diversos estudios ser mas efectivos en comparación con los ISRS (Inhibidores selectivos de la Recaptura de Serotonina), ya que los primeros son potentes inhbidores de la recaptura de NE(norepinefrina) y de 5-hidroxitriptamina (5-HT)²⁰, ya que como es bien sabido intervienen en las vías de dolor descendente que inhiben las fibras dolorosas aferentes que ascienden por la médula espinal²¹; este puede ser un sistema importante para el control endógeno del dolor.

La 5-HT y la NE son cruciales en muchos procesos de nuestro cuerpo, que intervienen en las siguientes funciones cerebrales o producción de algunos síntomas, mismas que pueden ser resumidas de la siguiente manera:

- Tristeza.
- Ansiedad.
- Percepción del dolor.
- Procesamiento de las ideas.
- Irritabilidad.
- Vasoconstricción.
- Contracción de los esfínteres de la uretra.
- Relajación de las paredes de la vejiga.
- Motilidad gastrointestinal.
- Contracción pilomotora.

En una publicación de **Stahl** ilustra la fisiopatología de esta entidad, la cual se refiere principalmente a la descripción de estas dos vías; la serotoninérgica y

nerepinefrínica, de esta primera la localización de las neuronas serotoninérgicas se basa principalmente en el rafe y sus proyecciones en la corteza frontal, implicadas en el afecto. La región límbica modula las emociones, particularmente la ansiedad. Así mismo las proyecciones de la vía de 5-HT al hipotálamo pueden regular la ingesta de alimentos, apetito y el ciclo vigilia sueño entre otras. En cuanto a la segunda vía, las neuronas norepinefrínicas localizadas en el *locus ceruleus*, las cuales también tienen las mismas proyecciones y funciones, pero a diferencia que una proyección de la corteza frontal puede regular la atención y cognición y otra al cerebelo modula los movimientos motores. Por lo cual ya es bien sabido que estos dos sistemas de neurotransmisores se han involucrado en la fisiopatología de la depresión. Mas específicamente el ánimo depresivo y de atención se asocian a una deficiencia de monoaminas a nivel frontal y los síntomas o ideas suicidas a las proyecciones del área límbica. En cuanto a las alteraciones del sueño, apetito y placer, se implica a los centros hipotalámicos.²²

La desregularización de la 5-HT y la NE en el cerebro está relacionada con la depresión. Debido a este desequilibrio de la 5-HT y la NE en la medula espinal, el cerebro percibe una señal de dolor amplificada. Esto explicaría por qué los pacientes depresivos en atención primaria se quejan principalmente de síntomas físicos.

LOS ANTIDEPRESIVOS Y SUS EFECTOS EN LOS SINTOMAS DOLOROSOS Y DEPRESION.

“Los agentes de actividad dual (5-HT y NE) parecen aliviar de forma más consistente el dolor...”²³

Actualmente para su tratamiento se considera de primera línea los Antidepresivos Inhibidores e la Recaptura de Serotonina (ISRS), debido a su seguridad farmacológica y disponibilidad en el mercado, en cuanto a la discontinuación de los Antidepresivos Tricíclicos (AT).

Frecuentemente para el tratamiento de estas entidades y muchas otras como la fibromialgia, cefalea migrañosa y neuropatía diabética se han utilizado AT, como mencionó en un estudio (O Malley y col); siendo estos más efectivos para la remisión de los síntomas dolorosos que los ISRS. En especial la amitriptilina, un inhibidor potente de la recaptura de 5-HT y NE, sugerido como “dual”. Recientemente según estudios de *Detke y col*, proveen de una evidencia clara de la seguridad y eficacia de duloxetina,

Goldstein y col promueven la idea de que los antidepresivos que actúan sobre las vías descendentes noradrenérgicas y serotoninérgicas del dolor como los ATC y la duloxetina tiene un efecto similar como analgésico.

LA DULOXETINA COMO ALTERNATIVA DE LOS SINTOMAS DOLOROSOS DE LA DEPRESION

Es importante señalar que existen cada vez más evidencias en la literatura que los antidepresivos que son inhibidores dobles de la recaptura de serotonina y norepinefrina, pueden poseer propiedades analgésicas significativas²⁴, por lo tanto, la inhibición doble de la duloxetina puede ser útil clínicamente para aliviar los síntomas dolorosos asociados con la depresión.

Está aprobado en más de 70 países para el tratamiento de la depresión mayor y el dolor por neuropatía diabética periférica, está aprobado en algunos países para el tratamiento de la incontinencia urinaria por esfuerzo. Duloxetina también está aprobada en Estados Unidos y México para el tratamiento del trastorno por ansiedad generalizada. Duloxetina está aprobada sólo para los adultos de 18 años y mayores. En niños y adolescentes, los antidepresivos pueden aumentar el riesgo de pensamientos o acciones suicidas. Los pacientes deben llamar a su doctor de inmediato si sus síntomas depresivos empeoran, si tienen cambios conductuales poco comunes o pensamientos suicidas, especialmente al inicio del tratamiento o después de un cambio de la dosis.

En un nuevo estudio controlado con placebo, de 8 semanas, de 327 pacientes adultos con dolor cuando menos moderado y depresión mayor. Los resultados fueron presentados en el 15º Congreso Europeo de Psiquiatría (AEP) en Madrid, España. 2007, donde duloxetina redujo significativamente los síntomas emocionales centrales, de acuerdo con la evaluación de la Escala de Calificación de Montgomery-Asberg (MADRS, por sus siglas en inglés), en un 56 por ciento (de un puntaje promedio de 29.6 al momento basal a 12.91 en la Semana 8), comparado con una reducción del 39 por ciento (de 29.6 a 18.29) en los pacientes que tomaron el placebo ($p < 0.0001$), además de que el 53 por ciento de los pacientes tratados con duloxetina alcanzaron la remisión (MADRS < 12) al final del estudio, en comparación con el 29 por ciento ($p < 0.0001$) de los pacientes que recibieron el placebo.

En comparación con el placebo, los pacientes tratados con duloxetina también tuvieron un desenlace significativamente mejor en respuesta al dolor (30% de reducción en el promedio de la severidad del dolor a partir del nivel basal) y mejoraron su funcionamiento diario no limitado por el dolor (**subescala de interferencia del Inventario Breve del Dolor o BPI**). El 10.5 por ciento de los pacientes del estudio tratados con duloxetina y el 5.5 por ciento de los pacientes tratados con el placebo suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos. Los eventos adversos reportados más comúnmente entre quienes tomaron duloxetina fueron náusea (24.7 por ciento para los pacientes tratados con duloxetina, vs. 7.9 por ciento de los que recibieron el placebo), sudoración excesiva (11.7 por ciento vs. 2.4 por ciento), boca seca (10.5 por ciento vs. 3.6 por ciento), cefalea (7.4 por ciento vs. 9.1 por ciento), fatiga (8.0 por ciento vs. 1.8 por ciento), mareo (5.6 por

ciento vs. 3.6 por ciento), estreñimiento (5.6 por ciento vs. 1.2 por ciento) y resfriado común (6 por ciento vs. 5.5 por ciento).

En otro estudio Duloxetina 60mg/d y 120mg/d mejoró de forma estadísticamente significativa todas las medidas de dolor comparado con placebo: peor dolor, dolor nocturno, severidad del peor dolor según BPI, severidad del dolor más leve según BPI, severidad del dolor en ese mismo momento según BPI, media de la severidad del dolor según BPI, puntuación total de SF-McGill.²⁵

Tal como fue citado en otro estudio doble ciego placebo controlado en comparación con paroxetina (Goldstein y cols), demostró que a dosis de 80 mg fue superior que paroxetina y placebo.⁽²⁶⁾

Según diversos autores (Detke et al), afirman la existencias de eficacia y seguridad sobre el uso de duloxetina para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor así como de su síntomas físicos como el dolor.²⁷ En un estudio observacional y prospectivo a un año en pacientes con depresión mayor tratados por psiquiatras en 7 países latinoamericanos, demostró que el 73% presentaban síntomas físicos dolorosos asociados a la depresión y mismos que presentaron una mayor intensidad de su depresión; siendo medida tanto por HAM-17 como por CGI-S, así como una menor calidad de vida y mayor utilización de analgésicos²⁸.

Así mismo (Fava M. y cols,2004) se demostró que el tratamiento con 60mg diarios de duloxetina, disminuyó significativamente el dolor en comparación con el placebo en pacientes deprimidos con dolores diversos.

Se ha postulado al clorhidrato de Duloxetina[N-metil-γ-(1-naftanlenolina)-3-(2-tiopeno)-propenamida] como un inhibidor potente y balanceado: de la recaptura de NE y 5-HT, que además produce incremento extracelular en el hipotálamo y corteza frontal de dichos sistemas de neurotransmisión (5-HT y NE), por lo que se cataloga como inhibidor dual²⁹ que carece de afinidad por los receptores muscarínicos, histamina 1 (H1), alfa 1 adrenérgicos, dopaminérgicos, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y receptores opioides.²³ La vida media de eliminación es de aproximadamente 12hrs (rango de 8 a 17hrs) y su farmacocinética es proporcional a la dosis en el rango terapéutico. Las concentraciones plasmáticas estables se alcanzan aproximadamente después del 3 días. Su eliminación es principalmente a través del metabolismo hepático relacionado con dos isoenzimas del citocromo P450: CYP2D6 y CYP1A2.

La mejoría en la severidad del dolor fue atribuida de manera similar al efecto directo de la duloxetina así como a los cambios en la severidad de la depresión. Además de lo anterior, la mejoría de los síntomas físicos se asoció con altos porcentajes de remisión³⁰.

DULOXETINA COMO FARMACO

Duloxetina es un antidepresivo que inhibe en forma selectiva la recaptura de serotonina y norepinefrina.³¹

Duloxetina está disponible en cápsulas para administración por vía oral. Cada cápsula contiene esferas de clorhidrato de duloxetina con capa entérica, equivalentes a 30 o 60 mg.

Farmacodinamia³¹

Duloxetina es un inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina, y débilmente inhibe la captura de dopamina; sin afinidad significativa por receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. Duloxetina incrementó los niveles extracelulares de serotonina y norepinefrina en varias áreas de cerebros animales en forma dependiente de la dosis.

Los estudios neuroquímicos y del comportamiento en animales de laboratorio mostraron un incremento de la neurotransmisión tanto de serotonina como de norepinefrina en el Sistema Nervioso Central. La duloxetina también normalizó los umbrales dolorosos en diversos modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio y atenuó el comportamiento frente al dolor en un modelo de dolor persistente.

Se piensa que el posible mecanismo de acción de la duloxetina en el tratamiento de la depresión se debe a su inhibición de la captura neuronal de serotonina y norepinefrina con el incremento resultante en la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica en el Sistema Nervioso Central.

Se cree que la acción inhibitoria del dolor de la duloxetina es resultado de la potencialización de las vías descendentes inhibitoras del dolor dentro del Sistema nervioso Central.

Farmacocinética³¹

Absorción:

La duloxetina se absorbe bien después de su administración oral y la concentración máxima en plasma se alcanza 6 horas después de la dosis.

Los alimentos retrasan el tiempo para alcanzar la concentración máxima de 6 a 10 horas y disminuyen marginalmente el grado de absorción (aproximadamente en 11%).

Distribución:

La duloxetina se une extensamente a las proteínas plasmáticas (>90%) principalmente a la albúmina y a la α_1 -glucoproteína ácida, pero la unión a proteínas no se afecta por la insuficiencia renal o hepática.

Metabolismo:

La duloxetina es ampliamente metabolizada y sus metabolitos son excretados principalmente en la orina. Tanto CYP2D6 como CYP1A2 catalizan la formación de los dos metabolitos principales (conjugado de glucurónido de 4-hidroxi duloxetina, y conjugado de sulfato de 5-hidroxi, 6-metoxi duloxetina).

Los metabolitos circulantes no son farmacológicamente activos.

Excreción:

La vida media de eliminación de duloxetina es de 12.1 horas.
La depuración plasmática aparente de duloxetina es 101 l/hr.

Poblaciones Especiales

Género: Aunque se han identificado diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres (depuración plasmática aparente menor en mujeres), la magnitud del cambio no es suficiente para justificar un ajuste de la dosis basado únicamente en el género.

Edad: Aunque se han identificado diferencias farmacocinéticas entre mujeres de edad media y ancianas (el AUC es mayor y la vida media es más larga en el anciano), la magnitud del cambio no es suficiente para justificar un ajuste de la dosis basado únicamente en la edad

Insuficiencia Renal: los pacientes con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis crónica intermitente tuvieron concentraciones máximas de duloxetina y valores de AUC del doble en comparación con sujetos sanos. Por lo tanto, se debe de considerar una dosis menor en pacientes con insuficiencia renal clínicamente significativa (Ver Dosis y Vía de Administración).

