

°UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO°

FACULTAD DE MEDICINA

**“USO DE DULOXETINA EN PACIENTES CON TRASTORNO
DEPRESIVO MAYOR CON SÍNTOMAS DE ANSIEDAD”.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA:

DR. ÓSCAR MISAEL ORTÍZ LANDAVERDE

**TUTOR TEÓRICO
DR. ALVAR COLONIA CABRERA
ORTEGA**

**TUTOR METODOLÓGICO
DR. JORGE PEÑA**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

MÉXICO, D.F.
2007

**TÍTULO DE TESIS: “USO DE DULOXETINA EN PACIENTES CON TRASTORNO
DEPRESIVO MAYOR CON SÍNTOMAS DE ANSIEDAD”.**

AUTOR: Óscar Misael Ortiz Landaverde.

DIRECCIÓN: Mina No. 62 Depto. B-222. Col. San Miguel Iztapalapa.

TELÉFONOS: Casa: 2636 1948
Celular: 04455 3900 0662

E-MAIL: fraylandaverde@hotmail.com.mx

Línea de Investigación: Clínica.

Entidad Auspiciadora: Ninguna.

AGRADECIMIENTOS:

- En primer lugar a mi madre por toda la fortaleza y el amor que siempre me ha brindado.
- A mis hermanas por su apoyo y estar siempre a mi lado.
- A mis tías Brígida y Laureana por todo su amor.
- A mi padre por todos sus consejos y cariño.
- A tí Claudia, por ser el amor de mi vida y ayudarme a ser mejor persona.
- A mis amigos de toda la vida: Hugo, Gabriel, Leonardo, Jesús, Juan Carlos y Mauricio, por permitirme ser parte de su vida.
- A todos mis profesores por sus enseñanzas que inculcaron en mí el amor a la Psiquiatría.
- Muy en especial al Dr. Alvar Colonia y al Dr. Jorge Peña por ser mis tutores y por toda la paciencia que han tenido en la elaboración de este trabajo, además de todas sus enseñanzas a lo largo de la especialidad.
- Al Dr. Antonio Gutiérrez, al Dr. Fournier, al Dr. Varela por sus consejos personales, su conocimiento depositado en mí y el apoyo brindado.
- A Santiago Castañón por toda su confianza y apoyo.
- A la UNAM que me dio la oportunidad de realizar mi especialidad.
- Al Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez” y a todas las personas que en él laboran y que de alguna forma contribuyeron a mi formación académica y personal.

ÍNDICE

Resumen	1
Descripción del proyecto	2
Introducción	3
Marco teórico	
Epidemiología	5
Aspectos económicos en los trastornos del estado de ánimo	6
Diagnóstico	7
Trastorno Depresivo Mayor	9
Depresión crónica	10
Comorbilidad	10
Trastornos de Ansiedad	11
Investigaciones con técnicas de imagen	12
Investigaciones de flujo sanguíneo cerebral	13
Investigaciones electroencefalográficas	13
Marcadores biológicos	14
Alteraciones del sueño	15
Aminas biógenas	16
Etiología: teorías y factores psicológicos	21
Curso de los trastornos del estado de ánimo	21
Evolución de las alteraciones en el funcionamiento global	23
Tratamientos físicos	24
Antidepresivos	24
Duloxetina	28
Criterios DSM IV para el Episodio Depresivo Mayor	32
Planteamiento del Problema	34
Objetivo principal	34
Objetivos específicos	34
Hipótesis	34
Metodología	35

Instrumentos	36
Escala de Hamilton para Depresión	36
Escala de Hamilton para Ansiedad	37
Escala de Impresión Clínica Global	39
Escala de Efectos Secundarios	40
Escala de Evaluación de la Actividad Global	42
Procedimiento	43
Análisis Estadístico	44
Recursos	44
Descripción de los Resultados	45
Variables sociodemográficas	45
Resultados de escalas aplicadas	51
Escala de Hamilton para Depresión	51
Escala de Hamilton para Ansiedad	55
Escala de Impresión Clínica Global	59
Escala de Evaluación de la Actividad Global	67
Escala de Efectos Secundarios	71
Cronograma de Actividades	72
Discusión	73
Conclusiones	75
Bibliografía	77
Anexos	82

TITULO DE TESIS: 'USO DE DULOXETINA EN PACIENTES CON TRASTORNO PRESIVO MAYOR CON SÍNTOMAS DE ANSIEDAD'.

RESUMEN:

La mayoría de los pacientes que presentan transtorno depresivo mayor cursan con síntomas de ansiedad asociados. Actualmente contamos con una gran cantidad de medicamentos antidepresivos que nos ayudan a tratar este tipo de patologías; algunos de ellos de reciente incorporación a nuestro país. Uno de ellos es la Duloxetina, el cual presenta un mecanismo de acción dual, actuando a nivel de la recaptura de serotonina y norepinefrina, y el cual tiene algunos reportes internacionales sobre su eficacia en depresión, en síntomas de ansiedad y en síntomas dolorosos, sin embargo en nuestro país no hay reportes aún específicos al respecto. El objetivo principal de este estudio es describir la eficacia que tiene este medicamento en pacientes que presenten un trastorno depresivo mayor determinado a través de un puntaje mínimo de 17 en la escala de Hamilton para depresión (HAM-D 17) y que además estén cursando con síntomas de ansiedad la cual será valorada utilizando los items para ansiedad de la misma escala (ansiedad/somatización, ansiedad psíquica) y al mismo tiempo a través de la escala para ansiedad de Hamilton (HAM-A) en donde los pacientes deberán tener un puntaje mínimo de 7. Se plantea realizar en total 5 valoraciones a los pacientes, la primera será la basal al inicio del tratamiento y posteriormente cada 14 días, utilizando 5 escalas: Escala de Hamilton para Depresión (HAM-D 17), Escala de Hamilton para Ansiedad (HAM-A), Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG), Escala de Impresión Clínica Global (CGI) y Escala de Efectos Colaterales (UKU).

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO:

Este ensayo clínico, constará de una población de 30 individuos, de 18-55 años de edad, los cuales se estudiarán a lo largo de 8 semanas. Estos deberán ser pacientes vírgenes a cualquier tratamiento antidepresivo farmacológico y cumplir con los criterios de Trastorno Depresivo Mayor del DSM IV y obtener un puntaje mínimo en la Escala de Hamilton de 17 puntos y que en esta escala estén positivos los ítems relacionados a ansiedad (apartado de ansiedad psíquica y ansiedad/somatización), además de presentar un puntaje en la escala de Hamilton para ansiedad mínimo de 7. Se les realizará una historia clínica completa y se les valorará cada 14 días en 4 ocasiones, aplicando en cada una de ellas 5 escalas: Escala de Hamilton para Depresión (HAMD 17), Escala de Hamilton para Ansiedad (HAMA), Escala de Evaluación Clínica Global (EECG), Escala de Impresión Clínica Global (CGI) y Escala de Efectos Secundarios. Se les explicará a los pacientes de manera amplia en que consiste este proyecto de investigación y en caso de estar de acuerdo se les pedirá que firmen un consentimiento del mismo. Además se les explicará los posibles efectos secundarios del uso de este fármaco y el investigador les proporcionará todos los datos y teléfonos para ser localizado en caso de cualquier duda o efecto indeseable. En caso de cumplirse todo lo anterior, a todos los pacientes se les dará una dosis de 60mgs al día de Duloxetina indicada por la mañana.

La obtención de la muestra se realizará de los servicios de Preconsulta y Consulta externa del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, con el consentimiento de los médicos tratantes y jefes de servicio, y se les dará al final del estudio una nota de evolución del paciente misma que se añadirá al expediente. Dado que el estudio tiene una duración máxima de 8 semanas por paciente, se plantea un tiempo aproximado de 4 meses para la recolección de la muestra y finalización del estudio.

INTRODUCCIÓN.

La estimación de la incidencia y la prevalencia de los trastornos del estado de ánimo es variable. En Estados Unidos, el riesgo de presentar un episodio depresivo mayor a lo largo de la vida es aproximadamente del 6%, y el riesgo de presentar cualquier otro trastorno de la estado de ánimo a lo largo de la vida es del 8% (Kashani y Nair, 1995).

La prevalencia de la depresión mayor oscila entre el 2,6 y el 5,5% en varones, y entre el 6,0 y el 11,8% en mujeres (Fava y Davidson, 1996). La prevalencia de la distimia es del 3-4% (Keller y cols., 1996). Algunos estudios sugieren que el 48% de la población de Estados Unidos ha presentado como mínimo un episodio de trastornos del estado de ánimo a lo largo de la vida (Cassem, 1995). Muchos estudios han encontrado que la depresión unipolar en general se presenta dos veces más en las mujeres que en los varones (Reynolds y cols., 1990). Siguen sin aclararse los motivos de la diferencia entre ambos sexos. El género no parece afectar la prevalencia del trastorno bipolar (Reynolds y cols., 1990). La incidencia de la depresión mayor es superior en individuos separados o divorciados que en personas casadas, sobre todo en varones, y en pacientes con una enfermedad médica (Reiger y cols., 1988), y la depresión se asocia con una mayor utilización de servicios sanitarios (Weissman y cols., 1988). La prevalencia de la depresión mayor en la asistencia primaria es del 4,8-9,2%, y la prevalencia de todos los trastornos depresivos es del 9-20%; los trastornos del estado de ánimo constituyen los problemas psiquiátricos que se observan con mayor frecuencia en asistencia primaria (McDaniel y cols., 1995).

Sabemos que el trastorno depresivo mayor tiene una alta comorbilidad con síntomas de ansiedad, en donde además del cortejo depresivo los pacientes cursan con un estado de ánimo disfórico persistente, dificultades de concentración o de memoria, trastornos del sueño, fatiga o falta de energía, irritabilidad, preocupación, llanto fácil, hipervigilancia, anticipación del peligro, desesperanza o pesimismo ante el futuro y baja autoestima o sentimientos de inutilidad. Estos síntomas provocan malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

En nuestro hospital, la prevalencia de trastorno depresivo mayor es elevada estimándose en aproximadamente 10-15% según datos internos y sabemos que muchos de estos pacientes cursan con síntomas de ansiedad; asimismo, de manera empírica algunas veces y en otras basados en literatura, observamos que algunos fármacos antidepresivos ayudan más que otros a disminuir al mismo tiempo tanto síntomas depresivos como síntomas de ansiedad. En este caso, sabemos por reportes de otros países que la duloxetina es un fármaco que ha demostrado su eficacia en trastorno depresivo mayor y que además disminuye síntomas dolorosos asociados, y en otros reportes incluso se habla de su eficacia en síntomas de ansiedad asociados (Dunner et.al.), sin embargo también sabemos que en nuestro país no hay un estudio específico al respecto. Por otro lado hay que considerar también las características propias de nuestra población y tener en cuenta que hay que realizar los estudios pertinentes en la misma ya que se pudiera dar el caso de que los resultados satisfactorios obtenidos en otras poblaciones sean distintos en la nuestra. Es por eso, que considero importante, la realización de este estudio y dar las pautas para tener la seguridad o no, en este medicamento y dar una herramienta más para el tratamiento de nuestros pacientes.

MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA.

La estimación de la incidencia y la prevalencia de los trastornos del estado de ánimo es variable. En Estados Unidos, el riesgo de presentar un episodio depresivo mayor a lo largo de la vida es aproximadamente del 6%, y el riesgo de presentar cualquier otro trastorno de la estado de ánimo a lo largo de la vida es del 8% (Cassem, 1995).

La prevalencia de la depresión mayor oscila entre el 2,6 y el 5,5% en varones, y entre el 6,0 y el 11,8% en mujeres (Fava y Davidson, 1996). La prevalencia de la distimia es del 3-4% (Keller y cols., 1996). Algunos estudios sugieren que el 48% de la población de Estados Unidos ha presentado como mínimo un episodio de trastornos del estado de ánimo a lo largo de la vida (Cassem, 1995). Muchos estudios han encontrado que la depresión unipolar en general se presenta dos veces más en las mujeres que en los varones (Reynolds y cols., 1990). Siguen sin aclararse los motivos de la diferencia entre ambos sexos. La incidencia de la depresión mayor es superior en individuos separados o divorciados que en personas casadas, sobre todo en varones, y en pacientes con una enfermedad médica, y la depresión se asocia con una mayor utilización de servicios sanitarios (Weissman y cols., 1988). La prevalencia de la depresión mayor en la asistencia primaria es del 4,8-9,2%, y la prevalencia de todos los trastornos depresivos es del 9-20%; los trastornos del estado de ánimo constituyen los problemas psiquiátricos que se observan con mayor frecuencia en asistencia primaria (McDaniel y cols., 1995). La prevalencia del trastorno mixto ansioso-depresivo oscila según diversos estudios entre un 8-12% de la población general (Stein y cols.). Como se desconoce la relación longitudinal entre el trastorno mixto ansioso-depresivo y otros trastornos de ansiedad y trastornos depresivos no es posible aclarar en que proporción de enfermos constituye un riesgo para desarrollar otro trastorno mental como la depresión mayor o crisis de angustia. Por otra parte, la comorbilidad entre depresión y ansiedad se ha reportado hasta en un 50% (Chávez León y cols.).

El efecto de la cultura y del estrés en la prevalencia de la depresión queda patente en el estudio Cross-National Collaborative Group realizado en 10 países, que utilizó el Cuestionario de entrevista diagnóstica (*Diagnostic Interview Schedule, DIS*), para realizar diagnósticos DSM-III (American Psychiatric Association, 1980) (Weissman y cols., 1996). En este estudio, la tasa de depresión mayor a lo largo de la vida variaba entre un mínimo de 1,5 casos por cada 100 adultos en Taiwán hasta un máximo de 19/100 en Beirut, y la tasa anual de depresión oscilaba entre el del 0,8/100 de Taiwan y el 5,8/100 de Nueva Zelanda; sin embargo, en este estudios no hay datos sobre nuestro país.

El suicidio es un problema obvio de salud pública que complica los trastornos del estado de ánimo con mayor frecuencia que otros trastornos. El riesgo de suicidio a lo largo de la vida en los sujetos con trastorno del estado de ánimo es del 10-15% (Mueller y Leon, 1996), y el riesgo de tentativas de suicidio aumentó hasta 41 veces en los pacientes deprimidos, en comparación con aquellos que tenían otros diagnósticos, en el estudio Epidemiologic Catchment Area (Petronis y cols., 1990). Las mujeres realizan tentativas de suicidio con mayor frecuencia que los varones, pero éstos tienen mayores probabilidades de consumarlo. Sin embargo, en otro estudio, el riesgo excesivo de consumir el suicidio en los varones se explicaba de manera absoluta por una mayor prevalencia de abuso de sustancias en los hombres, y porque las mujeres tenían bajo su responsabilidad a hijos menores de 18 años (Young y cols., 1994).

ASPECTOS ECONÓMICOS DE LOS TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

La depresión produce mayor deterioro de la actividad física, de los diferentes roles, de la actividad social y de la percepción actual de la salud, está asociada a mayor dolor corporal y hace que los pacientes pasen más días en cama por su escasa salud, en comparación con la hipertensión, la diabetes, la artritis y la enfermedad pulmonar crónica (Wells y cols., 1989). En un estudio de pacientes médicos generales de una red sanitaria, quienes mostraron estado de ánimo deprimido o anhedonia de 2 semanas de duración, pero que no presentaban el número suficiente de síntomas para cumplir los criterios de trastorno depresivo mayor, seguían presentando 7,7 veces más deterioro de la actividad social, familiar y laboral que los pacientes sin ningún síntoma depresivo (Olfson, 1996). En general, se ha estimado que el coste total de los trastornos depresivos en Estados Unidos es de 44.000 millones de dólares. Es equivalente al coste total de la cardiopatía coronaria, enfermedad que no es más prevalente y cuyo tratamiento es menos rápido que el de la depresión.

Los costos directos del tratamiento de la depresión son de aproximadamente 12.000 millones de dólares, de los cuales 890 millones se destinan al pago de antidepresivos (Hall y Wise, 1995); no obstante, los servicios administrativos están llevando a cabo un gran esfuerzo para conseguir que los médicos prescriban antidepresivos más baratos. El costo de la morbilidad de los trastornos depresivos en Estados Unidos es de unos 24.000 millones, y los costos de la mortalidad ascienden a 8.000 millones, que pueden atribuirse en parte al aumento de las tasas de accidentes, al abuso de sustancias, al desarrollo de enfermedades somáticas y al

aumento de hospitalizaciones médicas y tratamientos ambulatorios (Hall y Wise, 1995).

En países en vías de desarrollo, como el nuestro, no se diagnostica ni se trata suficientemente la depresión, sin embargo, hay que tener en cuenta que la estructura de edad y los patrones de salud se están transformando y a medida que se controla mejor la mortalidad perinatal e infantil, empiezan a surgir las enfermedades crónicas como la depresión y se tendrá que dar atención a millones de personas que lo requieren ya en este momento (Weissmann y cols, 2001).

DIAGNÓSTICO.

HISTORIA

Los intentos de clasificación de la depresión datan como mínimo del siglo IV a. de C., cuando Hipócrates acuñó los términos *melancolía* (bilis negra) y *manía* (locura). En 1854, las descripciones independientes de dos médicos franceses, Falret y Baillarger, de *folie circulaire* y la *folie à double forme* fueron los dos primeros diagnósticos formales de episodios alternos de manía y depresión como un único trastorno (Sedler, 1983). A comienzos del siglo XX, Emil Kraepelin diferenció la esquizofrenia (demencia precoz) de la «locura maníaco-depresiva» basándose en el curso deteriorante de la primera y episódico de la última (Akiskal, 1996). Kraepelin (1921) consideraba que la enfermedad maníaco-depresiva era una única enfermedad que incluía «locura periódica y circular», manía y melancolía. Muchas de las observaciones de Kraepelin sobre los síntomas y del curso de los trastornos del estado de ánimo son precisas, pero en la actualidad se sabe que el trastorno maníaco-depresivo (bipolar) abarca un grupo complejo de trastornos que comparten características tales como la elevada tasa de recurrencia y la alternancia de estados afectivos, pero que difieren en otros aspectos importantes. En Estados Unidos, la primera edición del DSM, *Diagnostic and Statistical Manual: Mental Disorders* (American Psychiatric Association, 1952), reflejaba la influencia de Adolph Meyer, quien consideraba los trastornos psiquiátricos como reacciones a conflictos o al estrés que eran más específicas del individuo que de la enfermedad. Se diagnosticaban trastornos afectivos psicóticos (p. ej., reacción depresiva psicótica) no en función de las alucinaciones ni de las ideas delirantes, sino de la gravedad y de la ausencia de un precipitante (American Psychiatric Association, 1952).

En el DSM-II (American Psychiatric Association, 1968) se añadieron la *melancolía involutiva* y la *psicosis maníaco depresiva*.

Se conservó el concepto de una reacción depresiva como *neurosis depresiva*, que se consideraba una reacción neurótica a un conflicto interno o a un acontecimiento externo. En ausencia de un factor precipitante, el diagnóstico de reacción depresiva psicótica se realizaba en casos de un único episodio, y el de psicosis maníaco-depresiva para los episodios depresivos recurrentes,

independiente-mente de que el paciente cumpliera los criterios tradicionales de psicosis utilizados por muchos clínicos. La alternancia de depresión y elevación se denominó *ciclotimia*, clasificada junto a los trastornos de la personalidad dado que era crónica y no estaba provocada por una circunstancia específica. En las ediciones posteriores del DSM, los diagnósticos de los trastornos del estado de ánimo se basan en agrupaciones de síntomas más que en la presencia o ausencia de un factor precipitante identificable, ya que su presencia no se ha demostrado que afecte el curso o la respuesta al tratamiento de los trastornos del estado de ánimo.

DIAGNÓSTICO Y DSM-IV

El término *afecto* suele hacer referencia a la manifestación externa y cambiante del tono emocional de una persona, mientras que *estado de ánimo* significa una orientación emocional más duradera que influye en la psicología de la persona (American Psychiatric Association, 1984a). Sin embargo, el cambio de *trastornos afectivos* en el DSM-III a *trastornos del estado de ánimo* en el DSM-IV no significa una reconceptualización de lo que implican principalmente estos trastornos (disregulación del estado de ánimo o disregulación afectiva); los dos términos suelen emplearse de manera indistinta en el DSM-IV. El DSM-IV distingue entre episodios y trastornos del estado de ánimo (Fava y Davidson, 1996). Un episodio es un período que dura al menos 2 semanas, durante las cuales hay suficientes síntomas que cumplen criterios completos para el trastorno. Los criterios de un episodio depresivo mayor se resumen en la tabla 13-2. Los pacientes con o sin antecedentes de manía presentan un episodio depresivo mayor si cumplen estos criterios, pero el *trastorno depresivo mayor* hace referencia a uno o más episodios de depresión mayor en ausencia de manía o hipomanía (depresión unipolar). Un episodio depresivo mayor puede modificarse por los especificadores adicionales para los síntomas melancólicos (tabla 13-3) y/o síntomas atípicos (tabla 13-4).

La interpretación de los estudios sobre los trastornos del estado de ánimo es más fácil si se está familiarizado con varios términos habituales (First y cols., 1996). En muchos estudios de tratamiento, la *respuesta* se define como un mínimo del 50% de mejoría, la *respuesta parcial* es un 25-50% de mejoría y la *no respuesta* una mejoría inferior al 25%. Según esta terminología, los pacientes que todavía presentan la mitad de los síntomas mostrados al inicio del tratamiento se considera que responden al final de un estudio del tratamiento. No se trata de un aspecto trivial, dado que muchos estudios considera que el punto final es la mejoría y no la *remisión*, que se define como el estado en que se presentan pocos o ningún síntoma de un trastorno del estado de ánimo al menos durante 8 semanas. Se habla de *recuperación*, el período posterior a la remisión, cuando no se presentan síntomas durante más de 8 semanas, e indica que el trastorno está en reposo. Una *recidiva* es

la reaparición de los síntomas durante el período de remisión e implica una continuación del primer episodio; finalmente, la *recurrencia* es la reaparición tardía de los síntomas (durante la recuperación), e implica el desarrollo de un nuevo episodio.

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores en ausencia de manía o de hipomanía. Los síndromes depresivos causados por enfermedades médicas (trastorno del estado de ánimo debido a enfermedad médica) y por medicaciones o sustancias psicoactivas (trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias) no se consideran trastornos primarios del estado de ánimo y no se les atribuye el diagnóstico de trastorno depresivo mayor. En el DSM-IV se recogen diversos especificadores de curso que pueden aplicarse al episodio depresivo actual o más reciente. El DSM-IV proporciona dos descriptores adicionales para pacientes con episodios depresivos recidivantes: con (o sin) recuperación interepisódica y con patrón estacional. Aunque el trastorno depresivo mayor puede darse en un episodio único, la recurrencia constituye la regla y no la excepción. Después de un único episodio depresivo mayor, el riesgo de presentar un segundo episodio es de aproximadamente el 50%; después del tercer episodio, el riesgo de un cuarto es aproximadamente del 90% (Thase, 1990). Cada nuevo episodio tiende a presentarse más pronto y de manera más brusca, y los nuevos episodios suelen incluir los mismos síntomas que los anteriores, junto con síntomas nuevos y más graves. La importancia de esta tendencia a la aceleración con el transcurso del tiempo de la depresión mayor se comentará más adelante. Los especificadores del DSM-IV se emplean para indicar si un episodio depresivo mayor ha remitido totalmente (es decir, sin síntomas al menos durante 2 meses), parcialmente (se presentan algunos síntomas depresivos que no cumplen totalmente los criterios para hacer un diagnóstico de episodio depresivo mayor, o sin síntomas durante menos de 2 meses), o no ha habido remisión (un episodio depresivo mayor crónico). Los especificadores del curso longitudinal de este trastorno indican si los episodios depresivos mayores recidivantes remiten total o parcialmente entre episodios y si los episodios depresivos mayores están superpuestos a un trastorno distímico. Sin embargo, los síntomas depresivos se recuerdan mejor cuando el paciente se siente más deprimido que cuando la depresión es menos grave (es decir, el recuerdo depende del estado). Debido a que la gravedad de la depresión tiende a fluctuar en los pacientes deprimidos (excepto en los más gravemente deprimidos), la historia obtenida cuando el paciente se encuentra peor puede sugerir una enfermedad más crónica que la recogida cuando se siente mejor. Es necesario aclarar si el primer caso supone una amplificación retrospectiva de los síntomas pasados partiendo del estado de ánimo actual, o si se

deben recabar datos adicionales de los miembros de la familia y de otras personas que puedan conocer al paciente para conseguir datos más precisos. Otra dificultad al evaluar la remisión de un episodio depresivo mayor consiste en juzgar si la psicología de la depresión representa una depresión residual. Los pacientes que presentan uno o dos síntomas depresivos mayores (p. ej., insomnio y disminución de la energía) junto con el tipo de pensamiento negativo persistente y característico de la depresión, pueden padecer una forma subsindrómica de depresión que podría resolverse completamente con un tratamiento más agresivo. La depresión se asocia con un pensamiento globalmente negativo en el que los acontecimientos negativos se atribuyen a las imperfecciones de uno mismo y cuyas consecuencias se consideran duraderas e irreversibles (Thase, 1996). El pensamiento depresivo se deriva del rígido supuesto del tipo todo-o-nada como, por ejemplo, «si nadie me acepta todo el tiempo, es que nadie se preocupa por mí» o «si cometo un error, soy un completo inútil» (Thase, 1996). Las personas que mantienen estas actitudes o que están crónicamente tristes, malhumoradas o hipersensibles pueden presentar síndromes depresivos parciales.

