

"La depresión, ¿duele?"

Nuevas fronteras terapéuticas: **duloxetina**



Mar del Plata, Argentina

Abril de 2005

APSA, XXI Congreso Argentino de Psiquiatría



Contenido

4

¿Nuevos tiempos, nueva patología? La clínica posmoderna de la depresión

Dr. Carlos A. Soria

7

Duloxetina: Integrando la mente y el cuerpo

Dr. Héctor J. Dueñas Tentori

Resumen elaborado por el Staff Médico de Europa Press a partir de su presencia en el Simposio

1802_040
ABR. 13
PRODUCCION EDITORIAL:
© EUROPA PRESS


europa press

www.europapress.cl
Diseño Editorial: Florencia Bezzi

3



Dr. Carlos A. Soria

Director del Instituto de Neurociencias y Presidente de la Asociación Argentina de Psicofarmacología

¿Nuevos tiempos, nueva patología? La clínica posmoderna de la depresión

La depresión es una enfermedad crónica recidivante que representa un problema importante de salud pública. En los últimos años ha crecido la prevalencia y la morbilidad de la depresión, y se registraron cambios en la presentación clínica. Pero a la vez se ha visto una buena respuesta terapéutica a distintos fármacos, lo cual ha generado cambios en el manejo y en la expectativa de los distintos cuadros depresivos.

Hasta hace poco tiempo el objetivo terapéutico era la remisión del cuadro depresivo. En la actualidad, gracias a las mejorías en la respuesta terapéutica, se puede aspirar a la recuperación del paciente. Mientras el trastorno bipolar permanece con la misma prevalencia, la depresión tiende a aumentar. Si extrapolamos los datos hacia el futuro, para el 2020 la depresión será la segunda causa de incapacidad en el mundo, sólo superada por las enfermedades cardiovasculares.

El *morbus melancholicus* o modo depresivo exhibe una extraordinaria plasticidad clínica ante las contingencias históricas y socio-culturales. Esto hace que se generen cambios en la clínica psiquiátrica. A lo largo de los años el cuadro depresivo se ha vuelto más sobrio y ha ido perdiendo espectacularidad y vehemencia. Por otro lado, se percibe un aumento de la expresión somática y de las formas crónicas.

Cambios en la clínica psiquiátrica

- 1-Desdramatización: Disminución de la expresividad psicopatológica de las enfermedades psiquiátricas.
- 2-Hipocondrización: Incremento significativo en la traducción somática de los trastornos (somatización).
- 3-Encronización: En formas afectivas menores (estados crónicos de ansiedad y depresión).

Cambios en la clínica de los estados depresivos

- 1-Incremento sostenido de su morbilidad.
- 2-Creciente dilución de la sintomatología depresiva (depresión enmascarada)
- 3-Entramado y solapamiento de formas menores con rasgos de personalidad ("depresiones caracteriales", personalidad depresiva).
- 4-Persistencia en el tiempo de formas encronizadas, de limitada expresión clínica y difícil deslinde del *self* habitual (distimias).
- 5-Expresión de neuroticismo en formas mixtas de ansie-

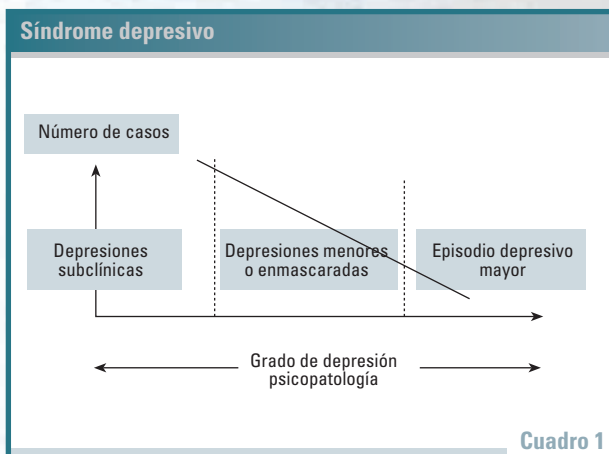
dad y depresión (trastorno mixto ansioso-depresivo, trastorno de ansiedad generalizada).

6- Atenuación en la severidad de las formas depresivas mayores: mayor conciencia pública sobre el trastorno, disponibilidad de medios de asistencia e incremento notable en la seguridad y eficacia de los mismos.