Insuficiencia Hepática: los pacientes con cirrosis hepática tuvieron una vida media substancialmente más larga y su depuración fue aproximadamente un 15% de la de sujetos sanos. Por lo tanto, se debe de considerar una dosis menor en pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas que se comunicaron con frecuencia significativamente mayor en los ensayos clínicos en pacientes que tomaban duloxetina que en aquellos que tomaban placebo son:

-Reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 10\%$): náuseas (22% vs 7% con placebo), sequedad de boca (13% vs 6%), estreñimiento (12% vs 4%), mareos (11% vs 5%), somnolencia (10% vs 3%) e insomnio (10% vs 6%).

-Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1\%$, $< 10\%$): fatiga, diarrea, aumento de la sudoración, disminución del apetito, vómitos, disfunción eréctil, temblores, visión borrosa, anorexia, disminución de la libido, anorgasmia, sofocos, trastorno de la eyaculación, pérdida de peso, sedación, hipersomnolia, bostezos, sudoración nocturna, tensión muscular, letargia, nerviosismo.

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente en pacientes con depresión fueron náuseas, sequedad de boca y estreñimiento, mientras que en pacientes con dolor neuropático fueron náuseas, somnolencia, mareos, estreñimiento y fatiga³¹

El tratamiento con duloxetina se asoció con incrementos no clínicamente significativos, en los valores de ALT, AST, fosfatasa alcalina y creatininfosfoquinasa (CPK). En ensayos controlados con placebo se comunicó retención urinaria, raramente ($< 1\%$) en hombres.³¹

Se han realizado estudios abiertos a largo plazo (52 semanas) con objeto de evaluar la seguridad de duloxetina en depresión¹³ y en dolor neuropático periférico diabético. Se ha observado una elevación de la presión sanguínea sistólica transitoria sin relevancia clínica. No se han observado diferencias clínicamente significativas para los intervalos QT, PR, QRS o QTR entre los pacientes tratados con duloxetina. Se observaron ligeros incrementos de los niveles de glucemia en ayunas pero no se consideraron relevantes desde el punto de vista clínico. No se observaron diferencias estadísticas en la determinación de HbA1c¹⁴. Hay dos análisis de los datos de seguridad de 8 ensayos clínicos para el tratamiento de la depresión en los que se utilizó duloxetina (40-120mg/día), fluoxetina, paroxetina y placebo. Se observó que el porcentaje de abandonos por efectos adversos fue de 9.7% en el grupo de duloxetina y 4.2% en el grupo placebo¹⁵ y que los eventos cardiovasculares con duloxetina son comparables a los de fluoxetina y paroxetina¹⁶. El perfil de seguridad de duloxetina y paroxetina es similar. La única diferencia observada es una disminución del apetito (duloxetina 4,2% vs paroxetina 1,4%, $p=0.017$) y una disminución de peso mayor con duloxetina (duloxetina 1,8% vs paroxetina 0,3%, $p=0,044$)^{2, 32,33}

Contraindicaciones³¹

- Uso concomitante con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO)
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).
- Uso concomitante con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (inhibidores potentes de la CYP1A2) por elevación de las concentraciones plasmáticas de duloxetina.

Precauciones especiales de empleo³¹

Manía: debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía o diagnóstico de *Convulsiones:* debe utilizarse con precaución.

Midriasis: se han descrito casos de midriasis en asociación con duloxetina, por lo que debe tenerse cuidado cuando se prescriba a pacientes con presión intraocular elevada, o a pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Tensión arterial: en pacientes con hipertensión y/u otros trastornos cardiacos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial.

Suicidio: se han comunicado casos de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Durante el tratamiento con el fármaco se debe hacer seguimiento a los pacientes de alto riesgo. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de hacer un seguimiento frente a la aparición de ideas o comportamientos suicidas o pensamientos de autolesiones y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

A. Observar si el tratamiento farmacológico con 60 mg de duloxetina es eficaz en el tratamiento de pacientes con Trastorno depresivo mayor y síntomas físicos dolorosos.

OBJETIVOS PARTICULARES

A. Observar si el tratamiento farmacológico con 60 mg de Duloxetina permite obtener puntajes menores en la escala de Hamilton para Depresión, el Inventario de Beck y el Cuestionario breve para el dolor.

HIPOTESIS

1.- La administración de 60 mg duloxetina al día, en los pacientes seleccionados disminuirá la intensidad de los síntomas físicos dolorosos presentes en el Trastorno Depresivo Mayor, a través de la disminución en la puntuación del cuestionario breve para el dolor.

2.- La administración de 60 mg duloxetina al día en los pacientes seleccionados, disminuirá la intensidad de los síntomas depresivos presentes en el Trastorno Depresivo Mayor, a través de la disminución en la puntuación de la escala para depresión de Beck y de Hamilton.

JUSTIFICACION

Actualmente en México no existen estudios de Duloxetina 60 mg para el tratamiento de los síntomas dolorosos del Síndrome Depresivo y comorbilidades médicas, debido a lo cual se realizó este estudio. Desde el lanzamiento de Duloxetina como fármaco dual, se documentó su efectividad para el tratamiento de los síntomas dolorosos; pero, no realizados en poblaciones mexicanas.

METODOS

TIPO DE DISEÑO

Estudio se realizó con un modelo abierto naturalístico y prospectivo.

CARACTERISITICAS DEL ESTUDIO

- En relación al método de observación: serie de casos, longitudinal.
- En relación al tipo de análisis; analítico.
- En relación a la temporalidad: prospectivo.

UNIVERSO LUGAR Y DURACION

Se seleccionaron aquellos pacientes a quienes se les indicó como tratamiento antidepresivo 60mg diarios de duloxetina en la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente y que no hayan recibido antidepresivos al menos un mes antes. Se conformó un grupo de 15 pacientes cuyo diagnóstico principal fue un cuadro depresivo mayor con síntomas físicos dolorosos y que presentaron además comorbilidades médicas. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" fungió como coordinador del presente estudio, a través del departamento de Neurología y Psiquiatría.

El presente estudio se llevó a cabo en el 2006, a lo largo de 12 semanas.

CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION

INCLUSION

Se consideraron en el estudio 15 pacientes de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente" de ambos sexos de 18 a 65 años, con diagnóstico de depresión mayor, episodio único o recurrente, de acuerdo a los criterios del DSM-IV con comorbilidades médicas que no estén estrechamente relacionadas con los síntomas afectivos.

EXCLUSION

- Pacientes menores de 18 años o mayores de 65 años
- Historia de alergia a medicamentos o hipersensibilidad
- Insuficiencia hepática o renal
- Mujeres embarazadas en lactancia o en edad fértil sin protección anticonceptiva
- Pacientes que hayan sido tratados con duloxetina previamente
- Pacientes que rehúsen tomar tratamiento antidepresivo
- Pacientes con trastornos psicóticos primarios o debidos a causas médicas de acuerdo al DSM-IV
- Pacientes con trastornos graves del carácter
- Pacientes con diagnóstico de depresión resistente (falta de respuesta a 2 o más antidepresivos a dosis y tiempos suficientes)
- Pacientes con riesgo suicida moderado a severo de acuerdo al la entrevista neuropsiquiátrica internacional Plus (M.I.N.I-PI)

PROCEDIMIENTOS

Con una muestra total de 15 paciente de ambos sexos, los cuales cumplieron con los criterios de depresión mayor de acuerdo al Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales (DSM-IV) y la entrevista neuropsiquiátrica internacional Plus (M.I.N.I-Plus) ⁽³⁶⁾. Se tomaron los valores de la escala de Hamilton para Depresión de 17 ítems ^(35, 37), el inventario de depresión de Beck ⁽³⁹⁾ y el inventario breve de dolor ⁽³⁴⁾ BPI (con permiso del autor, Copyright 1991 Charles S. Cleeland P.h.D, Pain Research Group). Registradas en las primeras 4 semanas, a la semana 8 y 12, a lo largo del estudio solo 11 pacientes llegaron a la fase final.

Durante el registro de la información por medio de BPI, se recabó el dato de fármacos empleados además de duloxetina, contemplados en el ítem número 8, mismos que no estuvieron presentes en todas las visitas, por ello se tuvieron dos grupo de pacientes:

a) Pacientes que cuyo tratamiento sólo tuvieron como monoterapia duloxetina 60mg

vía oral en una o mas visitas.

b) Pacientes cuyo tratamiento se basó en algún otro fármaco como (AINES, esteroides del tipo prednisona y alprazolam), además de la administración vía oral de duloxetina 60mg en una o mas visitas.

En la recolección de datos se ordenaron primeros los obtenidos en la escala de Hamilton y Beck para depresión, para BPI se presentan a continuación en tabla por cada paciente.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Dependientes

- a) Valor de la escala de Hamilton en las primeras 4 semanas, así como en la semana 8 y 12.
- b) Valor del Inventario de Beck para depresión en las primeras 4 semanas, así como en la semana 8 y 12.
- C) Valor del inventario breve del dolor BPI en las primeras 4 semanas, así como en la semana 8 y 12.

Independientes

- a) Variables demográficas: edad, estado civil, sexo, raza o religión.
- b) Dosis de duloxetina 60 mg .
- c) Administración de otros fármacos como AINES (Analgésicos Anti, alplazolam, y esteroides entre otros).
- d) Comorbilidad médica.

METODOS ANALITICOS

MUESTRA

Se reclutaron 15 pacientes con criterios de inclusión antes mencionados, para realización de un estudio piloto.

RECOLECCION DE DATOS

Se hizo la recolección de información de forma protectiva y agrupada según la visita durante las semanas 1,2,3,4, 8 y 12.

Los eventos adversos se registraron en la base de datos "Micro-Cares", sistema de información clínica versión 6.28.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis de los resultados obtenidos se llevo a cabo mediante el uso del programa estadístico S-PLUS, Versión 4.5. La prueba estadística aplicada para la evaluación en la mejoría de los síntomas dolorosos, así como en la de los síntomas depresivos, fue un "Análisis Exploratorio de Datos (AED)".

ASPECTOS ETICOS

- Las escalas, registros de evaluación sólo llevaron las iniciales del paciente.
- El expediente clínico permaneció siempre bajo seguridad en el archivo del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente". El estudio siguió los lineamientos de la declaración de Helsinki.

- Cuando los pacientes presentaron eventos adversos tuvieron la posibilidad de comunicarse con su médico tratante o bien asistir al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”
- Se consideró un estudio sin riesgo en vista de que se emplean técnicas y métodos de investigación documental prospectivos, revisión de expedientes clínicos y base de datos. El clorhidrato de duloxetina es un antidepresivo aprobado por la FDA, que ha demostrado ser efectivo, seguro y bien tolerado para el tratamiento de la depresión mayor empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas. Asimismo es un medicamento registrado por la SSA.
- El estudio no implicó un costo para el paciente y no se ofrecieron incentivos.
- Todos los pacientes incluidos firmaron una CARTA DE CONSENTIMIENTOS INFORMADO; al aceptar participar en el estudio, de la cual recibieron una copia que permaneció en su poder.
- Cuando algunos de los pacientes decidieron abandonar el tratamiento, continuaron con seguimiento de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente”, ya sea por efectos indeseables o bien por decisión propia.

INSTRUMENTOS EMPLEADOS

1.- Escala de Hamilton para Depresión ^{35,36,37}

Consiste en 17 rubros que abarcan las principales manifestaciones clínicas de la enfermedad depresiva. Algunos de ellos son calificados numéricamente entre un rango del 0 al 4 mientras que otros obtienen una calificación del 0 al 2. Generalmente y de acuerdo con el criterio del entrevistador, si el síntoma está ausente recibe una calificación de 0, pero si su expresión es severa o incapacitante amerita un 2 o 4 según el rango específico. Los síntomas leves o moderados reciben una calificación intermedia. Su versión original fue publicada en 1960 y se incluyeron síntomas ansiosos a pesar de encontrarse en relación negativa con los síntomas depresivos

Interpretación

De acuerdo con la mayoría de las investigaciones clínicas un resultado de 15 o mayor señala un trastorno depresivo con intensidad moderada a severa. Por otro lado, conviene destacar que esta es una de las escalas más utilizadas para evaluar la eficacia terapéutica de los agentes antidepresivos. En estos casos, es más importante obtener una reducción significativa del valor inicial, después de un periodo determinado de tratamiento. Si en una evolución posterior se llega a obtener un resultado de 10 o menos, o una reducción del 50% del puntaje, se considera que la respuesta ha sido adecuada.

2.- Inventario de Beck para Depresión. ^{36,39}

Es una escala autoaplicable que evalúa la intensidad del cuadro depresivo de acuerdo con 21 categorías de síntomas o manifestaciones conductuales y somáticas características de la depresión.