DEPRESIÓN CRÓNICA

Las formas crónicas de depresión explican el 12-35% de los trastornos depresivos (First y cols., 1996). Las tasas de cronicidad en la depresión varían según la evaluación efectuada. Un mayor número de pacientes cumplen criterios de cronicidad si ésta se define a partir de la presencia de algunos síntomas depresivos, y no como un determinado nivel de síntomas, como puede ser una puntuación de 10 en la Escala de evaluación para la depresión de Hamilton (*Hamilton Rating Scale for Depression*, HRSD). Incluso tras la remisión de los síntomas depresivos específicos, muchos pacientes siguen experimentando disfunción familiar, deterioro laboral y mala salud física (Keitner y Miller, 1990; Thase, 1992). Si la depresión crónica se define en parte por el deterioro en la actividad, algunos de estos pacientes pueden considerarse crónicamente deprimidos a pesar de que no se manifiesten síntomas depresivos específicos.

COMORBILIDAD

Frecuentemente los trastornos del estado de ánimo son comórbidos con otros trastornos psiquiátricos y médicos (Weissman y cols., 1996), sobre todo con los trastornos de ansiedad, los relacionados con sustancias, los trastornos de la conducta alimentaria, los somatomorfos, los trastornos de la personalidad y las enfermedades médicas crónicas (Marin y cols., 1993). En un estudio sobre este tema, se compararon 11.701 pacientes con una enfermedad médica con 9.039 pacientes psiquiátricos a partir de la base de datos del Department of Veterans Affairs (Moos y Mertens, 1996). El 60% de los pacientes con trastornos del estado

de ánimo tratados en el ámbito sanitario presentaban un diagnóstico psiquiátrico comórbido, al igual que el 30% de los pacientes con un trastorno afectivo tratados en consultorios médicos. El 80% de los pacientes psiquiátricos presentaban enfermedades médicas comórbidas.

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

La ansiedad es un síntoma prominente en el 70% de los pacientes deprimidos en régimen ambulatorio (Rosenbaum y cols., 1995). Asimismo, en estudios extensos se ha encontrado una repetida comorbilidad entre los trastornos del estado de ánimo específicos y los trastornos de ansiedad (Weissman y cols., 1996). El Collaborative Program on the Psychobiology of Depression del NIMH, un estudio comunitario, encontró que el 32% de los pacientes deprimidos presentaban fobias, el 31% crisis de angustia y el 11% obsesiones o compulsiones (Glass y cols., 1989). Por el contrario, se han encontrado episodios depresivos mayores en un 8-39% de los pacientes con un trastorno de ansiedad generalizada, en el 50-90% de los pacientes con un trastorno de angustia, en el 35-70% de los pacientes con fobia social y en el 33% de los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo. Se ha referido fobia social en más del 40% de los pacientes con trastorno depresivo mayor (Bruder y cols., 1997). Existen múltiples asociaciones posibles entre los trastornos del estado de ánimo y los trastornos de ansiedad. Muchos tipos de malestar en los pacientes depresivos pueden agruparse por pacientes, así como en clasificadores independientes bajo el epígrafe de *ansiedad*, y los pacientes pueden describir la activación (*arousal*) y la disforia como ansiedad en un punto y como depresión en otro. Algunos pacientes no pueden explicar la diferencia entre la ansiedad y la depresión, y algunos de los ítems en las escalas de evaluación del estado de ánimo como la HRSD son síntomas de ansiedad. En otros pacientes, la ansiedad puede reflejar un trastorno diferente que se da con una frecuencia superior a la esperada en pacientes deprimidos; esta tasa puede ser superior debido a que un trastorno disminuye el umbral para la manifestación del otro o porque la propensión a un trastorno está unida a la propensión al otro. En algunos casos, el predominio de un síntoma puede constituir una fase prodrómica de un trastorno del estado de ánimo, en el que tanto la ansiedad como la depresión son síntomas importantes. El grado en que un trastorno predomina sobre otro (p. ej., depresión con ansiedad secundaria o ansiedad con depresión secundaria) puede ser un reflejo de síntomas que llaman más la atención del evaluador o del paciente en un momento determinado, más que una consecuencia de la propia naturaleza de la enfermedad.

Además de su comorbilidad, la depresión, la manía y la ansiedad como dimensiones de la experiencia afectiva presentan un solapamiento complejo e interaccionan entre sí. La ansiedad en los pacientes deprimidos aumenta la

gravedad, la cronicidad y el deterioro asociado a la depresión y hace que la depresión sea más refractaria al tratamiento; la ansiedad también aumenta el riesgo de suicidio en los pacientes depresivos, probablemente debido a que es un marcador de mayores niveles de activación (Keck y cols., 1994). Las personas deprimidas que están ansiosas tienen más familiares ansiosos, y también se encuentra un mayor número de parientes deprimidos (Clayton y cols., 1991). En estas familias, la ansiedad puede ser un marcador del factor de riesgo para una depresión más grave, resistente al tratamiento y/o depresión familiar (Kendler y cols., 1987).

INVESTIGACIONES CON TÉCNICAS DE IMAGEN

Las técnicas de imagen cerebral y estructural en los estudios de pacientes deprimidos han aportado diversos datos. Una de las alteraciones cerebrales más generalizadas en los estudios de depresión unipolar mediante imagen estructural ha sido la dilatación de los ventrículos laterales, que suele encontrarse con mayor frecuencia en el trastorno depresivo mayor de inicio tardío (Soares y Mann, 1997). Mediante resonancia magnética (RM) se han encontrado hiperintensidades en la sustancia blanca subcortical y en las zonas periventriculares de los pacientes deprimidos de mayor edad, pero no en los más jóvenes. Las alteraciones regionales que se observan con mayor frecuencia en la depresión unipolar son el tamaño inferior del caudado, del putamen y posiblemente del cerebelo. Los ganglios basales reciben información de las estructuras mediales del lóbulo temporal que regulan la emoción, como la amígdala y el hipocampo, pero en los trastornos del estado de ánimo no se han encontrado pruebas fiables de alteraciones en la amígdala ni en el hipocampo (Soares y Mann, 1997). Se han referido reducciones en el volumen del lóbulo frontal, aunque no de una manera concluyente (Soares y Mann, 1997). Los estudios mediante imágenes en pacientes con un trastorno bipolar (Soares y Mann, 1997; Woods y cols., 1995) han señalado una dilatación del tercer ventrículo en adultos de todas las edades (y en una pequeña muestra de niños), además del mismo tipo de hiperintensidades periventriculares y de la sustancia blanca subcortical observadas en los pacientes de mayor edad con depresión unipolar. Las hiperintensidades en la sustancia blanca observadas mediante RM aumentan con la edad en los pacientes con trastornos bipolares pero no en los sujetos control, lo que sugiere una interacción entre la edad y el diagnóstico (Woods y cols., 1995). El trastorno bipolar se asocia a un mayor número de hiperintensidades subcorticales mediante RM, en comparación con la depresión unipolar y con la ausencia de un trastorno del estado de ánimo (Dupont y cols., 1995). Dado que la presencia de síntomas psicóticos puede correlacionarse con la dilatación de los ventrículos laterales en pacientes deprimidos, y debido a que los síntomas psicóticos son más frecuentes en la depresión bipolar que en la depresión unipolar, la dilatación

ventricular en los pacientes bipolares de cualquier edad puede reflejar más bien una psicosis que la propia bipolaridad. Sin embargo, aunque la dilatación de los ventrículos laterales es más frecuente en la depresión mayor con síntomas psicóticos, no ocurre lo mismo con las hiperintensidades en la sustancia blanca (Soares y Mann, 1997). A diferencia de lo que ocurre en la depresión unipolar, la RM no ha detectado cambios significativos en los lóbulos frontales en los casos de trastorno bipolar (Soares y Mann, 1997). Las hiperintensidades en la sustancia blanca subcortical que se observan en múltiples trastornos pueden constituir un marcador más fiable de una enfermedad cerebrovascular que de cualquier trastorno del estado de ánimo (Soares y Mann, 1997). Este hecho explicaría por qué, en los pacientes con un trastorno bipolar, el mayor volumen de sustancia blanca alterada se correlaciona con un deterioro cognitivo mayor (Dupont y cols., 1995). Las disfunciones neurológicas asociadas a las hiperintensidades en la sustancia blanca también podrían explicar el aumento de riesgo de delirium con la TEC, los efectos secundarios extrapiramidales con los neurolépticos, la cronicidad y una peor respuesta general al tratamiento en los pacientes con hiperintensidades detectadas mediante RM (Soares y Mann, 1997).

INVESTIGACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO CEREBRAL

Las imágenes cerebrales funcionales con tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) miden el flujo sanguíneo cerebral regional, que está muy relacionado con el metabolismo cerebral regional. La PET ha demostrado una reducción de la actividad metabólica en los lóbulos frontales (es decir, hipofrontalidad) en la depresión unipolar (Buchsbaum y cols., 1997) y en la depresión bipolar. Se ha observado que los antidepresivos normalizan la actividad metabólica frontal (Buchsbaum y cols., 1997). También se han encontrado asimetrías del flujo sanguíneo cerebral en la depresión, pero estos datos no han sido concluyentes (Bonne y cols., 1996).

Muchos, aunque no todos, de los estudios realizados mediante SPECT con tecnecio-99 oximhexametilpropilenamina (^{99m}Tc -HMPAO) han demostrado una reducción del flujo sanguíneo cerebral global en pacientes deprimidos, en comparación con los controles; las regiones frontal, prefrontal, del cíngulo, temporal y, en ocasiones, la zona parietal y las zonas subcorticales, presentan déficit específicos de perfusión con mayor frecuencia (Bonne y cols., 1996). Mediante SPECT con ^{123}I p-yodoanfetamina, en 12 pacientes bipolares con ciclos rápidos en estado maníaco, depresivo y eutímico se detectó una mayor captación en el lóbulo temporal anterior derecho que en el izquierdo, tanto durante la fase depresiva como en la fase maníaca, pero no durante la eutimia, lo que sugiere una asimetría metabólica dependiente del estado en ambos extremos de la alteración del estado de ánimo.

INVESTIGACIONES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS

En los estudios de depresión mayor mediante electroencefalograma se ha encontrado la misma tendencia hacia la asimetría cerebral, con menor activación frontal izquierda y mayor activación frontal derecha. Davidson (1992) sugirió que la reducción en la activación frontal izquierda está asociada a un déficit en conductas relacionadas con la aproximación, y que la activación frontal derecha está asociada a un aumento de conductas relacionadas con la evitación. La interpretación de los hallazgos electroencefalográficos se complica por el hecho de que la depresión y la ansiedad pueden tener efectos aditivos en la activación anterior y efectos contradictorios en la actividad parietotemporal del electroencefalograma (Bruder y cols., 1997). Bruder y cols. (1997) encontraron menor activación cortical anterior izquierda que derecha en pacientes deprimidos con trastornos comórbidos de ansiedad, pero no en pacientes deprimidos sin trastornos de ansiedad. Por el contrario, los pacientes deprimidos no ansiosos presentaban menor activación en zonas derechas posteriores que en zonas izquierdas posteriores. Estos patrones serían un reflejo de las diferencias en la movilización de la respuesta al estrés en la activación ansiosa en comparación con la anhedonía pura. Asimismo, ilustran la importancia del control de las dimensiones específicas de los trastornos del estado de ánimo.

MARCADORES BIOLÓGICOS

Se han establecido asociaciones claras entre los trastornos del estado de ánimo y las alteraciones en la actividad biológica medibles en el laboratorio.

PRUEBA DE SUPRESIÓN CON DEXAMETASONA

La PSD se utilizó por primera vez para estudiar la actividad de la corteza suprarrenal en los trastornos del estado de ánimo, ya que en los pacientes deprimidos se había observado hipercortisolemia de forma reiterada (S. L. Brown y cols., 1994). En la PSD se administra 1 mg de dexametasona (un glucocorticoide sintético) por la tarde para proporcionar retroalimentación (*feedback*) a la inhibición de la producción de cortisol por parte de la corteza suprarrenal, y al día siguiente se miden los niveles de cortisol en suero una o más veces. Dado que el ensayo de cortisol no lee la dexametasona, el nivel de cortisol al día siguiente de la administración de dexametasona es una medida del correcto funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisopararrenal mediante la supresión. Normalmente, los niveles de cortisol disminuyen hasta 5 µg/dl o menos con la PSD. La hiperactividad en algún punto entre el hipotálamo y la corteza suprarrenal se puede relacionar con un fallo en la supresión de la dexametasona, que se pone de manifiesto por niveles superiores de cortisol tras la administración de la dexametasona (es decir, la no supresión). La depresión mayor melancólica está asociada a una tasa del 40-50%

de no supresión de la dexametasona (S. L. Brown y cols., 1994). La frecuencia de la no supresión es superior (80-90%) en la depresión unipolar grave y psicótica, en la depresión mayor asociada a tentativas de suicidio más graves, en pacientes hospitalizados y en aquellos con antecedentes familiares de trastornos afectivos (Rush y cols., 1997). La depresión bipolar y la manía presentan la misma frecuencia de no supresión de la dexametasona que la depresión unipolar melancólica (Rush y cols., 1997). Se ha observado que la PSD varía dependiendo del estado; los resultados de la prueba se normalizan entre 1 y 3 semanas antes de la remisión clínica y vuelve a la no supresión entre 1 y 3 semanas a partir de la recaída clínica (S. L. Brown y cols., 1994; Rush y cols., 1997).

La causa inmediata de la no supresión de la dexametasona asociada a los trastornos del estado de ánimo puede ser la hipersecreción del factor liberador de la corticotropina (CRF) (S. L. Brown y cols., 1994), la hormona hipotalámica que estimula la pituitaria para liberar la hormona adrenocorticotropa (ACTH) que, a su vez, estimula la corteza suprarrenal para liberar el cortisol. La información serotoninérgica estimula la secreción tanto del CRF como de la ACTH y participa en la inhibición del CRF y de la ACTH por parte de los corticosteroides (S. L. Brown y cols., 1994). Las influencias noradrenérgicas inhiben la producción de CRF, pero pueden estimular la liberación de ACTH (S. L. Brown y cols., 1994). Una deficiencia funcional en la actividad de la noradrenalina y/o un exceso de transmisión de serotonina (5-HT) contribuirían a la no supresión de la dexametasona (S. L. Brown y cols., 1994; Rush y cols., 1997).

PRUEBA DE ESTIMULACIÓN CON HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA

Existen importantes razones para interesarse en la función tiroidea cuando se estudian los trastornos del estado de ánimo. Como ya se ha comentado, la tiroiditis es más frecuente en pacientes con trastornos del estado de ánimo, así como el hipotiroidismo en el trastorno bipolar con ciclos rápidos. Las hormonas tiroideas desempeñan un importante papel en la regulación de los ciclos biológicos, como neurotransmisor y como receptor. La disfunción tiroidea puede inducir fluctuaciones anormales en los sistemas monoaminérgicos implicados en la regulación afectiva, que pueden darse con niveles circulantes normales de la hormona tiroidea si la distribución o el procesamiento de las hormonas tiroideas en el sistema nervioso central se hallan reducidos, si están alterados los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) o los de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) (Bauer y Whybrow, 1990), o si se ha interrumpido el ciclo del eje tiroideo (Bauer y Whybrow, 1986). La TRH (protirelina), hormona hipotalámica que estimula la liberación de la TSH por la hipófisis, tiene efectos directos en el sistema nervioso central, entre los que se encuentra la modulación de la acción de la 5-HT y de la dopamina, independientemente de la estimulación tiroidea o de la hipófisis.

ALTERACIONES DEL SUEÑO

Las alteraciones del sueño constituyen uno de los síntomas más frecuentes de la depresión, y la causa más frecuente de los trastornos del sueño en los pacientes estudiados en los centros de evaluación del sueño es la depresión (Buysse y cols., 1994). Los cambios bien replicados en la arquitectura del sueño en el trastorno depresivo mayor incluyen la disminución en la continuación del sueño, un mayor número de despertares, disminución en la latencia del sueño con movimientos oculares rápidos (REM) (menor intervalo de tiempo entre el inicio del sueño y el primer ciclo REM), mayor densidad de sueño REM (mayor número de fases REM por unidad de tiempo durante el sueño REM), mayor intervalo de tiempo en sueño REM y problemas para iniciar y mantener el sueño de onda lenta (Rush y cols., 1997).

Parte de la disminución en la latencia del sueño REM observada en la depresión melancólica es primaria, y parte es secundaria a la reducción del sueño de onda lenta, que permite al sueño REM cambiar en la primera parte de la noche (Kupfer, 1995). Las deficiencias en la eficacia del sueño y el sueño de onda lenta pueden explicar por qué en ocasiones los pacientes depresivos se sienten cansados aunque parezca que duermen en exceso.

AMINAS BIÓGENAS

Las aminas biológicamente activas (biógenas), como la noradrenalina, la 5-HT, la dopamina y la acetilcolina, son neurotransmisores de los sistemas cerebrales que se originan en el tronco cerebral. Estos sistemas modulan la actividad basal de múltiples sistemas neuronales, y se ha propuesto que en los trastornos del estado de ánimo se da una alteración en la función de las aminas biógenas (Salomon y cols., 1997). La hipótesis de las monoaminas, propuesta por primera vez en 1965, sostiene que monoaminas como la noradrenalina y la 5-HT son deficitarias en la depresión y que la acción de los antidepresivos depende del aumento de la disponibilidad sináptica de dichas monoaminas. Dicha hipótesis de las monoaminas se basó en observaciones de que los antidepresivos bloquean la inhibición de la recaptación de noradrenalina, de 5-HT y/o de dopamina. Sin embargo, inferir la fisiopatología de los neurotransmisores a partir del efecto de ciertos fármacos sobre la disponibilidad de los neurotransmisores, es como afirmar que, dado que la aspirina causa hemorragias gastrointestinales, las cefaleas están causadas por un exceso de sangre, y que la acción terapéutica de la aspirina en las cefaleas tiene que ver con la pérdida de sangre.

Datos posteriores no han confirmado la hipótesis de la disminución de monoaminas (S. L. Brown y cols., 1994; Salomón y cols., 1997). Los precursores de la monoamina, como la tirosina o el triptófano, no mejoran por sí solos el estado de

ánimo. La depleción de monoaminas no causa, de manera predecible, la depresión y, cuando la causa, ésta no se mantiene. Algunas sustancias inhibidoras de la recaptación de monoaminas, como las anfetaminas y la cocaína, no tienen propiedades antidepresivas fiables, y existen antidepresivos (p. ej. la mianserina y la mirtazapina) que no actúan sobre la recaptación de las monoaminas. En el caso de los inhibidores de la recaptación de monoaminas que son antidepresivos, la inhibición de la recaptación es inmediata, mientras que el inicio del efecto antidepresivo tarda un mes como mínimo en aparecer. La inhibición de la recaptación de neurotransmisores no permite predecir los efectos terapéuticos de los antidepresivos, pero sí los efectos secundarios (S. L. Brown y cols., 1990, 1994). La noradrenalina es un neurotransmisor en centros de activación tales como el *locus coeruleus* y el sistema nervioso simpático. Los fármacos que aumentan la actividad noradrenérgica pueden provocar ansiedad, temblores, taquicardia, diaforesis, insomnio y síntomas de activación relacionados. Debido a que la 5-HT influye en la motilidad gastrointestinal, en el tono vasomotor cerebral, en el apetito y en la activación (*arousal*), los inhibidores de la recaptación de 5-HT pueden producir náuseas, diarreas, cefaleas, pérdida de apetito, disfunciones sexuales, sedación y nerviosismo. La dopamina es un neurotransmisor de la activación, del movimiento y del tono de los vasos sanguíneos, y los inhibidores de la recaptación de dopamina tienden a ser activadores y pueden elevar la presión sanguínea.

NORADRENALINA

Se ha postulado que en la depresión existen ciertas deficiencias y aumentos en la actividad noradrenérgica central (S. L. Brown y cols., 1994). Una primera hipótesis contemplaba que la disminución en la actividad y en la motivación propia de la depresión se relacionaba con un menor tono noradrenérgico, y que la hiperactividad de la manía se relacionaba con un exceso noradrenérgico. Sin embargo, los estudios sobre el incremento de la actividad de la noradrenalina en la depresión, son más frecuentes que los estudios sobre la disminución de su actividad (S. L. Brown y cols., 1994). Este dato concuerda con la evidencia de niveles elevados de activación, tales como la no supresión de la dexametasona en el PSD o un avance en la fase de los ritmos circadianos, que se presentan incluso en pacientes deprimidos con enlentecimiento conductual. Los pacientes deprimidos no medicados no presentan cambios consistentes en el número de receptores adrenérgicos. Sin embargo, se ha referido desensibilización e hiposensibilidad en los receptores β y, posiblemente, en los receptores alfa2 –adrenérgicos. Este primer cambio aumentaría la liberación de noradrenalina, mientras que del segundo cambio se podría esperar una reducción en la transmisión adrenérgica a través de los receptores postsinápticos. Sin embargo, aunque algunos antidepresivos desensibilizan los receptores β -adrenérgicos, la TEC los sensibiliza, y la mianserina,

no afecta en absoluto la densidad de los receptores β -adrenérgicos (Leonard, 1994). Es posible que las acciones sobre los subtipos de otros receptores adrenérgicos no sean relevantes para el efecto terapéutico de los antidepresivos (S. L. Brown y cols., 1994). A partir de estudios sobre la respuesta a agentes estresantes leves de medidas noradrenérgicas como el 3-meto-xi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) en plasma, un metabolito de la noradrenalina, Siever y Davis (1985) sugirieron que la depresión no se relaciona con una actividad marcadamente elevada o reducida de la noradrenalina, sino con una respuesta desigual a factores estresantes que activan los sistemas noradrenérgicos de respuesta al estrés. Al igual que el calor producido en un horno a causa de un termostato mal regulado, la actividad noradrenérgica basal es excesiva, pero los factores estresantes agudos que demandan la movilización de la respuesta al estrés provocan una movilización inadecuada de mayor transmisión noradrenérgica.

