

Lima, diciembre de 2021

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 016-2021

Eficacia y seguridad de la Duloxetina en pacientes con cáncer, depresión moderada a severa y dolor neuropático

Revisión Rápida



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Eficacia y seguridad de Duloxetina en pacientes con cáncer, depresión moderada a severa y dolor neuropático

Ciudad de Lima / Perú / Diciembre 2021

Dr. Víctor Suarez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dr. Ericson Gutierrez Ingunza
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de revisión rápida fue generado en el marco de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Depresión Moderada y Grave en Pacientes Adultos con Cáncer.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autores

Esenarro-Valencia, Loida

Revisores

Karen Human Sanchez¹

José Carlos Sánchez Ramirez¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad de la duloxetina en pacientes con cáncer, depresión moderada a severa y dolor neuropático *Revisión Rápida al 7 de diciembre 2021*. Elaborado por Loida Esenarro Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2021. Serie Revisiones Rápidas N° 016-2021.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN.....	9
II. OBJETIVO.....	10
III. METODOLOGÍA.....	10
IV. RESULTADOS	12
V. CONCLUSIONES.....	19
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	20
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	20
VIII. FINANCIAMIENTO	20
IX. REFERENCIAS	21
X. ANEXOS.....	25

MENSAJES CLAVES

- La depresión en el paciente con cáncer requiere atención temprana, eficaz y con menor número de efectos adversos en condiciones comorbilidades como el dolor neuropático frecuentes y asociados a los tratamientos oncológicos, motivo por el cual se desarrolló esta revisión.
- La terapia farmacológica para la condición descrita incluye analgésicos antidepresivos, y anticonvulsivantes de acción dual. La Duloxetina, es un nuevo fármaco antidepresivo que inhibe selectivamente la recaptación de serotonina y de noradrenalina aportando una nueva perspectiva el tratamiento del dolor neuropático.
- La presente revisión tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la Duloxetina para el tratamiento de la depresión moderada a severa en pacientes con cáncer y dolor neuropático. Se incluyó una Guía de Práctica clínica, 8 ensayos aleatorizados y un estudio retrospectivo para el análisis.
- La eficacia de la Duloxetina, en el perfil antidepresivo y reducción de síntomas depresivos, no muestra mayor o menor eficacia frente a placebo. La Duloxetina mejora la calidad de vida frente a placebo. En uso comparado con la Venlafaxina, la Duloxetina en acción dual disminuye significativamente el dolor. En relación a la seguridad, disminuyó la frecuencia de bochornos frente al Escitalopram, e incremento de la frecuencia de mareos, insomnio, náuseas, fatiga, sequedad bucal y cefalea
- El uso de la Duloxetina no mostró mayor o menor eficacia que la Pregabalina. La Duloxetina incrementó el reporte de mareo, insomnio, náusea, fatiga, sequedad bucal y cefalea frente a anticonvulsivantes y placebo.
- La Duloxetina mostró resultados favorables para la disminución del dolor en usuarios con tratamiento adyuvante con quimioterapia (Placlitaxel y Docitaxel)
- En el caso de uso combinado con analgésicos, la Duloxetina y Metadona reportaron resultados favorables para la disminución del dolor.
- Sin embargo, los hallazgos deben ser valorados desde su importancia clínica debida a la baja calidad de la evidencia.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES

La depresión, es un trastorno mental del estado de ánimo que afecta en diferente intensidad el funcionamiento cognitivo, fisiológico y del comportamiento. La persona que recibe un diagnóstico de cáncer o se encuentra en tratamiento puede experimentar diferentes niveles de estrés emocional y en consecuencia mayor riesgo de padecer algún trastorno mental. La depresión tiene alta prevalencia en población oncológica y la prevalencia de depresión se presentan en un rango de 14,2 a 50%. Un reciente estudio en pacientes con cáncer de mama reportó una prevalencia de 25.6%. La terapia farmacológica para la condición descrita incluye analgésicos antidepresivos, y anticonvulsivantes de acción dual. La Duloxetina, es un nuevo fármaco antidepresivo que inhibe selectivamente la recaptación de serotonina y de noradrenalina aportando una nueva perspectiva el tratamiento del dolor neuropático.

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la Duloxetina para el tratamiento de la depresión en niveles moderado a severo en pacientes con cáncer y dolor neuropático.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión rápida basada en la comparación con placebo y otros antidepresivos. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE/PubMed, LILACS, la Biblioteca Cochrane, y de manera manual. Luego de eliminar duplicados, fueron seleccionados los ítems que cumplieran con la pregunta de investigación formulada. Se realizó la valoración metodológica de la Guía de Práctica clínica por dos revisores y por otro lado la evaluación de la revisión sistemática.