7-Modelaje de la historia natural de las enfermedades bajo la influencia de las modernas terapéuticas.

La depresión está caracterizada por la tristeza patológica acompañada, en mayor o menor grado, por síntomas psiquiátricos como ansiedad, o síntomas somáticos como sensación de mareo o cefalea.

En términos epidemiológicos, prevalecen las presentaciones subclínicas de la enfermedad. Gran parte de los pacientes muestran descenso del tono vital, de “la alegría de vivir”; y particularmente lo refieren como pérdida de la energía. Concomitantemente se presentan otros síntomas difusos como por ejemplo, poca concentración. Luego están las formas enmascaradas de la depresión; el cuerpo aparece como elemento central, mucho después se expresan los síntomas psiquiátricos. **(Cuadro 1)**



Otra presentación es el delirio expresivo. Según López Ibor, para que en una depresión aparezca el delirio, el acento debe desplazarse de la tristeza a la angustia. La tristeza es, en sí, delirantemente improductiva. No así la angustia, que revela la estructura fundamental del ser.

Las angustias primordiales que se activan en el delirio son la preocupación por la salud del alma y el temor al pecado (culpa), la preocupación por la subsistencia material y miedo a la indigencia (temor a la ruina), y la preocupación por la salud del cuerpo (temor a la enfermedad).

El delirio de culpa se basa en la actitud de “ser para otro”. El delirio de ruina, sobre “ser para algo”, y el delirio hipocondríaco, sobre “ser para sí”. Los contenidos hipocondríacos son el tema predilecto de los egocéntricos y de los sujetos con escasa diferenciación espiritual. En estos cuadros delirantes el religioso cree abandonar a dios, el avaro cree perder su dinero y el hipocondríaco narcisista se siente despojado de su salud corporal. La elección de la fábula deliroide aparece condicionada por la manera de vivir personalmente los valores esenciales.

Cuando la existencia se vive en profundidad, aparece el delirio de culpa; cuando se vive más como existencia corporal, prevalecen las elaboraciones hipocondríacas. Al hablar de una civilización del bienestar como característica de nuestra época, es necesario especificar que el bienestar que se busca es el corporal.

Prácticamente han desaparecido de la clínica los delirios religiosos, pero los relacionados a la enfermedad crecen cada día más. De estas presentaciones, hoy, se ve un aumento de la forma de miedo a la enfermedad. Esto, en cierto modo, es debido a que el egocentrismo y la patología narcisista son parte constituyente de nuestro modo de vivir en la actualidad.

El padecer psíquico se ha transmutado en sufrimiento corporal. El depresivo posmoderno ya no se siente triste, se siente enfermo, o inadecuado en su adaptación. Y en la clínica se comprueba que los síntomas referidos por el paciente son más que los signos.

Con respecto a la hipótesis catecolaminérgica, ha quedado bastante claro que una única anomalía bioquímica no es capaz de explicar ninguna de las enfermedades psiquiátricas graves. En casi todos los casos se trata de una desregulación cuantitativa de mecanismos homeostáticos cerebrales múltiples. Si bien modifican-

do a las monoaminas (inhibición de la recaptación o de la degradación) se logra buena eficacia y una tolerabilidad media, existen graves problemas de seguridad. La dosis equivalente a una semana de tratamiento no específico podría provocar la muerte. Por otro lado, con inhibidores específicos se ha logrado buena seguridad y tolerabilidad, pero no se han alcanzado grandes beneficios en relación a la eficacia.

Reiteradamente, la investigación ha señalado a las disfunciones en los sistemas de la serotonina (5-HT) y de la noradrenalina (NA) como el sustrato biológico de los síntomas cardinales de la depresión. Distintos estudios sugieren que para obtener una máxima eficacia se requieren fármacos que incidan de manera simultánea sobre las vías noradrenérgica y serotoninérgica. La sinergia estas vías es claramente lo que permite un mayor índice de remisión de los cuadros depresivos.

Las vías 5-HT y NA presentan la condición de una enorme distribución topográfica y una gran densidad de inervación. Cada neurona serotoninérgica del rafe aporta 500.000 ramificaciones a la corteza cerebral. Según datos de variados estudios, para obtener eficacia en el tratamiento de la depresión se requieren fármacos que incidan de manera simultánea sobre las vías adrenérgica y serotoninérgica.