Su respuesta tiene una estimación numérica entre 0 y 3 asignada en cada rubro donde el valor de la calificación es directamente proporcional a la severidad del síntoma.

Interpretación :Los resultados de la escala se evaluaron como sigue: del 0 al 3, no hay depresión; de 4 a 13, depresión leve o moderada; mas de 14 puntos depresión severa.

3.- Inventario breve de dolor ³⁴ (con permiso del autor, Copyright 1991 Charles S. Cleeland P.h.D, Pain Research Group) BPI. Fue originalmente diseñado para la valoración de la intensidad de los síntomas dolorosos en las últimas 24 horas en los pacientes con cáncer, posteriormente con investigaciones en de utilidad psiquiátrica se ha validado en el resto del mundo .

Es autoaplicable y consta de 9 items, de los cuales del 3 al 6 se encuentran asignados para la valoración de la intensidad del dolor durante las últimas 24 horas. Del ítem 8 se evalúa la efectividad del tratamiento farmacológico en porcentaje y del ítem 9; el cual se encuentra subdividido en 7 apartados para la valoración de la interferencia con actividad en general en cuanto al dolor, de los cuales se incluye: actividad en general, estado de ánimo, capacidad para caminar, trabajo normal, relaciones con otras personas sueño y capacidad de diversión.

CAPITULO 3. RESULTADOS

La muestra seleccionada al inicio del estudio fue de 15 pacientes. Durante el seguimiento, 4 pacientes abandonaron el estudio de forma voluntaria. Los resultados de las escalas aplicadas se muestran en las siguientes tablas.

Es importante mencionar que durante el seguimiento, algunos pacientes recibieron fármacos para el tratamiento del dolor, por prescripción de médicos de otras especialidades. Debido a que esta intervención no esperada pudiera repercutir en los resultados, se compararon en los gráficos 1.2, 2, 3 y 5 -15 , los resultados de las escalas de estos pacientes con respecto a los demás que no recibieron estos medicamentos.

De los 11 pacientes que completaron el estudio, 7 correspondieron al sexo femenino y el resto al sexo masculino. La edad de los pacientes oscilo entre los 18 y los 65 años. Dentro de las patologías agregadas (comorbilidad) presentadas por los pacientes, se encontraron: Hipotiroidismo congénito (2), Lupus Eritematoso Sistémico (1), Nefrolitiasis (1), Trastorno Funcional Digestivo (3), Diabetes Mellitus tipo2 (1).

La siguiente tabla muestra los resultados de las visitas de los 11 pacientes que terminaron el estudio, en donde en la visita 1 tuvieron una media en general de 27 puntos y mientras que la visita 6 la media fue de 9 puntos.

Escala de Hamilton para depresión (resultados)

	Visita 1	2	3	4	5	6
Paciente	39	29	18	10	6	6
Paciente	23	13	5	6	4	4
Paciente	32	24	12	9	4	4
Paciente	21	25	28	21	21	21
Paciente	22	23	37	19	19	19
Paciente	23	14	17	15	15	15
Paciente	37	11	14	9	9	9
Paciente	16	14	11	6	5	5
Paciente	17	7	5	5	5	5
Paciente	32	18	15	7	6	6
Paciente	35	20	15	6	5	5

Tabla 1. Muestra los valores finales de cada visita en los 11 pacientes, con la escala de Hamilton en donde la visita 5 corresponde a la valoración obtenida en la semana 8 y la visita 6, corresponde a la valoración obtenida en la semana 12. A si mismo las visitas del 1 a 4 corresponden a las primeras 4 semanas de valoración respectivamente.

Al realizar el Análisis Exploratorio de Datos (AED), se pudo observar, tal como lo muestra la Figura 1.0; en cuanto a la escala de Hamilton si existe mejoría de los síntomas, incluso remisión del cuadro depresivo en cada 8 de 11 pacientes, si se analiza solo con la administración de duloxetina 60mg, lo cual coincide con reportes previos de *Detke et al 2002*, en su estudio doble ciego placebo controlado, mostrando ser superior duloxetina a 60mg a placebo con una $p < 0.001$, en donde se incluyo a 341 pacientes.

Respuesta de Pacientes a Duloxetina a 60 mg

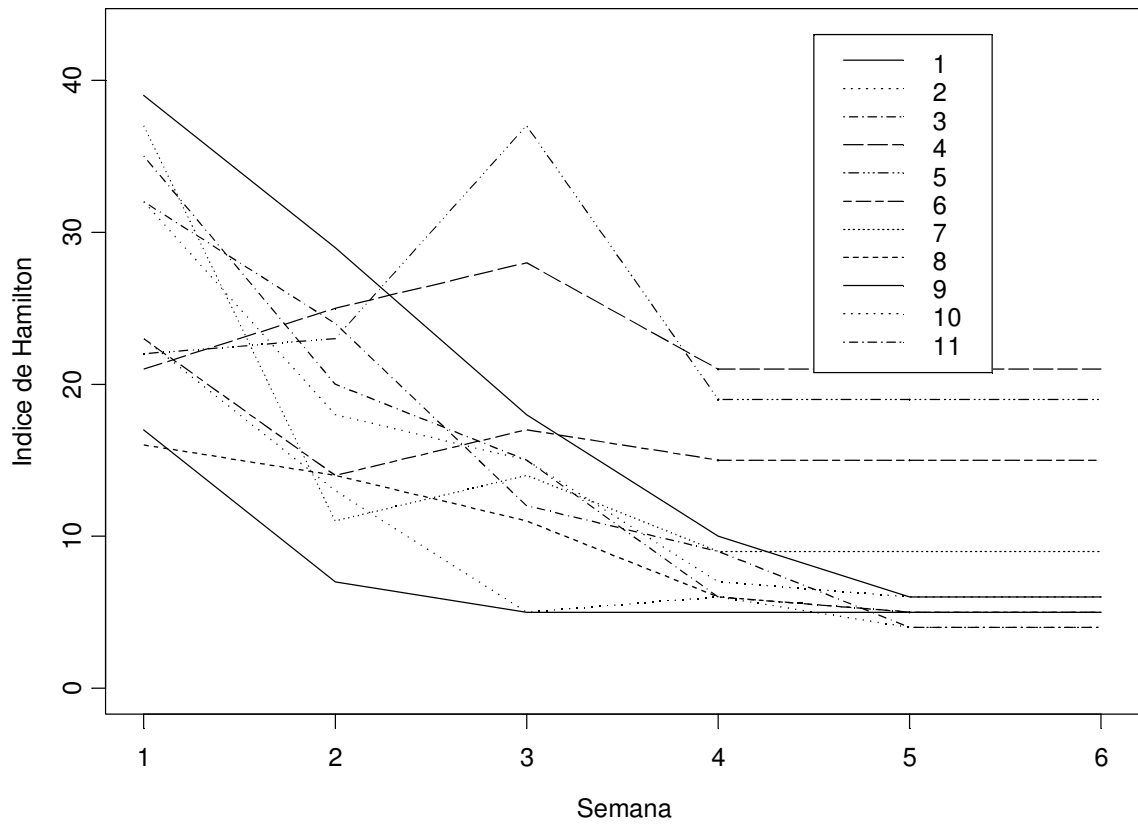


Figura 1.0 Análisis de Trayectoria Inventario de Hamilton. Un análisis de 11 pacientes tomando en cuenta únicamente la administración de duloxetina 60 mg

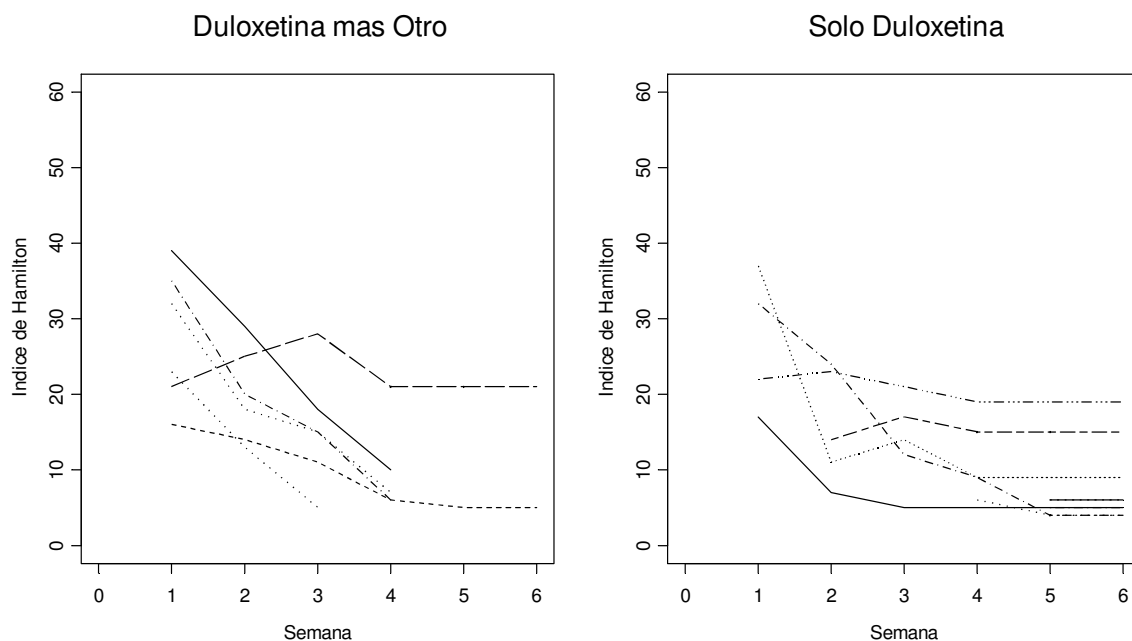


Figura 1.2 Grafico de análisis de trayectoria de escala de Hamilton.

*A la izquierda grafico que muestra valores obtenidos por semana de cada paciente con 60 mg de Duloxetina y otros fármacos.

** A la derecha gráfico que muestra valores obtenidos por paciente en cada semana, solo con la administración de Duloxetina .

Realmente al observar el análisis de trayectoria de la Escala de Hamilton y al comparar los pacientes que durante el estudio tuvieron administración de otro fármaco se pudo ver que no existe una disminución significativa entre el puntaje obtenido durante todas las visitas; demostrándose así en el 70 % de las trayectorias de cada uno de los pacientes. Sin embargo cabe mencionar que no que como no comparó con placebo puede significar una limitante, pero que; según un estudio de Brannan, Mallinckrodt y cols en 2005, placebo controlado con una muestra total de 282 pacientes de entre 18 a 79 años y con un grupo placebo de 141 paciente y otro control de 141, no se evidenció diferencias estadísticamente significativas al comparar Duloxetina 60 mg y placebo en la mejoría de los síntomas depresivos, siendo valorados con Escala de Hamilton.

Duloxetina + Otro Medicamento

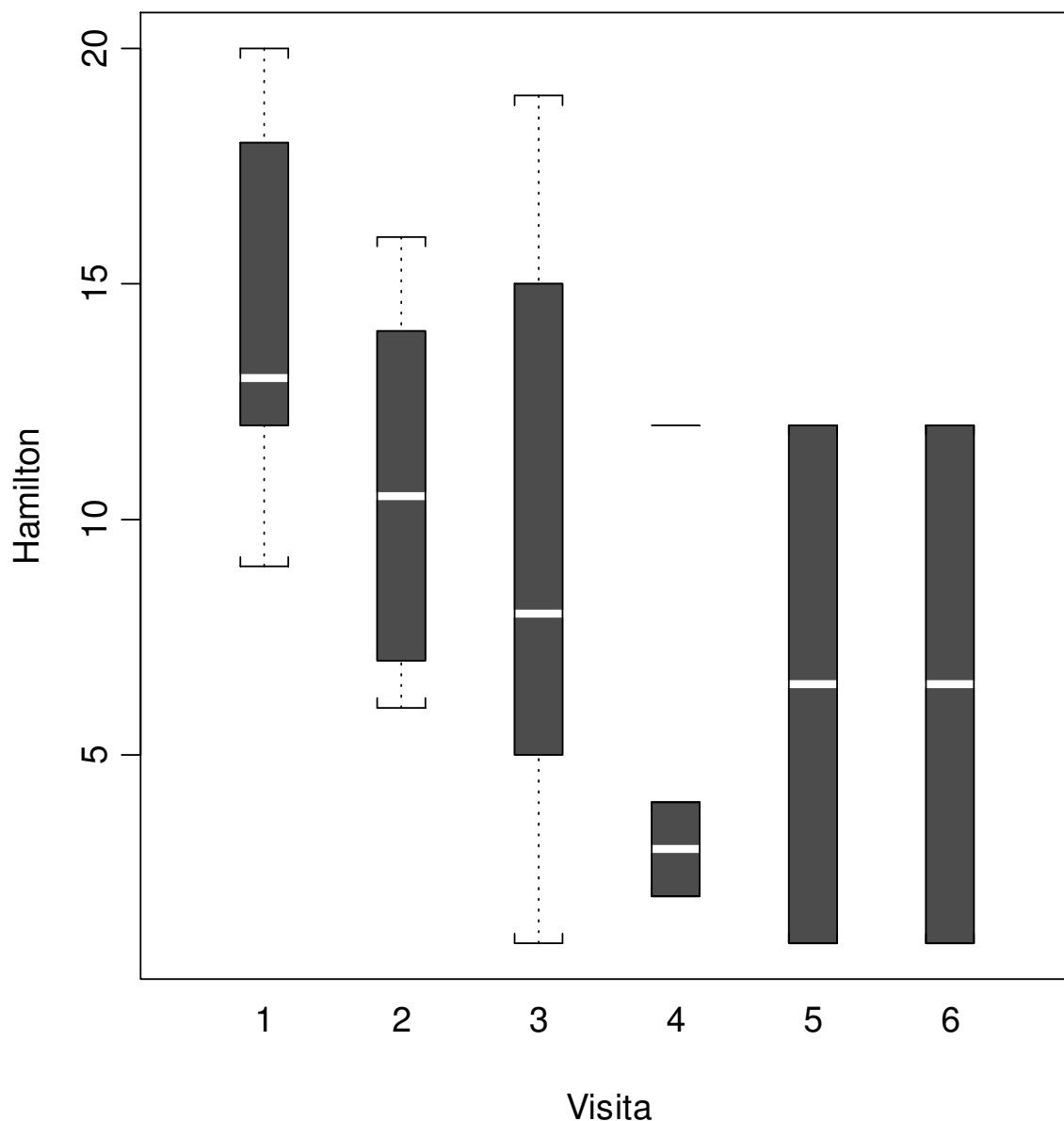


Figura 2 . Gráfico split en donde muestra el promedio de pacientes por semana y sus valores promedio en la escala de Hamilton .