SEROTONINA

Las neuronas que utilizan serotonina, el neurotransmisor filogenéticamente más antiguo, provienen del núcleo del rafe (línea media) del tronco cerebral y se proyectan a todo el cerebro. Estas conexiones e interacciones hacen posible que la 5-HT interaccione con otras aminas biógenas y contribuye a la regulación de muchas funciones psicobiológicas que están alteradas en los trastornos del estado de ánimo, incluyendo la afectividad, la ansiedad, la activación (*arousal*), la alerta, la irritabilidad, el pensamiento, la cognición, el apetito, la agresión, los ritmos circadianos y estacionales, la nocicepción y las funciones neuroendocrinas (Leonard, 1992). La 5-HT puede servir como «freno neuroquímico» para ciertas conductas innatas que habitualmente están inhibidas, como la agresión, incluyendo la autoagresión. Por tanto, no es sorprendente que la disfunción serotoninérgica se haya implicado en los trastornos del estado de ánimo y que los fármacos que actúan sobre la 5-HT resulten de utilidad en el tratamiento de dichos trastornos. Muchos estudios han encontrado concentraciones inferiores de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, el principal metabolito de la 5-HT) en el LCR de pacientes deprimidos, en comparación con los sujetos control (S. L. Brown y cols., 1994). La observación de una reducción en la captación de 5-HT plaquetaria en la depresión mayor sin tratamiento farmacológico (S. L. Brown y cols., 1994; Leonard, 1994) podría representar la hipofunción de un transportador celular de 5-HT. Si hubiera una disfunción similar en el cerebro, ésta provocaría una reducción en las reservas de 5-HT, o la menor captación de 5-HT sería un medio de compensación para una mayor disponibilidad de 5-HT. En las plaquetas de pacientes deprimidos sin medicar se ha encontrado una menor unión a la [3 H]-imipramina, un marcador del lugar de captación de la 5-HT, aunque no se trata de un hallazgo significativo (S. L. Brown y cols., 1994). Además, en la depresión mayor no se ha encontrado ningún cambio en

la unión plaquetaria a la [3 H]-paroxetina, que podría ser un marcador más óptimo del lugar de captación de la 5-HT (S. L. Brown y cols., 1994). Se ha observado una menor unión a la [3 H]-imipramina en cerebros de pacientes deprimidos que murieron por suicidio o de muerte natural, pero este dato no es uniforme (S. L. Brown y cols., 1994). Una información más fiable ha sido el mayor número de lugares de receptores de 5-HT₂ plaquetarios, que se relaciona con la reducción de la actividad sistémica serotoninérgica. Es posible que la reducción de la 5-HT central y de sus metabolitos no sea un marcador de depresión, sino un síntoma que acompaña frecuentemente a la depresión. De siete estudios, cinco demostraron una reducción moderada de la 5-HT y del 5-HIAA en el tronco cerebral de personas que se habían suicidado, independientemente del diagnóstico. Es posible que la reducción de la 5-HT central y de sus metabolitos no sea un marcador de depresión, sino un síntoma que acompaña frecuentemente a la depresión.

La transmisión serotoninérgica está mediada como mínimo por siete subtipos principales de receptores de la 5-HT, cada uno con sus propios subtipos, con funciones que se solapan y con diferentes mecanismos de activación (Dubovsky, 1994). Ya se ha mencionado la asociación que existe entre la depresión y la sensibilización al receptor 5-HT₂ (que media en funciones como el estado de ánimo, la ansiedad, la agresión y el tono vasomotor) en los cerebros de individuos que cometen suicidio.

Una estrategia para evaluar indirectamente la actividad serotoninérgica en los trastornos del estado de ánimo implica la disminución del triptófano, el precursor del aminoácido de la 5-HT. Algunos estudios han demostrado que las dietas de reducción de triptófano producen recaídas agudas, aunque breves, de la depresión en pacientes con una depresión en remisión, pero la reducción del triptófano no tiene ningún efecto en los sujetos normales (Salomon y cols., 1997).

INTERACCIONES ENTRE LOS SISTEMAS DE NEUROTRANSMISORES

Los primeros intentos de comprender el papel de los neurotransmisores y de sus receptores implicaban la hipótesis de que algunas depresiones se caracterizaban por una deficiencia funcional de noradrenalina, mientras que otras se asociaban con alteraciones en la 5-HT. Según esta hipótesis, una depresión con bajos niveles de noradrenalina respondería preferentemente a los antidepresivos noradrenérgicos, mientras que las depresiones con baja 5-HT responderían mejor a tratamientos que potencian la disponibilidad de 5-HT. Esta predicción nunca se ha visto confirmada; tampoco se ha demostrado la diferencia entre los subtipos depresivos «serotoninérgicos» y «noradrenérgicos» (S. L. Brown y cols., 1994). La hipótesis se volvió a revisar (denominada *hipótesis de amina permisiva*) para integrar el concepto de que la deficiencia serotoninérgica contribuía en mayor número de depresiones, algunas de las cuales tenían además una disfunción

noradrenérgica. Esta hipótesis predecía que los tratamientos antidepresivos potencian la transmisión serotoninérgica. Sin embargo, la tianeptina (un eficaz antidepresivo tricíclico disponible en Francia) potencia la recaptación de 5-HT y reduce la 5-HT sináptica disponible.

Este tipo de observaciones aumentan aún más la importancia de los análisis dimensionales de los trastornos del estado de ánimo (S. L. Brown y cols., 1994). Lo que parece ser una comorbilidad entre los trastornos del estado de ánimo y otros trastornos del Eje I, puede constituir un solapamiento de las disfunciones dimensionales originadas por la disfunción de uno o varios sistemas de 5-HT en interacción con otros sistemas de neurotransmisores. Por ejemplo, cuando la activación asociada a un exceso noradrenérgico es suficiente para contrarrestar la regulación de la agresión y la impulsividad deteriorada por sistemas de 5-HT activos por debajo de su nivel óptimo, el suicidio, las formas de agresión dirigidas hacia los demás o la impulsividad generalizada pueden ser los problemas predominantes si el diagnóstico primario es un trastorno del estado de ánimo, un trastorno de ansiedad, esquizofrenia o un trastorno de la personalidad. Si la tendencia a la obsesión es el principal problema, se realiza un diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo, pero si interactúa con una alteración evidente del estado de ánimo, se originan cuadros con rumiación depresiva; si la interacción se produce con los resultados de experiencias traumáticas, puede aparecer el recuerdo intruso típico de un trastorno por estrés postraumático. La regulación deficitaria de los procesos del pensamiento es un síntoma de esquizofrenia, y cuando ésta interacciona con la psicobiología del estado de ánimo, la misma disfunción puede aparecer en la depresión psicótica, en un trastorno bipolar y en el trastorno esquizoafectivo. Las hipótesis tradicionales sobre los neurotransmisores ignoran la evidencia de disfunciones de otros neurotransmisores en los trastornos del estado de ánimo. Muchas funciones cerebrales son el resultado de la acción convergente de numerosos neurotransmisores diferentes. Por ejemplo, la excitabilidad en el córtex humano está regulada por la acetilcolina, el GABA, la noradrenalina, la histamina y las purinas, además de la 5-HT. Cada uno de estos transmisores puede producir más de una señal postsináptica en la misma neurona activando los receptores que interaccionan, y más de un transmisor puede inducir el mismo cambio en las neuronas postsinápticas. Este tipo de solapamiento proporciona un mecanismo para el ajuste adecuado de las adaptaciones complejas a múltiples tipos de información. Dichas interacciones hacen que la relación de la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo con un único neurotransmisor sea improbable (S. L. Brown y cols., 1994), y que los diferentes aspectos de las disfunciones psicobiológicas en los trastornos del estado de ánimo podrían estar relacionados con diferentes tipos de disfunciones de los neurotransmisores. Por ejemplo, la alteración de la función noradrenérgica se relacionaría con la anhedonia, la

ansiedad y una activación excesiva, mientras que la pérdida de la función dopaminérgica llevaría a deficiencias en la ejecución de conductas dirigidas a un objetivo y a incentivos emocionales. La pérdida de la regulación serotoninérgica de la agresión se correlacionaría mejor con la conducta violenta, peligrosa y/o suicida impulsiva, la ansiedad, las rumiaciones y los trastornos de la conducta alimentaria, y el tono colinérgico excesivo llevaría a la inhibición y a experimentar los acontecimientos como si fueran punitivos. Es probable que otros neurotransmisores y neuromoduladores, como los neuropéptidos y las prostaglandinas, también presenten una regulación deficitaria y contribuyan a un aumento en la intensidad del afecto disfórico (Leonard, 1994; S. L. Brown y cols., 1994). Más que relacionados con una alteración concreta de los neurotransmisores, los trastornos del estado de ánimo pueden ser trastornos de la cohesión global de los múltiples sistemas de transmisores implicados en la respuesta ante el peligro. Las terapias con antidepresivos no afectan a estos sistemas, pero producen cambios adaptativos en múltiples sistemas de neurotransmisión (Leonard, 1994). Una mayor coordinación entre los sistemas afectivos, cognitivos y conductuales asociados a estos transmisores se relacionaría con la normalización del estado mental (S. L. Brown y cols., 1994).

ETIOLOGÍA: TEORÍAS Y FACTORES PSICOLÓGICOS

Los trastornos del estado de ánimo son trastornos psicológicos además de fisiológicos. Tal como ocurre con los datos biológicos, la existencia de dimensiones psicológicas específicas en los trastornos afectivos no es discutida, pero sí se cuestiona su papel etiológico. Al igual que con los factores biológicos, demostrar que un determinado factor psicológico es causal requeriría un seguimiento prospectivo de las personas con riesgo de padecer depresión, para ver si dicho factor aumenta la probabilidad de desarrollar un trastorno del estado de ánimo. El hallazgo de que los pacientes que ya han presentado un episodio afectivo y que han expresado tal factor tienen mayor probabilidad de padecer una recidiva, implicaría tan sólo que el factor es un síntoma residual del primer episodio y no un factor de riesgo independiente. Aunque se llevaran a cabo estudios prospectivos caros y complicados acerca de los factores de riesgo, un hallazgo positivo no garantizaría que cualquier factor identificado no fuera el marcador de un factor biológico subyacente. Muchas de las causas psicológicas que se han argumentado para los trastornos del estado de ánimo han implicado a la depresión.

CURSO DE LOS TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

La edad media de inicio de la depresión unipolar es de 24,8 a 34,8 años (Weissman y cols., 1996). Aproximadamente el 25% de los pacientes presentan una

depresión crónica o intermitente leve antes de desarrollar un episodio depresivo mayor (Keller y cols., 1996). La extrapolación, a partir de los primeros estudios que demostraban un mayor número de pacientes que remitía en el seguimiento prolongado, llevó a la conclusión de que finalmente muchos pacientes se recuperaban de un episodio depresivo mayor; sin embargo, estudios más amplios no han confirmado este supuesto (Mueller y Leon, 1996). Existe una probabilidad del 50% de remisión de la depresión que ha durado entre 3 y 6 meses, pero la probabilidad de remisión es sólo del 5% en los 6 meses posteriores a un episodio depresivo mayor presente durante 2 años (Keller y cols., 1996). Aproximadamente el 12% de los pacientes con una depresión mayor aguda no se recuperan después de 5 años de enfermedad; el 7% no se ha recuperado al cabo de 10 años (Keller y cols., 1996; Mueller y Leon, 1996). Los estudios de seguimiento prospectivo de entre 2 y 20 años de duración, tras un episodio depresivo mayor, sugieren que entre el 5-27% de los pacientes (media, 17%) con un trastorno depresivo mayor siguen crónicamente enfermos (Keller y cols., 1984; Mueller y Leon, 1996). En investigaciones longitudinales, alrededor de una tercera parte de los pacientes depresivos enferman en algún momento (Mueller y Leon, 1996). La cronicidad puede presentarse después de que una recaída suceda a la mejoría inicial (Fava y Davidson, 1996). Las manifestaciones de un trastorno depresivo mayor crónico y recidivante se diagnostican en el DSM-IV como depresión mayor recidivante, con recuperación interepisódica total, sin trastorno distímico; episodio depresivo mayor recidivante, sin recuperación interepisódica total (es decir, depresión mayor residual), sin trastorno distímico; episodio depresivo mayor recidivante, con recuperación interepisódica total, superpuesto a un trastorno distímico (depresión doble), y episodio depresivo mayor recidivante, sin recuperación interepisódica total, superpuesto a un trastorno distímico (First y cols., 1996). Sin embargo, como ya se ha mencionado, estas categorías representan sólo distintas formas evolutivas que pueden seguir los trastornos del estado de ánimo unipolares.

En general, el 75-95% de los pacientes con un episodio depresivo mayor presentarán al menos un episodio más durante su vida. Como promedio, los episodios depresivos mayores recurren cada 5 años, con una latencia interepisódica que se reduce desde una media de 6 años tras dos episodios, hasta 2 años después de tres episodios (Keller y cols., 1996; Mueller y Leon, 1996). Alrededor del 15% de los pacientes unipolares presentan únicamente un episodio de depresión mayor, mientras que entre el 13 y el 54% (media, 27%) presentan como mínimo tres episodios (Mueller y Leon, 1996). El número promedio de episodios de depresión unipolar a lo largo de la vida es de cuatro (Mueller y Leon, 1996). Las tasas de recurrencia tanto de la depresión mayor como de la distimia son más altas en la depresión doble que en el trastorno depresivo mayor episódico o en el trastorno distímico sin trastorno depresivo mayor. Se ha observado que numerosos factores

aumentan el riesgo de recaídas y recidivas de la depresión unipolar (Mueller y Leon, 1996; Thase, 1992). Uno de los factores más importantes es el tratamiento inadecuado. Debido a que los síntomas depresivos residuales aumentan cuatro veces el riesgo de recaídas, es necesario que el tratamiento de cualquier episodio depresivo sea lo más completo posible. La discontinuación de un tratamiento eficaz a menudo provoca recaídas, sobre todo si los fármacos se retiran de forma brusca. Cuanto mayor es el número de recidivas previas, mayor es el riesgo de que aparezcan otras posteriores. La elevada emoción expresada en la familia, los problemas conyugales y la psicosis aumentan también el riesgo de recidivas en la depresión unipolar. La depresión secundaria, tanto si está asociada a una enfermedad médica como a un trastorno psiquiátrico no afectivo, aumenta el riesgo de recidivas en un 60% y reduce el tiempo que transcurre entre ellas. La gravedad de un episodio depresivo no altera el riesgo de presentar recidivas.

EVOLUCIÓN DE LAS ALTERACIONES EN EL FUNCIONAMIENTO GLOBAL

La evolución del funcionamiento global en la depresiones es tan negativa como la de trastornos médicos crónicos, como la diabetes mellitus y la enfermedad cardiovascular (Mueller y Leon, 1996). En el Estudio prospectivo de Iowa 500, el 17% de los pacientes deprimidos no podía trabajar a causa de la depresión y el 22% presentaba síntomas incapacitantes (Mueller y Leon, 1996). El Medical Outcome Study estudió 22.462 pacientes ambulatorios de una red sanitaria asistencial y encontró que los pacientes con trastornos depresivos funcionaban peor en casi todas las áreas valoradas, en comparación con los pacientes con diabetes, con enfermedad cardiovascular, artritis o una enfermedad pulmonar (Mueller y Leon, 1996). De forma parecida, en el estudio NIMH-CS los pacientes deprimidos presentaban menos probabilidades de tener trabajo; tenían menores ingresos; presentaban mayor probabilidad de no haberse casado nunca; tenían peores relaciones conyugales cuando estaban casados, y se sentían menos satisfechos con su vida sexual en comparación con los sujetos control, aunque los pacientes no estuvieran clínicamente enfermos (Mueller y Leon, 1996). Los síntomas residuales y el deterioro en los roles laborales, sociales y parentales a menudo persistían tras la mejoría de la depresión, con mayor frecuencia en la depresión doble que en el trastorno depresivo mayor episódico. Stewart y cols. (1993) observaron que sólo el 28% de los pacientes con depresión doble que presentaron una mejoría sintomática notable con el tratamiento creían encontrarse bien. La depresión mayor refractaria está asociada a un aumento del riesgo de suicidio, a una posibilidad del 50% de

deterioro laboral y a un 65% de riesgo de malestar interpersonal continuado (Fava y Davidson, 1996). El riesgo de muerte accidental de suicidio es mayor en todos los pacientes deprimidos (Mueller y Leon, 1996). En comparación con los controles, los niños deprimidos presentan mayor deterioro en las relaciones maternofiliales, en las relaciones con los compañeros y en alcanzar objetivos, y tienen más problemas de conducta (Geller y cols., 1996); el deterioro de las relaciones puede continuar tras remitir la depresión (Geller y cols., 1996).

TRATAMIENTOS FÍSICOS

Dado que las terapias psicológicas y conductuales son eficaces en la depresión mayor con síntomas vegetativos y que los antidepresivos pueden eliminar los síntomas depresivos crónicos similares a los trastornos de la personalidad, resulta arbitrario realizar una dicotomía de los tratamientos en formas «biológicas» y «psicológicas». Si no en todos, al menos en los trastornos afectivos no complicados se acostumbra a combinar ambos tipos de tratamiento. Por tanto, separarlos sólo es una cuestión de conveniencia para exponer las amplias categorías de tratamiento.

ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos se clasifican tradicionalmente según su estructura (p. ej., tricíclicos, tetracíclicos) o según el efecto que ejercen sobre los neurotransmisores (p. ej., inhibidores de la recaptación de noradrenalina, ISRS, IMAO). Como ya se ha mencionado, es poco probable que una única acción en los neurotransmisores pueda explicar el efecto terapéutico de los antidepresivos. Sin embargo, las acciones de los neurotransmisores permiten predecir los efectos secundarios. Por ejemplo, los antidepresivos noradrenérgicos pueden producir agitación, temblores, sudoración e insomnio; los serotoninérgicos pueden provocar náuseas, cefaleas y disfunciones sexuales, y los dopaminérgicos son activadores. Todos los antidepresivos producen una tasa de respuesta aproximada del 60% en la depresión unipolar no psicótica, que es significativamente superior al porcentaje del 20-40% de la respuesta al placebo. Aunque se ha observado que los antidepresivos son eficaces en la depresión moderada (Stewart y cols., 1993), la diferencia entre el antidepresivo activo y el placebo disminuye en las depresiones menos graves (Elkin y cols., 1989). Numerosas limitaciones de los ensayos clínicos hacen que la

extrapolación práctica sea complicada. Por ejemplo, el objetivo final de muchos ensayos es la respuesta (es decir, un 50% de mejoría) en lugar de la remisión, que se da en el 10-20% menos de pacientes (Burke y Preskhorn, 1995). Los estudios que son aprobados por la Food and Drug Administration, requieren una duración de sólo 4-6 semanas y no proporcionan información acerca de la eficacia a largo plazo ni de los efectos adversos. El uso, en muchos ensayos, del método de análisis que considera la última observación realizada también puede resultar problemático. En este método, la última medida obtenida de los pacientes que abandonan el estudio se considera el valor final de estos pacientes. Puede parecer que los pacientes que se retiran pronto del ensayo clínico debido a los efectos adversos o a cualquier otra razón no responden porque el antidepresivo no ha tenido oportunidad de ser eficaz; por tanto, se reduce de manera artificial la aparente eficacia de la sustancia. Este problema es habitual en las comparaciones con los antidepresivos clásicos (p. ej., la imipramina), cuyos efectos adversos con frecuencia obligan a los pacientes a suprimirlos de manera prematura. En las situaciones clínicas reales, se presta más atención a proporcionar apoyo para continuar con el fármaco, en comparación con los estudios con grupos placebo y control, y la tasa de respuesta para el fármaco activo suele ser superior. El uso de una dosis fija y la falta de oportunidades para tratar los efectos adversos o el cambio de fármacos también puede provocar una infravaloración de la eficacia de los antidepresivos en los ensayos clínicos. Los estudios previos a la comercialización implican, además de ensayos relativamente breves, cantidades relativamente pequeñas de pacientes, normalmente 2.500 personas o menos, de las cuales el 90% inicia los estudios en fase I o II, cuando las dosis son diferentes a las utilizadas con mayor frecuencia en la práctica clínica (Burke y Preskhorn, 1995). Los pacientes seleccionados para los ensayos clínicos suelen tener entre 18 y 65 años de edad y presentan formas más leves de depresión sin comorbilidad, de manera que se parecen más a los pacientes deprimidos que tratan los médicos de atención primaria que a los pacientes más complejos y con trastornos más graves que tratan los psiquiatras (Partonen y cols., 1996). Habitualmente, los nuevos antidepresivos se comparan con un placebo y/o los antidepresivos de referencia, la amitriptilina o la imipramina, lo que dificulta saber si un nuevo antidepresivo es mejor que otro en una situación concreta. Debido a que el coste de la introducción de un nuevo antidepresivo en el mercado supera los 250 millones de dólares (Burke y Preskhorn, 1995), las industrias farmacéuticas explotan pequeñas diferencias que no son clínicamente significativas para convencer a los clínicos de que prescriban su producto. Los antidepresivos tricíclicos y los tetracíclicos (tabla 13-19) tienen una estructura de tres o cuatro anillos de carbono (Osser, 1993). Todos estos fármacos presentan propiedades similares. En muchos casos, tanto los fármacos principales (p. ej., de-sipramina) como sus metabolitos (p. ej., desmetilclomi-pramina) bloquean la recaptación de

noradrenalina, y algunos fármacos principales (p. ej., clorimipramina) bloquean la recaptación de la 5-HT. Como ya se ha comentado, la inhibición de la recaptación de los neurotransmisores predice básicamente los efectos adversos. Por ejemplo, es más probable que los antidepresivos noradrenérgicos provoquen activación, diaforesis, temblores e insomnio, y los antidepresivos serotoninérgicos tienen mayor probabilidad de producir cefaleas, efectos secundarios gastrointestinales y disfunciones sexuales (Leonard, 1994). Sin embargo, la clomipramina (clorimipramina) es el único antidepresivo tricíclico que es eficaz en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo, aparentemente debido a su capacidad para bloquear la recaptación de la 5-HT.

Todos los antidepresivos tricíclicos poseen perfiles similares de efectos secundarios (Glassman y Proud'homme, 1993). Un efecto similar a la quinidina hace que sean tan eficaces como los antiarrítmicos en el tratamiento de las taquiarritmias ventriculares; por otra parte, estos fármacos pueden agravar el bloqueo cardíaco y tener un efecto inotrópico negativo. Los antidepresivos tricíclicos de aminas terciarias, como la imipramina y la amitriptilina, muestran más efectos secundarios anticolinérgicos y sedantes. Las aminas terciarias también producen un mayor bloqueo alfa 1 -adrenérgico y provocan hipotensión postural y un mayor antagonismo a la histamina H1, que contribuye al aumento de peso. Este tipo de efectos adversos, junto con el posible efecto negativo de los efectos secundarios anticolinérgicos sobre la memoria, hacen que los antidepresivos tricíclicos de aminas terciarias sean fármacos de peor elección en pacientes de mayor edad y en pacientes con demencia. Los pacientes de edad más avanzada toleran mejor la nortriptilina y la desipramina. La nortriptilina posee una ventana terapéutica definida, y es posible que también la tenga la desipramina. Al margen de una correlación sinusoidal entre el nivel sérico y la respuesta clínica de la imipramina y, posiblemente, de la amitriptilina, no se han demostrado más correlaciones entre el nivel de antidepresivos en suero y la respuesta clínica (P. J. Perry y cols., 1994). La medición de los niveles de antidepresivos (es decir, el control terapéutico de la sustancia) puede resultar de utilidad para determinar si la falta de respuesta a una dosis alta de antidepresivo o si los efectos adversos a dosis bajas pueden deberse a niveles inesperadamente altos o bajos en suero (Preskorn, 1991).

