



Duloxetina

60 mg



NOSCETE IPSUM

ANÁLISIS Y OPINIÓN EN NEUROCIENCIAS

Octubre-Diciembre 2018

Editorial

Nuestro trabajo, tal como lo hemos planteado, es brindarle un punto de partida acerca del tratamiento inicial con Duloxetina, como eficaz antidepresivo con acción ansiolítica, y como terapia paliativa donde el dolor está presente.

Muchos beneficios se han documentado sobre Duloxetina y su actividad central, en este número haremos una revisión de sus usos principales en la terapéutica, como antidepresivo y como auxiliar en el control del dolor, también revisaremos su uso en el rango más amplio de uso, desde niños y adolescentes hasta ancianos.

Las aportaciones y los datos provienen de diversos países, Estados Unidos de América, Puerto Rico, España, Dinamarca y Colombia, lo que da soporte a nuestra base analítica sobre la población descrita.

Hemos incluido aportaciones de investigadores de renombre en la materia, algunos de sitios independientes de investigación, otros de sitios con financiamiento privado, lo que se explica en las declaraciones de conflictos de interés, aportando recursos importantes para lograr los resultados y alcanzar una población mayor.

Finalmente añadiremos un aspecto importante, la metodología usada en los 5 artículos que hemos revisado es igual de amplia y diversa que la población incluida, desde observaciones directas hasta casi metanálisis, así las conclusiones han sido variadas pero concluyentes en la eficacia de Duloxetina en 60 mg como dosis tanto inicial como regular para aliviar el dolor y para mejorar los estados anímicos de poblaciones de todo tipo y géneros.

Esperamos que encuentre en las páginas siguientes algunas respuestas y sobre todo más bases de confianza para aportar a sus pacientes los beneficios de esta terapia cuando así lo requieran.

Cordialmente
Dir. Médica Editorial

ÍNDICE:

1.- ANTIDEPRESIVOS DE NUEVA GENERACIÓN EN NEUROPATÍA DIABÉTICA DOLOROSA pág. 2

2.- DETERMINACIÓN DE UNA DIFERENCIA Y DEFINICIÓN CLÍNICAMENTE IMPORTANTES DE UN UMBRAL DE RESPUESTA PARA LA EVALUACIÓN DE HABILIDADES BASADAS EN EL RENDIMIENTO (UPSA) DE UCSD EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR pág. 3

3.- EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL TRATAMIENTO CON DULOXETINA EN PACIENTES ANCIANOS CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR Y SÍNTOMAS DE ANSIEDAD CONCURRENTES pág. 4

4.- DULOXETINA PARA TRATAR EL DOLOR LUMBAR INFLAMATORIO CRÓNICO EN PACIENTES CON ESPONDILITIS ANQUILOSANTE. REPORTES DEL CASO pág. 6

5.- DULOXETINA VERSUS CITALOPRAM Y SERTRALINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN, LA ANSIEDAD Y LA FATIGA DESPUÉS DEL ACCIDENTE CEREBROVASCULAR pág. 7

CONCLUSIONES.....pág. 8

BIBLIOGRAFÍA.....pág. 8

Nuestra primera revisión esta dedicada al efecto de Duloxetina 60 mg sobre el dolor de tipo Neurogénico Neuropático adquirido por daño de la diabetes, lo cual resulta ser una de los efectos más comunes y dolorosos de la Diabetes.

1 Antidepresivos de nueva generación en neuropatía diabética dolorosa.

Análisis de Gutierrez-Alvarez AM, Moreno CB. New Generation Antidepressants in Painful Diabetic Neuropathy. Rev. Cienc. Salud 2011; 9 (1): 33-42.

La incidencia de neuropatía diabética aumenta con la duración de la diabetes y el grado de hiperglicemia. El dolor es uno de los síntomas más comunes e incapacitantes de la neuropatía diabética y su control farmacológico es complejo. La efectividad de los antidepresivos ha sido descrita en diferentes tipos de dolor neuropático, pero su verdadera efectividad, al ser usados como analgésicos en el dolor en la neuropatía diabética, aún es controvertida.