Tal como se puede observar en este gráfico los promedios de los pacientes que tuvieron administración de otros fármacos durante alguna de sus visitas mas duloxetina 60 mg y únicamente duloxetina 60mg, no mostraron disminución significativa de los puntajes en esta escala.

En la siguiente tabla se muestra los resultados de la aplicación del Inventario de Beck .

	Visita	2	3	4	5*	6*
Paciente1	53	37	25	11	7	4
Paciente 2	28	13	8	9	6	4
Paciente 3	28	13	8	6	6	6
Paciente 4	46	33	32	22	33	33
Paciente 5	52	42	40	38	38	38
Paciente 6	31	19	8	14	14	14
Paciente 7	34	22	15	9	9	9
Paciente 8	15	11	5	5	5	5
Paciente 9	22	11	7	13	9	10
Paciente 10	25	19	16	7	5	5
Paciente 11	31	19	15	7	5	5

Tabla 2. Muestra los valores finales de cada visita en los 11 pacientes, con la escala de Beck * La visita 5 corresponde a la valoración obtenida en la semana 8 y la visita 6, corresponde a la valoración obtenida en la semana 12. A si mismo las visitas del 1 a 4 corresponden a las primeras 4 semanas de valoración respectivamente.

Si se observan los resultados de la primera visita, en donde la media de los 11 pacientes participantes es de 33 y la visita número 6 en donde la media es de 12. si se observa a través de la disminución de la puntuación mejoría de los síntomas.

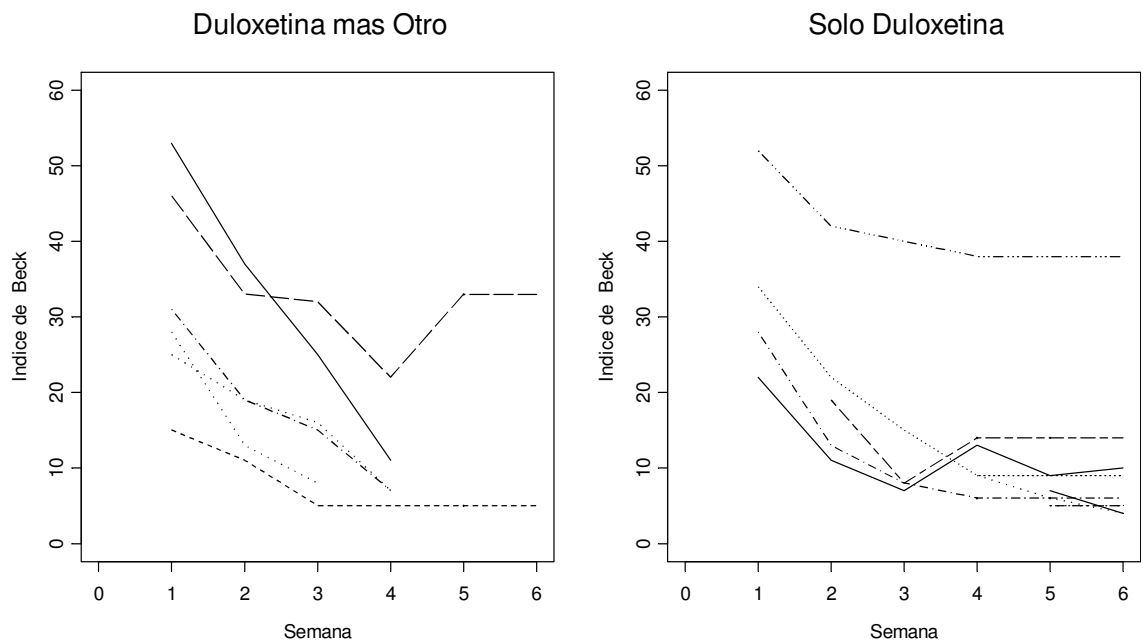


Figura 3. Grafico de análisis de trayectoria de escala de Beck .

*A la izquierda gráfico que muestra valores obtenidos por semana de cada paciente con 60mg de Duloxetina y otros fármacos.

** A la derecha gráfico que muestra valores obtenidos por paciente en cada semana, solo con la administración de Duloxetina 60mg

A diferencia de los resultados obtenidos con el Inventario de Hamilton, en el Inventario de Beck 6 de 11 de los pacientes que únicamente se les administró 60 mg mostraron mejoría en comparación a los pacientes que recibieron además otro medicamento para tratamiento de dolor, esto observado en las puntuaciones obtenidas en el análisis de trayectoria de cada uno de los pacientes a lo largo de todas las visitas.

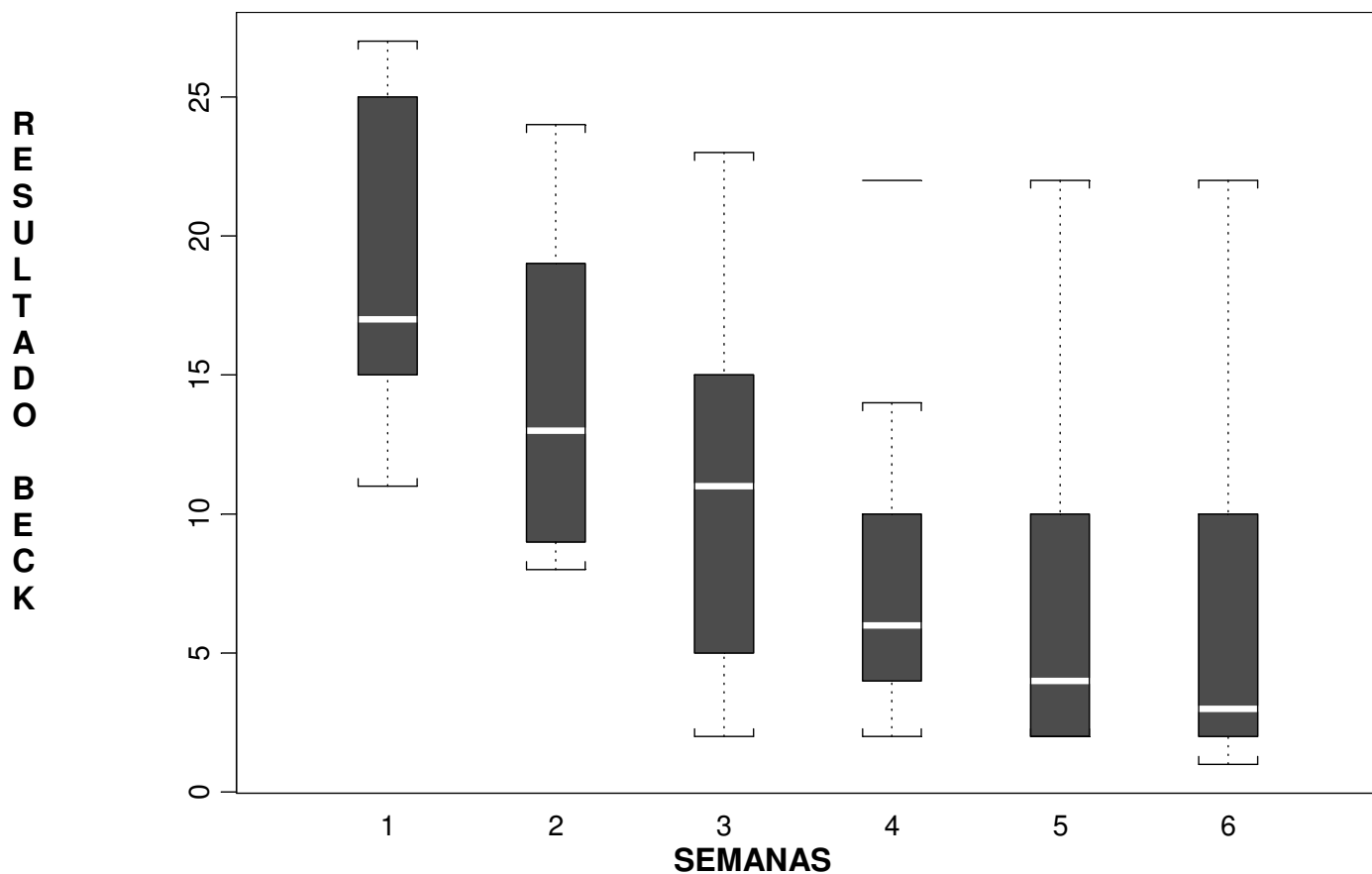


Figura 4 . Gráfico split, en donde muestra el promedio de pacientes por semana de los pacientes que únicamente recibieron duloxetina 60 mg y sus valores promedio en el Inventario de Beck , en donde la semana 6 corresponde a la semana 12, la 5 a la 8 y la 1 a 4, las primeras semanas de tratamiento.

RESULTADOS DE INVENTARIO BREVE PARA EL DOLOR, BPI o CBD ³⁴

Visita	CBD-1	CBD-2	CBD-3	CBD-4	CBD-5	CBD-6	CBD-7	CBD-8	CBD-9A	B	C	D	E	F	G
1	Si	Cabeza	9	8	8	7	IB/PA**	40%	7	8	0	6	5	6	7
2	Si	Cabeza	6	2	5	1	IB/PA**	80%	3	3	0	3	2	3	3
3	Si	Cabeza	4	1	2	1	IB/PA**	90%	1	1	0	1	1	1	1
4	Si	Cabeza	2	0	1	0	IB/PA**	100%	0	0	0	1	0	1	1
*5	Si	Cabeza	2	0	1	0	No	0	0	0	0	1	0	0	1
*6	Si	Cabeza	1	0	0	0	No	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 3. Paciente 1, resultados de BPI o CBD(Cuestionario Breve de dolor).

*La visita 5 y 6 corresponden a la visita de la semana 8 y 12 respectivamente

** Ibuprofeno con paracetamol.

Visita	CBD-1	CBD-2	CBD-3	CBD-4	CBD-5	CBD-6	CBD-7	CBD-8	CBD-9A	B	C	D	E	F	G	
1	Si	Cabeza-espalda	6	2	4	5	Aspirina	30%		3	3	0	2	1	3	4
2	Si	Cabeza-espalda	5	2	3	3	Aspirina	30%		3	2	0	2	2	2	3
3	Si	Cabeza-espalda	3	2	3	2	Aspirina	60%		1	1	0	1	0	0	0
4	Si	Cabeza-espalda	1	0	1	0	No	0%		0	0	0	0	0	0	0
*5	Si	Cabeza-espalda	0	0	0	0	No	0%		0	0	0	0	0	0	0
*6	Si	Cabeza-espalda	0	0	0	0	No	0%		0	0	0	0	0	0	0

Tabla 4. Paciente 2, resultados de BPI o CBD(Cuestionario Breve de dolor).