RESULTADOS

Se incluyó una Guía de Práctica Clínica y su actualización, además ocho ensayos clínicos aleatorizados para el análisis y un estudio retrospectivo con evidencia para tanto para el desenlace de eficacia y seguridad.

CONCLUSIONES

La Duloxetina no muestra mayor o menor eficacia en el tratamiento de la depresión frente a placebo o anticonvulsivantes. La Duloxetina, como acción dual, disminuye el dolor frente a la Venlafaxina. A nivel de seguridad disminuye la frecuencia de bochornos e incrementa la frecuencia de mareos, insomnio, náuseas. Asimismo, la Duloxetina muestra eficacia en el tratamiento adyuvante con quimioterapia o uso combinado con Metadona.

PALABRAS CLAVES: Duloxetina; Depresión; Dolor Neuropático; Tratamiento; Cáncer.

I. INTRODUCCIÓN

La depresión, es un trastorno mental del estado de ánimo que sobreviene en una determinada persona que afecta en diferente intensidad el funcionamiento cognitivo, fisiológico y del comportamiento. La persona que recibe un diagnóstico de cáncer o se encuentra en tratamiento puede experimentar diferentes niveles de estrés emocional y en consecuencia mayor riesgo de padecer algún trastorno mental. La depresión tiene alta prevalencia en población oncológica y la prevalencia de depresión se presentan en un rango de 14,2 a 50%. Un reciente estudio en pacientes con cáncer de mama reportó una prevalencia de 25.6% (1)(2) (3) (4). La depresión implica una combinación de factores genéticos, bioquímicos y psicosociales. Los factores asociados a esta condición en población peruana son variables. Un estudio en pacientes con cáncer de mama encontró asociación estadísticamente significativa con síntomas gastrointestinales (OR: 2,94, IC 1.48 -5.83, $p < 0.01$). Por otro lado, entre los factores psicosociales en pacientes peruanas con cáncer de mama se reporta que el estado civil y laboral (empleo) disminuye la probabilidad de presentar síntomas depresivos ($p = 0.029$ y 0.017 respectivamente) (4).

La persona que está deprimida puede experimentar sentimientos de tristeza, desinterés de realizar actividades personales, estado de apatía y fatalismo frente al futuro. En los episodios depresivos es común presentar bajo ánimo y energía, pérdida de la confianza en sí misma, sentimientos de minusvalía, alteraciones de sueño y apetito (5). La depresión puede ser clasificada en niveles leve, moderados o severos. Un estudio transversal en población peruana, diagnosticadas con cáncer de mama, 16.8% mostraron síntomas leves, 6.3% moderado y 2.4 % severo (4). Su clasificación o severidad es compleja debido a la naturaleza de sus síntomas y condiciones subyacentes. El nivel de severidad orienta la selección de la intervención entre estrategias de consejería, psicoeducación, intervenciones psicosociales, psicoterapéuticas y psicofarmacológicas, como también la inclusión de terapias integrativas (6).

Realizado el diagnóstico, existe evidencia que valida la importancia de un tratamiento oportuno para prevenir la gravedad o empeorar el pronóstico general (7). El tratamiento psicofarmacológico para la depresión moderada a severa, incluye el uso de antidepresivos tricíclicos, inhibidores de recaptación de serotonina (IRSS), inhibidores de recaptación de norepinefrina. La eficacia de los tratamientos muestra una parcial respuesta de 26 a 49% para la disminución de síntomas severos, 50% en la respuesta global y remisión (8). Por lo general, la eficacia de los tratamientos antidepresivos han sido contrastados frente a placebo demostrando su efecto a favor (9). Los IRSS son los fármacos de primera elección para esta condición en nivel moderado a severo. Otro grupo farmacológicos son los que inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina y que han demostrado acción dual; entre ellos tenemos a la Venlafaxina, Desvenlafaxina, Duloxetina y Milnacipram.