Esta investigación tenía como objetivo hacer una comparación entre distintos resultados de Estudios Clínicos Aleatorizados (ECA) para determinar el nivel de evidencia en relación con la potencia analgésica para el manejo del dolor en el paciente con neuropatía diabética dolorosa. De cada artículo se obtuvo la siguiente información: criterios para diagnóstico de neuropatía diabética, edad promedio de los pacientes, antidepresivo recibido y dosis, tamaño de la muestra, duración de la enfermedad, seguimiento del tratamiento, medidas de desenlace, evaluación del dolor y medicación de rescate.

Tabla 1. Meta-analysis de 3 ECA sobre el efecto analgésico (mayor del 50% sobre la línea base) de Duloxetina en neuropatía diabética.

STUDY	YEAR	n	RR	CI (95%)
RASKIN27	2005	348	1.58 1.19	2.10
GOLDSTEIN28	2005	457	1.83 1.31	2.56
WERNICKE29	2006	334	1.62 1.08	2.42
FIXED EFFECTS		1139	1.67 1.38	2.02
RANDOM EFFECTS		1139	1.67 1.38	2.02

Los estudios se validaron mediante la prueba Q propuesta por DerSimonian y Laird sobre la homogeneidad de los resultados con 95% de confianza, al igual que las otras 3 pruebas de concentración y dispersión de resultados, estos fueron concluyentes y demuestran que los resultados fueron comparables ya que en todos los casos, los pacientes calificaron como mejoría del dolor por arriba de 50% sobre la línea base.



El uso de antidepresivos ha sido ya bien documentado para el tratamiento de la neuropatía desde los antidepresivos tricíclicos, y otros ISRS, sin embargo, los efectos adversos de los tricíclicos los han alejado de su uso para el tratamiento de este esquivo dolor. Por otro lado, otros antidepresivos como nefazodona, sertralina, venlafaxina, sibutramina, fluvoxamina, citalopram y paroxetina han sido reportados como tratamiento para el dolor neuropático en diversos estudios, pero no cubrían con los criterios de exclusión de este meta-análisis, en su mayoría por no cubrir más del 50% de mejoría en reportes en percepción dicotómica del dolor.

Concluiremos que el manejo de la neuropatía diabética suele ser de difícil control y evasiva, como ya se ha dicho, en muchos casos el manejo con más de un fármaco es necesario, muchos pacientes responden a los antiepilépticos y otros a los antidepresivos o combinaciones además de otros analgésicos. Existe cierta evidencia que debe confirmarse, sobre un mayor efecto analgésico de la Duloxetina sobre otros antidepresivos, en cualquier caso, un control de la glucemia es necesario para estos pacientes. Este estudio contó con financiamiento independiente y no declaró conflictos de interés.

La segunda revisión es sobre el efecto de Duloxetina 60 mg para definir el momento de cambio para mejorar en pacientes evaluados con escalas sobre su interacción con el medio.

2 Determinación de una diferencia y definición clínicamente importantes de un umbral de respuesta para la evaluación de habilidades basadas en el rendimiento (UPSA) de UCSD en pacientes con trastorno depresivo mayor.

Análisis de Harvey PD et al. Determination of a clinically important difference and definition of a responder threshold for the UCSD performance-based skills assessment (UPSA) in patients with major depressive disorder. Journal of Affective Disorders 213 (2017) 105–111.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es la principal causa de discapacidad en el mundo y se asocia con disfunción cognitiva y deterioro funcional. La disfunción cognitiva está presente durante todo el curso de la enfermedad, tanto antes de la aparición de los síntomas del estado de ánimo depresivo como después de la resolución.

Este artículo informa una evaluación de las propiedades psicométricas y el umbral de Diferencia Clínicamente Importante (DCI) de UCSD Evaluación de habilidades basadas en el desempeño (UPSA) en el Trastorno Depresivo mayor TDM. Los autores han explicado en el documento como el desempeño medido en escalas de habilidades UCSD (UPSA) resultan de gran valía para determinar el umbral de mejora de los pacientes con TDM y crear una base de DCI.

Lo más importante del estudio radicó en encontrar las relaciones causales y comprobables entre UPSA como sensor de la calidad de vida y su mejora como medidor de la efectividad de los tratamientos antidepresivos, además de sobresalir de entre otros medidores de

depresión por ser muy cercano a la vida común y cotidiana de los pacientes, lo que considera, arreglar sus finanzas, su traslado a su centro de actividades, resolver problemas cotidianos, etc. mientras se retaba frente a otros medidores como la escala MADRS.