*La visita 5 y 6 corresponden a la visita de la semana 8 y 12 respectivamente

Visita	CBD-1	CBD-2	CBD-3	CBD-4	CBD-5	CBD-6	CBD-7	CBD-8	CBD-9A	B	C	D	E	F	G	
1	Si	Cabeza	8	4	6	7	No	0%		7	6	5	6	6	7	8
2	Si	Cabeza,epigastrio	4	1	2	1	No	90%		3	2	1	1	1	2	1
3	Si	Cabeza	5	1	1	1	No	100%		1	1	1	1	1	2	1
4	Si	Cabeza	2	1	1	1	No	100%		1	1	1	1	1	2	1
*5	Si	Cabeza	2	1	1	1	No	100%		1	1	1	1	1	2	1
*6	si	Cabeza	2	1	1	1	No	100%		1	1	1	1	1	2	1

Tabla 5. Paciente 3, resultados de BPI o CBD(Cuestionario Breve de dolor).

*La visita 5 y 6 corresponden a la visita de la semana 8 y 12 respectivamente

Visita	CBD-1	CBD-2	CBD-3	CBD-4	CBD-5	CBD-6	CBD-7	CBD-8	CBD-9A	B	C	D	E	F	G	
1	Si	Cabeza/cuello/espalda/cadera	5	3	5	4	Prednisona	30%		4	0	0	0	3	0	0
2	Si	Cabeza	4	4	4	4	Prednisona	30%		3	3	3	3	3	3	3
3	Si	Cabeza	7	4	6	5	Prednisona	10%		3	5	0	0	5	3	5
4	Si	Cabeza	5	3	4	4	Prednisona	30%		2	2	0	0	2	3	2
*5	Si	Cabeza	7	3	5	4	Prednisona	60%		5	5	0	4	5	5	5
*6	SI	Cabeza	7	3	5	4	Prednisona	60%		5	5	0	4	5	5	5

Tabla 6. Paciente 4, resultados de BPI o CBD(Cuestionario Breve de dolor).

*La visita 5 y 6 corresponden a la visita de la semana 8 y 12 respectivamente

Visita	CBD-1	CBD-2	CBD-3	CBD-4	CBD-5	CBD-6	CBD-7	CBD-8	CBD-9A	B	C	D	E	F	G
1	SI	Estom/Torax	4	0	1	2	no	90%	0	1	0	0	0	0	0
2	SI	Estom/Torax	3	1	2	0	no	90%	0	1	0	0	0	1	0
3	SI	Estom/Torax	4	1	3	2	Ketorolaco	50%	10	2	2	2	2	10	8
4	NO	Estom/Torax	0	0	0	0	no	100%	0	0	0	0	0	0	0
*5	NO	Estom/Torax	0	0	0	0	no	100%	0	0	0	0	0	0	0
*6	NO	Estom/Torax	0	0	0	0	no	100%	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 7 Paciente 5, resultados de BPI o CBD(Cuestionario Breve de dolor).

*La visita 5 y 6 corresponden a la visita de la semana 8 y 12 respectivamente

Visita	CBD-1	CBD-2	CBD-3	CBD-4	CBD-5	CBD-6	CBD-7	CBD-8	CBD-9A	B	C	D	E	F	G
1	SI	Cabeza Cuello/espal	8	4	6	7	alprazolam	60%	7	8	3	5	8	8	8
2	SI	Cabeza Cuello/espal	8	5	5	7	no	0%	10	3	3	7	8	10	7
3	SI	Cabeza Cuello/espal	6	3	3	4	no	80%	4	4	3	3	3	4	3
4	SI	Cabeza cuell/espal	7	2	4	4	no	80%	4	9	2	3	3	4	8
*5	SI	Cabeza Cuello/espal	7	2	4	4	no	80%	4	9	2	3	3	4	8
*6	SI	Cabeza Cuello/espal	7	2	4	4	no	80%	4	9	2	3	3	4	8

Tabla 8. Paciente 6, resultados de BPI o CBD(Cuestionario Breve de dolor).

*La visita 5 y 6 corresponden a la visita de la semana 8 y 12 respectivamente

Visita	CBD-1	CBD-2	CBD-3	CBD-4	CBD-5	CBD-6	CBD-7	CBD-8	CBD-9A	B	C	D	E	F	G
1	SI	Espalda	6	6	4	6	no	50%	0	4	0	4	4	3	6
2	SI	Espalda	4	4	4	5	no	40%	3	3	3	4	5	4	6
3	SI	Espalda	7	3	5	7	no	50%	4	4	4	4	6	0	5
4	SI	Espalda	8	3	5	8	no	50%	3	4	4	3	4	1	4
*5	SI	Espalda	8	3	5	8	no	50%	3	4	4	3	4	1	4
*6	SI	Espalda	8	3	5	8	no	50%	3	4	4	3	4	1	4

Tabla 9. Paciente 7, resultados de BPI o CBD(Cuestionario Breve de dolor).

*La visita 5 y 6 corresponden a la visita de la semana 8 y 12 respectivamente

Visita	CBD-1	CBD-2	CBD-3	CBD-4	CBD-5	CBD-6	CBD-7	CBD-8	CBD-9A	B	C	D	E	F	G
1	Si	hombros/cabeza	6	4	5	6	IBP**	40	6	7	6	7	8	8	9
2	Si	hombros/cabeza	6	4	5	6	IBP**	40	6	7	6	7	8	8	9
3	Si	hombros/cabeza	5	3	3	3	IBP**	40%	5	6	4	6	5	5	6
4	Si	hombros/cabeza	5	3	3	3	IBP**	40%	5	6	4	6	5	5	6
*5	Si	hombros/cabeza	5	3	3	3	IBP**	40%	5	6	4	6	5	5	6
*6	Si	hombros/cabeza	5	3	3	3	IBP**	40%	5	6	4	6	5	5	6

Tabla 10. Paciente 8, resultados de BPI o CBD(Cuestionario Breve de dolor).

*La visita 5 y 6 corresponden a la visita de la semana 8 y 12 respectivamente

** Ibuprofeno (IBP)

Visita	CBD-1	CBD-2	CBD-3	CBD-4	CBD-5	CBD-6	CBD-7	CBD-8	CBD-9A	B	C	D	E	F	G
1	SI	Cabeza/Espalda	6	6	6	6	no	60%	7	6	6	7	7	6	6
2	SI	Cabeza/Espalda	1	0	0	0	no	0%	0	0	0	0	0	0	0
3	no	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	no	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
*5	no	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
*6	no	No	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 11. Paciente 9, resultados de BPI o CBD(Cuestionario Breve de dolor).

*La visita 5 y 6 corresponden a la visita de la semana 8 y 12 respectivamente

Visita	CBD-1	CBD-2	CBD-3	CBD-4	CBD-5	CBD-6	CBD-7	CBD-8	CBD-9A	B	C	D	E	F	G
1	Si	Cabeza	8	5	4	4	Paracetamol	30%	8	8	5	8	8	8	5
2	Si	Cabeza	6	4	4	3	Paracetamol	70%	5	4	4	6	5	5	5
3	Si	Cabeza	7	4	4	4	Paracetamol	70%	5	4	4	6	5	5	4
4	Si	Cabeza	4	2	2	3	Paracetamol	80%	4	3	2	3	3	3	2
*5	Si	Cabeza	2	2	2	1	no		2	1	1	1	1	1	1
*6	Si	Cabeza	2	2	2	1	no		2	1	1	1	1	1	1

Tabla 12. Paciente 10, resultados de BPI o CBD(Cuestionario Breve de dolor).

*La visita 5 y 6 corresponden a la visita de la semana 8 y 12 respectivamente

Visita	CBD-1	CBD-2	CBD-3	CBD-4	CBD-5	CBD-6	CBD-7	CBD-8	CBD-9A	B	C	D	E	F	G
1	Si	Cabeza/espalda/hombros	8	5	4	4	Aspirina	30%	8	8	5	8	8	8	5
2	Si	Cabeza/espalda/hombros	7	5	4	2	Aspirina	7%	5	4	4	6	5	6	5
3	Si	Cabeza/espalda/hombros	6	3	3	4	Aspirina	70%	4	3	3	5	4	5	3
4	Si	Cabeza/espalda/hombros	4	2	2	3	Aspirina	80%	4	3	2	3	3	3	2
*5	Si	No	2	2	2	1	no		2	1	1	1	1	1	1
*6	Si	No	2	2	2	1	no		2	1	1	1	1	1	1

Tabla 13. Paciente 11, resultados de BPI o CBD(Cuestionario Breve de dolor).

*La visita 5 y 6 corresponden a la visita de la semana 8 y 12 respectivamente

Las siguientes figuras corresponden a la representación de los resultados obtenidos en el Cuestionario Breve para el Dolor por ítem y donde también se comparan los pacientes que recibieron Duloxetina 60 mg y los que además se administraron otro tipo de medicamento para el tratamiento del dolor durante alguna de sus visitas

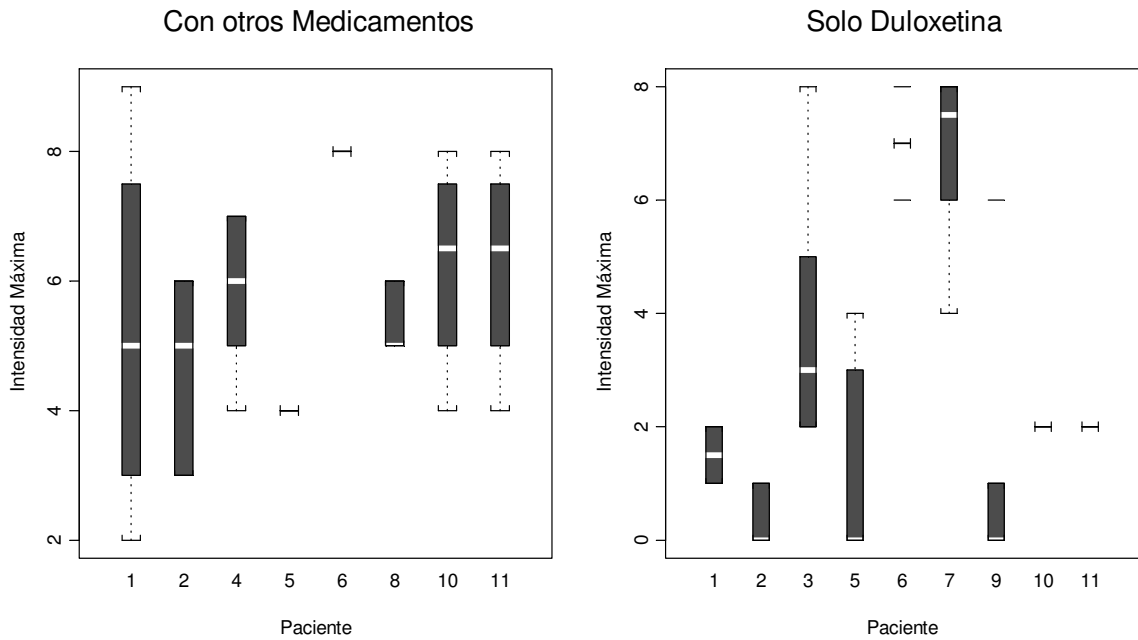


Figura 5. Resultado de ítem 3 de BPI

*Muestra el promedio por paciente de las seis mediciones realizadas, para **intensidad máxima** .