Los antidepresivos de segunda y tercera generación son heterogéneos respecto a sus estructuras y acciones (Montgomery, 1995). La trazodona es básicamente un antagonista del receptor 5-HT₂ que posee relevantes propiedades sedantes. Se utiliza con frecuencia como hipnótico debido a que su corta vida media de eliminación supone un menor deterioro durante el día que el de algunos hipnóticos tradicionales. Esta misma característica comporta que sean necesarias múltiples dosis de trazodona para alcanzar concentraciones regulares. Sin embargo,

la sedación durante el día puede limitar esta pauta. El bupropion no es sedante y no posee efectos anticolinérgicos ni cardiotóxicos. A diferencia de los inhibidores de la recaptación de serotonina, no presenta efectos secundarios sexuales. Sin embargo, son necesarias dosis fraccionadas, y si éstas son superiores a 450 mg/día se asocian a una incidencia del 5% de crisis convulsivas, lo que constituye un problema relevante en los pacientes bulímicos. Los fármacos que se denominan *inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina* (ISRS), ninguno es verdaderamente selectivo desde el punto de vista clínico o farmacológico (Dubovsky, 1994). Además de ser tratamientos igualmente eficaces en la depresión mayor, los ISRS tienen aplicaciones en los trastornos de ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno por estrés postraumático y los trastornos de la conducta alimentaria, así como en cualquier trastorno con disregulación de las funciones moderadas por los sistemas serotoninérgicos, tales como la agresión no provocada e impredecible, el pensamiento intruso y recurrente y una conducta sexual o alimentaria excesiva. Aunque los ISRS son más eficaces en el bloqueo *in vitro* de la recaptación de 5-HT que otros neurotransmisores, la eficacia de la inhibición de la recaptación de 5-HT no transcurre paralela a la potencia antidepressiva. Las interacciones entre la 5-HT y otros neurotransmisores hacen que sea imposible una acción aislada sobre la 5-HT en el sistema nervioso intacto. Los ISRS poseen efectos secundarios similares: náuseas, diarrea, cefalea, activación, sedación y disfunción sexual. La fluoxetina y la paroxetina inhiben la isoenzima CYP 2D6, mientras que la fluvoxamina inhibe la isoenzima 3A4. Algunas interacciones resultantes incluyen las elevaciones de los niveles séricos y de la vida media de eliminación de los antidepressivos tricíclicos, de las fenotiacinas, de la warfarina y de otros muchos fármacos por la fluoxetina y la paroxetina, y de las triazolobenzodiacepinas, el haloperidol y el astemizol por la fluvoxamina. En muchos de los ISRS se dan otras inhibiciones de la enzima P450.

Varios antidepressivos de tercera generación actúan sobre diferentes receptores, con o sin inhibición de la recaptación de 5-HT (Dubovsky, 1994). El tratamiento con venlafaxina (que inhibe la recaptación de 5-HT, de noradrenalina y, en menor grado, de dopamina) se ha mostrado eficaz en la depresión refractaria. La venlafaxina requiere repartir la dosis y puede tener efectos adversos relacionados con los tres neurotransmisores a los que afecta (p. ej., cefaleas, agitación, activación), así como provocar una ligera elevación de la presión sanguínea diastólica y en raras ocasiones desarrollar una hipertensión más grave. La nefazodona posee propiedades de inhibición de la recaptación de 5-HT y propiedades antagonistas 5-HT₂. A diferencia de muchos antidepressivos, no suprime el sueño REM y, por tanto, se asocia a una menor incidencia de alteraciones del sueño debidas al rebote REM. Las propiedades sedativas de la nefazodona y, posiblemente, su efecto en el sueño de onda lenta la convierten en un fármaco útil para el tratamiento de pacientes con insomnio, pero resulta necesario fraccionar la

dosis debido a su vida media corta, lo cual puede ser complicado cuando los pacientes experimentan sedación durante el día o vértigo. La mirtazapina, relacionada con el antidepresivo mianserina, es un antagonista de los receptores 5-HT₂ y 5-HT₃ y de los receptores alfa 2 -adrenérgicos de la noradrenalina presináptica. El antagonismo de los receptores 5-HT₂ podría resultar de utilidad para el tratamiento de la depresión psicótica (también sería cierto en el caso de la nefazodona), mientras que el bloqueo del receptor 5-HT₃ podría tener un efecto antiemético. Los IMAO (Stewart y cols., 1993) pueden ser más eficaces que los antidepresivos tricíclicos en la depresión mayor con síntomas atípicos (los ISRS también parecen ser más eficaces que los antidepresivos tricíclicos en la depresión atípica, aunque posiblemente lo sean menos que los IMAO). La inhibición sistemática de la MAO provoca la acumulación de niveles tóxicos de 5-HT, otra monoamina. Han surgido dos soluciones para minimizar este problema. La primera consiste en desarrollar fármacos que sean selectivos para la forma B de la MAO (MAO-B), que se encuentra en elevadas concentraciones en el cerebro pero no en el tracto gastrointestinal. La selegilina es un ejemplo de IMAO selectivo, pero a dosis antidepresivas pierde su selectividad y deben seguirse restricciones en la dieta. La moclobemida es un inhibidor reversible de la MAO-A desplazado de la enzima por la tiramina, lo que permite la normal metabolización de ésta.

DULOXETINA

Clasificación

Antidepresivo Dual (Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina y de Noradrenalina).

Farmacología

Aunque aún se desconocen los mecanismos exactos de la acción antidepresiva e inhibidora del dolor de la duloxetina en los seres humanos, se considera que la acción antidepresiva e inhibidora del dolor está relacionada con la potenciación de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica de la duloxetina en el sistema nervioso central (SNC). Los estudios preclínicos han demostrado que la duloxetina es un potente inhibidor de la recaptación neuronal de serotonina y norepinefrina, y un inhibidor menos potente de la recaptación de la dopamina. La duloxetina no tiene una afinidad significativa para los receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, opioides, de glutamato y GABA in vitro. La duloxetina no inhibe la monoaminoxidasa. La duloxetina es sometida a un metabolismo extensivo, pero no se ha demostrado que los principales metabolitos circulantes realicen una contribución importante a su actividad farmacológica.

Indicaciones:

Trastorno depresivo mayor: Duloxetina está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. La eficacia de Duloxetina se ha establecido en ensayos controlados por placebo de ocho y nueve semanas de duración de los pacientes ambulatorios que cumplían el criterio de diagnóstico del manual DSM-IV para el trastorno depresivo mayor. Un episodio depresivo mayor (según el manual DSM-IV) implica un estado de ánimo deprimido o disfórico prominente y relativamente persistente (casi todos los días durante al menos dos semanas) que usualmente interfiere con el desempeño diario e incluye al menos cinco de los nueve síntomas siguientes: estado de ánimo deprimido, pérdida de interés en las actividades usuales, cambio importante de peso y/o del apetito, insomnio o hiperinsomnio, excitación o retraso psicomotriz, aumento de la fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, lentitud de pensamiento o concentración.

Farmacocinética:

La duloxetina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 12 horas (gama: 8 a 17 horas) y su farmacocinética es proporcional a la dosis para la gama terapéutica. Las concentraciones de estado estable en plasma humano se logran típicamente después de tres días de administración de la dosis. La eliminación de la duloxetina se realiza principalmente a través del metabolismo hepático e involucra dos isoenzimas P450: CYP2D6 y CYP1A2.

Absorción y distribución: El clorhidrato de duloxetina administrado por vía oral es bien

absorbido. Existe una latencia media de 2 horas hasta que comienza la absorción (Tlatencia) y las concentraciones máximas de plasma (C_{máx}) de duloxetina se producen 6 horas después de la administración de la dosis. Los alimentos no afectan la C_{máx} de la duloxetina, pero retrasan de 6 a 10 horas el tiempo para alcanzar la concentración máxima y el alcance de la absorción según el área bajo la curva de concentración (AUC) disminuye marginalmente alrededor de 10%. Existe una demora de 3 horas en la absorción y un aumento de un tercio en la eliminación o clearance aparente de la duloxetina después de una dosis nocturna en comparación con una dosis matutina. El promedio aproximado del volumen aparente de distribución es 1640 L. La duloxetina tiene una alta afinidad (> 90%) por las proteínas del plasma humano, uniéndose principalmente a la albúmina y a la α 1-glucoproteína ácida. No se ha evaluado completamente la interacción entre la duloxetina y otras drogas con gran afinidad por las proteínas. La unión a las proteínas en el plasma no se ve afectada por las deficiencias renales o hepáticas.

Metabolismo y eliminación: Se han determinado la biotransformación y la eliminación de la duloxetina en los seres humanos después de la administración oral de duloxetina radiomarcada con ^{14}C . La duloxetina comprende aproximadamente 3% del material total radiomarcado en el plasma, lo cual indica que es sometida a un metabolismo intenso hasta transformarse en numerosos metabolitos. Las vías principales de biotransformación de la duloxetina incluyen oxidación del anillo naftilo, seguida por la conjugación y la posterior oxidación. Tanto la CYP2D6 como la CYP1A2 catalizan la oxidación del anillo naftilo in vitro. Los metabolitos que se encuentran en el plasma incluyen el glucoronido 4-hidroxi-duloxetina y el sulfato de 5-hidroxi-6-metoxiduloxetina. Se han identificado muchos metabolitos adicionales en la orina, algunos de los cuales representan vías menores de eliminación. En la orina sólo se presentan trazas ($< 1\%$ de la dosis) de duloxetina no modificada. La mayor parte (aproximadamente 70%) de la dosis de duloxetina aparece en la orina como metabolitos de duloxetina; aproximadamente 20% se excreta en las heces.

Poblaciones especiales:

Sexo: La vida media de la duloxetina es similar en hombres y mujeres. No es necesario ajustar la dosis según el sexo.

Edad: Se comparó la farmacocinética de la duloxetina después de una dosis única de 40 mg en mujeres de edad avanzada sanas (65 a 77 años) y mujeres maduras sanas (32 a 50 años). No hubo diferencia en la $C_{\text{máx}}$, pero el AUC de la duloxetina fue algo mayor (aproximadamente 25%) y la vida media aproximadamente 4 horas más prolongada en las mujeres de edad avanzada. Los análisis farmacocinéticos de las poblaciones sugieren que los valores típicos de la eliminación disminuyen aproximadamente 1% por cada año de edad entre los 25 y los 75 años; no obstante, la edad como factor predictivo sólo cuenta en un pequeño porcentaje de variabilidad entre pacientes. No es necesario ajustar la dosis según la edad del paciente.

Fumadores: La biodisponibilidad de la duloxetina (según el AUC) aparentemente se reducida aproximadamente un tercio en los fumadores. No se recomiendan modificaciones de dosis en individuos fumadores.

Raza: No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos para investigar los efectos de la raza.

Insuficiencia renal: Sólo se dispone de datos limitados sobre los efectos de la duloxetina en pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD). Después de una dosis única de 60 mg de duloxetina, los valores de $C_{\text{máx}}$ y AUC fueron aproximadamente 100% más altos en pacientes con enfermedad renal terminal que recibían hemodiálisis intermitente crónica que en sujetos con función renal normal. Sin embargo, la vida media de eliminación fue similar en ambos grupos.

Los valores de AUC de los metabolitos circulantes principales, el glucoronido 4-hidroxiduloxetina y el sulfato de 5-hidroxi-6-metoxiduloxetina, excretados en gran parte en la orina, fueron aproximadamente de siete a nueve veces más altos y es de esperar que aumenten aún más con dosis múltiples. Por esta razón, Duloxetina no se recomienda para pacientes con enfermedad renal terminal (que requieren diálisis) o con deficiencia renal grave (eliminación de creatinina CrCl estimada $< 30 \text{ mL/min}$) (ver POSOLOGÍA). Los análisis farmacocinéticos de la población sugieren que los niveles de disfunción renal leve a moderada (CrCl estimada = $30\text{-}80 \text{ mL/min}$) no tienen un efecto significativo en la eliminación aparente de la duloxetina.

Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática clínicamente evidente tienen un nivel menor de metabolismo y de eliminación de la duloxetina. Después de una dosis única de 20 mg de Duloxetina, 6 pacientes cirróticos con deficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) tuvieron una eliminación media de duloxetina en plasma de aproximadamente 15% de la de los sujetos sanos comparables en edad y sexo, con un aumento de cinco veces en la exposición media (según el AUC). Aunque el valor de $C_{\text{máx}}$ fue similar a los valores normales en pacientes cirróticos, la vida media fue aproximadamente tres veces más larga. Se recomienda no administrar duloxetina a pacientes con cualquier tipo de insuficiencia hepática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad: Duloxetina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la duloxetina o a alguno de los ingredientes inactivos.

Inhibidores de la monoaminoxidasa: El uso concomitante en pacientes a quienes se les está administrando inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) está contraindicado.

Glaucoma no controlado de ángulo estrecho: En ensayos clínicos, el uso de Duloxetina se asoció con un aumento del riesgo de midriasis; por lo tanto, se debe evitar su uso en pacientes con glaucoma no controlado de ángulo estrecho.

Criterios DSM-IV para el episodio depresivo mayor

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser: (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

Nota: No incluir los síntomas que son claramente debidos a enfermedad médica o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto). **Nota:** En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable.
2. Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
3. Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5% del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. **Nota:** En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables.
4. Insomnio o hipersomnia casi cada día.

5. Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
6. Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
7. sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).
9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Dado que la duloxetina es un antidepresivo de acción dual, de reciente ingreso al mercado mexicano, no existen datos disponibles realizados en nuestra población que avalen su eficacia para la Depresión Mayor ni para los síntomas ansiosos que pudieran acompañarla.

OBJETIVO PRINCIPAL:

Evaluar la eficacia de duloxetina en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor con síntomas de ansiedad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Realizar la descripción demográfica de la muestra.
2. Describir clínicamente los efectos adversos que se presenten con la administración de duloxetina en los pacientes estudiados.

HIPÓTESIS:

El medicamento duloxetina es eficaz en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor con síntomas de ansiedad.

METODOLOGÍA:

- 1. Tipo de estudio:** ensayo clínico, longitudinal, prospectivo a dos meses.
- 2. Universo de trabajo:** todos los pacientes de primera vez que acudan al servicio de consulta externa referidos del servicio de Preconsulta o Urgencias.
- 3. Tamaño de la muestra:** se tomará una muestra de 30 pacientes que presenten el diagnóstico clínico de Trastorno Depresivo Mayor según criterios del DSM IV, englobándolos en un grupo único de estudio.
- 4. Criterios de selección.**

1.Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico clínico de DSM IV de Trastorno Depresivo Mayor.
- Pacientes que presenten una puntuación mayor de 17 en la Escala de Hamilton para Depresión (HAMD 17) y que estén positivos los items 10 y 11.
- Pacientes con una puntuación mayor de 6 en la Escala de Hamilton para Ansiedad (HAMA).
- Edad de los pacientes de 18 a 55 años.
- Pacientes que no sean hipertensos y que no tengan enfermedad médica grave.
- Pacientes vírgenes a tratamiento farmacológico.
- Pacientes que sepan leer y escribir.
- Pacientes que acepten participar en el estudio.
- Pacientes libres de síntomas psicóticos.

2.Criterios de exclusión.

- Pacientes con consumo de sustancias psicotropas.
- Pacientes que estén embarazadas.
- Pacientes que presenten ideación suicida.
- Pacientes que requieran hospitalización.

3.Criterios de eliminación.

- Pacientes que una vez iniciado el estudio decidan no continuar con el mismo.
- Pacientes que dejen de acudir al hospital a las citas pactadas.
- Pacientes que presenten efectos adversos graves.
- Pacientes que presenten una vez iniciado el estudio, ideación o intento suicida.
- Pacientes que una vez iniciado el estudio presente síntomas psicóticos.
- Pacientes que una vez iniciado el estudio presenten un embarazo.

INSTRUMENTOS.

- Escala de Evaluación de actividad global (EEAG).
- Escala de impresión clínica global (CGI).
- Escala de Hamilton para la depresión (HDRS).
- Escala de Hamilton para la ansiedad (HARS).
- Escala de efectos secundarios (UKU).
- Criterios del DSM IV para Diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor.

Escala de Hamilton para la Depresión (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

Autor: M. Hamilton.

Referencia: A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1960; 23: 56-62.

Evalúa: La gravedad del cuadro depresivo.

Número de ítems: Existen versiones de 6, 17, 21 y 24 ítems.

Administración: Heteroaplicada.

DESCRIPCIÓN

- La HDRS consta de 17 ítems que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo.
- Ha de ser administrada por un clínico.
- El marco de referencia temporal es en el momento de la entrevista excepto para algunos ítems, como los de sueño en que se exploran los 2 días previos.
- Para cada ítem la escala proporciona criterios operativos de puntuación.
- A esta escala se le critica el hecho de que está contaminada de forma importante por síntomas de ansiedad (ítems 9-11) y por síntomas somáticos, lo que dificulta su administración en enfermos físicos.
- Es la escala más utilizada en la actualidad, aunque numerosos autores proponen como alternativa la escala de Montgomery-Asberg.
- Recientemente se han evaluado las propiedades psicométricas de las versiones en castellano de 21, 17 y 6 ítems:

o La versión de 6 ítems (Bech y cols., 1981) está constituida por los ítems 1 (humor deprimido), 2 (sentimientos de culpa), 7 (trabajo y actividades), 8 (inhibición), 10 (ansiedad psíquica) y 13 (síntomas somáticos generales) de la versión de 17 ítems.

CORRECCIÓN E INTERPRETACIÓN

- Proporciona una puntuación global de gravedad del cuadro y una puntuación en 3 factores o índices: melancolía, ansiedad y sueño (Bech, 1996). También se ha descrito un factor de vitalidad-enlentecimiento (Tollefson y cols., 1993).
- La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem. Existen distintos puntos de corte o normas de interpretación. Los de Bech (1996) son los siguientes:

- o 0-7: no depresión.
- o 8-12: depresión menor.
- o 13-17: menos que depresión mayor.
- o 18-29: depresión mayor.
- o 30-52 más que depresión mayor
 - Otros puntos de corte utilizados son:
- o 0-7: no depresión.
- o 8-14: distimia.
- o ^15: depresión de moderada a grave.
 - El criterio de inclusión más utilizado en los ensayos clínicos es una puntuación ^ 18. Se considera remisión cuando la puntuación en la HDRS es < 7.
 - Las puntuaciones en cada uno de los índices se obtienen sumando las puntuaciones de los ítems que los constituyen: melancolía (ítems 1, 2, 7, 8, 10 y 13), ansiedad (ítems 9-11), sueño (ítems 4-6) y vitalidad (ítems 1, 7, 8 y 14).
- o Para el índice de melancolía, Bech propone los siguientes puntos de corte: de 0 a 3, no hay depresión; de 4 a 8, depresión menor; > 8, depresión mayor. Para el factor de vitalidad-enlentecimiento Judge y cois. (2000) utilizan los siguientes puntos de corte: < 8, bajo enlentecimiento; ^ 8, nivel elevado de enlentecimiento.

Escala de Hamilton para la Ansiedad (Hamilton Anxiety Rating Scale/ HARS)

Autor: M: Hamilton.

Referencia: The assesmentof anxietiy by rating. Br J Med Psychol 1959; 32: 50-55.

Evalúa: Intensidad de la ansiedad.

N.º de ítems: 14.

Administración: Heteroaplicada.

DESCRIPCIÓN

- La HARS es una escala de estado cuyo objetivo es valorar la intensidad de la ansiedad.
- Consta de un total de 14 ítems que evalúan los aspectos psíquicos, físicos y conductuales de la ansiedad. Además un ítem evalúa específicamente el ánimo deprimido.
- o Los ítems son manifestaciones inespecíficas de ansiedad, sin haber demostrado su utilidad para la evaluación de un trastorno de ansiedad en concreto.
- o En el caso del trastorno de ansiedad generalizada, diversos autores prefieren utilizar como criterio de respuesta el cambio en las puntuaciones en los 2 primeros ítems (humor ansioso y tensión) que la puntuación total, ya que los 12 ítems restantes no representan adecuadamente al trastorno de ansiedad generalizada.

- El marco de referencia temporal son los últimos días (al menos los 3 últimos) en todos los ítems, excepto el último, en el que se valora la conducta del sujeto durante la entrevista.

- Es una escala heteroaplicada. Ballenguer y Lewis han creado unas sencillas instrucciones para asignar las puntuaciones más adecuadas en cada paciente, con el objeto de aumentar la fiabilidad interevaluadores. A continuación se describen brevemente (son válidas para los 13 primeros ítems):

1. Identifique de entre todos los síntomas posibles para cada ítem el más problemático en los últimos días, y que sea debido ciertamente a ansiedad.

2. Determine para ese síntoma estos tres aspectos: su gravedad, su frecuencia de presentación y la incapacidad o disfunción que produce.

- a) Gravedad: 1, leve, de poca importancia; 2, gravedad moderada y alteraciones; 3, alteraciones graves derivadas de los síntomas, muy molesto; 4, el peor síntoma que haya padecido nunca.

- b) Tiempo/frecuencia: 1, ocurre con poca frecuencia durante cortos períodos de tiempo; 2, ocurre parte del día o menos de la mitad de los días (menos de una tercera parte del tiempo de vigilia); 3, ocurre gran parte del día, durante la mayoría de los días (más de una tercera parte del tiempo de vigilia); 4, ocurre casi todo el tiempo.

- c) Incapacidad/disfunción: 1, conciencia de los síntomas, pero sin interferir en las actividades normales; 2, los síntomas interfieren en alguna actividad o empeoran debido a las alteraciones; 3, los síntomas causan incapacidad para llevar a cabo (o interfieren gravemente) las actividades sociales, familiares o laborales; 4, los síntomas causan incapacidad para realizar (o llevan a evitar) actividades en 2 o más de las áreas anteriores.

3. Haga la media entre las puntuaciones de gravedad y de tiempo/frecuencia y redondee la media en función de la puntuación de incapacidad.

CORRECCIÓN E INTERPRETACIÓN

- Proporciona una medida global de ansiedad, que se obtiene sumando la puntuación obtenida en cada uno de los ítems.

- Los puntos de corte recomendados son:

- o 0-5: no ansiedad.

- o 6-14: ansiedad leve.

- o ≥ 15 : ansiedad moderada/grave.

Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression, CGI)

Autor: W. Guy.

Referencia: Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual. Rockville, National Institute.

Mental Health, 1976.

Evalúa: Gravedad y mejoría del cuadro clínico.

Nº de ítems: 2.

Administración: Heteroaplicada y autoaplicada.

DESCRIPCIÓN

- La CGt consta de dos subescalas que evalúan respectivamente:
 - o La gravedad del cuadro clínico (CGI-SI):
 - Esta escala consta de un único ítem que valora la gravedad utilizando una escala Likert de 8 valores que van desde 0 (no evaluado) a 7 (entre los pacientes más extremadamente enfermos). La mejoría del cuadro debido a las intervenciones terapéuticas:
 - Como en el caso anterior, es un único ítem que valora el cambio experimentado utilizando una escala Likert de 8 valores, que van desde 0 (no evaluado) a 7 (mucho peor). Lo que valora es la mejoría experimentada por el paciente respecto a su estado basa], independientemente de que ésta se deba por completo al tratamiento.
 - Existe otra versión de esta escala con sólo 5 valores (desde 0, sin cambios o peor, hasta 4, mejoría de buena a extrema-más del 75 % de mejoría).
 - Existen versiones heteroaplicadas y autoaplicadas.
 - En la versión heteroaplicada, el clínico, basándose en su experiencia clínica, puntúa bien la gravedad bien la mejoría del paciente.
 - En la versión autoaplicada, es el propio paciente el que valora su situación.

CORRECCIÓN E INTERPRETACIÓN

- Se trata de una escala descriptiva que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal.

REFERENCIAS COMPLEMENTARIAS Bech P. Rating Scales for Psychopathology, Health Status, and QualityofLife. Berlín: Springer-Verlag. 1993; 33-35.

10. Instrumentos de evaluación del estado clínico global 137.

Escala de Efectos Secundarios

(Udvalg für Klinische Untersuchungen, UKU)

Autores O. Lingjaerd, U. G. Ahlfors, P. Bech, S. J. Dencker, K. Elgen.

Referencia The UKU side effect ratingscale. Acta Psychiatr Scand 1987; 76 (Suppl 334): 1-100.

Evalúa Efectos secundarios producidos por psicofármacos.

Nº de ítems: 56.

Administración: Heteroaplicada

DESCRIPCIÓN

- La UKU es una escala diseñada para evaluar los efectos secundarios derivados del consumo de psicofármacos, que aún no está validada en México.

- Consta de 54 ítems que se agrupan en 4 subescalas diferentes y que evalúan el grado en que están presentes diferentes síntomas y signos, así como su relación causal con la medicación:

- o Efectos psíquicos (9 ítems). o Efectos neurológicos (8 ítems). o Efectos autonómicos (11 ítems). o Otros efectos (25 ítems).

- Los 2 últimos ítems (55 y 56) valoran la interferencia de los efectos secundarios sobre el funcionamiento diario del paciente y sus consecuencias sobre la toma de medicación (ninguna, reducción de dosis, retirada o cambio).

- Cada ítem presenta 4 posibles respuestas que van de 0 a 3 (0, no o dudosamente presente; 1, leve; 2, moderado; 3, grave).

- Es un instrumento heteroaplicado.