En el año '92, Maseratti estudió que las vías descendentes NA y 5-HT estaban involucradas en el manejo del dolor. Esto llevó a una rejerarquización de estas vías y a evaluar la fisiopatología de los síntomas dolorosos en la depresión.

La remisión es la presencia mínima o ausencia de síntomas, sin amplio alcance en los criterios diagnósticos DSM-IVTR. Está definida por valores de la escala de Hamilton (HAM) menores a 7 y en la escala de Montgomery

(MADRS) menores a 10. Con clomipramina se trabaja el concepto de respuesta, con reboxetina se incorpora el concepto de calidad de vida. Con fármacos duales como venlafaxina y se ve un mayor índice de remisión del cuadro depresivo. Finalmente con duloxetina se aborda el concepto de recuperación.

Los fármacos duales muestran mayor remisión que los que tienen un mecanismo de acción selectivo único. Pero en la remisión pueden persistir síntomas residuales, que se presentan como síntomas dolorosos, fatiga y pérdida de energía. Esto lleva a fijar nuevos objetivos terapéuticos.

Los nuevos objetivos terapéuticos apuntan a la recuperación. Este es el caso en el que la remisión va acompañada de un funcionamiento social pleno. Este objetivo es el *gold standard* del tratamiento antidepresivo actual.

Conclusiones

- La expresión clínica de los estados depresivos es moderada por las influencias histórico-sociales.
- La clínica posmoderna de la depresión muestra un predominio de síntomas somáticos, particularmente en forma de dolor y fatiga.
- La serotonina y la noradrenalina se encuentran plenamente involucradas en la fisiopatología de la depresión.
- Las drogas que modulan estas vías muestran máxima eficacia y remisión.
- La recuperación, esto es, calidad de vida y extinción de los síntomas residuales se presentan como los objetivos de la terapéutica actual.



Dr. Héctor J. Dueñas Tentori

Psiquiatra, especialista en Psicoterapia clínica. Miembro de la Asociación Mexicana de Tanatología y Profesor en la Facultad de Medicina de la UNAM, México

Duloxetina: Integrando la mente y el cuerpo

El trastorno de depresión mayor (TDM) abarca síntomas emocionales y somáticos. Existe gran cantidad de manifestaciones emocionales tales como: ánimo deprimido, disminución del interés en casi todas las actividades, agitación o retardo psicomotor, sentimientos de culpa o minusvalía, disminución de la concentración, pensamientos de muerte o ideas suicidas. Dentro de los síntomas somáticos, los cuales tienen gran importancia, se destacan: fatiga o pérdida de energía, insomnio, disminución o aumento del apetito, disminución importante del peso corporal y molestias físicas con dolor.

En el espectro de los síntomas hay características y trastornos asociados. Los pacientes con TDM con frecuencia presentan sollozos y llanto, irritabilidad, *rumiación* obsesiva, ansiedad, fobias, preocupación excesiva sobre su salud y molestias dolorosas (dolores de cabeza, musculares, abdominales, etc.). Entre los individuos que acuden al consultorio del médico general, los pacientes con TDM tienen más enfermedades y presentan más dolor, así como disminución de las actividades físicas y sociales. **(Cuadro 1)**

El objetivo final en el tratamiento de la depresión es la remisión. El adecuado funcionamiento social sólo ocurre con la remisión, definida por la escala de Hamilton de 17 items, con un puntaje menor o igual a 7 (HAM-D17 \leq 7). Según estudios clínicos, esta instancia sólo se alcanza en el 25% y 35% de los pacientes. Conformarse solamen-

te con la respuesta puede tener consecuencias negativas tales como: incremento de las comorbilidades médicas y psiquiátricas, mayor carga funcional en general, incremento del costo social y económico, y aumento de la posibilidad de recaídas. **(Cuadro 2)**