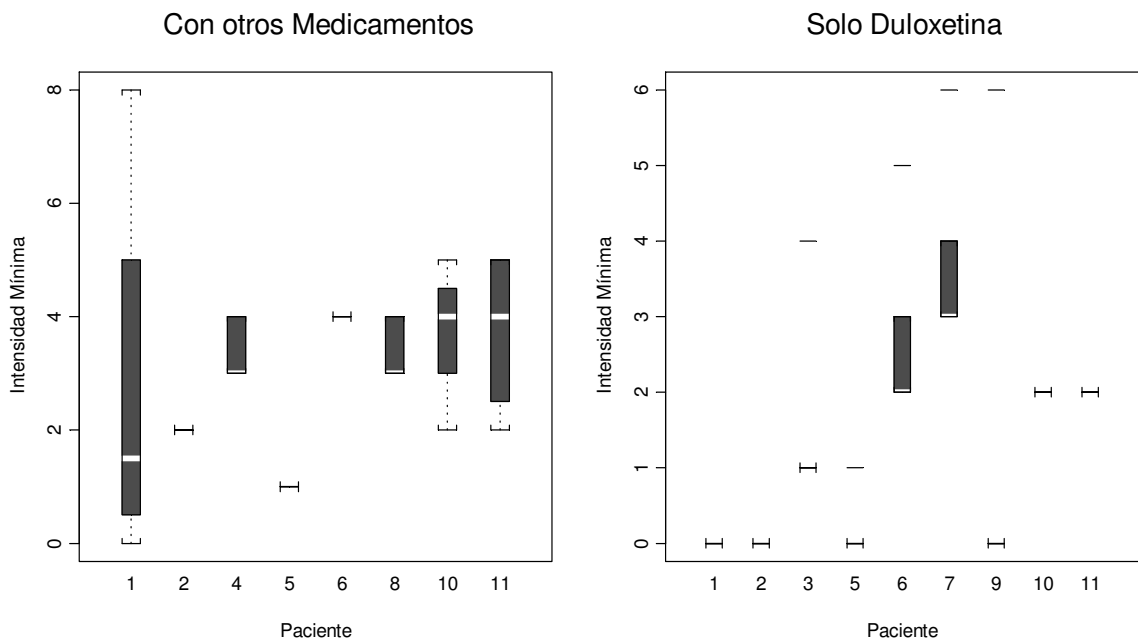


Figura 6. Resultado de ítem 4 de BPI

Muestra el promedio por paciente de las seis mediciones realizadas, para **intensidad mínima**

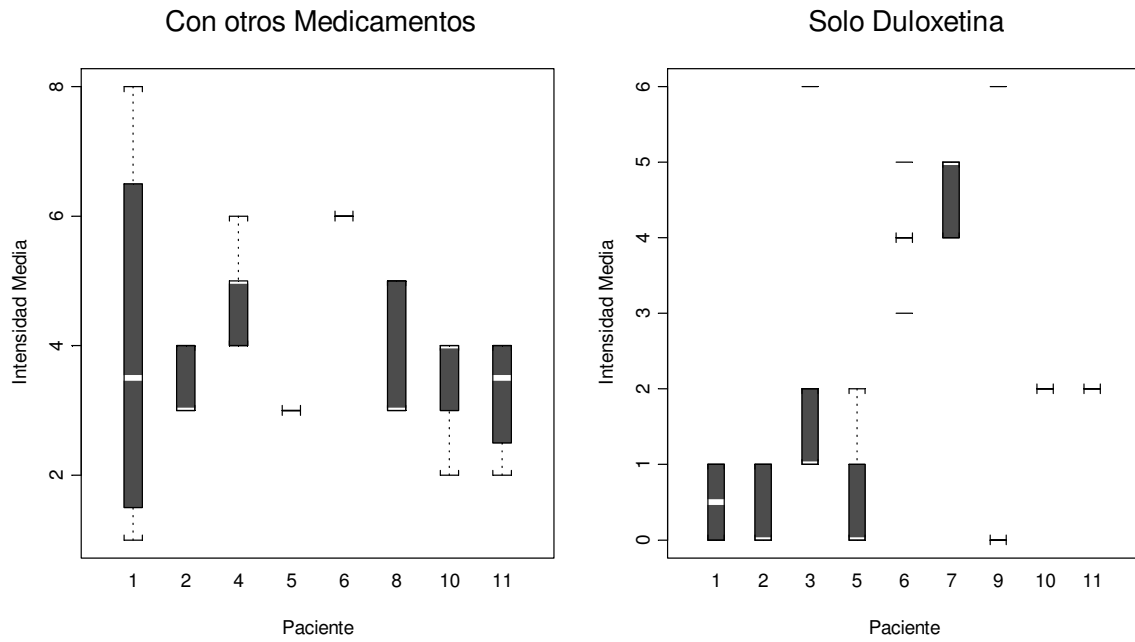


Figura 7 . Resultado item 5 de BPI
 *Muestra el promedio por paciente de las seis mediciones realizadas, para **intensidad media**

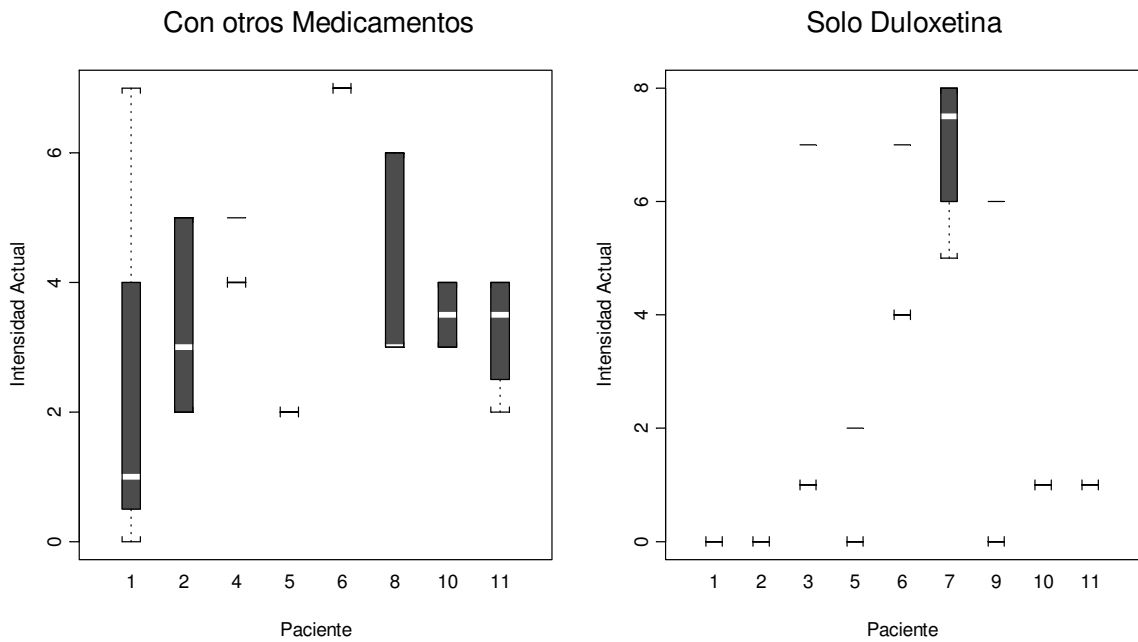


Figura 8. Resultado item 6 para BPI
 Muestra el promedio por paciente de las seis mediciones realizadas, para **intensidad actual.**

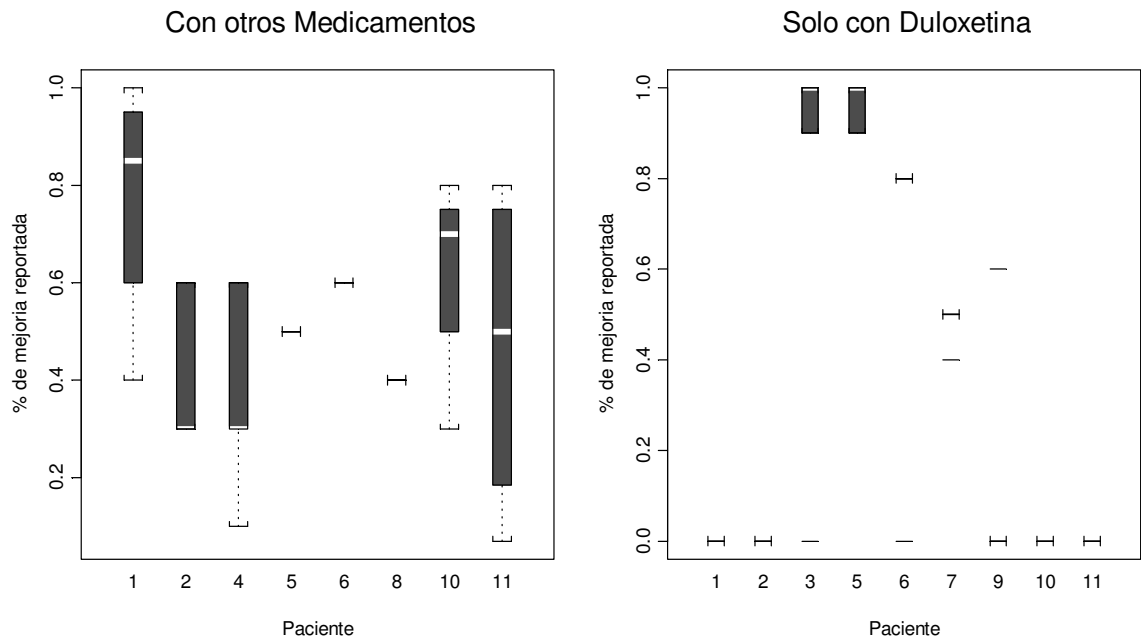


Figura 9. Resultado ítem 8

Muestra el promedio por paciente de las seis mediciones realizadas, para evaluar mejoría de dolor con tratamiento, expresada en porcentaje, donde 1.0 expresa el 100%.

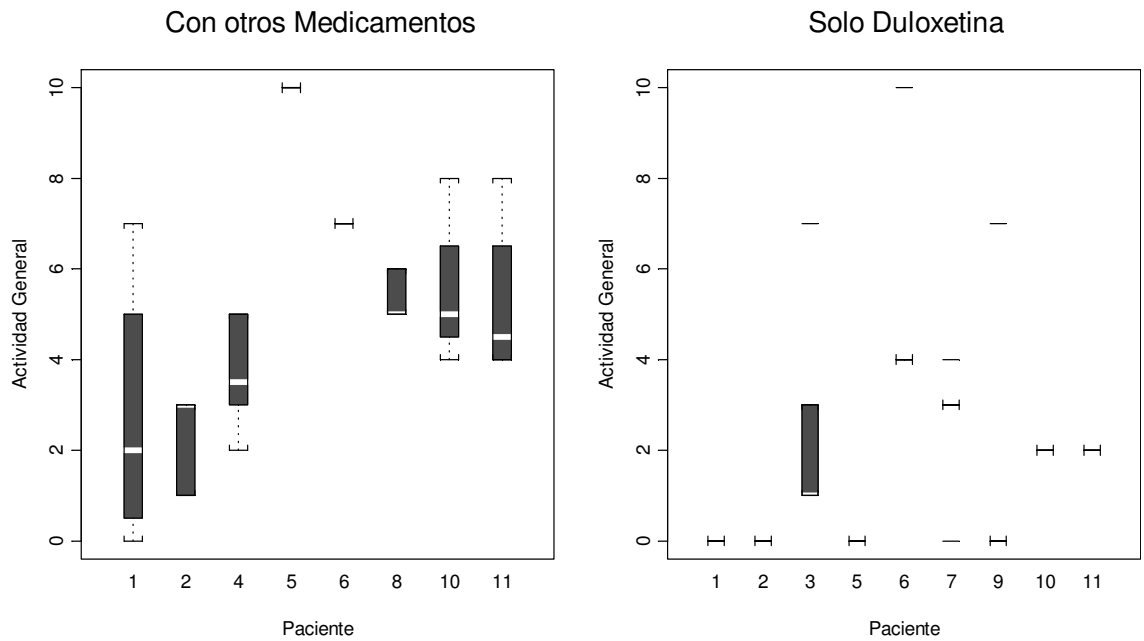


Figura 10. Resultado ítem 9, pregunta a.

Muestra el promedio por paciente de las seis mediciones realizadas, para evaluar la interferencia de dolor con la **actividad general**.

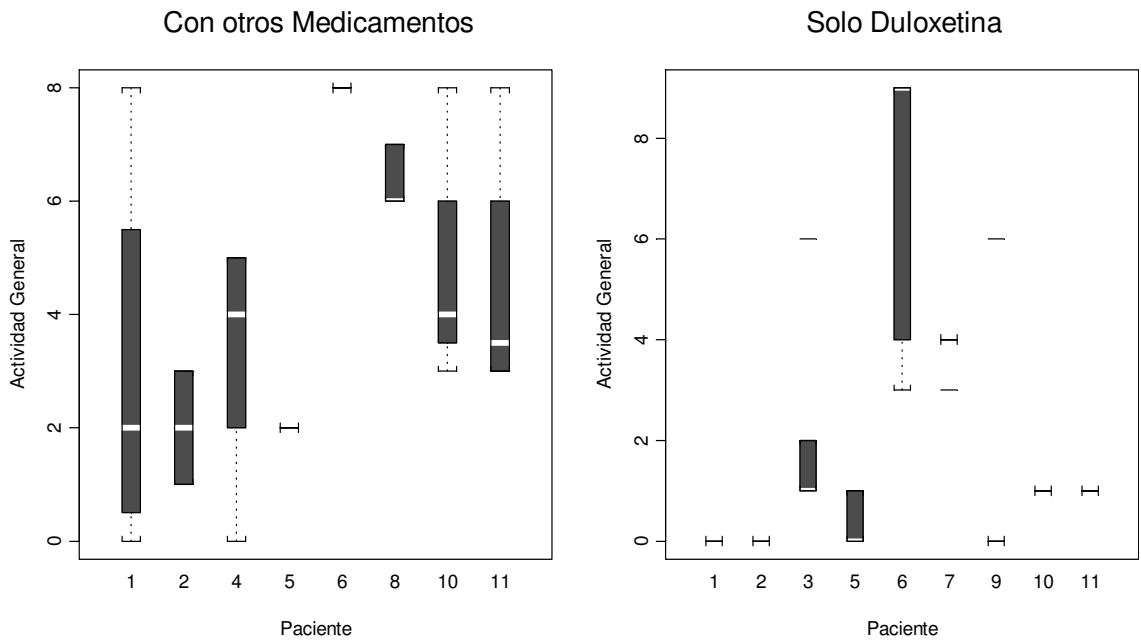


Figura 11. Resultado item 9, pregunta b.
Muestra el promedio por paciente de las seis mediciones realizadas, para evaluar la interferencias de dolor y **el estado de ánimo.**