- Existe una actualización reciente (2001) de la escala que cuenta con dos versiones:

- ü UKU versión del paciente. o UKU versión del clínico.

CORRECCIÓN E INTERPRETACIÓN

- Proporciona puntuaciones en cada una de las 4 subescalas mencionadas, que se obtienen sumando los puntos de cada uno de los ítems que las constituyen.

- No existen puntos de corte propuestos. A mayor puntuación, mayor gravedad.

REFERENCIAS COMPLEMENTARIAS

Lindstrom E, Lewander T, Malm UF, Lublin H> Ahlfors UG. Patient-rated versus clinician-rated side effects of drug treatment in schizophrenia. Nordic J Psychiatry 2001; 55 (Suppl 4): 5-10.

II. Instrumentos de evaluación de efectos adversos 147

Escala de Impresión Clínica Global (Clinical Global Impression, CGI)

Autor W. Guy.

Referencia Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual. Rockville, National Institute

Mental Health, 1976.

Evalúa Gravedad y mejoría del cuadro clínico.

Nº de ítems: 2

Administración: Heteroaplicada y autoaplicada.

DESCRIPCIÓN

- La CGt consta de dos subescalas que evalúan respectivamente:
 - o La gravedad del cuadro clínico (CGI-SI):
 - Esta escala consta de un único ítem que valora la gravedad utilizando una escala Likert de 8 valores que van desde 0 (no evaluado) a 7 (entre los pacientes más extremadamente enfermos). La mejoría del cuadro debido a las intervenciones terapéuticas:
 - Como en el caso anterior, es un único ítem que valora el cambio experimentado utilizando una escala Likert de 8 valores, que van desde 0 (no evaluado) a 7 (mucho peor). Lo que valora es la mejoría experimentada por el paciente respecto a su estado basa], independientemente de que ésta se deba por completo al tratamiento.
 - Existe otra versión de esta escala con sólo 5 valores (desde 0, sin cambios o peor, hasta 4, mejoría de buena a extrema-más del 75 % de mejoría).
 - Existen versiones heteroaplicadas y autoaplicadas.
 - En la versión heteroaplicada, el clínico, basándose en su experiencia clínica, puntúa bien la gravedad bien la mejoría del paciente.
 - En la versión autoaplicada, es el propio paciente el que valora su situación.

CORRECCIÓN E INTERPRETACIÓN

- Se trata de una escala descriptiva que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal.

REFERENCIAS COMPLEMENTARIAS Bech P. Rating Scales for Psychopathology, Health Status, and QualityofLife. Berlín: Springer-Verlag. 1993; 33-35.

10. Instrumentos de evaluación del estado clínico global 137.

Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG).

Autores: American Psychiatric Association.

Referencia: DSM III-R. Washington APA, 1987.

Evalúa: El nivel de funcionamiento de los enfermos mentales.

Número de ítems: 1.

Administración: Heteroaplicada.

DESCRIPCIÓN.

- La AEG es un instrumento para evaluar el funcionamiento general de los pacientes psiquiátricos, a lo largo de un hipotético continuum de salud enfermedad.
- Consta de un único ítem, el de la actividad global del paciente, que se puntúa mediante una escala que oscila entre 100 (actividad satisfactoria en una amplia gama de actividades, nunca parece superado por los problemas de su vida, es valorada por los demás a causa de sus abundantes cualidades positivas) y 1 (expectativa manifiesta de muerte).
- Esta escala ha sido criticada por que en alguno de los criterios operativos que facilita incorpora síntomas mezclándolos con la discapacidad, por lo que es más aconsejable utilizar la escala de la OMS que mantiene separados los síntomas de la discapacidad del paciente.
- El marco de referencia temporal es el momento actual.
- Es una escala heteroaplicada.

CORRECCIÓN E INTERPRETACIÓN.

- Es una escala descriptiva que proporciona puntuación única sobre la actividad del paciente. A mayor puntuación, mejor nivel de actividad.

REFERENCIAS COMPLEMENTARIAS.

Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatry disturbance. Arch Gen Psychiatry 1976; 33: 766-771.

Luborsky L. Clinicians' Judgments of Mental Health. Arch Gen Psychiatry, 1962; 7: 407-417.

PROCEDIMIENTO.

1. Se revisará diariamente las hojas de envío a la consulta externa, procedentes de Urgencias o de Preconsulta y se seleccionará a los pacientes con el Diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor.
2. Se realizará cita de manera personal o vía telefónica para la evaluación inicial.
3. Se revisará con cada paciente los criterios de inclusión y de exclusión y aquéllos que cumplan con estos puntos se les ofrecerá participar en el estudio.
4. Los pacientes que acepten participar en el estudio se les pedirá que firmen el consentimiento informado.
5. A los pacientes incluidos en el estudio se les realizará historia clínica completa.
6. Se les aplicará los Criterios del DSM IV para Trastorno Depresivo Mayor.
7. Se les aplicará al inicio la Escala de Hamilton de Ansiedad, Escala de Hamilton de Depresión, Escala de Evaluación de la Actividad Global.
8. Se les tomarán SV en cada cita de control.
9. Se le proporcionará a cada paciente teléfono del hospital y del médico encargado del estudio para consultar cualquier duda.
10. Se indicará a todos los pacientes el medicamento duloxetine cápsulas de 60mg VO/día en toma matutina o nocturna.
11. Se citará a cada paciente cada 14 días y se les aplicará en cada cita la Escala de Hamilton para Depresión, la Escala de Hamilton para Ansiedad, Escala de Efectos Colaterales, Escala de Impresión Clínica Global y Escala de Evaluación de la Actividad Global.
12. Una vez concluido el estudio se le informará a cada paciente de

continúen

con sus citas a través de la consulta externa del Hospital.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se plantea utilizar el programa Excel y el SPSS para realizar el vaciado de la información. Se utilizarán métodos estadísticos como son la media, la moda, la mediana, T student, y la elaboración de gráficos que nos permitan de manera sencilla mostrar los resultados de la investigación.

RECURSOS.

- **Disponibles:** consultorio médico, médico residente, enfermera, medicamento duloxetine, baumanómetro, báscula con regla métrica, estetoscopio, termómetro; y Necesarios: papelería, lápices.
- **Humanos e insumos.** Personal de enfermería y médico residente, e insumos como: papelería (alrededor de 1000 copias y 10 lápices).
- **Local e instalaciones.** Se realizará el presente estudio en las instalaciones del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez en el área de Psiquiatría comunitaria, utilizando un consultorio médico y un consultorio de enfermería.
- **Financieros.** Los gastos de papelería e insumo los proporcionará el propio investigador.

DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.

GRÁFICO 1. Esta gráfica nos menciona los motivos por los que 5 pacientes fueron eliminados del protocolo inicial que eran 30, cumpliendo por lo tanto 25 pacientes con el estudio completo, lo cual representa un 83.33%.

GRÁFICO 1.

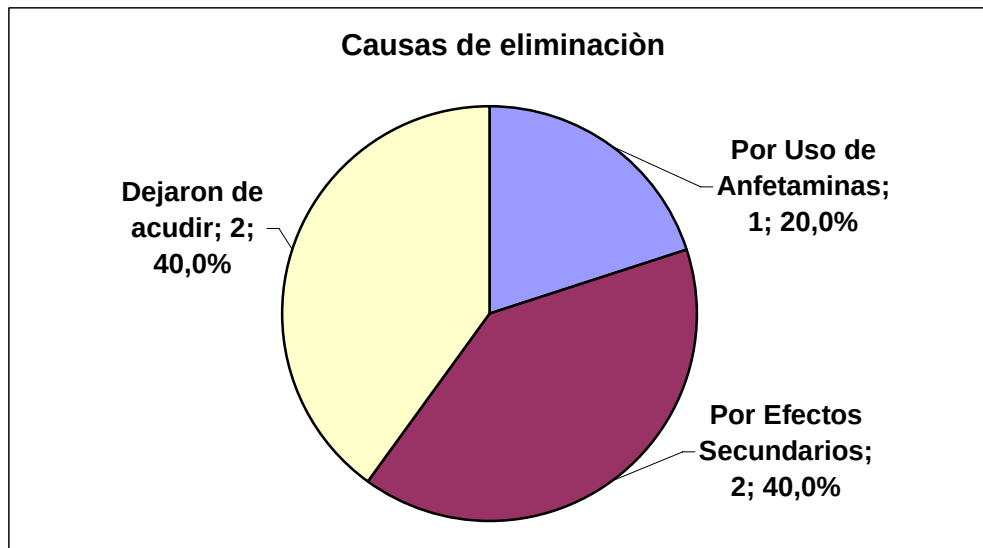


GRÁFICO 2. De los 25 pacientes que terminaron el protocolo, observamos que hay una población predominantemente femenina, lo que nos confirma que es este grupo el que más busca ayuda médica cuando se presentan cuadros afectivos.

GRÁFICO 2.

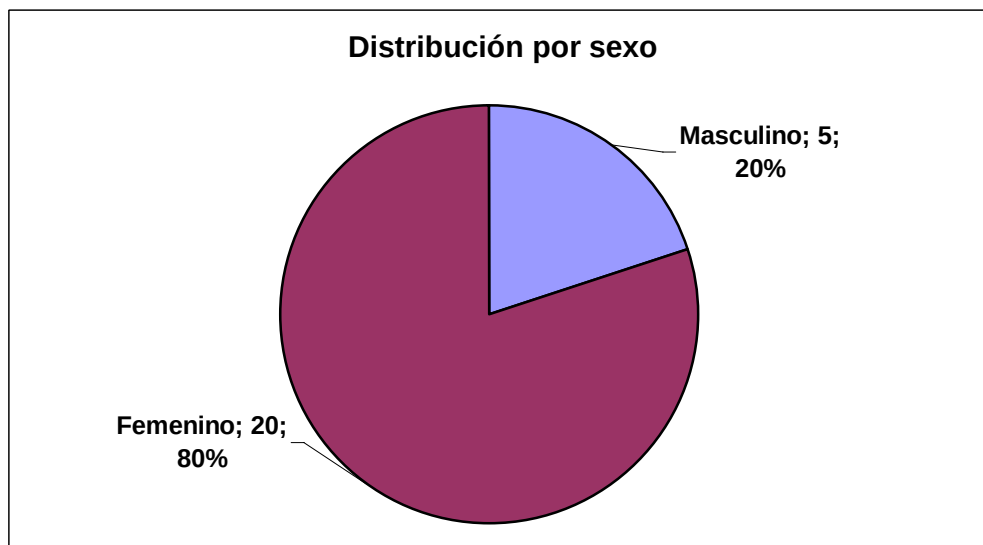


GRÁFICO 3. Con fines descriptivos, se dividió la población en tres grupos de edad, observando que los 2 grupos de población de 18 a 43 años representa una proporción igual entre ellos y ligeramente superior a la del grupo de 44 a 55 años.

GRÁFICO 3.

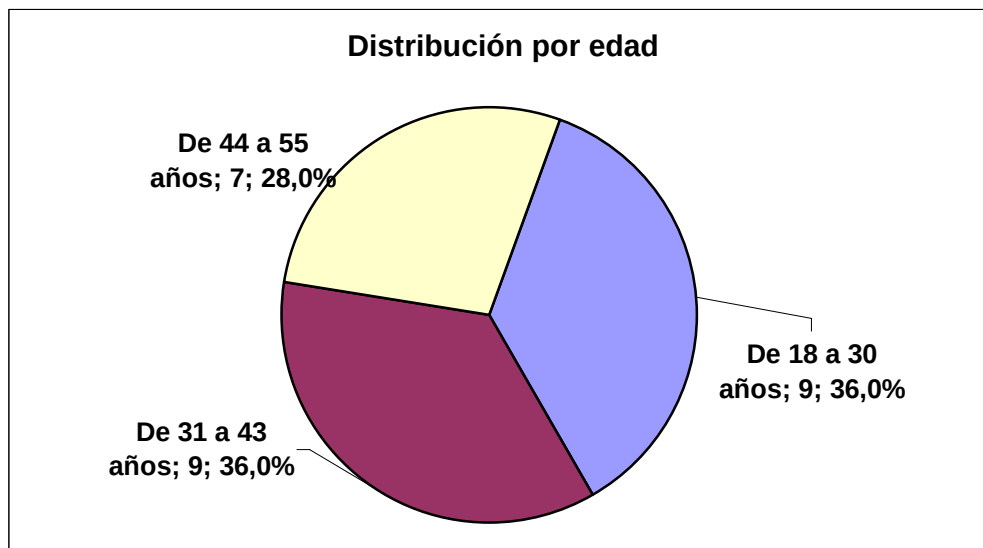


GRÁFICO 4. En relación a la religión que profesan los pacientes estudiados, observamos que la mayoría son católicos y solamente uno de ellos era testigo de Jehová.

GRÁFICO 4.

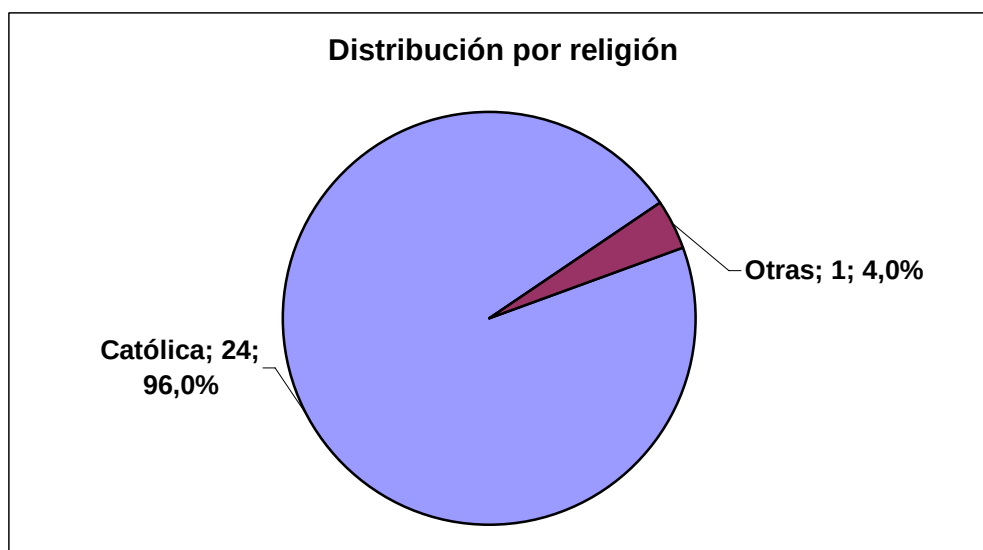


GRÁFICO 5. El nivel de escolaridad predominante en la población estudiada, fue principalmente secundaria, seguido de preparatoria y primaria, con un porcentaje muy bajo con licenciatura, lo que nos habla del tipo de población que acude a nuestra sede hospitalaria, la cual pertenece al sector salud, y es de bajos recursos económicos con una pobre escolaridad.

GRÁFICO 5.

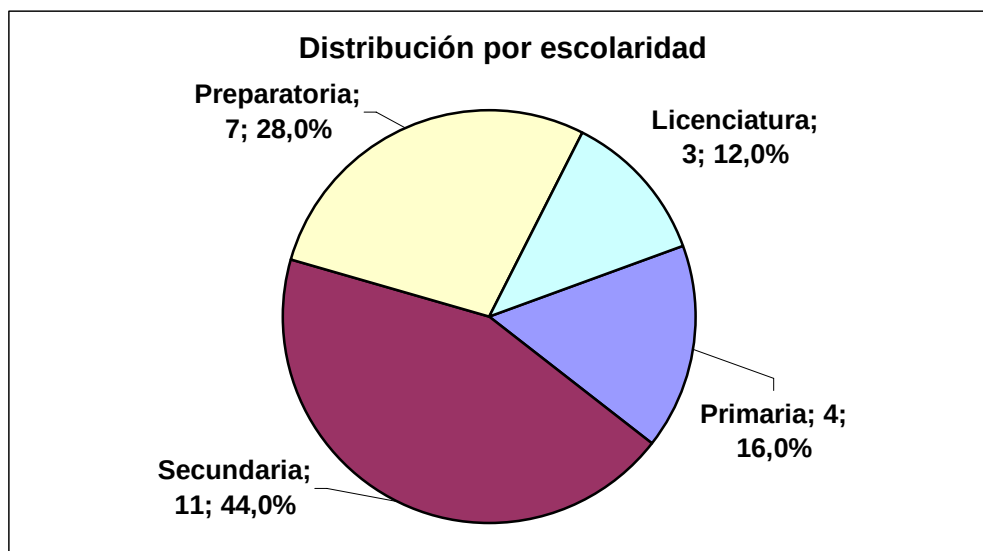


GRÁFICO 6. Observamos en esta gráfica, la ocupación de la población estudiada y nos habla que una gran proporción se dedican al hogar, seguido de desempleados, estudiantes, empleados y Otros los cuales están en el autoempleo. Lo anterior, nos habla de que la mayoría de los pacientes no trabajan en un empleo remunerado económicamente y que esto pudiera estar contribuyendo a los síntomas afectivos o ansiosos y en relación a la gente que sí trabaja, a una disminución en su rendimiento laboral.

GRÁFICO 6.

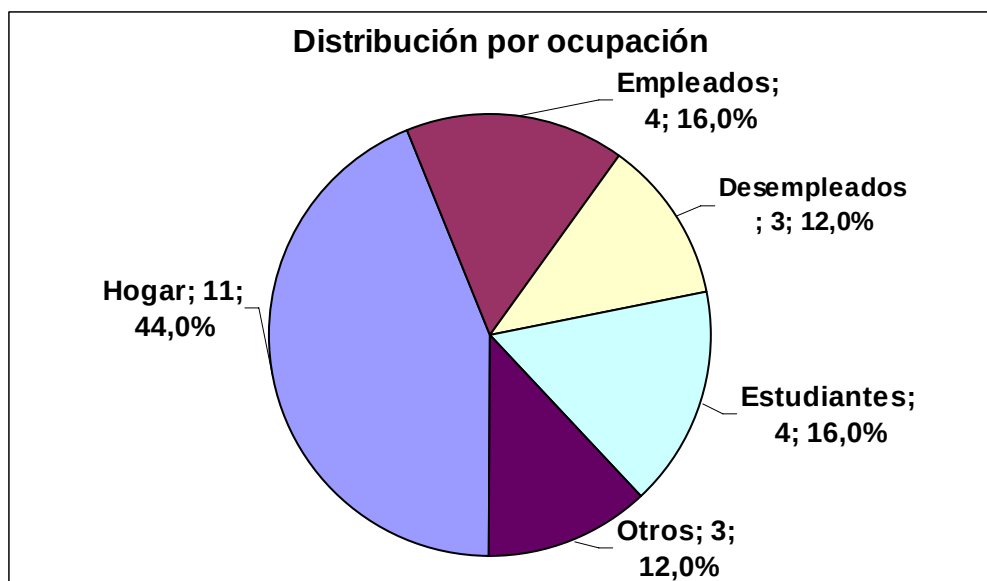


GRÁFICO 7. De acuerdo al estado civil, hay una mayoría de pacientes que son casados, en una proporción casi similar a la gente soltera; sólo 3 pacientes viven en unión libre y 1 es separado. Caso aparte son los 3 pacientes viudos, en los cuales esta condición influía significativamente en el cuadro clínico. Estos datos, hacen una población homogénea en relación a los pacientes con pareja y los que no cuentan con ella, que nos hace pensar que esta condición no se significa en los resultados alcanzados.

GRÁFICO 7.

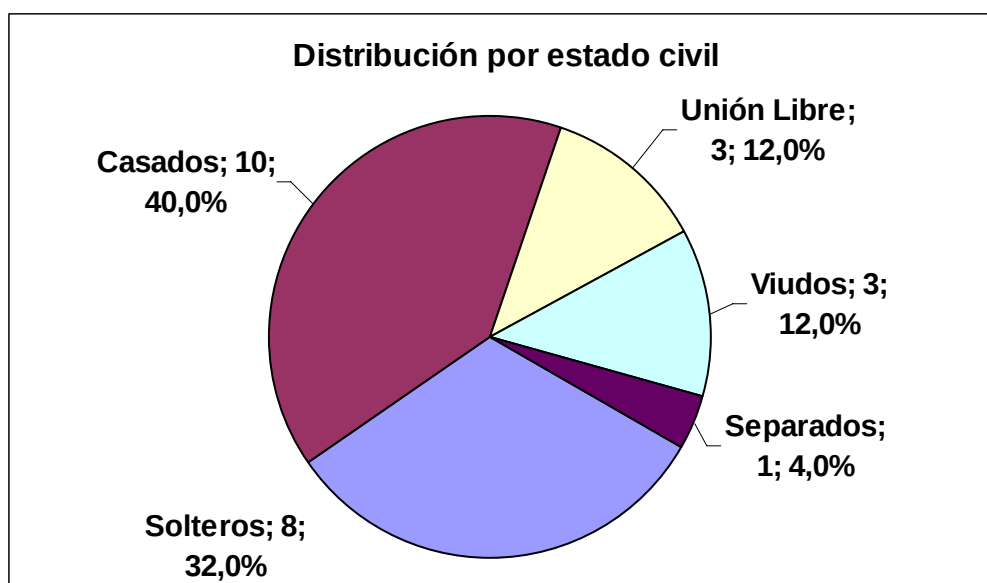
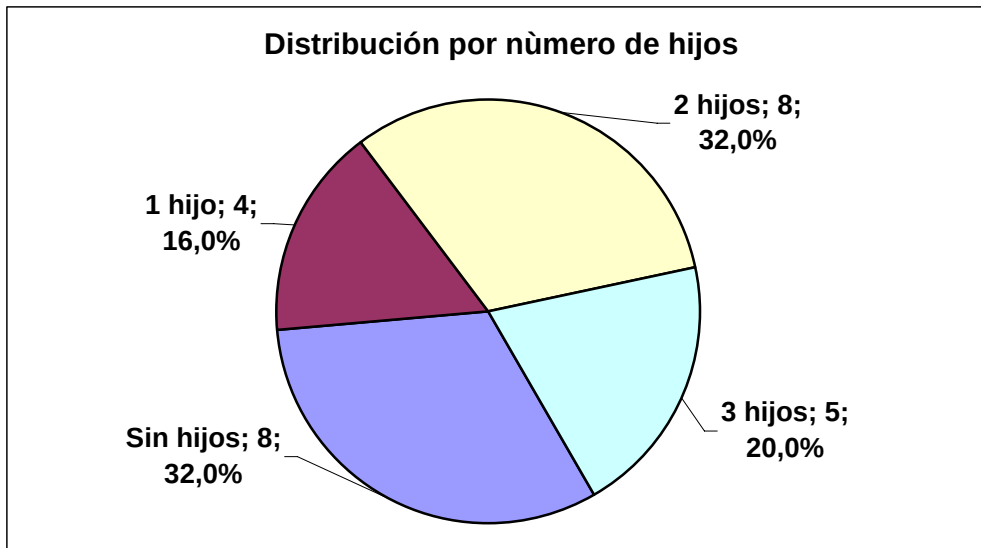


GRÁFICO 8 Este cuadro, nos ejemplifica que la mayor parte de nuestra población tiene hijos y de estos, la mayor parte solamente tiene 2, y en orden decreciente 3 y 4 hijos, lo que nos corrobora los datos que existen sobre la planificación familiar que nos dice que en la actualidad, las parejas tienden a tener menor cantidad de hijos. Solamente 8 pacientes no tenían descendencia.

GRÁFICO 8.



RESULTADOS DE LAS ESCALAS APLICADAS

Se asignó para su descripción el título Grupo 1 a los pacientes pertenecientes al grupo de edad de 18-30 años, Grupo 2 de 31 a 43 años y Grupo 3 de 44 a 55 años. Se esquematizaron los resultados de cada paciente con una barra correspondiente a las 5 valoraciones realizadas respectivamente.

1. Escala de Hamilton para Depresión.

GRÁFICO 9. En la presente gráfica observamos como de acuerdo a la escala de Hamilton para Depresión, los pacientes fueron disminuyendo gradualmente el puntaje, alcanzando 7 de los 9 pacientes un puntaje igual o menor a 7, que nos habla de remisión e incluso 3 de ellos terminan con una puntuación de 0. Los 2 pacientes que terminan con calificación arriba de 7, sin embargo, terminan con resultados equivalentes a una disminución mayor del 50% lo que nos habla de una respuesta al antidepresivo.