La depresión duele: emocional y físicamente

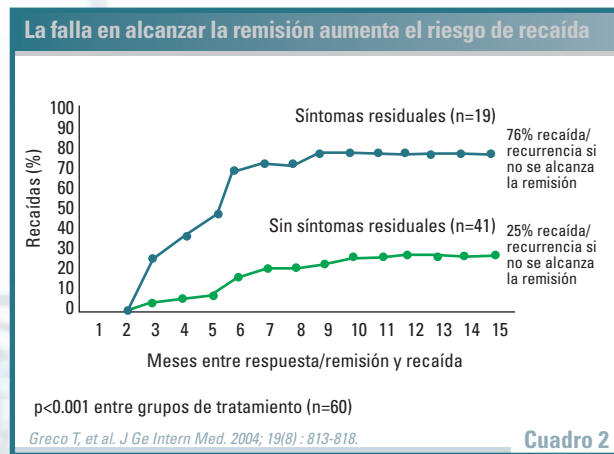
DSM-IV-TR	
Síntomas emocionales	Síntomas físicos
Tristeza	Poca energía
Pérdida de interés	Alteraciones del sueño
Ansiedad	Dolores y molestias vagas
Desconcierto	Cefaleas
Estrés	Cambios en el apetito
Culpa	Alteraciones gastrointestinales
Tendencia suicida	Cambios psicomotores

APA. DSM-IV-TR (Revisión); 2000: 349-352.

Cuadro 1

Muchos de los síntomas residuales son físicos. Según un estudio de Paykel, entre los pacientes con síntomas residuales, más del 90% fueron síntomas físicos leves a moderados. Según un estudio de Greco, en el que se midió el efecto del tratamiento con ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina) en pacientes deprimidos, se observó que los síntomas físicos tenían una menor respuesta al tratamiento. Y dentro de los sín-

tomas somáticos, los que menos mejoraron fueron los síntomas dolorosos.



La duloxetina es un potente y balanceado inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA). Es balanceado porque presenta prácticamente la misma afinidad por los transportadores de recaptación de 5-HT y de NA. A pesar de que se desconoce el mecanismo de la acción antidepresiva de duloxetina, se cree que está relacionado con la potenciación de la actividad serotoninérgica y noradrenérgica en el sistema nervioso central.

La desregulación de 5-HT y NA en el cerebro está fuertemente asociada con la depresión. Ambos neurotransmisores también están involucrados en la regulación de la percepción de la sensibilidad somática a través de vías descendentes en la médula espinal. Los dominios funcionales de la 5-HT abarcan apetito, agresividad y sexo. En el caso de la NA, están modulados aspectos como concentración, interés y motivación. A su vez, ambas tienen un rol fundamental en depresión, ansiedad, malestar y dolor, pérdida de energía y función cognitiva. Por todo esto, el desbalance de serotonina y noradrenalina puede explicar la presencia de síntomas de depresión. En la depresión existe una actividad reducida de serotonina y noradrenalina en las vías descendentes.

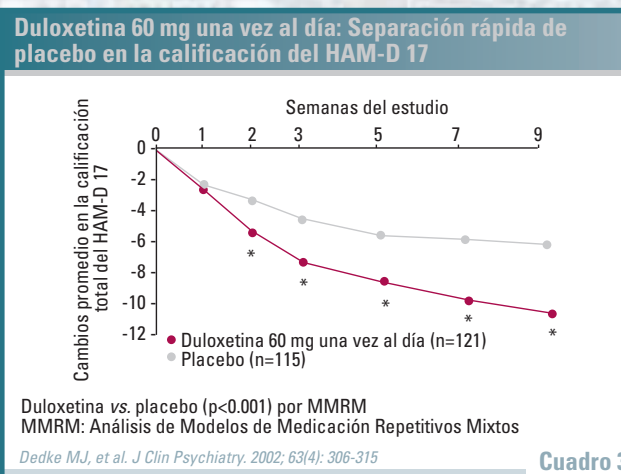
Según un estudio realizado sobre el TDM en América Latina, sobre un total de 987 pacientes con depresión mayor, se vio que 717 individuos (72.6%) presentaban sínto-

mas somáticos dolorosos. Hubo mayor prevalencia de dolores musculares (82.3%), dolor de cuello (78.0%), cefaleas (77.6%), dolor lumbar (68.0%), dolor pectoral/cardíaco (61.5%), dolores articulares (60.8%), dolores abdominales (48.5%).

La presencia de síntomas físicos dolorosos tuvo un impacto significativamente negativo sobre la calidad de vida, según se evidenció por las calificaciones en la escala QLDS, en comparación con los pacientes sin síntomas físicos.