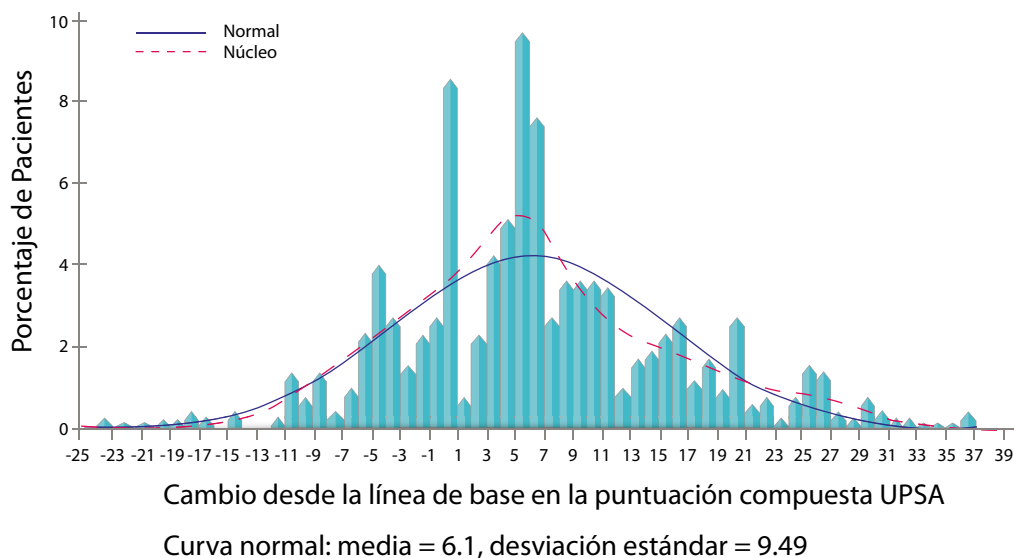


Fig. 1. Distribución del cambio desde el inicio hasta la semana 8 en el puntaje compuesto de UPSA (FAS, todos los pacientes, N = 528).

En conclusión, los resultados de este análisis demuestran que el UPSA proporciona información clínicamente relevante para el funcionamiento del paciente en pacientes con TDM y proporciona una estimación de un DCI de respuesta al tratamiento de una mejora de 6 a 7 puntos en la puntuación compuesta de UPSA durante 8 semanas de tratamiento en esta población tanto con dosis diarias de Duloxetina 60 mg, como con Vortioxetina 10 a 20 mg. Este estudio declaró posible conflicto de interés debido al financiamiento de Laboratorios Eli Lilly.

La tercera lectura nos sitúa en un análisis de los resultados del uso de 60mg de Duloxetina en pacientes ancianos con depresión mayor y ansiedad concurrente, una condición sumamente común en la consulta cotidiana.

3

Eficacia y tolerabilidad del tratamiento con Duloxetina en pacientes ancianos con trastorno depresivo mayor y síntomas de ansiedad concurrentes.

Análisis de Russel J. et al. Efficacy and Tolerability of Duloxetine Treatment in Elderly Patients with Major Depressive Disorder and Concurrent Anxiety Symptoms. Psychiatry Mag. June (2017): 33-45

Se ha demostrado que existe una estrecha asociación entre el trastorno depresivo mayor (TDM) y diversos trastornos de ansiedad. El porcentaje de pacientes con TDM y un trastorno de ansiedad comórbido fue del 58% en la Encuesta Nacional de Comorbilidad (Kessler 1996) y del 57% de pacientes en un estudio más reciente (Zimmerman 2002). En una revisión de la literatura anterior (Gorman 1996) encontró que aproximadamente el 85 por ciento de los pacientes con depresión experimenta síntomas de ansiedad significativa.