GRAFICO 9.

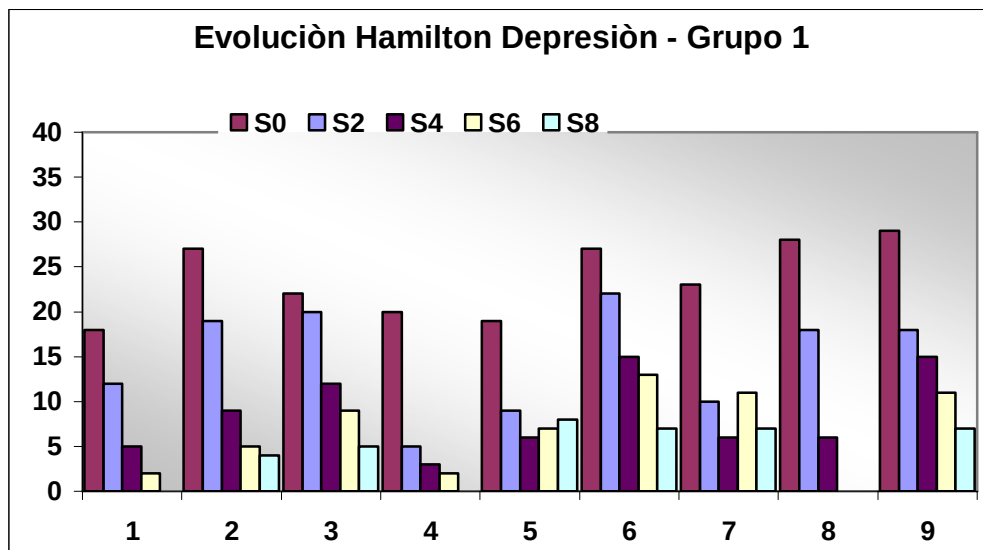


GRÁFICO 10. En esta gráfica observamos que la puntuación inicial en la escala de Hamilton para Depresión es mayor en términos generales, para este grupo de edad. De los 9 pacientes, 6 obtuvieron una remisión de la depresión, observable en calificaciones menores de 7 y los otros 3 restantes alcanzan una Respuesta al disminuir en 50% o más su calificación inicial a las 8 semanas de tratamiento.

GRÁFICO 10.

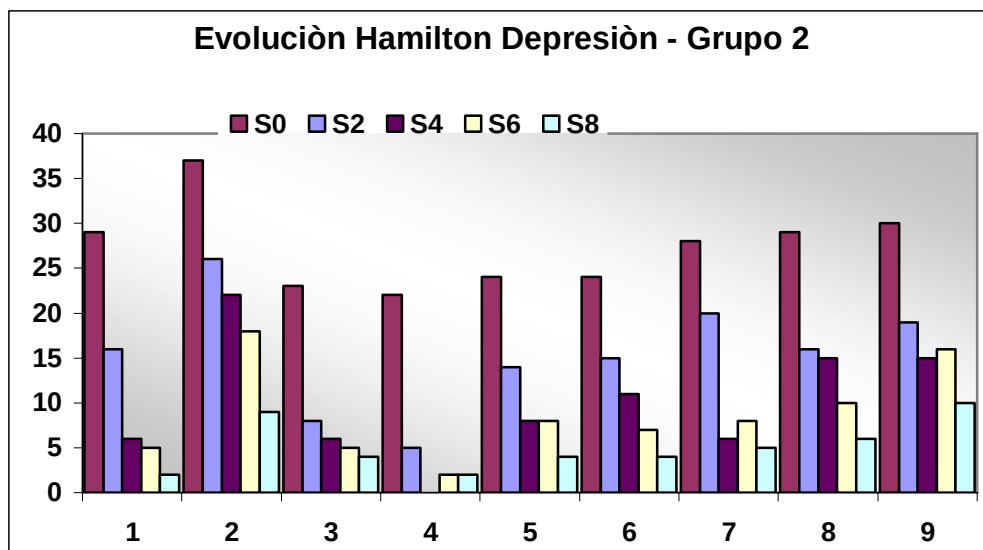


GRÁFICO 11. En este esquema, observamos que todos los pacientes en la valoración inicial obtuvieron puntuaciones superiores a 20 en la escala de Hamilton para depresión y observamos que 5 de los 7 alcanzan una puntuación al final del tratamiento que los coloca en Remisión de la depresión y los otros 2 restantes alcanzan puntuaciones para clasificarlos como Respuesta al antidepresivo.

GRÁFICO 11.

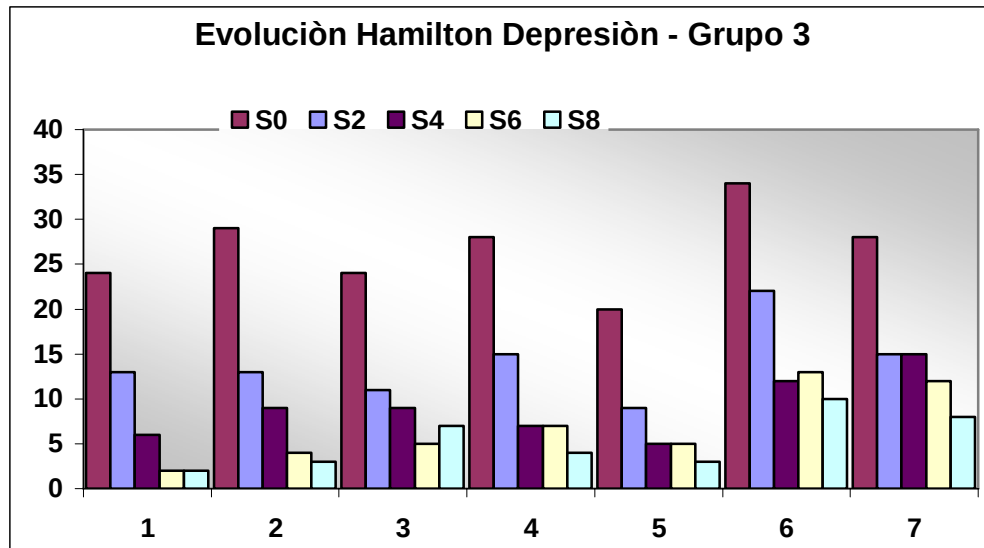
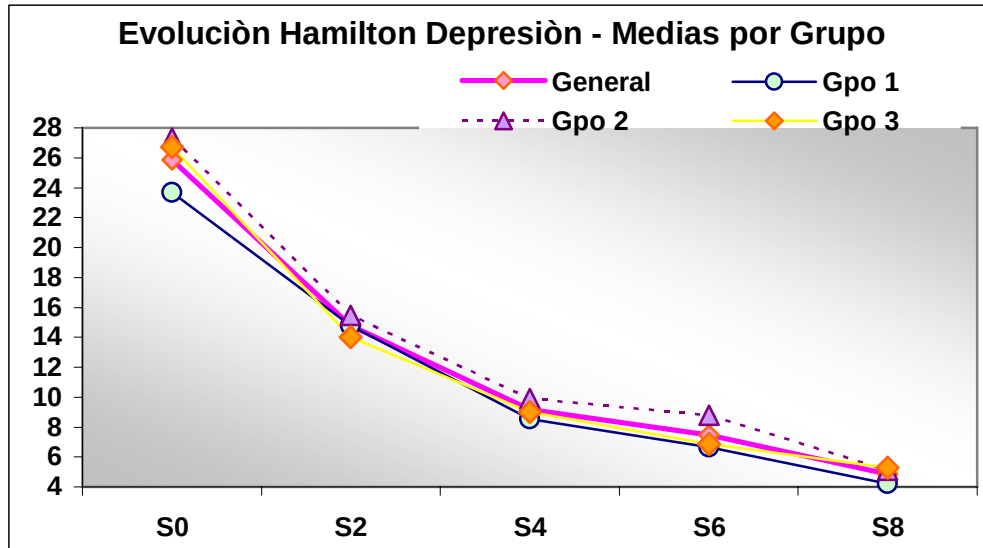


GRÁFICO 12. Este es una gráfica que nos ilustra las medias obtenidas con los 3 grupos de edad y la comparación entre ellos y la media general. Observamos que el grupo 2 se mantiene con calificaciones superiores a la media general y que el grupo 1 correspondiente a los pacientes más jóvenes obtienen mejores resultados en relación a las calificaciones obtenidas. Por otra parte el grupo 3 se comporta de manera muy similar a la media general. Nos muestra también claramente, como los

3 grupos al final del estudio obtuvieron medias por debajo de 7, lo que nos habla de una muy buena respuesta al tratamiento con la duloxetina.

GRÁFICO 12.



2. Escala de Hamilton para Ansiedad.

GRÁFICO 13 En la presente gráfica observamos que 7 de los 9 pacientes de este grupo disminuyeron sus calificaciones en un 50% o más y que solamente 2

permanecen con disminución de la ansiedad pero menor al porcentaje mencionado. Así mismo se aprecia como solamente 2 pacientes alcanzan calificaciones al final de estudio menores a 7.

GRÁFICO 13.

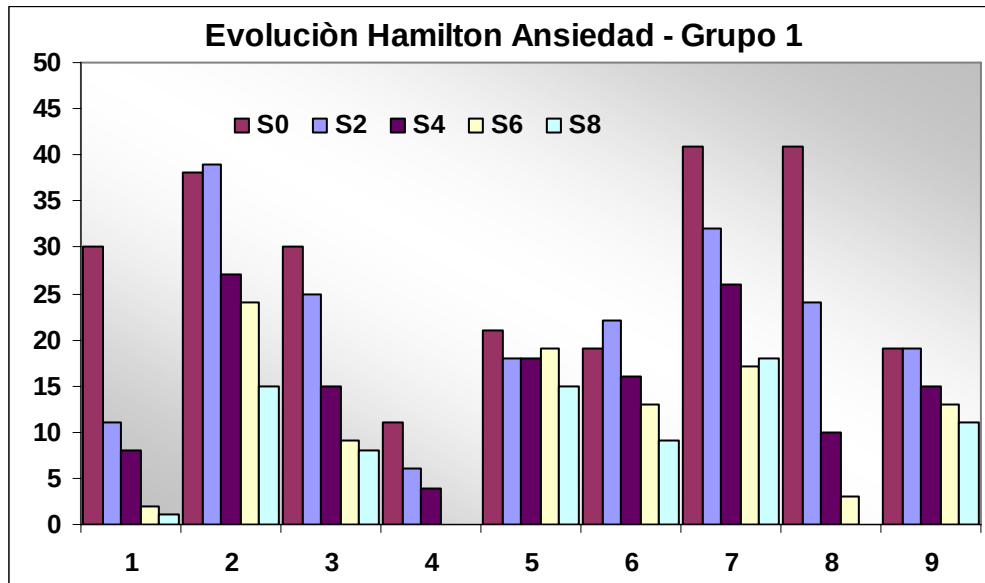


GRÁFICO 14. En este gráfico, se distinguen calificaciones iniciales nuevamente superiores a las del grupo anterior. Sin embargo, todos los pacientes al final del estudio presentan una disminución del 50% o más de los síntomas de ansiedad e incluso 4 de ellos alcanzan calificaciones menores a 7 lo que los coloca con síntomas de ansiedad leve. Lo anterior ilustra una buena respuesta al uso de la duloxetina.

GRÁFICO 14.

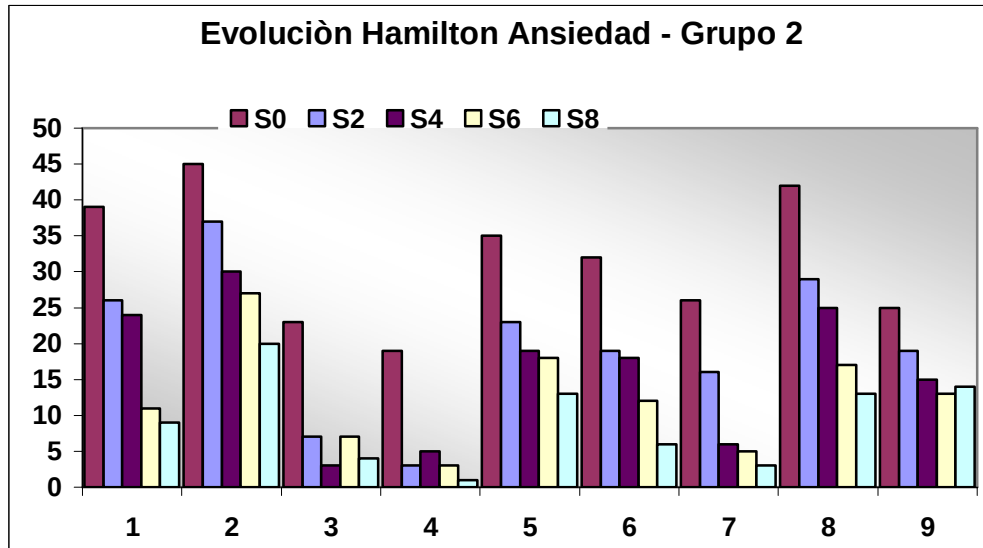


GRÁFICO 15. Esta gráfica nos habla de que este grupo de edad presenta puntuaciones de ansiedad, en la valoración inicial, menores a las obtenidas en los

dos grupos anteriores. Al mismo tiempo, vemos que la disminución de los síntomas de ansiedad son más lentas en las valoraciones respectivas, pero a las 8 semanas de tratamiento 6 de los 7 obtienen puntuaciones que representan una disminución mayor al 50% y solamente uno de ellos no logra alcanzar este porcentaje. Tres de estos pacientes obtienen una calificación menor a 7, que nos indica que permanecen con síntomas leves de ansiedad.

GRÁFICO 15.

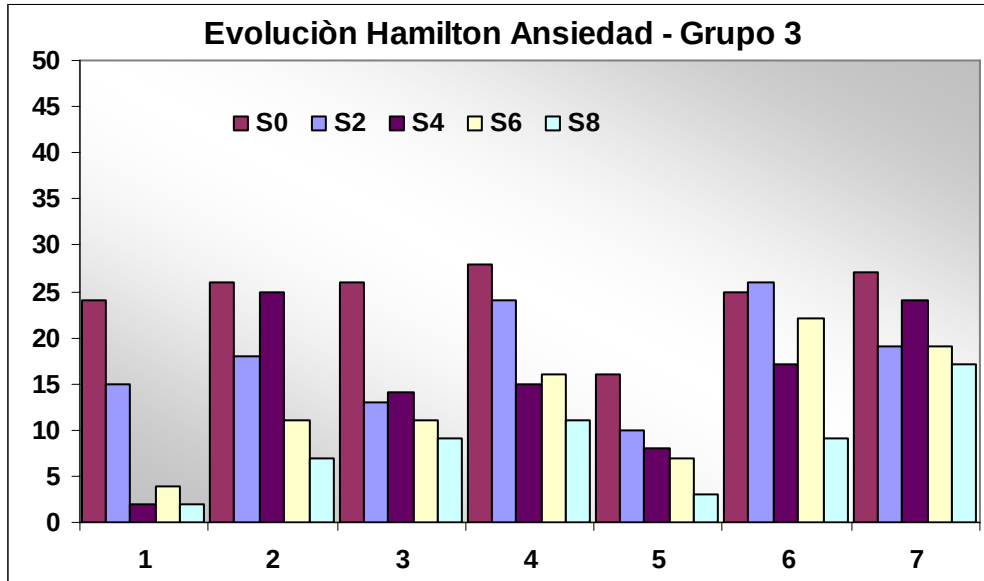
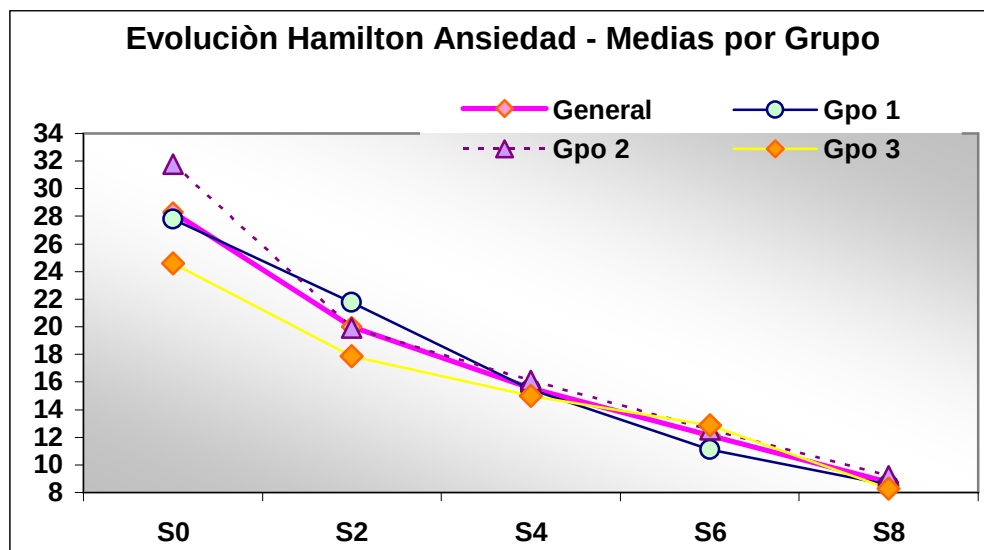


GRÁFICO 16. Esta gráfica nos ilustra el comportamiento general de acuerdo a las medias obtenidas en cada grupo de edad y la media general en la escala de Hamilton de Ansiedad. Observamos que el grupo 2 se mantiene por arriba de la media durante todo el estudio, el grupo 1 obtiene resultados muy similares a la media general y que el grupo 3 tiene una respuesta más lenta, pero finalmente todos los grupos al final del estudio obtienen una calificación menor a 10 puntos, lo que nos habla de una buena respuesta a la duloxetine en relación a los síntomas de ansiedad.

GRÁFICO 16.



3. Escala de Impresión Clínica Global (CGI).

Esta escala se divide en dos apartados:

- a. CGI -SI. El primero de ellos, se refiere a la Gravedad de la Enfermedad y las respuestas se basan en el criterio de la experiencia clínica del médico que la aplica y consta de calificaciones que van de 0 a 7, en donde 0 es no

evaluado, 1 normal, 2 dudosamente enfermo, 3 levemente enfermo, 4 moderadamente enfermo, 5 marcadamente enfermo, 6 gravemente enfermo y 7 extremadamente enfermo.

- b. CGI-GI. El segundo, se refiere a la Mejoría Global, en donde el médico de acuerdo a su criterio da una calificación de acuerdo a la mejoría observada con respecto al estado inicial del paciente, en donde 0 es no evaluado, 1 mucho mejor, 2 moderadamente mejor, 3 levemente mejor, 4 sin cambios, 5 levemente peor, 6 moderadamente peor y 7 mucho peor.

a. Gravedad de la Enfermedad. CGI-SI

GRÁFICO 17. En esta escala observamos al Grupo 1 (edad de 18-31 años), en donde 3 pacientes en la segunda semana de tratamiento presentan una calificación de 3, 4 pacientes una calificación de 4 y 2 de ellos una calificación de 5; 4 de estos pacientes, en las dos últimas valoraciones permanecen con calificación de 2 que los sitúa como dudosamente enfermos, 3 de ellos una calificación de 1 que se refiere a no enfermos y 2 de ellos con una calificación al final del estudio de 4 que se refiere a moderadamente enfermos. Cabe mencionar que no obtuvimos pacientes con calificación de 6 o 7, ya que entonces deberían ser hospitalizados y nuestro estudio se enfoca a pacientes ambulatorios.

GRÁFICO 17.

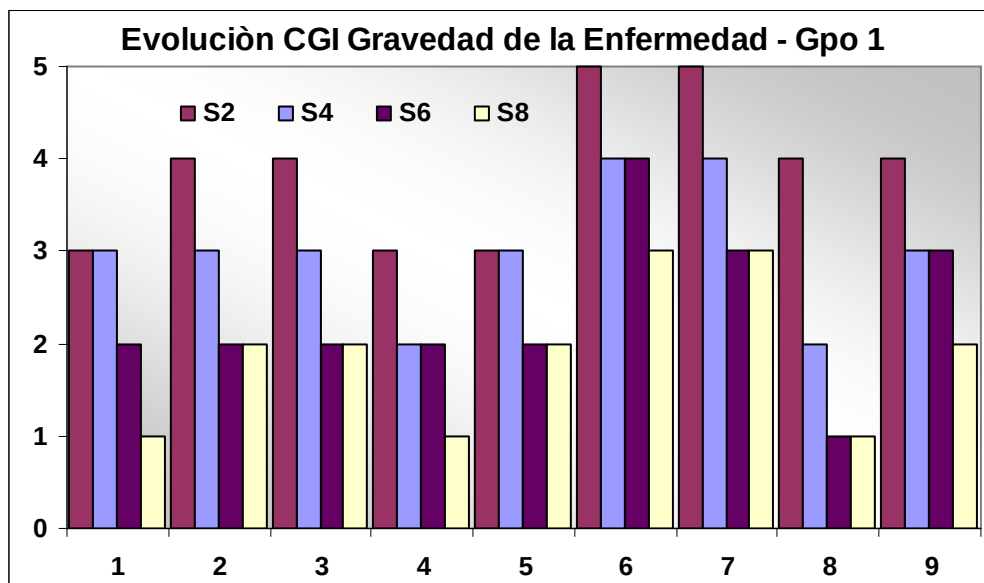


GRÁFICO 18. En este grupo 2, observamos que a las 2 semanas de tratamiento 5 pacientes presentaban una calificación que los colocaba como

moderadamente enfermos, 2 pacientes con calificaciones de 3 o levemente enfermos y 2 pacientes más que se consideraban aún como macadamente enfermos. Al final del estudio observamos que 3 pacientes se consideraron no enfermos, 5 pacientes dudosamente enfermos y 1 pacientes levemente enfermo. Por lo que en general, estos pacientes muestran una mayor mejoría en relación al grupo 1.

GRÁFICO 18.

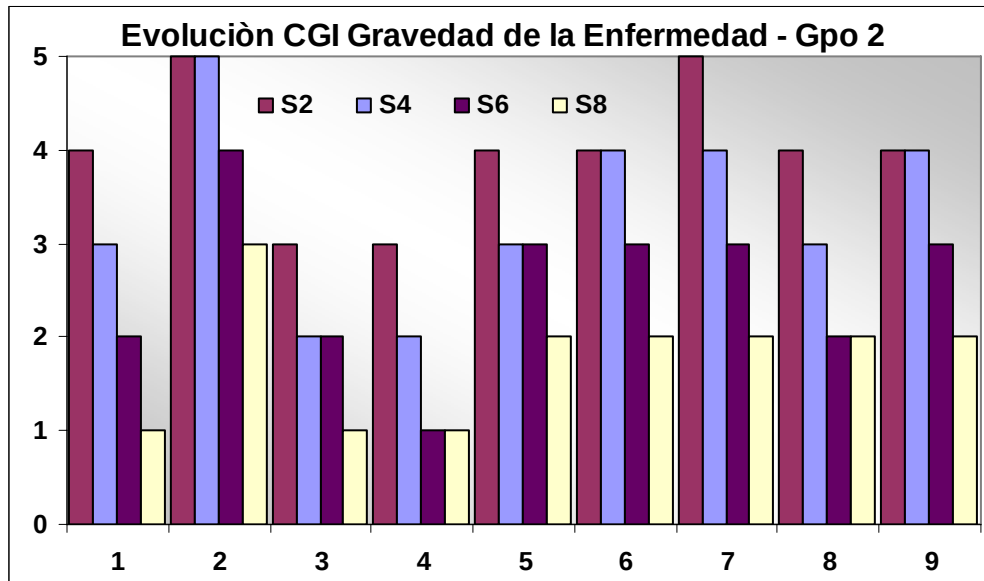


GRÁFICO 19. En esta escala observamos que a las dos semanas el tratamiento, 4 pacientes se consideraron moderadamente enfermos, 2 levemente enfermos y uno macadamente enfermo. A las 8 semanas, 2 de ellos se consideraron

levemente enfermos, 3 más dudosamente enfermos y 2 de ellos no enfermos o normales. Podemos observar también que la respuesta clínica es en todos hacia la mejoría obteniendo calificaciones que los sitúan con un cuadro clínico de leve a normal.