La atención del paciente con cáncer y trastornos mentales como la depresión requiere tratamiento integrador. Es frecuente que el paciente con cáncer presente síntomas físicos, emocionales y cognitivos asociados durante y después de recibir los tratamientos oncológicos. El dolor es reportado como uno de los síntomas en el abordaje del paciente oncológico (metastásico o no) y en cuidados paliativos alcanzando un 40%. Puede estar presente hasta en un 40% de los diferentes síndromes de dolor oncológico. Algunos tipos de cáncer como el pancreático (44%) y el de cabeza cuello (40%) tienen alta prevalencia de dolor en la consulta oncológica. En el tratamiento del dolor neuropático se utilizan, como tratamiento adyuvante antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, corticoides y agentes anestésicos transdérmicos. (10) En particular, para el grupo oncológico, la Sociedad de Oncología Médica Europea (ESMO) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomiendan utilizar antidepresivos como la Duloxetina para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes en tratamiento quimioterapéutico. (11) (12) (13) El malestar psicosocial está altamente asociado al dolor oncológico y actúa como un amplificador de la percepción del malestar en general. (14) El tratamiento del dolor oncológico o asociado al cáncer usando la Duloxetina es prescrito inicialmente con 30 mg y con una titulación óptima de 30 mg a 60 mg y máxima de 120 mg. Se reporta como inhibidor (moderado) del CYP2D6 y en el tratamiento de la neuropatía diabética y dolor neuropático (15).

II. OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la Duloxetina para el tratamiento de la depresión en niveles moderado a severo en pacientes con cáncer.

III. METODOLOGÍA

3.1. Formulación de pregunta PICO

A) ¿cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de la Duloxetina para el tratamiento de la depresión moderada a severa en pacientes con cáncer y dolor neuropático?

P	Pacientes con cáncer Pacientes con diagnóstico de depresión moderada a severa
I	Duloxetina
C	No uso Placebo

	Otro antidepresivo Otro fármaco analgésico
O	Desenlaces de eficacia: <ul style="list-style-type: none"> - Mejoría clínica - Respuesta al tratamiento - Reducción de síntomas - Funcionalidad - Calidad de vida Desenlaces de seguridad: <ul style="list-style-type: none"> - Efectos adversos

3.2. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Revisión sistemática de ensayos clínicos que aborde la eficacia y seguridad del Escitalopram en pacientes con cáncer.
- Uso de la Duloxetina comparada con placebo, otro antidepresivo o fármaco analgésico.
- Estudios que correspondan a la población, intervención, comparador y desenlaces formulados en la pregunta PICO.
- Tipo de estudio: Revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA), Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o no aleatorizados, guías de práctica clínica (GPC).

Criterios de exclusión

- RS de estudios preclínicos o ensayos clínicos no controlados, series de casos, reportes de casos, reportes breves o cartas al editor.

3.3. Estrategia de búsqueda

Se confeccionó la estrategia de búsqueda para las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), LILACS/Biblioteca virtual en salud (BVS), y Cochrane Library, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros, MeSH terms, DeCS terms) según cada base de datos para los términos de la pregunta PICO elaborada. La búsqueda sistemática se efectuó hasta el día siete de diciembre de 2021. No se realizó restricción de idioma, año de publicación ni diseño de estudio. Las estrategias de búsqueda para cada base bibliográfica se muestran en el **Anexo 01**.

3.4. Selección de evidencia y extracción de datos

Luego de la búsqueda, las referencias de los artículos hallados fueron transferidas al gestor de referencias Rayyan®, donde se eliminaron los ítems duplicados. La selección de estudios en las diferentes fuentes de información consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes; seguida de una fase de lecturas a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas; ambas realizadas por un solo revisor. En el caso de no encontrar el documento disponible para lectura a texto completo no se trató de contactar a los autores. El flujograma de la selección de los estudios se presenta en el **Anexo 02**, así como la descripción de los estudios excluidos (**Anexo 03**) (16).

3.5. Evaluación de calidad de la evidencia

En primer lugar, la evidencia requirió evaluar la Guía de Práctica Clínica de ASCO para la prevención y manejo de la neuropatía inducida por quimioterapia en adultos con cáncer (17) incluida en este análisis y se utilizó el instrumento AGREE II.

La valoración realizada por dos revisores resultó en una evaluación global de 83%. Los detalles de la evaluación se muestran en el **Anexo 04**.

IV. RESULTADOS

La búsqueda sistemática identificó 161 registros identificados, de ellos 119 tamizados por títulos y resúmenes y 28 a lectura de texto completo. Finalmente, se incluyó una Guía de Práctica Clínica y su actualización con evidencia indirecta a la pregunta de investigación para el desenlace de eficacia y ocho ensayos clínicos aleatorizados y un estudio retrospectivo (ER), relevante al tópico en análisis y con evidencia tanto para el desenlace de eficacia y seguridad.