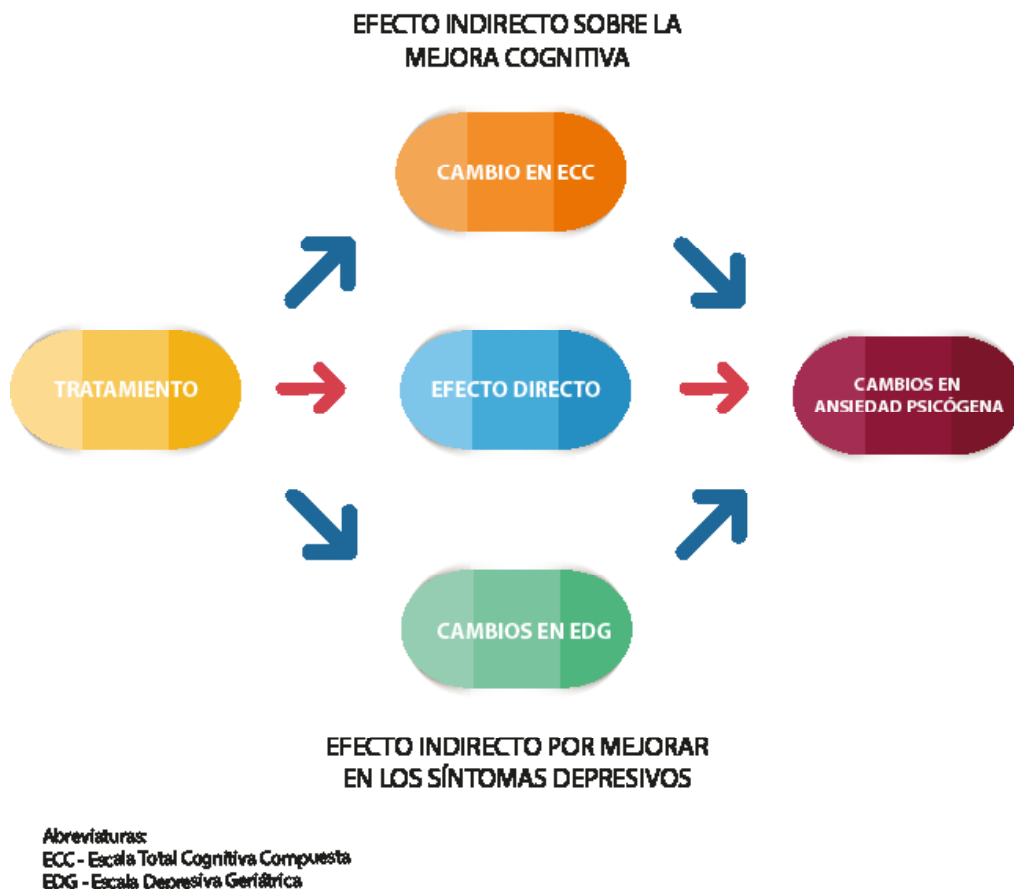


Fig.2 Relación causal en la ruta de análisis de la ansiedad psicógena.

Estos análisis demostraron que la duloxetina fue eficaz para reducir los síntomas de ansiedad en pacientes ancianos con TDM. La duloxetina fue bien tolerada, como lo indica la baja incidencia de eventos adversos relacionados con la ansiedad, las tasas de Eventos Adversos Emergentes al Tratamiento (TEAE) similares al placebo y las bajas tasas de interrupción debido a eventos adversos. Este estudio manifiesta posibles conflictos de interés debido a que los investigadores trabajan para o reciben fondos de diversos Laboratorios Farmacéuticos privados.



Nuestra siguiente parada nos refiere claramente a un uso menos convencional de los otros antidepresivos, dolor por compresión inflamatoria en dos pacientes con espondilitis anquilosante, veremos si 60 mg de Duloxetina son una terapia capaz de aliviar el dolor.

4 Duloxetina para tratar el dolor lumbar inflamatorio crónico en pacientes con espondilitis anquilosante. Reportes del caso.

Análisis de Azevedo VF et al. Duloxetine to treat chronic inflammatory low back pain in ankylosing spondylitis patients. Case reports. Rev Dor. São Paulo, 2011 oct – dec; 12(4): 358 – 61

La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica. Su principal síntoma es el dolor lumbar inflamatorio crónico, cuyo tratamiento y complicaciones representan una carga considerable para la sociedad. Se han estudiado nuevas opciones terapéuticas para tratar el dolor lumbar inflamatorio refractario en pacientes con EA, se han tratado con antiepilépticos, con antipsicóticos y con antidrepsivos, este informe de caso se basa en dos pacientes hombres con medicación de Duloxetina 60 mg que mostraron mejoría clínica significativa en la intensidad del dolor.