GRÁFICO 19.

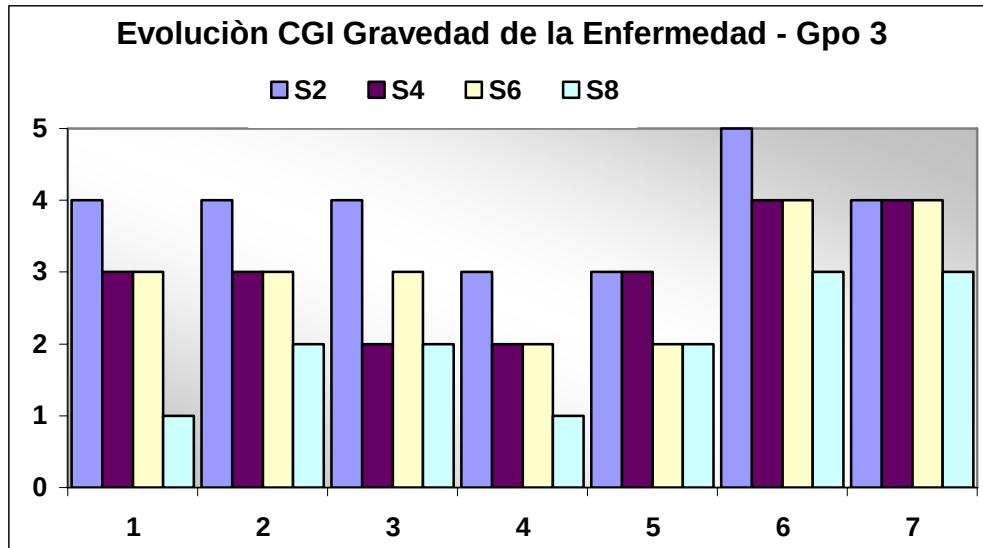
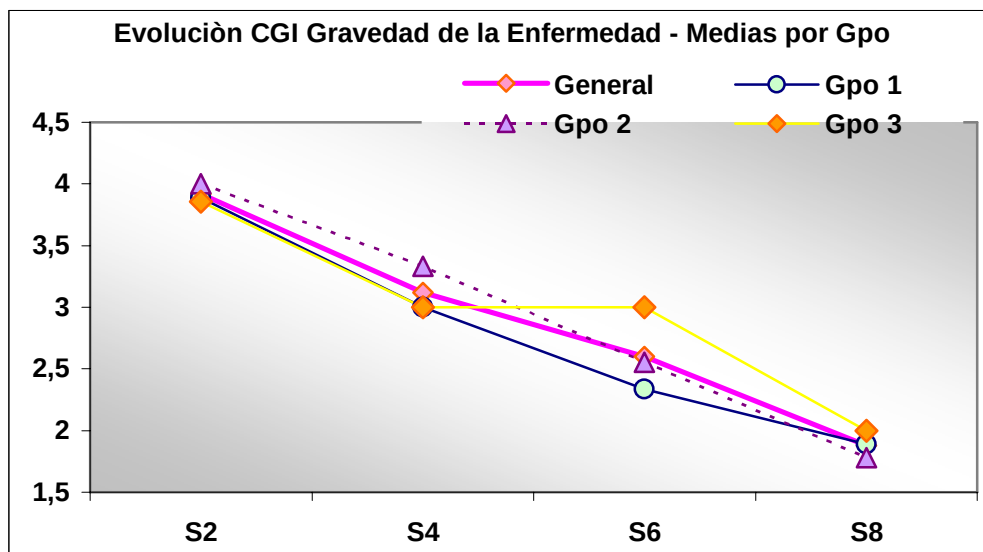


GRÁFICO 20. Esta gráfica, nos muestra las medias por grupo, en donde podemos observar que la media general sigue una línea descendente que nos habla de mejoría clínica en el tiempo. El grupo 1 presenta una disminución mayor a la media durante todo el tiempo y al final es alcanzado por la media general. El grupo 2 se mantiene con una respuesta menor a la media general en las primeras 4 semanas, alcanza la media en la 6ª semana y al final del tratamiento supera ya la media general. El grupo 3 por su parte, en las primeras 4 semanas responde mejor que la media general al tratamiento, sin embargo, su respuesta se estabiliza hacia la sexta semana y al final del estudio termina ligeramente arriba de la media general.

GRÁFICO 20.



b. Mejoría Global. CGI-GI

GRÁFICO 21. En este gráfico del Grupo 1, observamos que el paciente 7 ya en la segunda semana presentaba una mejoría clínica que lo calificaba como “mucho mejor”, sin embargo, en la 4ª y 6ª semana observamos un retroceso marcado a pesar del manejo farmacológico, para que en la semana 8 termine el estudio con una calificación de “levemente mejor”; con el paciente 5 observamos algo similar, con una calificación de “dudosamente enfermo” de la segunda a la sexta semana y un retroceso hacia la semana 8 que lo sitúa como “levemente enfermo”. El resto de pacientes obtiene calificaciones hacia la mejoría gradual en el tiempo. Al final del estudio, 6 pacientes se sitúan como “mucho mejor”, 1 “moderadamente mejor” y 2 más “levemente mejor”.

GRÁFICO 21.

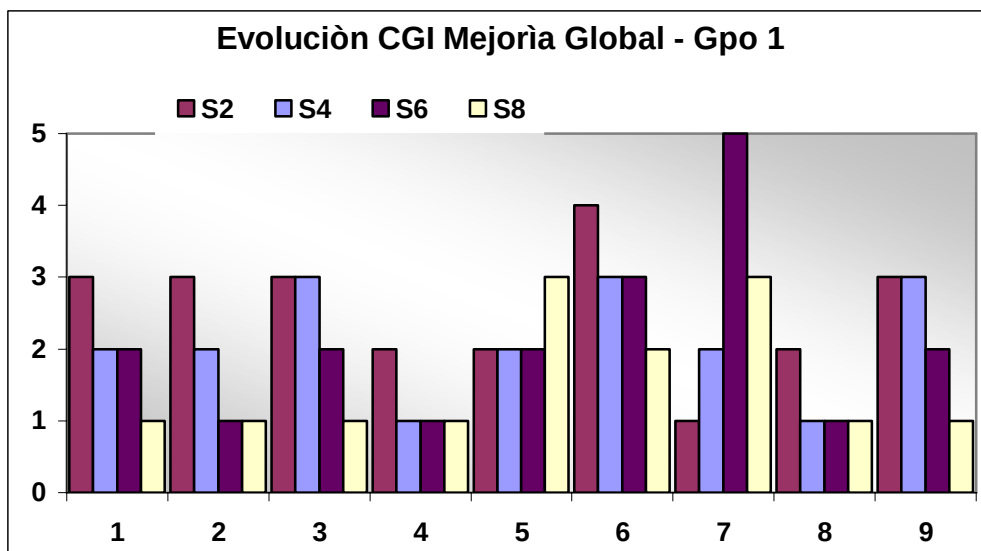


GRÁFICO 22. Con respecto al grupo 2, observamos una mejoría marcada a las dos semanas del estudio, obteniendo 5 de ellos calificaciones de “levemente mejor” y 4 “moderadamente mejor”. Hacia las 8 semanas, 7 pacientes alcanzan cifras de “mucho mejor” y 2 más calificaciones de “moderadamente mejor”.

GRÁFICO 22.

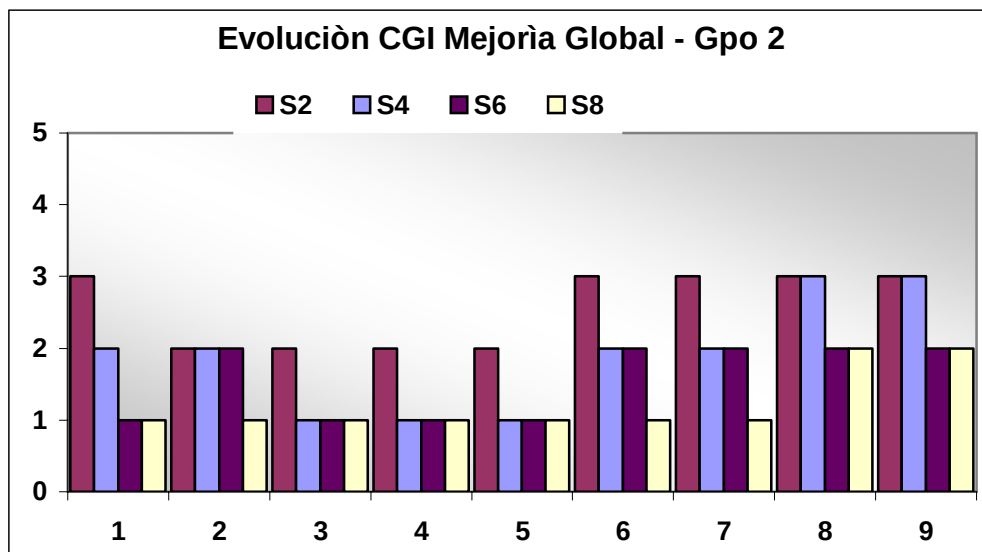


GRÁFICO 23. En este grupo 3, se muestra que a la segunda semana de tratamiento, 1 paciente tiene cifras de “sin cambios”, 3 más se encuentran “levemente mejor” y otros 3 “moderadamente mejor”. Llama la atención que todos los pacientes hacia las 8 semanas se encuentran en cifras de “mucho mejor”.

GRÁFICO 23.

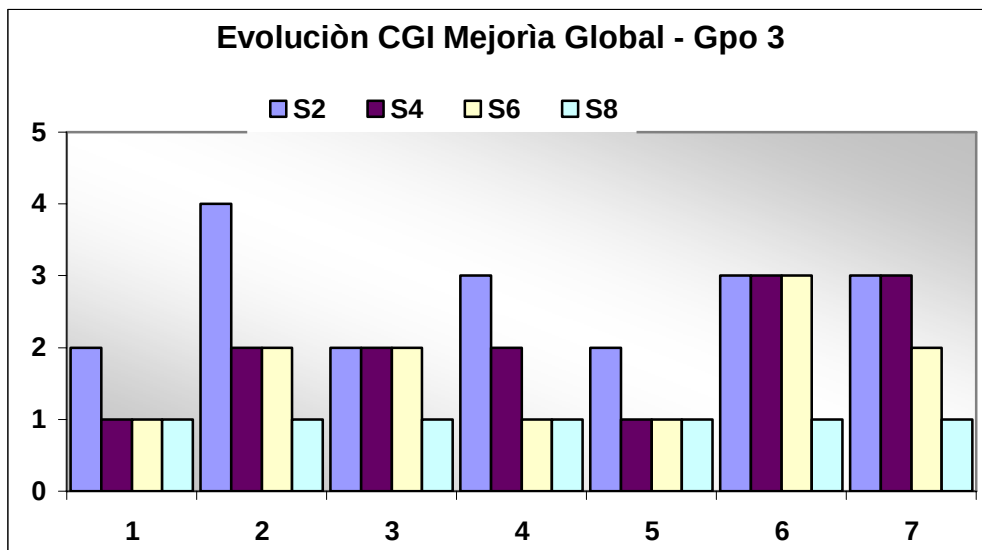
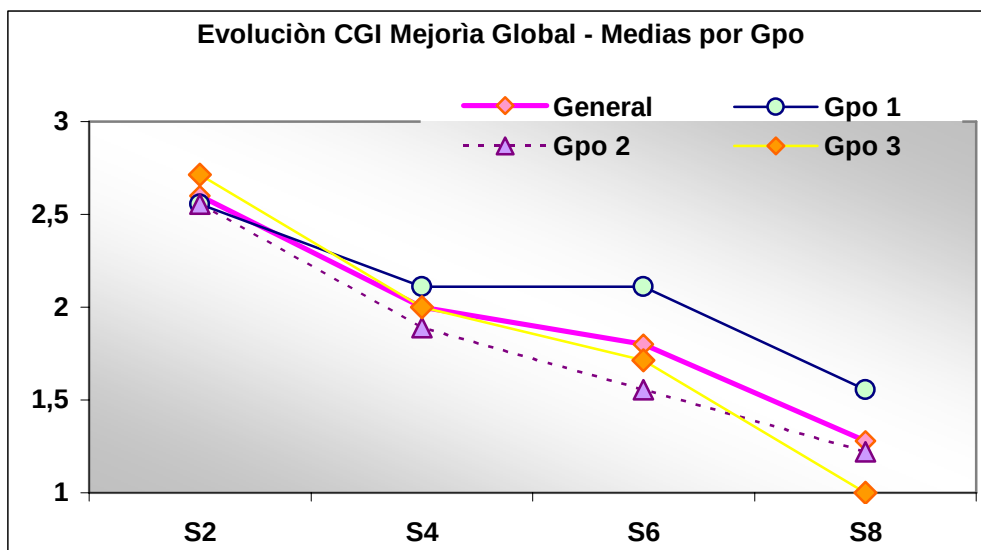


GRÁFICO 24. Esta gráfica, nos ilustra lo que sucedió según las medias de cada grupo de edad y la media general, a lo largo de las 8 semanas de tratamiento. Llama la atención de inicio, que la media de todos los grupos se sitúa por debajo de 3 “levemente enfermo”, lo que señala la mejoría inicial en todos los grupos. Se observa que el grupo 1 es el que obtiene una respuesta más pobre situándose a las 2 semanas ligeramente por debajo de la media general, pero en las siguientes 6 semanas se mantiene con una mejoría menor a está. El grupo 2, se sitúa desde la semana 2 ligeramente con una mejor respuesta que la media general y se mantiene con mejores calificaciones hasta el final del estudio. El grupo 3, por otro lado, a las dos semanas de tratamiento es el que presenta una respuesta más pobre que el resto, sin embargo, a la 4 semana iguala la respuesta a la media general y en las últimas 4 semanas del estudio la respuesta es mayor y se sitúa con los mejores resultados obteniendo calificación de “mucho mejor” .

GRÁFICO 24.



4. Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG).

GRÁFICO 25. En este Grupo 1, observamos que en la valoración inicial 8 de los 9 pacientes, obtienen un puntaje de 60 que se correlaciona con “síntomas moderados” y solo 1 paciente con calificación de 50 o “síntomas graves”. Existe en todos una evolución clínica hacia la mejoría a lo largo del estudio, alcanzando al final de éste, 4 pacientes calificaciones de 90 o “síntomas ausentes o mínimos”, otros 4 pacientes calificación de 80 o “síntomas transitorios” y sólo un paciente calificación de 70 o “algunos síntomas leves”. Lo anterior nos habla, de una respuesta en todos los pacientes hacia la mejoría clínica.

GRÁFICO 25.

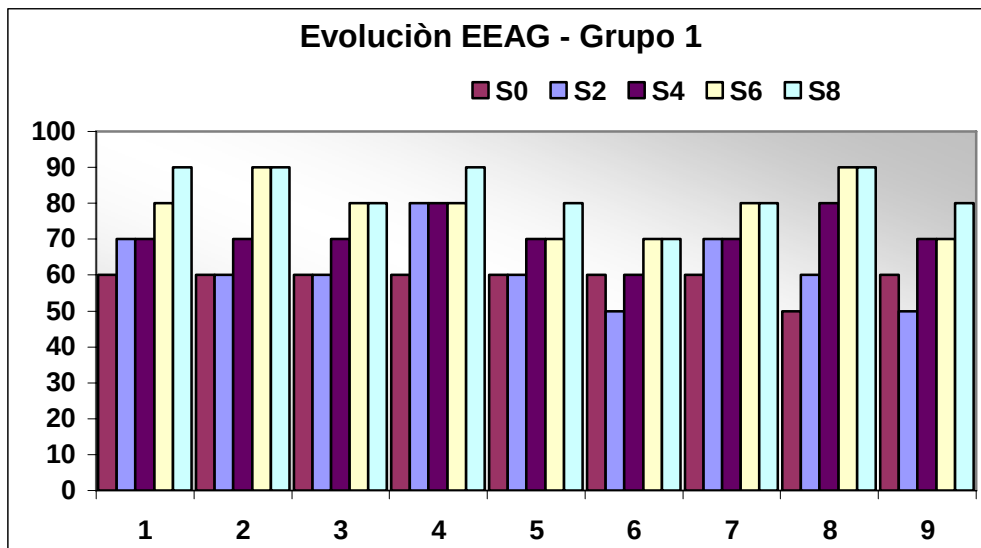


GRÁFICO 26. En el Grupo 2, se ilustra que en la valoración inicial 7 pacientes presentan cifras de 50 o “síntomas graves” y 2 más calificación de 60 o “síntomas moderados”. A lo largo del estudio, se muestra una mejoría marcada obteniendo al final de las 8 semanas, 4 pacientes cifras de 90 que equivalen a “síntomas ausentes o mínimos”, y los otros 5, cifras de 80 o “síntomas transitorios”. Estos resultados nos indican que este grupo obtuvo una muy buena respuesta clínica al tratamiento.

GRÁFICO 26.

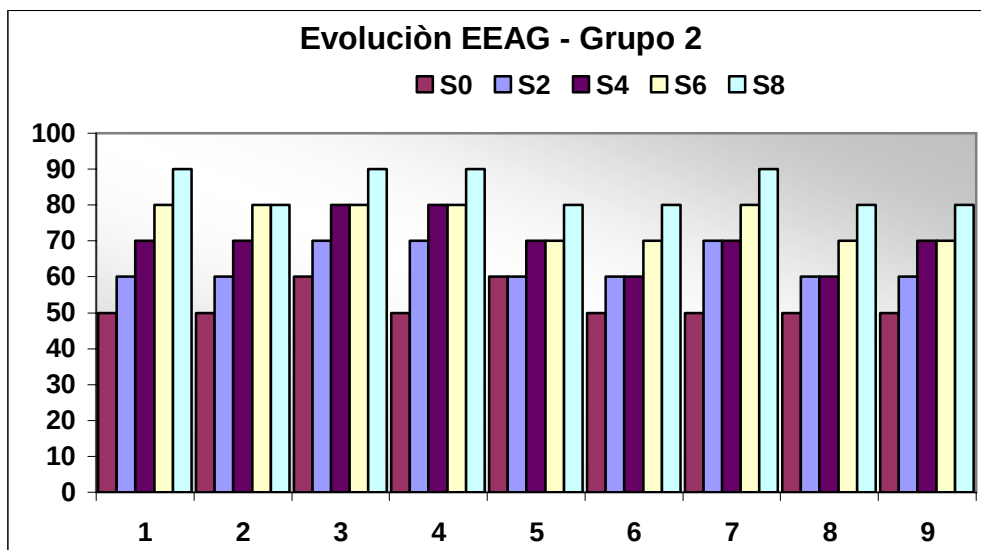


GRÁFICO 27. En este grupo 3, se ilustra que 5 de los 7 pacientes muestran al inicio del estudio calificaciones de 60 o “síntomas moderados”, 1 paciente calificación de 50 o “síntomas graves” y otro más calificación de 40 o “alteración importante en varias áreas”. Todos muestran una mejoría marcada a través del tiempo, dando como resultado que en la 8ª semana de tratamiento, 2 terminen con cifras de 90 o “síntomas ausentes o mínimos”, 4 con calificación de 80 o “síntomas transitorios” y el paciente que inició con la peor calificación alcanzó una calificación de 70 o “síntomas leves”, lo cual nos indica una mejoría de todos ellos.

GRÁFICO 27.

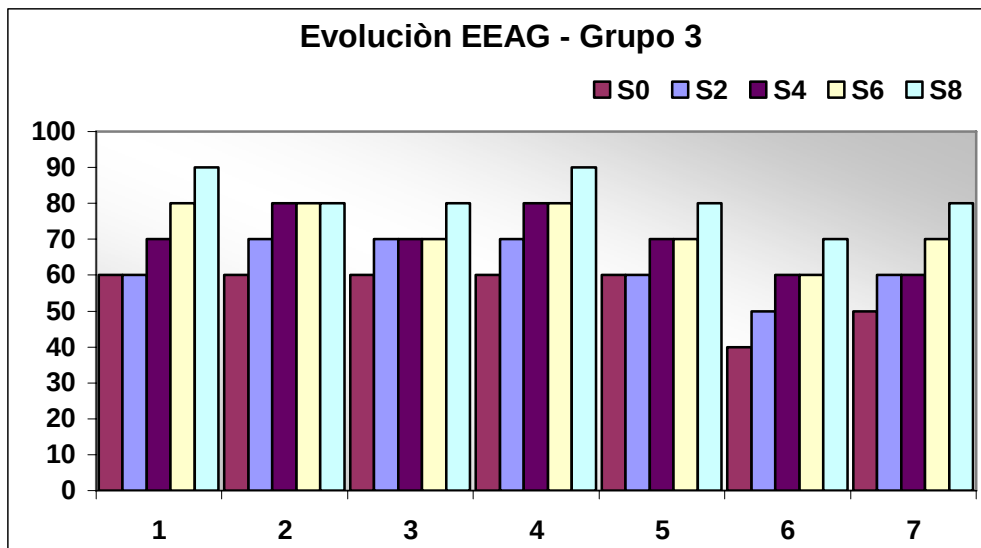
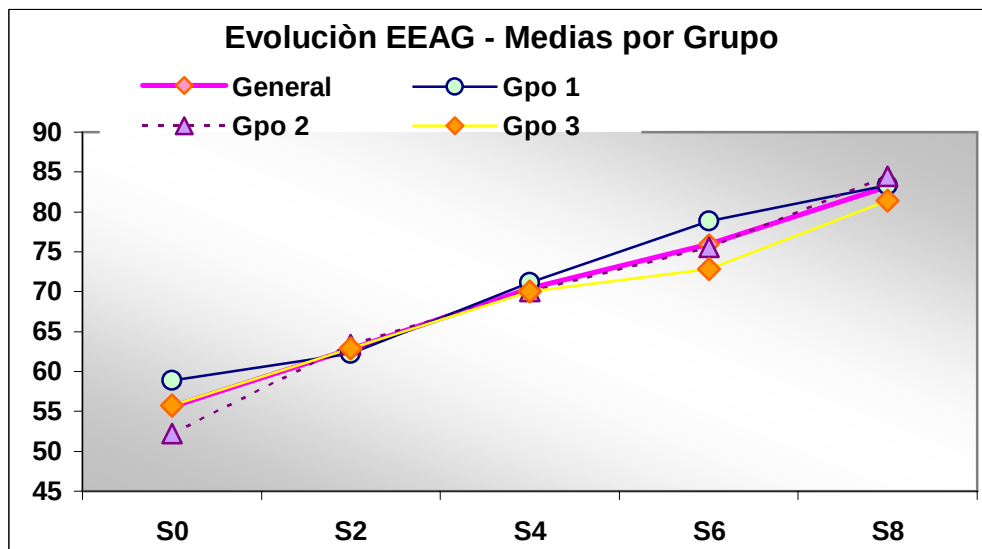


GRÁFICO 28. Este gráfico, nos ilustra las medias de los 3 grupos de edad y la media general, desde la valoración inicial y a lo largo de las 8 semanas que duró el estudio. Todos los grupos se sitúan al inicio del estudio con medias menores a 60 y mayores a 50. El grupo 1, es el que en la valoración inicial, obtiene una media superior a la media general y se empata con ella hacia la semana 2, maneteniendose nuevamente por encima de esta en las semanas 4 y 6, para terminar nuevamente empatado con la media general al final. El grupo 2, es el que inicia con la menor calificación de todos los grupos, empatandose con la media general durante el resto de las valoraciones y obtener hacia el final del estudio resultados ligeramente superiores a la media general. El grupo 3, permanece desde el inicio con cifras empatadas con la media general, para decaer hacia la 6ª y 8ª semana, obteniendo cifras menores con respecto a los demás grupos. Llama la atención que todos los grupos hacia la 2ª y 4 semana permanecen prácticamente con cifras empatadas, y que en la 6ª semana es cuando hay una diferencia mayor entre ellos para que hacia la 8ª semana terminen todos con cifras muy cercanas entre sí.