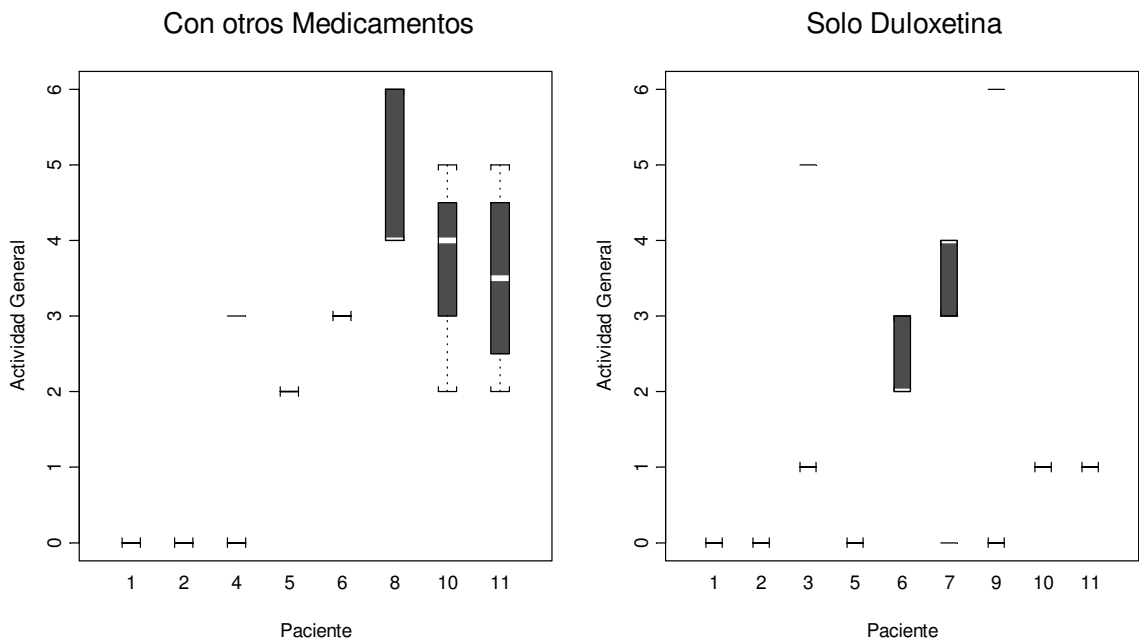


Figura 12. Resultado item 9, pregunta c.
Muestra el promedio por paciente de las seis mediciones realizadas, para evaluar la interferencias de dolor y la **capacidad de caminar.**

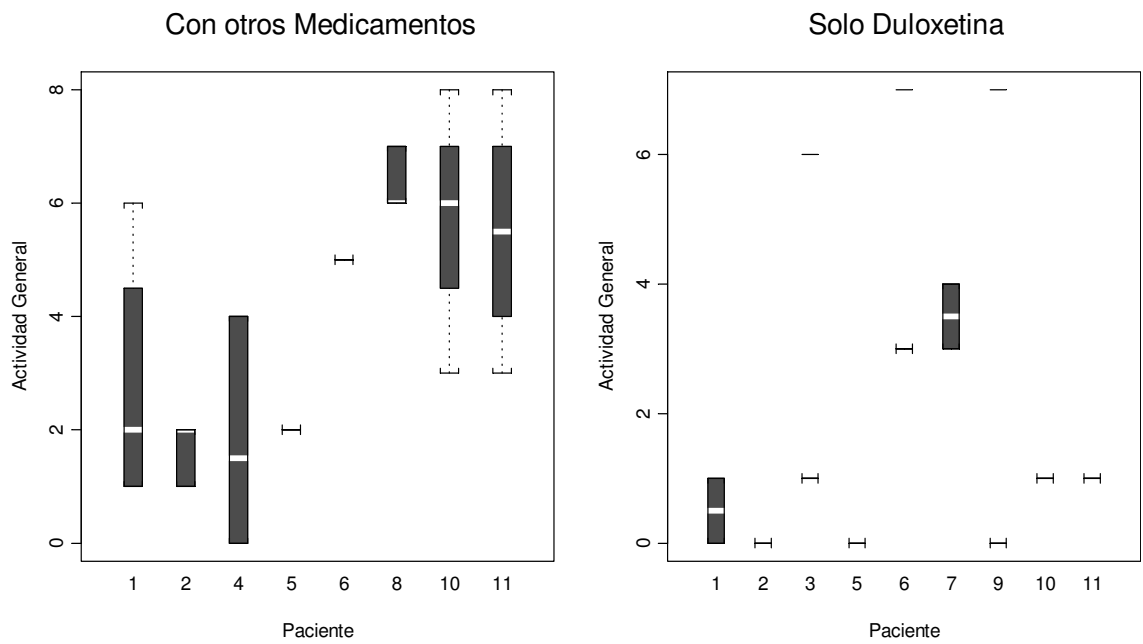


Figura 13. Resultado ítem 9, pregunta d.
Muestra el promedio por paciente de las seis mediciones realizadas, para evaluar la interferencias de dolor y **trabajo normal**.

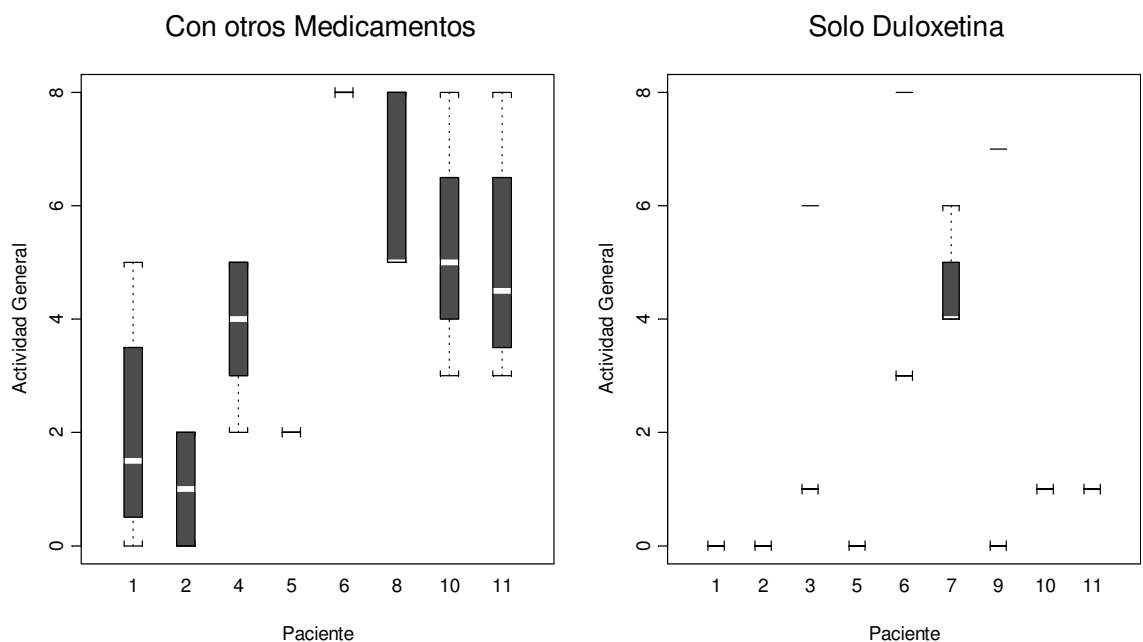


Figura 14. Resultado ítem 9, pregunta e.
Muestra el promedio por paciente de las seis mediciones realizadas, para evaluar la interferencia de dolor y **relaciones con otras personas**.

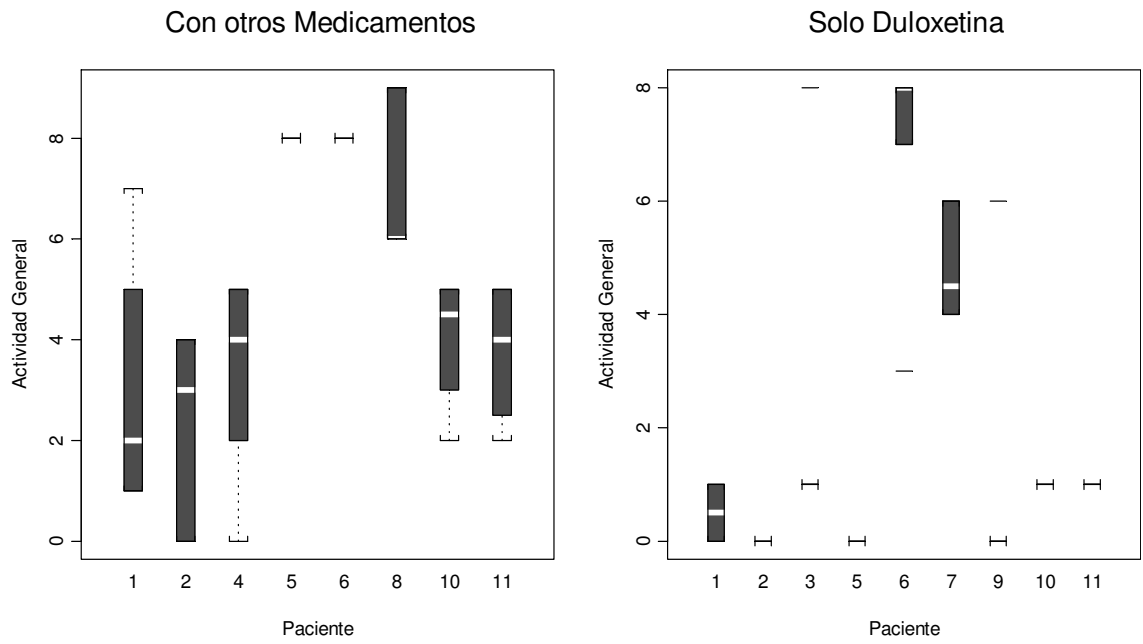


Figura 15. resultado ítem 9 pregunta g
 Muestra el promedio por paciente de las seis mediciones realizadas, para evaluar la interferencias de dolor y **la capacidad de diversión** .

DISCUSION

Al realizar el Análisis Exploratorio de Datos (AED), se pudo observar, en cuanto a La escala de Hamilton si existe mejoría de los síntomas, incluso remisión del cuadro depresivo encada 8 de 11 pacientes, si se toma en cuenta solo con administración de duloxetina 60mg, lo cual coincide con reportes previos de *Detke et al 2002*, en su estudio doble ciego placebo controlado, mostrando ser superior duloxetina a 60mg a placebo con una $p < 0.001$, en donde se incluyo a 341 pacientes. Sin embargo cuando se compararon los pacientes que habían recibido algún otro fármaco en algunas de sus visitas, además de duloxetina 60 mg, no hubo una asociación estadísticamente significativa, misma que se puede mostrar en la figura 1.2; en donde el efecto de la duloxetina es similar al de otros fármacos, incluso en dosis única. Tal como es referido en estudios previos.²⁰

En cuanto a los resultados obtenidos de la valoración con el inventario de Beck, mostraron durante el análisis de los gráficos de trayectoria que desde la primera semana de tratamiento, hasta la 12^a. semana, su tendencia siempre fue de mejoría tanto con Duloxetina 60mg únicamente y con la administración de otros medicamentos en algunas de las visitas, ya que 8:11 paciente con tratamiento únicamente de duloxetina 60 mg mostraron remisión del cuadro depresivo según los puntajes obtenidos en el transcurso de las visitas.

Tras la observación de los gráficos obtenidos en el BPI o CBD el cual consta de de dos apartados básicamente, en el primero que se contemplo de la pregunta 3 a 6, en donde se valora intensidad de los síntomas dolorosos durante las últimas 24 horas, se puede concluir lo siguiente dependiendo del ítem comparado:

a) ítem 3 , en los pacientes no. 1, 2, 3,9,10 y 11, mas de un 50% de los pacientes obtuvieron una mejoría del dolor, tras la administración únicamente de duloxetina, en tanto los pacientes 4,5,6 y 7 se mostraron igual o superior la mejoría tras la administración conjunta de otros medicamentos.

b) ítem 4: los pacientes no. 1,2,3,5,9,10 y 11 mostraron mejoría de los síntomas tras la administración de duloxetina como monoterapia, en comparación con duloxetina y otros medicamentos,

c) ítem 5; 7: 11 pacientes con monoterapia a base de Duloxetina 60mg mejoraron sustancialmente a lo largo del tiempo de observación.

d) ítem 6: 8:11 pacientes mejoraron en el dolor actual, tras administración de duloxetina 60 mg como monoterapia.

e) ítem 8: a diferencias de los resultados anteriores, cuando se solicito a los pacientes expresar en porcentaje el grado de mejoría de los síntomas dolorosos tras la administración de un fármaco ya sea duloxetina 60 mg como monoterapia, así como otros medicamentos, no se mostraron diferencias significativas en cuanto al efecto de duloxetina únicamente, a diferencias de la administración concomitante de otro fármaco como AINES, esteroides o bien alprazolam.