Eficacia de duloxetina

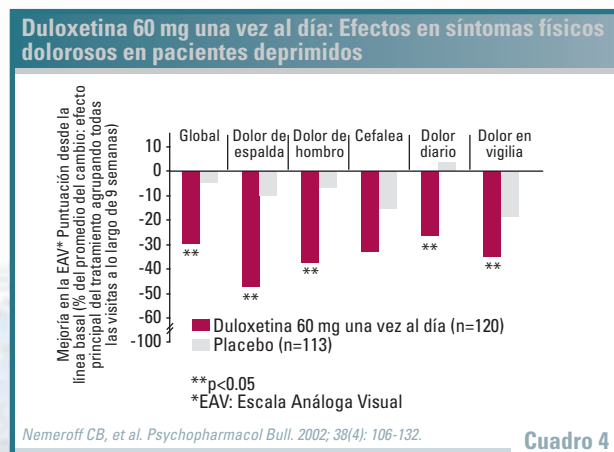
Según estudios de registro para trastorno depresivo mayor, en los cuales se trataron 2.418 pacientes con duloxetina, se vio que con dosis de 60 mg una vez al día hubo cambios significativos y tempranos en el puntaje de la escala HAM-D. **(Cuadro 3)**



Con el tratamiento con duloxetina, 60 mg una vez al día, también se comprobó una diferencia rápida y significativa -a partir de la primera y segunda semanas- en el efecto antidepresivo y de la ansiedad asociada a la depresión. A su vez, este esquema de tratamiento presentó mejorías en los síntomas somáticos dolorosos luego de las 9 semanas de tratamiento. En especial se verificó un efecto rápido en la mejoría del dolor de espalda en pacientes deprimidos. **(Cuadro 4)**

La tasa de remisión -según HAM-D17 ≤ 7- fue del 44% entre los pacientes tratados con duloxetina 60 mg una vez al

día, y del 16% en los pacientes que recibieron placebo. Sobre la base de los datos del ensayo abierto de 52 semanas de duración, realizado por Raskin *et al.*, la tasa de respuesta fue del 89.1% y la de remisión, del 81.8% con el tratamiento con duloxetina.



Seguridad de duloxetina

Entre los eventos adversos observados con mayor frecuencia se encuentran: náuseas, boca seca, constipación, disminución del apetito, fatiga, somnolencia y aumento de la sudoración. La suspensión debido a eventos adversos fue del 10% para pacientes tratados con duloxetina y del 4% para los pacientes que recibieron placebo.

Según un estudio de Detke *et al.*, de los pacientes tratados con duloxetina 60 mg/día, alrededor del 30% experimentó náuseas. La duración media del síntoma fue de seis días y en el 60% de los casos fue leve, moderada en el 34%, y severa en el 6% de los pacientes. Cabe destacar que luego de la primera semana de tratamiento. La incidencia de náuseas no fue significativa, registrándose una baja tasa de suspensión por su causa.


Con respecto a la variación de peso por el uso de duloxetina, en la semana 8 de tratamiento se evidenció una disminución promedio de peso de 0.5 kg, pero al cabo de 6 meses de tratamiento con duloxetina 60 mg/día, la diferencia en la variación del peso no resultó estadísticamente significativa respecto del placebo.

En cuatro ensayos clínicos controlados con placebo, la función sexual fue evaluada proactivamente mediante un cuestionario estructurado (Escala de experiencia sexual de Arizona —ASEX—). Los pacientes tratados con duloxetina (40 mg/día-120 mg/día) experimentaron una mayor disfunción sexual que los que fueron tratados con placebo. En el análisis por género se encontró que la diferencia se presentó sólo en hombres, con una mayor dificultad para alcanzar el orgasmo en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Las mujeres no presentaron una diferencia en disfunción sexual entre el grupo tratado con duloxetina *versus* el tratado con placebo, mediante la escala ASEX. Los eventos adversos reportados espontáneamente con duloxetina *versus* placebo durante estudios clínicos controlados incluyeron: orgasmo anormal (3% *versus* 1%), reducción de libido en hombres (3% *versus* 1%), disfunción eréctil (4% *versus* 1%), retraso en eyaculación (3% *versus* 1%).

Con relación a los efectos cardiovasculares, en estudios de seguridad a 52 semanas, la duloxetina en dosis entre 40 mg/día-120 mg/día no prolongó el QTc. El promedio de cambios observados en la frecuencia cardíaca fue de +1.4 lpm con duloxetina, y de -0.6 lpm con placebo. El promedio de cambios en la presión sistólica fue de +0.8 mm Hg con duloxetina y de -1.4 mm Hg con placebo. Se debe tomar la presión arterial de los pacientes al iniciar el tratamiento y rutinariamente durante la terapia.