Caso 1: Paciente masculino, 41 años, con AS HLA-B27 positivo con 15 años de evolución. Presentó dolor lumbar inflamatorio con rigidez severa matutina y disminución progresiva de la motilidad de la columna lumbar. El examen radiológico mostró sacroilitis bilateral (grado 3 a la izquierda y 4 a la derecha), sin embargo, no hubo anquilosis espinal. Usó varios AINE hasta 2008: sulfasalazina (3 g) durante dos años y medio y paracetamol, hasta 3000 mg/día, sin mejoría del dolor. En junio de 2008 presentó BASDAI 5.6, BASFI 5.3, PCR 7.8 mg/dL, Shöber índice 0 y una relación trazo-pared de 13 cm hacia la derecha y 12 cm hacia la izquierda, sin cambios de expansibilidad del tórax. En julio de 2008, una resonancia magnética ha mostrado signos de edema óseo en ángulos vertebrales en L3 y L2 y cambios en el disco degenerativo en L4-L5 y L5-S1, sin evidencias de protuberancias en el disco. Después de una evaluación epidemiológica negativa para Tb, PPD sin reactor y radiografías de tórax normales, comenzamos con adalimumab (40 mg/100 ml) de agente anti-TNF subcutáneo con marcado alivio del dolor después de 4 infusiones. Hasta abril de 2011 continuó con la remisión clínica, rara vez necesitaban AINE. En mayo de 2011, el dolor lumbar inflamatorio empeoró con frecuentes despertares nocturnos y se reintrodujeron ibuprofeno (2800 mg/día) y paracetamol continuo (3 g/día). Dos semanas más tarde, y sin mejoría clínica, se asoció codeína (90 mg/

día) y disminuyó el número de despertares nocturnos con rigidez matinal severa y dolor parcialmente aliviado durante la hidrogimnasia que empeoró después de la interrupción de la actividad física. Las pruebas de laboratorio no han mostrado empeoramiento de la actividad inflamatoria, con una PCR de 0.6 mg/dL y BASDAI 6.3. La RM de junio de 2011, en las secuencias T1 y T2 con supresión grasa, no mostró edema óseo, sino solo cambios degenerativos. Aunque se discutió el cambio del agente anti-TNF como una posibilidad terapéutica, se introdujo duloxetina en la dosis inicial de 30 mg/día, que se aumentó a 60 mg/día una semana más tarde. Seis semanas después, el paciente regresó con una mejoría marcada del dolor lumbar, BASDAI 3.2 y PCR normal. En agosto de 2011, se retiraron los opioides débiles y el ibuprofeno se redujo a 1200 mg/día. El paciente ahora está bajo analgésicos comunes, AINES y 60 mg/día de duloxetina.

Caso 2: Paciente masculino, 33 años, con AS desde que tenía 22 años, HLA-B27 negativo. Llegó al servicio con graves secuelas axiales y postura del esquiador, empeoramiento progresivo del dolor lumbar inflamatorio progresivo y anquilosis espinal, informando la intolerancia gástrica a los AINE, sin molestias en los ojos y la piel. El paciente estaba bajo uso irregular de sulfasalazina (1 a 3 mg/día) sin mejoría clínica. Para tener métricas muy alteradas (relación trazo-wall de 15 cm y Shöber index 0), BASDAI 7.3 y PCR 1.29 mg/dL por método no sensible, se introdujo el agente anti-TNF. El paciente no tiene antecedentes de contacto con la tuberculosis y las radiografías de tórax fueron normales, sin embargo, el PPD fue un reactor potente con 25 mm de área de induración. Se inició la quimioprofilaxis con isoniazida hasta que se pudo introducir anti-TNF, además de paracetamol (3 g/día) asociado a tramadol (150 mg/día). Cuando hubo intolerancia al tramadol y la duloxetina se inició a 60 mg/día, dividida en dos dosis y asociada a paracetamol. Tres semanas después, el paciente presentó una mejoría significativa del dolor: BASDAI 4.2 en escala visual analógica para el dolor espinal de 3.2.

Ambos casos recibieron terapia analgésica regular para EA, sin embargo, fue hasta añadir 60 mg de Duloxetina que hubo una mejora clínicamente considerable en el control del dolor. Dos de los tres autores del documento declararon no tener conflicto de interés, el tercero declaró recibir auspicios esporádicos por exposiciones de Laboratorios Farmacéuticos privados.