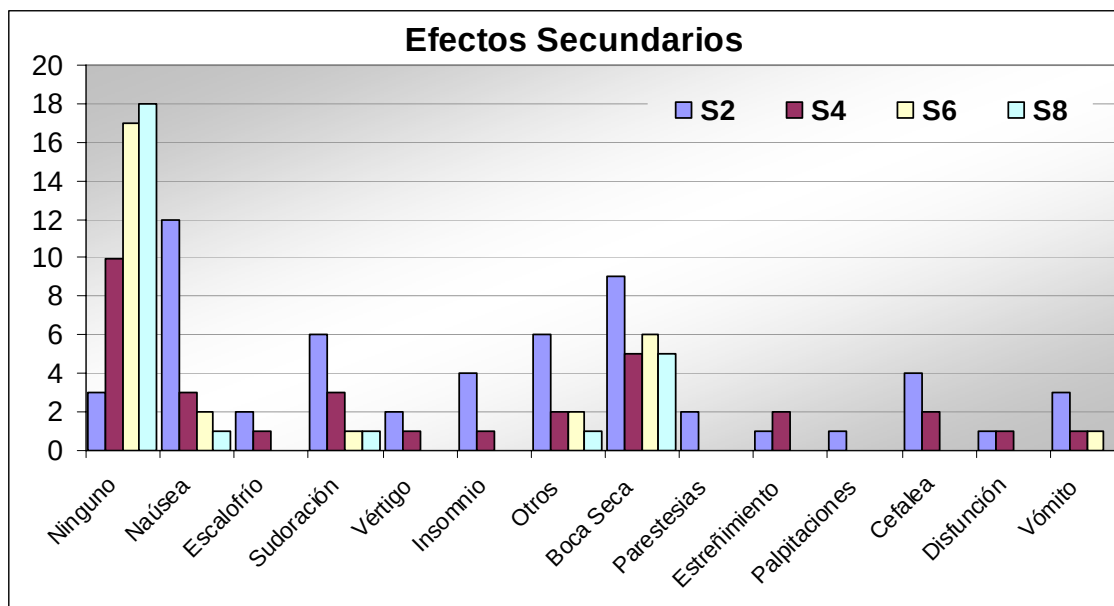
GRÁFICA 28.



5. Escala de efectos secundarios (UKU).

GRÁFICO 29. Esta gráfica nos ilustra los efectos secundarios presentados a lo largo de las 8 semanas por los pacientes. De los 25 pacientes que finalizaron el estudio, solamente 3 no presentan efecto secundario reportado hacia la segunda semana de tratamiento. El síntoma secundario más reportado fue el de náusea en 12 pacientes, seguido de boca seca en 9 pacientes, sudoración en 6 pacientes, cefalea e insomnio en 4 pacientes, vómito en 3 pacientes; vértigo, escalofrío y parestesias en 2 pacientes y por último Otros, disfunción sexual, estreñimiento y palpitaciones en 1 paciente. Es importante señalar que la náusea se reduce significativamente de 14 a 3 pacientes hacia la cuarta semana y persiste hacia la 8ª semana en sólo 1 paciente; cabe señalar también que se observa que el síntoma más persistente a lo largo del estudio fue el de boca seca y que sólo disminuyó de 9 pacientes hacia la segunda semana a 5 pacientes en la 8ª semana. Y que los síntomas reportados hacia la 8ª semana además del ya mencionado, fue el de náusea y sudoración en 1 paciente respectivamente. Por otro lado, los síntomas reportados a la 2ª semana y que desaparecen hacia la 4ª semana en todos los pacientes fueron palpitaciones y boca seca.

GRÁFICO 29.



A continuación (Tabla 1) se muestra un cronograma de las actividades realizadas con cada paciente y que nos ayuda a entender la forma y tiempo como fueron evaluados.

Tabla 1.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: “USO DE DULOXETINA EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR CON SÍNTOMAS DE ANSIEDAD”.
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	SEMANAS				
	0	2	4	6	8
Datos Demográficos	SÍ	NO	NO	NO	NO
Historia Clínica.	SI	NO	NO	NO	NO
Consentimiento informado	SI	NO	NO	NO	NO
T/A	SI	SI	SI	SI	SI
FR	SI	SI	SI	SI	SI
FC	SI	SI	SI	SI	SI
Temperatura	SI	SI	SI	SI	SI
Peso	SI	NO	NO	NO	NO
Talla	SI	NO	NO	NO	NO
Aplicación de EEAG	SI	SI	SI	SI	SI
Aplicación de CGI	No	SI	SI	SI	SI
Aplicación de HDRS	SI	SI	SI	SI	SI
Aplicación de HSRS	SI	SI	SI	SI	SI
Aplicación de UKU	No	SI	SI	SI	SI

DISCUSIÓN.

En este apartado vamos a contrastar los resultados obtenidos en otras investigaciones con los encontrados en este trabajo. Cabe mencionar que son pocos los estudios que se tiene hasta la fecha con el uso de duloxetina. Uno de ellos realizado con población mexicana es el del Dr. Pedro Delgado en el cual se administró de 40 a 60mg de duloxetina a 242 pacientes mayores de edad durante 52 semanas y sus objetivos eran medir los efectos del medicamento sobre la depresión sin considerar la ansiedad; cabe mencionar que los criterios de edad son similares a los efectuados en este estudio. Las tasas de respuesta y remisión observadas en la escala de Hamilton para depresión a la sexta semana fue de 85.9%. y 67.4 % respectivamente, en relación a nuestro estudio en donde a las 8 semanas de tratamiento obtuvimos tasas de 100% y 72% respectivamente; las probabilidades estimadas de mejoría en la CGI a la 6ª semana fue del 96.6% en comparación con nuestro estudio que a la 8ª semana se calificó en un 100%. Es importante mencionar que no podemos discriminar en nuestro estudio el efecto placebo ya que no se llevó a cabo un estudio doble ciego con uso de placebo precisamente en uno de los grupos. El porcentaje de pacientes que se eliminaron del estudio de P.Delgado fue de un 14%, en comparación al 20% en nuestro estudio. Los eventos adversos que más comúnmente se reportaron en el estudio de P.Delgado fue la náusea y la somnolencia, mientras que en nuestro estudio fue náusea y boca seca. En el estudio del Dr. Hudson J. En donde hizo una revisión de 8 estudios previos sobre la seguridad y tolerabilidad de duloxetina a dosis de 40 a 120mgs, encontramos que los principales efectos secundarios encontrados fueron: náusea, boca seca, constipación, insomnio, ansiedad, fatiga, diarrea, somnolencia, sudoración excesiva, disminución del apetito; en comparación con nuestro estudio en donde encontramos en orden decreciente como los principales efectos secundarios náusea, boca seca, sudoración, cefalea, insomnio, vómito, vértigo, escalofríos, parestesias y estreñimiento. No existen en la actualidad reportes en la literatura de estudios que demuestren la utilidad de duloxetina en pacientes con depresión y ansiedad asociada, sin embargo hay un estudio del Dr. Dunner que nos habla sobre los resultados de Duloxetina en el tratamiento de síntomas de ansiedad asociados a depresión, pero sus resultados se refieren principalmente al apartado 10 de la escala de Hamilton para depresión en donde se mide la ansiedad psíquica, cabe considerar que estos resultados no son comparables con el presente estudio, en donde sí nos abocamos a medir directamente la ansiedad asociada. Otro estudio interesante es el realizado por Detke M. en el año 2002, el cual es doble ciego, comparado con placebo, el cual reporta que utiliza duloxetina a dosis de 60 mgs y

obtiene tasas de remisión a los dos meses de 44% en comparación con el 72% obtenido en nuestro estudio, en donde si bien no realiza escalas específicas para ansiedad, también toma en cuenta el inciso 10 de la HAD que se refiere a ansiedad psíquica y encuentra cambios estadísticamente significativos en este apartado; por otro lado, los efectos secundarios principalmente encontrados fueron náusea, boca seca y somnolencia, los cuales se correlacionan con los encontrados en nuestro estudio que fueron náusea, boca seca, sudoración excesiva.

Este mismo autor, Detke M., realiza otro estudio muy similar, en donde utiliza dosis de duloxetina a 60mgs/día una sola toma al día y la compara con placebo, en pacientes con depresión mayor, durante 9 semanas; los resultados que encontró fueron tasas de respuesta y remisión de 65 y 43% respectivamente, comparadas contra 100% y 72% a las 8 semanas en nuestro estudio. Los efectos secundarios encontrados en este estudio con mayor frecuencia fueron náusea, boca seca, cefalea, rinitis e insomnio, los cuales también se correlacionan con los encontrados en nuestro estudio. En el estudio del Dr. Guelfi, el cual es multicéntrico y compara la efectividad de venlafaxina en pacientes con trastorno depresivo mayor, recordando que la venlafaxina también es un antidepresivo de acción dual al igual que la duloxetina, encontramos en relación a los efectos secundarios, que los que se presentan con mayor frecuencia son: aumento en la sudoración, constipación, cefalea, náusea, hipotensión y boca seca. El estudio del Dr. Alan F. Schatzberg, publicado en el 2003 nos habla de tres estudios multicéntricos, doble ciego, controlados, de la eficacia, seguridad, tolerabilidad de duloxetina en pacientes con trastorno depresivo mayor los cuales fueron estudiados durante ocho semanas y valorados con escala de Hamilton para depresión a dosis de 40 a 120mg diarios, obteniendo tasas de respuesta a las ocho semanas del 64% y una probabilidad estimada de remisión del 56%.

CONCLUSIONES.

La década anterior fue testigo de la superioridad de los agentes antidepresivos desarrollados para su selectividad relativa este grupo de fármacos que incluye a los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS) y varios agentes atípicos relativamente selectivos como la nefazodona, han sustituido en gran medida a sus predecesores debido a sus efectos colaterales mas favorables. Estos agentes de segunda generación por lo general carecen de los efectos anticolinérgicos y cardiovasculares de la clase de los antidepresivos tricíclicos (ADT) y son mucho menos propensos a ser tóxicos en una sobredosis. También están libres de las restricciones alimenticias impuestas por los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOS), que conllevan el riesgo de una crisis hipertensiva potencialmente letal cuando se combinan con alimentos que contengan tiramina. Un grupo de fármacos recientes, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina-norepinefrina (ISRSN), constituyen una forma de fármaco que ofrecen potencialmente un inicio más rápido de acción terapéutica, eficacia mejorada y tal vez mayor tolerabilidad que los antidepresivos que inhiben solo un sistema de recaptura de monoamina. Entre estos inhibidores de recaptura dual se encuentra la venlafaxina introducida en 1993 en los E.U; milnacipram aprobado en Europa Y Japón y duloxetine la cual ya se encuentra en nuestro país desde hace dos años, y que por lo tanto, no hay estudios suficientes en nuestra población que nos reporten su eficacia, seguridad, tolerabilidad, tanto en depresión como en ansiedad.

Las conclusiones a las que podemos llegar con este estudio de investigación son las siguientes : es un medicamento seguro, a pesar de que presenta múltiples efectos secundarios, sobretudo en las dos primeras semanas de tratamiento y que sin embargo son síntomas tolerables y la mayoría de ellos pasajeros; otra conclusión importante es que en relación a la efectividad valorada a través de las tasas de respuesta y remisión, cuyos resultados en la escala HAD es del 100% y 72% respectivamente, a las ocho semanas de tratamiento, hemos de reconocer que representan valores muy altos en comparación con los estudios previos, lo que podría deberse a un sesgo en la información ocasionado principalmente por la inexperiencia del investigador, y/o a que las valoraciones realizadas cada dos semanas de alguna forma constituyeron un tipo de psicoterapia breve que habrá incidido en esta efectividad marcada; otra posibilidad es que nuestra población, por características intrínsecas, presente una respuesta más favorable que la población

anglosajona, que es de donde provienen los resultados comentados anteriormente. En relación con los resultados obtenidos para ansiedad, 22 de los 25 pacientes, obtuvieron una disminución igual o mayor al 50% en la HAM-A lo que constituye una tasa de respuesta de 88%. Por otro lado, en relación a las diferencias encontradas, en los tres grupos de edad en los que se dividió a la población, obtenemos que las gráficas no muestran diferencias marcadas y se comportan de manera muy homogénea. Lo mismo sucede con las escalas CGI y EEAG, cuyos resultados concuerdan con la mejoría observada en las escalas de Hamilton tanto para depresión como para ansiedad. Por todas estas consideraciones, este estudio es muy limitado para emitir conclusiones de efectividad dado que no fue un grupo controlado con placebo. Esperamos que en los próximos meses las investigaciones con duloxetina en población mexicana se incrementen gradualmente y aporten mayor luz al conocimiento hasta ahora obtenido

BIBLIOGRAFÍA.

1. Akiskal HS. The prevalent clinic spectrum of bipolar disorders: beyond DSM IV. *J.clinic Psychopharmacol* 16 (2 suppl 1): 4S-14S, 1996.
2. American Psychiatric Association. DSM IV-TR. Washington APA, 2004. Bauer MS, Whybrow PC: The effect of changing thyroid function on cyclic effective illness a human subject. *Am Journal Psychiatry* 143: 633-63, 1986.
3. Bauer MS, Whybrow PC: Rapid cycling bipolar affective disorder: *Arch Gen Psychiatry* 47: 435- 440, 1990.
4. Bech P. Rating Scales for Psychopathology, Health Status, and Quality of Life. Berlín: Springer-Verlag. 1993; 33-35.
5. Bech P. Rating Scales for Psychopathology, Health Status, and Quality of Life. Berlín: Springer-Verlag. 1993; 33-35.
6. Bonne O. et.al. Cerebral hypoperfusion in medication resistant, depressed patient assessed by Tc99mHMPAO SPECT. *J Affect Disord* 41:163-71, 1996.
7. Brown S. et.al. The pathogenesis of depression: reconsideration of neurotransmitter data, in *HandBook on Depression and Anxiety*. Edited for Den Boer JA, Sitsen JMA. New York, Marcel Dekker, 1994, pp 317-347.
8. Bruder G. et.al. Regional brain asymmetries in major depression with or without and anxiety disorders a quantitative electroencephalographic study. *Biol Psychiatry* 41: 939-948. 1997.
9. Bushbaum MS. et.al. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry*. 41: 15-22. 1997.
10. Burke M. et.al. Short-term treatment of mood disorders with standard antidepressants, in *Psychopharmacology: The four generation in progress*. Edited by Bloom F, Kupfer DJ. New York, Raven. 1053-1065. 1995.
11. Buysse D. et.al. Clinical diagnoses in 216 insomnia patients using the international Classification of sleep disorders (ICSD), DSM IV and ICD -10 categories: a report from the APA/NIMH DSM IV field trial. *Sleep*. 17: 630-637. 1994.
12. Cassem EH. Depressive disorders in the medically ill: an overview, *Psychosomatics*. 36: S2-S10. 1995.
13. Chávez E. PAC psiquiatría-1, b-4. México 1998, p.p 1-72.
14. Clayton PJ. et. al. Follow-up and family study of anxious depression. *Am J psychiatry* 148: 1512-1517. 1991.
15. Delgado P. et.al. Duloxetine en el tratamiento a largo plazo del trastorno depresivo mayor en pacientes hispanicos de México. Lilly Research laboratories. APA, 2003.

16. Detke J., et.al. Duloxetine, 60mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of amjor depresión. Journal of psychiatric Research, 2002. 36: 383-390.
17. Detke J., et.al. Duloxetine, 60mgs once daily, for major depressive Disorder: a randomized double-blind placebo controlled trial. J. clin Psychiatry 63: 308-315. Abril, 2002.
18. Dubovski S. et.al. Abnormal intrecellular calcium ion concetration in platelets and lymphocytes of bipolar patients. Am J Psychiatry. 149: 118-120. 1992.
19. Dunner L., et. al. Duloxetine in treatment of anxiety simptoms associated with depresión. Depression and Anxiety 18:53-61. 2003.
20. Dupont RM. et.al. Magnetic Resonce Imaging and mood disorders: localization of with matter other subcortical abnormalities. Arch Gen of Psychiatry. 52: 747-755. 1995.
21. Elkis H. et.al. Meta-analysis of studies of ventricular enlargemente and cortical sulcalprominence in mood disorders: comparisons with controls of patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 52: 735-746. 1995.
22. Endicott J, Spitzer RL, Fleiis JL, Cohen J. The Global Assesment Scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatry disturbance. Arch Gen Psychiatry 1976; 33: 766-771.
23. Espada F. Relaciones entre ansiedad y depresión. Psicología.com, vol 1, No. 1, julio de 1997 Fava M. et.al. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. Psychiatry Clin North Am. 19: 179-195. 1996.
24. First M. Nosology of chronic mood disorders. Psychiatry Clin North Am. 19: 29-39. 1996.
25. Gellers B. et.al. Treatment resistant depression in children and adolescents. Psychiatry Clin North Am. 19: 253-265. 1996.
26. Glass D. et.al. National Institute of Mental Health Treatment of depression Collaborative Research Program. Arch Gen Psychiatry. 46: 971-982. 1989.
27. Guelfi D. et.al. Mirtazapina versus venlafaxina in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. Journalof clinical psychopharmacology, vol. 21 No. 4, p.p. 425-431; 2001.
28. Guy W. Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual. Rockville, National Institute Mental Health, 1976. Hall R. et.al. The clinical and financial burden of mood disorders: cost and outcome. Psychosomatics 36: S11-S18. 1995.
29. Hamilton M. The assesmentof anxietiy by rating. Br J Med Psychol 1959; 32: 50-55.
30. Hamilton M. A ratlng scale for depression. Neurol Neurosurg Psychiatr 1960; 23: 56-62. Instrumentos (10) de evaluación del estado clínico global 137. 2005.

31. Hollander E. Trastornos psiquiátricos frecuentes, México 2004. p.p. 1-59.
32. Hudson J., et.al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo controlled clinical trials. *Hum psychopharmacology Clin Exp* 2005; 20: 3217-341.
33. Kaplan H. Sinopsis de psiquiatría. Ed. Panamericana 2001, p.p. 593-705.
34. Kashany J. et.al. Affective/mood disorders in Diagnosis and Psychopharmacology of childhood and adolescents disorders, 2nd edition. Edited by Weiner JM. New York, 1995, pp. 229-263.
35. Keck P. et.al. Diagnostic and treatment implications of psychiatry comorbidity with migraine. *Ann Clin Psychiatry*. 6: 165-171. 1994.
36. Keitner GI. Et.al. Family functioning and major depression: and overview. *Am J psychiatry*. 147: 1128-1137, 1990.
37. Keller M. Summary of the DSM IV mood disorders field trial and issue overview. *Psychiatry Clin North Am* 19: 1-27. 1996.
38. Kendler K. Symptoms of anxiety and symptoms of depression: same genes, different environments. *Arch Gen psychiatry*. 44: 451-457. 1987.
39. Kroenke K., et.al. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine and sertraline and primary care. *JAMA*, vol. 286, No. 23. 2001. p.p. 2947-2955.
40. Kupfer D. Sleep Research in depressive illness: clinical implications-a tasting menu. *Biol Psychiatry*. 36: 391-403, 1995.
41. Leonard B. Subtypes of serotonin receptors: biochemical changes and pharmacological consequences. *Int Clin psychopharmacology*. 7: 13-21. 1992.
42. Leonard B. Effects of antidepressants on specific neurotransmitters: are such effects relevant to the therapeutic action? In handbook of depression and anxiety. Edited by Boer J. New York. 1994. pp 379-404.
43. Lindstrom E, Lewander T, Malm UF, Lublin H> Ahlfors UG. Patient-rated versus clinician-rated side effects of drug treatment in schizophrenia. *Nordic J Psychiatry* 2001; 55 (Suppl 4): 5-10.
44. Lingjaerd O., U. G. Ahlfors, P. Bech, S. J. Dencker, K. Elgen. Referencia The UKU side effect ratingscale. *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76 (Suppl 334): 1-100
45. Luborsky L. Clinicians' Judgments of Mental Health. *Arch Gen Psychiatry*, 1962; 7: 407-417.
46. Marin D. et.al. Personality disorders in dysthymia. *Journal of Personality Disorders*. 7: 223-231, 1993.
47. McDaniel J. et.al. Depression in patients with cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 52: 89-99. 1995.
48. Montgomery S. Selective serotonin reuptake inhibitors in the acute treatment of depression, in *Psychopharmacology, The Fourth Generation in Progress*. Edited by Bloom F, Kupfer DJ. New York, Raven. 1043-1051. 1995.

49. Moos R. et.al. Patterns of diagnoses, comorbidities, and treatment in late middle aged and older affective disorders patients: comparison of mental health and medical sectors. *J Am Geriatric Soc* 44: 682-688. 1996.
50. Moizeszowicz J. Psicofarmacología psicodinámica IV. Ed. Piados 2000. p.p. 421-571 Mueller TI. et.al. Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Psychiatry Clin North Am* 19: 85-102. 1996.
51. Olfson M: subthreshold psychiatric symptoms in a primary care group practice. *Arch Gen Psychiatry*. 53: 880-886, 1996.
52. Osser D. A systematic approach to the classifications and pharmacotherapy of nonpsychotic major depression and dysthymia. *J Clin Psychopharmacol*. 13: 133-144. 1993.
53. Partinen T. et.al. Patients excluded from antidepressant efficacy trial. *Compr Psychiatry*. 57: 572-575. 1996.
54. Perry P. et.al. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *J Clin Psychopharmacol* 14: 230-235. 1995.
55. Persons J. et.al. The role of psychotherapy in the treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 53: 283-290. 1996.
56. Petronis K. et.al. An epidemiologic investigation of potential risk factors for suicide attempts. *Soc Psychiatry Epidemiol*. 25: 193-199. 1990.
57. Reiger D. et.al. One month prevalence of mental disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 45: 977-986, 1988.
58. Reynolds C. et.al. Sleep, gender and depression: an analysis of gender effects on the electroencephalographic sleep of 302 depressed outpatients. *Biol Psychiatry*. 28: 673-684. 1990.
59. Rosenbaum J. et.al. Treatment resistant mood disorders, in the treatment of psychiatric disorders. Edit by Gabbard G. Washington DC, American Psychiatric Press, 1995. p.p. 1275-1328.
60. Rosenstein H., et.al. Seizures associated with antidepressants: a review. *J. Clin Psychiatry* 1993; 54 (8): 289-299.
61. Rush A. et.al. Dexamethasone response, thyrotropin-releasing hormone stimulation, rapid eye movement latency, and subtypes of depression. *Biol Psychiatry*. 41: 915-928. 1997.
62. Salomon R. et.al. Lack of behavioral effects of monoamine depletion in healthy subjects. *Biol psychiatry*. 41: 58-64. 1997.
63. Schatzberg A.. Eficacia y tolerabilidad de Duloxetina, un novedoso inhibidor de la recaptura dual en el tratamiento de los trastornos depresivos mayores. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 [suppl 13]: 30-37.
64. Sedler M. Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness. *Am j psychiatry*. 140: 1127-1133. 1983.

65. Soares J. et.al. The anatomy of mood disorders-review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*.41: 86-106, 1997.
66. Stewart J. et.al. Chronic depression: response to placebo, imipramine, and phenelzine. *J clin Psychopharmacol*. 13: 391-396, 1993.
67. Thase M. Relapse and recurrence in unipolar major depression: short-term and long term approaches. *Compr Psychiatry*. 51 (suppl 26): 32-44. 1992.
68. Thase M. The role of axis II comorbidity in the management of patients with treatment-resistant depression. *Psychiat Clin North Am*. 19: 287-309, 1996.
69. Weissman N. The epidemiology of dysthymia in five communities: rates, risks, comorbidity, and treatment. *Am J Psychiatry*. 145: 815-819, 1988b.
70. Weissman N. et.al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 276: 293-299, 1996.
71. Weissman N. Tratamiento de la depresión, una puerta al siglo XXI, Barcelona 2006. p.p. 1-326.
72. Wells K. et.al. The functioning and well - being of depressed patients. *JAMA*. 262: 914-919, 1989.
73. Woods B. et.al. Age related MRI abnormalities in bipolar illness: a clinical study. *Biol Psychiatry*. 38: 846-847. 1995.
74. Young M. et.al. Interaction of risk factors in predicting suicide. *Am J Psychiatry*. 151: 434-435. 1994.