En cuanto a la segunda dimensión del BPI, que contempla actividad en general se puede concluir lo siguiente:

f) ítem 9 pregunta a: 7:11 pacientes reportaron en promedio de todas sus visitas mejoría de la actividad en general, tras la administración de duloxetina únicamente.

g) ítem 9 pregunta b: 8:11 pacientes reportaron mejoría de estado de ánimo con duloxetina 60 mg, como monoterapia.

h) ítem: 9 pregunta c: 7: 11 pacientes se mostraron con una mejoría estadísticamente significativa en cuanto a la capacidad para caminar.

i) ítem 9 pregunta d) 7:11 pacientes mejoraron su actividad laboral a lo largo del tiempo con monoterapia de duloxetina 60mg.

j) ítem 9 pregunta e: 7:11 pacientes mostraron mejoría en cuanto a las relaciones con otras personas con duloxetina 60mg monoterapia.

k) ítem 9 pregunta f: 8:11 pacientes mostraron mejoría en el sueño con duloxetina 60mg únicamente.

l) ítem 9 pregunta g: 7 de 11 paciente mostraron mejoría significativamente estadística con duloxetina en comparación con la administración concomitante de otros fármacos .

Cabe mencionar que por las limitantes de este estudio al no tener un grupo de pacientes placebo se ha tomado como referencia el estudio realizado en 2005 por Brannan et al, en donde a dosis de 60 mg de duloxetina en un estudio multicéntrico, doble ciego, placebo controlado, con una muestra de 282 pacientes, 141 placebo y 141 control, con una edad entre 18 a 79 años y con la utilización de los mismos instrumentos encontró una diferencia significativamente estadística para la valoración de los síntomas dolorosos con BPI, en donde las diferencias fueron mostradas desde la semana 1 hasta el final del estudio, en comparación con placebo. Dentro de los resultados 10 de 11 ítems en comparación con placebo tuvieron una p significativa, 4 de los ítems que evalúan intensidad de los síntomas dolorosos mostraron una $p=0.666$ hasta $p=0.233$. En los ítems de actividad general sólo 1:7 no fue estadísticamente significativo, mismo que se identificó como mejoría para caminar, en comparación con placebo.

En cuanto a los resultados obtenidos podemos concluir que:

1.- Duloxetina 60 mg como monoterapia no resultó ser superior en comparación a los pacientes que además por algún motivo también se les administró otro medicamento, para la remisión de los síntomas afectivos, tal como se demostró con la escala de Hamilton, sin embargo una aproximación con el inventario de Beck si fue observada una diferencia significativa en comparación con pacientes que recibieron duloxetina 60 mg y otros medicamentos.

2.- Conforme a lo esperado, la duloxetina 60 mg, tal como se menciona en estudios previos en donde fue comparada Duloxetina 60 mg y placebo, donde valoraron remisión de los síntomas dolorosos con BPI, en la mayoría de los ítems, duloxetina como monoterapia mostró ser superior a placebo⁽²⁰⁾, por lo cual en este estudio piloto se pudo concluir que: duloxetina a dosis de 60 mg como monoterapia mostró ser mas eficaz para el tratamiento de los síntomas dolorosos en comparación a mismos pacientes que fue indicada la administración de otros medicamentos para el tratamiento de esta misma entidad clínica. Mismo que se

puede observarse a lo largo de las seis visitas realizadas en este estudio. Cabe mencionar que a diferencia del estudio de *Brannan y cols*, al evaluar la segunda dimensión de BPI en el ítem 9, todos sus subcategorías mostraron tener mejoría significativa con duloxetina 60 mg como monoterapia. *Por lo cual se reafirma que la administración vía oral diaria Duloxetina a 60mg es eficaz para el alivio de los síntomas dolorosos de la depresión tal como planteo en la hipótesis de dicha investigación. Incluso al ser comparada con grupo de pacientes que además tuvieron la ingesta de otro medicamento; desde AINES tipo ibuprofeno, ácido-acetil-salicílico, esteroides hasta alprazolam, todos a dosis terapéuticas.*

3.- Un factor en contra del hallazgo anterior fue el no tener disponible un grupo placebo, lo cual haría de este estudio piloto una réplica de estudios previos.

CONCLUSIONES

En el contexto de atención primaria, el diagnóstico de depresión mayor se complica, ya que los pacientes deprimidos suelen presentar una combinación de síntomas emocionales y físicos⁹. En un estudio internacional reciente, se observó que casi el 70% de los pacientes deprimidos referían síntomas físicos como único motivo de consulta¹⁰. Debido a que se trata de una enfermedad multifacética, los síntomas físicos que suelen asociarse con depresión son cefalea, dolor de espalda, alteraciones gastrointestinales, molestias y dolores generalizados¹¹, es así como se incrementan la utilización de los servicios de atención médica.

Existen evidencias que sugieren que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina pueden ser superados en su efecto clínico mediante el tratamiento antidepresivo con acción combinada sobre más de un sistema de neurotransmisión. De hecho, se ha reportado que los nuevos antidepresivos parecen en general, alcanzar tasas de remisión equivalentes o incluso menores en comparación con los agentes tricíclicos más antiguos.

Según diversos autores (Detke et al), afirman la existencia de eficacia y seguridad sobre el uso de duloxetina para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor así como de sus síntomas físicos como el dolor.

Entonces la finalidad de este estudio se basa en la efectividad de Duloxetina a dosis de 60 mg (un antidepresivo dual, por su acción en la vía noradrenérgica y serotoninérgica) para actuar a nivel del asta dorsal de la médula espinal que median los síntomas dolorosos de la depresión.

a) La duloxetina, un “nuevo” fármaco propuesto como dual por sus efectos en los síntomas dolorosos de la depresión, en múltiples estudios realizados en Europa y América del Norte han mostrado que si tiene un efecto importante en la mejoría de la intensidad de los síntomas dolorosos en la depresión así como en otras comorbilidades médicas, tal como se pudo observar en este pequeño estudio piloto.

b) En cuanto a la evidencia de la mejoría de los Síntomas de afectivos de la Depresión hay resultados que muestran mejoría según valoración con inventario de Beck y Hamilton, pero no al ser comparado con pacientes que tenían indicados otros fármacos, incluso existen reportes del 2005 que afirman que la Duloxetina a dosis de 60 mg no es mejor a placebo.

c) Actualmente la duloxetina 60 mg se ha probado en todo el mundo como tratamiento para pacientes que tienen ya síntomas dolorosos de alguna enfermedad crónica degenerativa como la DM-2 , algunas otras neuropatías y fibromialgia, con buenos resultados; mismo que puede reflejar en este contexto, un indicador positivo en cuanto al tratamiento de aquellos

Trastornos depresivos refractarios a tratamientos o bien que no han logrado la remisión completa de los síntomas.

d) Es entonces un medicamento de uso psiquiátrico prometedor o con buena respuesta para el tratamiento de los síntomas dolorosos del TDM, así, como de algunas otras comorbilidades médicas asociadas a dicha patología; que mejorará sin duda la calidad de vida y el grado de funcionalidad de los pacientes que se beneficien de la administración de Duloxetina 60 mg como monoterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.- Kroenke K, Price RK; Symptoms in the community: prevalence, classification and psychiatric comorbidity: Arch Intern Med; 153: 2474-2480, 1998

2.- Barkow K, Heun R, Ustun TB, et al. Identification of ítems which predict later development of depression in primary health care. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 251 (suppl.2): 21-26, 2001

3.- Detke MJ, Lu Y., Goldstein DJ et al. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. J. Psychiatr Res, 2002; 36(6): 383-390

4.- Andersen J. et al. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. Psychopharmacol 90:131-138, 1986

5.- Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, Kremer CM and the Mirtazapine-fluoxetine Study Group. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate and severe major depressive disorder. J Clin Psychiatry 59: 306-312, 1998.

6. Romano JM, Turner JA. Chronic pain in depression: does the evidence support a relationship? Psychol Bull 1985; 97: 18-34

7. Dean BD, Wadden NP. Relationships between depressive symptoms and description of chronic pain. Pain 1989; 36: 75-84

8.- . Smith GR. The epidemiology and treatment of depression when it co-exists with somatoform disorders, somatization or pain. Gen Hosp Psychiatry 1992: 14: 265-272

9.- . Martínez Pascual B. Suicidio en pacientes con cáncer. Psiquiatría Pública 1998; 10: 246-8

10. France RD. The future for antidepressants: treatment of pain. Psychopathology 1987; 20(suppl 1): 99-113

11.- Labrador FJ, Vallejo MA, Cruzado JA. Tratamientos conductuales del dolor. Jano 1986; 30: 148-164

12. Hansen HC. Treatment of chronic pain with antiepileptic drugs: a new era. South Med J 1999; 92: 642-9

13. King JH, Nuss S. Reflex sympathetic dystrophy treated by electroconvulsive therapy: intractable pain, depression, and bilateral electrode ECT. Pain 1993; 55: 393-6

14. Laitinen LV. Psychosurgery today. Acta Neurochir Suppl
- 15.- Sims A. Symptoms in the mind. An introduction to descriptive psychopathology. London: Ballière-Tindall, 19
- 16.- Loeser DJ, Melzak R. Pain: an overview. Lancet 1999; 353: 1607-9
- 17.- Fields HL. Pain: an unpleasant topic. Pain 1999 82(suppl 6): 61-9
- 18.- Chapman CR, Gavrin J. Suffering: the contributions of persistent pain. Lancet 1999; 353: 2233-7
- 19.- Cook AKR, Niven CA, Downs MG. Assessing the pain of people with cognitive impairment. Int J Geriatr Psychiatry 1999; 14: 412-25 .
- 20.- Brannan SK, Mallinckrudt CH, Brawn M, et al. Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. J. of Psychiatric Reserch. 2005;39:43-53
- 21.- Basbaum AI, Fields HL: Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. Ann Rev Neurosci 7: 309-338, 1984
- 22.- Sthal, MD. The Psychopharmacology of Painful Physical Symptoms in Depression. J Clin Psychiary; 63:5, may 2002. 383-84
- 23.- Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, Hemrick-Lueke SK, Wong DT. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes and other neuronal receptors. Neuropsychopharmacology 2001; 25: 871-80
- 24- Lynch M. Antidepressant as analgesics: a review of randomized controlled trials. J Clin Neurosci 26: 30-36, 2001
- 25.- Goldstein, MD, YiLu, Detke et al. Duloxetine in the treatment of Depression A Double- Blind Placebo Controlled Comparison with Paroxetine. J. Clin Psychopharmacology. Vol 4:4, august 2004:389-399
- 26.- Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW., et al. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. Arch Gen Psychiatry, 1998; 55: 1128-1132 .
- 27.- Schatzberg AF, MD. Efficacy and tolerability of Duloxetine a Novel dual Reuptake inhibitor in the Treatment of Major Depressive Disorder. J.Clin Psychiatry 2003; 64 : 30-37
- 28.-Muñoz R, En prensa; El trastorno depresivo mayor en América Latina: relación entre la severidad de la depresión, los síntomas físicos de naturaleza dolorosa y la calidad de vida, febrero del 2004

29.- Detke MJ, Luy, Goldstein DJ, et al. Duloxetine 60 mg once daily, for major depressive disorder a randomized double-blind placebo-controlled trial. J. Clin Psychiatry, 2002;63 (4):308-315.

30.- Fava M. Mallinckrodt CH. Detke MJ. Watkin JG. Wohlreich MM: The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates?. Journal of Clinical Psychiatry. 65(4):521-30, 2004

31.- Ficha técnica de duloxetina: Cymbalta®. Laboratorio Eli Lilly, SA. Septiembre 2005.

32 Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2003;64(10):1237-44.

33. Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of

34.- Cleeland Ch, et al: short form of the brief pain inventory, J Clin Pain 20; 5. 2004.

35.- Hamilton M. A rating scale for depression. J. Neurol Neurosurg, 1960;23:56-62.

36.- Manual de Mediciones de Psiquiatría. Asociación Psiquiátrica Americana Washington 2000.

37.- Medina Mora et al. Trastornos emocionales en una población urbana mexicana. Anales IMP, 1992;3:48-53.

39.- Beck et al. An inventory for measuring depression. Arch gen Psychiatry, 1961;4:561-571.