La última lectura de nuestra serie nos lleva a un terreno muy práctico del uso de Duloxetina en una condición que podemos tener como ejemplo, ya que muchas patologías que limitan las capacidades de los pacientes suelen derivar a estados de depresión mayor.



5 Duloxetina versus citalopram y sertralina en el tratamiento de la depresión, la ansiedad y la fatiga después del accidente cerebrovascular.

Análisis de KARAİKOS D et al. 2012. Duloxetine Versus Citalopram and Sertraline in the Treatment of Poststroke Depression, Anxiety, and Fatigue Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience 24:3.

Durante la última década, el creciente número de discapacidades de sobrevivientes de accidentes cerebrovasculares con impedimentos residuales y discapacidades ha despertado el interés en intervenciones que podrían optimizar la rehabilitación. En este contexto, el tratamiento de la depresión post-ictus (PSD), que se considera una de las consecuencias neuropsiquiátricas más frecuentes pero tratables del accidente cerebrovascular, desempeña un papel crucial en el proceso de rehabilitación. Los hallazgos sugieren que la DPI se asocia con efectos cognitivos adversos, recuperación alterada en términos de actividades de la vida diaria y aumento de la mortalidad. Estudios recientes destacan la concurrencia de trastornos de ansiedad y depresión en pacientes post-ictus, casi la mitad de los sobrevivientes de

accidentes cerebrovasculares experimenta fatiga postictus, que puede ocurrir independientemente de la DPI, la que se manifiesta como falta de energía tanto física como mental. El objetivo del presente estudio naturalista fue determinar la eficacia relativa y la tolerabilidad de la duloxetina frente a dos ISRS de uso frecuente en el tratamiento de la depresión y la ansiedad postictus. Un segundo objetivo del estudio fue investigar el efecto de la duloxetina sobre la reducción de la fatiga.

El presente estudio fue un ensayo clínico abierto y controlado de 3 meses de duración. Los participantes fueron pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular isquémico agudo o hemorragia intracerebral seguido de DPI. Fueron reclutados de un grupo de pacientes de seguimiento en la unidad de accidentes cerebrovasculares de la Facultad de Medicina de la Universidad de Atenas, Departamento de Neurología, en el Hospital Eginition, Atenas, Grecia. En total 60 pacientes divididos en grupos de 20 recibieron Duloxetina (entre 60 y 120 mg/día), Citalopram (entre 20 y 40 mg/día) y Sertralina (entre 50 y 120mg /día) y se evaluó 4 veces en 3 meses de duración del estudio, los instrumentos de medición fueron la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D), la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), y la Escala de Severidad de Fatiga (FSS), la primera medida fue la de tiempo 0, seguida por otras 3 evaluaciones.

DULOXETINA VS. CITALOPRAMA Y SERTRALINA EN SÍNTOMAS POST ACCIDENTE CEREbroVASCULAR					
TABLA. Media (DS) Registro en Ham-D, Ham-A, y FSS en los diferentes tiempos de evaluación en los tres grupos de tratamiento					
	Grupo Tratamiento	1ª Evaluación (Tiempo 0)	2ª Evaluación (Tiempo 1)	3ª Evaluación (Tiempo 2)	4ª Evaluación (Tiempo 3)
Ham-D	Duloxetina	24.5 (7.5)	8.7 (5.1)+	3.1 (1.6)†	3.4 (1.5)
	Citalopram	23.7 (6.7)	16.0 (6.9)*+	8.1 (2.8)*†	3.9 (2.0)3
	Sertralina	23.8 (7.3)	16.9 (7.0)**+	8.1 (3.4)**†	4.2 (1.7)3
Ham-A	Duloxetina	11.9 (2.1)	8.0 (1.2)+	6.3 (2.1)†	4.3 (1.7)3
	Citalopram	11.6 (2.5)	9.5 (1.5)*+	9.2 (1.6)*†	8.4 (0.6)*3
	Sertralina	12.1 (2.9)	9.4 (1.5)**+	9.5 (1.3)**†	8.7 (1.5)**3
FSS	Duloxetina	4.5 (1.4)	4.2 (1.3)	4.0 (1.3)	3.7 (1.1)
	Citalopram	4.5 (1.5)	4.2 (1.4)	4.0 (1.4)	3.9 (1.3)
	Sertralina	4.6 (1.6)	4.3 (1.5)	4.1 (1.4)	4.0 (1.4)

Base unidireccional ANOVA post-hoc test Boneferroni para comparación múltiple y de pares. DS: Desviación Estándar; Ham-D: Escala Hamilton de Depresión; Ham-A: Escala Hamilton de Ansiedad; FSS: Escala de Severidad de Fatiga.