Ningún paciente abandonó el estudio clínico por retención urinaria o retardo en la emisión de orina, no se requirió colocación de sonda en caso alguno. La duloxetina actúa de manera central mediando la actividad de serotonina y noradrenalina, virtualmente sin afinidad periférica por receptores colinérgicos en el tracto urinario bajo.

Con respecto a la farmacocinética, la duloxetina tiene una vida media de 12 horas y su unión a proteínas es mayor al 90%. Con dosis administradas una vez al día se observa que los efectos terapéuticos persisten incluso después de la aclaración del fármaco. Aparentemente la concentración en cerebro podría diferir de los niveles presentes en plasma. No se requiere ajustar dosis por edad, sexo o tabaquismo.



Los eventos adversos por suspensión abrupta del tratamiento fueron mareos (aproximadamente 10%), náuseas, cefalea, parestesias, vómitos, irritabilidad, pesadillas (todos menores al 10%). No hay casos reportados de sobredosis fatal. El vómito fue una secuela frecuente en los casos de sobredosis.

Conclusiones

- La depresión es una enfermedad con síntomas emocionales y físicos.

- Sólo el 25%-35% de los pacientes en ensayos clínicos controlados alcanza la remisión.
- La duloxetina es un potente y balanceado inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, fundamentado en estudios preclínicos.
- La duloxetina trata eficazmente los síntomas emocionales y físicos de la depresión.
- La duloxetina ha mostrado altas tasas de remisión.

Las opiniones vertidas en esta crónica pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones del Laboratorio.



Innovación Farmacológica

Duxetin®

D U L O X E T I N A 30/60

Cápsulas con Microgránulos de Liberación Retardada

POTENTE Y BALANCEADO INHIBIDOR DUAL (5-HT/NA)

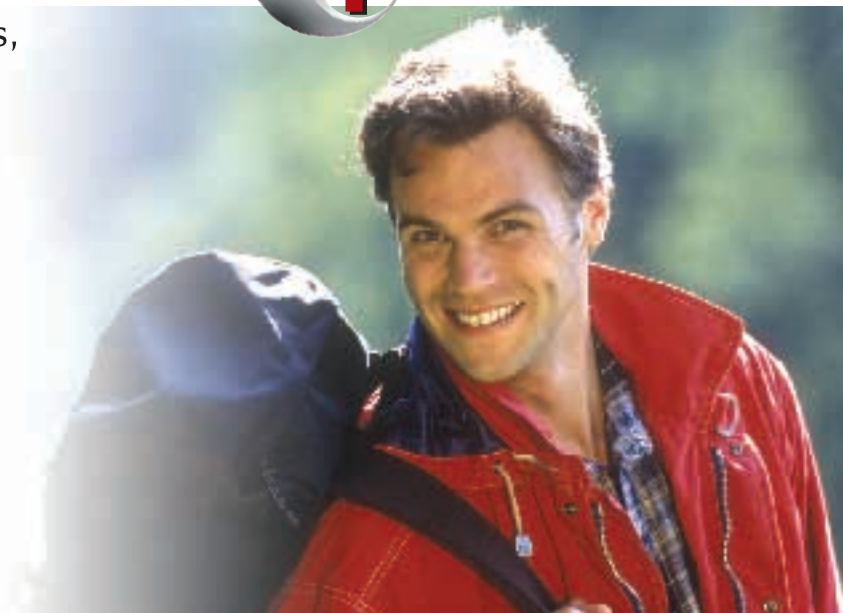
1 sola toma diaria

- Alivio de los síntomas emocionales, vegetativos y físicos dolorosos de la depresión.
- Rápido retorno al funcionamiento vital y psicosocial normal.
- Mejora la calidad de vida.

PRESENTACION:

DUXETIN® 30 mg: Envase conteniendo 14 cápsulas.

DUXETIN® 60 mg: Envases conteniendo 14 y 28 cápsulas.



DESENMASCARA LA DEPRESION

1940 - 2005



Gadór - 65 Años
Al Cuidado de la Vida

VALE+
SALUD



Gadór 
Al Cuidado de la Vida

<http://www.gador.com.ar>