***Diferencia significativa entre grupos duloxetina y citalopram (0.01).**

**** Diferencia significativa entre grupos duloxetina y sertralina (0.01).**

+ Diferencia significativa entre 2ª y 1ª evaluación (0.01).

† Diferencia significativa entre 3ª y 2ª evaluación (0.01).

3 Diferencia significativa entre 4ª y 3ª evaluación (0.01).



El principal hallazgo fue que la duloxetina fue bien tolerada y significativamente más efectiva que el citalopram y la sertralina para el tratamiento de los síntomas de ansiedad. Por otro lado, los síntomas de depresión mejoraron significativamente, independientemente del tipo de tratamiento recibido; sin embargo, los pacientes tratados con duloxetina mejoraron más y más rápido que aquellos tratados con ISRS; esta mejora fue evidente en el primer mes de tratamiento.

En conclusión, la duloxetina puede servir como una opción alternativa a los medicamentos ya aprobados para el tratamiento de la depresión y la ansiedad postictus. Los autores declaran no tener conflicto de intereses de relevancia para el desarrollo de su investigación.

Conclusiones

A lo largo de nuestros 5 tópicos hemos revisado diferentes indicaciones terapéuticas de Duloxetina, básicamente con 60 mg al día, así podemos concluir que tanto para el uso como antidepresivo, como para el de coadyuvante en el dolor, Duloxetina a dosis de 60 mg es eficaz, seguro y rápido en sus efectos; las edades donde fue usado son también, de muy amplio rango desde niños de 7 años hasta ancianos de más de 70.

Por otro lado, hemos abundado en el uso de Dulexita a 60 mg para el alivio del dolor, no sólo el neuropático sino incluso el originado por inflamación y compresión lumbar, Duloxetina resultó eficaz y bien tolerada pero sobre todo, resultó rápida en su efecto. Así mismo, Duloxetina ha mostrado una alta disminución de los síntomas de ansiedad que suelen estar presentes de forma común en la depresión mayor. Una vez que revisamos la bibliografía en busca de sus reportes de efectos no deseados asociados a la medicación, encontramos solamente que dichos eventos ocurrieron con la gran similitud en frecuencia y en intensidad a los reportados con placebo.

Nuestro resumen de beneficios de Duloxetina 60 mg lo coloca como un antidepresivo eficaz, seguro y rápido que tiene una acción importante sobre el componente ansioso de la depresión mayor; que cuenta con un efecto analgésico y que controla el dolor tanto neurógeno como por inflamación; Duloxetina, finalmente pero no menos importante, ha demostrado ser muy seguro en poblaciones desde los 7 años hasta en los pacientes geriátricos. Por todo lo anterior Duloxetina a 60 mg al día es una muy útil opción terapéutica para la depresión mayor y en el tratamiento del dolor.

Bibliografía

1. Gutierrez-Alvarez AM, Moreno CB. New Generation Antidepressants in Painful Diabetic Neuropathy. Rev. Cienc. Salud 2011; 9 (1): 33-42.
2. Harvey PD et al. Determination of a clinically important difference and definition of a responder threshold for the UCSD performance-based skills assessment (UPSA) in patients with major depressive disorder. Journal of Affective Disorders 213 (2017) 105-111.
3. Russel J. et al. Efficacy and Tolerability of Duloxetine Treatment in Elderly Patients with Major Depressive Disorder and Concurrent Anxiety Symptoms. Psychiatry Mag. June (2017): 33-45.
4. Azevedo VF et al. Duloxetine to treat chronic inflammatory low back pain in ankylosing spondylitis patients. Case reports. Rev Dor. São Paulo, 2011 oct-dec; 12(4): 358-61.
5. Karaikos D et al. 2012. Duloxetine Versus Citalopram and Sertraline in the Treatment of Poststroke Depression, Anxiety, and Fatigue Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience 2012. 24:3. 349-353.

Material exclusivo para Profesionales de la Salud.
Registro Sanitario 053M2011 SSA
Aviso de Publicidad XXX



Primera elección por calidad, seguridad y precio