Características de los estudios incluidos:

Hershman et al (2014), (17) , como parte del cuerpo de la Guía de Práctica clínica, el grupo de la ASCO, desarrolló una revisión sistemática de la literatura que incluyó ensayos clínicos controlados randomizados para evaluar la prevención y el manejo de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia. Los desenlaces primarios evaluados en un ECA, donde consideraron la incidencia y severidad de la neuropatía medidos por cambios neuro fisiológicos, disminución de síntomas, reporte de pacientes y calidad de vida. Cuenta con una actualización realizada el 2020 (18) e incluyeron 3 estudios (18). Recomiendan a los

clínicos ofrecer Duloxetina para el tratamiento del dolor neuropático inducido por quimioterapia (19) (basada en la evidencia, los beneficios son iguales a los daños, calidad de fuerza intermedia, fuerza de la recomendación moderada).

Loprenzi et al (2017), (20) Actualización de la guía de práctica clínica de ASCO para recomendaciones en la prevención y tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia en adultos con cáncer. Incluyó tres revisiones sistemáticas, dos con metaanálisis y 28 estudios primarios. El tratamiento con Duloxetina es recomendado, basada en la evidencia, para tratamiento de este tipo de condición.

Smith et al. (2013), (19) Realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo control y cruzado. Se considera un estudio referencial para el desenlace de eficacia y la Duloxetina en el manejo del dolor. El objetivo principal fue evaluar el efecto de la Duloxetina de 60 mg (30 mg en dosis inicial) diarias en el dolor neuropático en el paciente con cáncer. Se estratificaron por tipo de quimioterapia durante cinco semanas. La severidad del dolor fue medida por el Inventario breve del dolor (BPI) y se reportó eventos adversos tanto para la Duloxetina como el placebo. También se valoró la funcionalidad del paciente con la Escala Funcional del cáncer y neurotoxicidad (FACT/GOG NTX).

Matsuoka et al. (2020), (21) desarrollaron un estudio multicéntrico, prospectivo, placebo control, doble ciego, paralelo doble randomizados, evaluó el efecto de la Duloxetina en el dolor neuropático en pacientes con cáncer en la diferentes tipo (esófago, hígado, páncreas, pulmón, mama como califica cuello, útero y ovario, próstata, linfoma y otros). Incluyó, además pacientes con sintomatología ansiosa depresiva evaluados por la escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) con valores mayores a 11, correspondientes a depresión clínicamente significativa. Para el desenlace de dolor causado la versión corta del cuestionario del dolor de McGill (SF – MPQ 2). Los tiempos de comparación del tratamiento consideraron de cero a 10 días y agruparon a los pacientes en continuadores o no con Pregabalina y por el aumento de la dosis de Duloxetina.

Avan et al. (2018), (22) ejecutaron un estudio aleatorizado, doble ciego, fase III que incluyó a mujeres mayores de 18 años diagnosticadas con cáncer de mama, en tratamiento quimioterapéutico (adyuvante o no adyuvante) y dolor neuropático sobre el puntaje de cuatro en la Escala Analógica Visual (EVA). Compararon el uso de Pregabalina (75 mg) y Duloxetina (30 mg) hasta la sexta semana. El desenlace primario fue la medida de calidad de vida global, dolor, insomnio y funcionamiento emocional. Mientras que los desenlaces secundarios incluyeron la valoración de efectos adversos de ambas intervenciones. Utilizaron el cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ – C30. Este estudio debe considerarse como evidencia indirecta, ya que los participantes no cumplen con el criterio de depresión moderada a severa.

Curry et al (2021), (23) Estudio retrospectivo en pacientes con Dolor oncológico (Un componente neuropático y síndromes de dolor mixto) en tratamiento con Duloxetina y Metadona (terapia combinada). La evaluación de los desenlaces reportó puntajes para monoterapia (0 a 1 semana) y terapia combinada (2 a 8 semana). Utilizaron la escala de evolución de síntomas de Edmonton (ESAS). En la escala se incluyen dominios específicos para dolor y depresión, así como un valor total para la experiencia y reporte de intensidad de síntomas en el paciente con cáncer.

Smith et al (2017), (24) Realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, placebo control y cruzado. El desenlace principal fue valorar los protectores de la respuesta al tratamiento con Duloxetina en pacientes adultos con enfermedad oncológica en estadios temprano (I y II), Fase III y metastásico. Todos los participantes reportaron dolor neuropático (BPI > 4). La respuesta al tratamiento fue valorada con el cuestionario de calidad de vida de la organización europea para la investigación y tratamiento del cáncer (EORTC QLQ–30) que incluye las subescalas de estado de salud global, estado físico, cambio roles, estado emocional, cognitivo y social en el día 1 y semanas 1, 6, 8 y 13. La subescala emocional cuantifica preocupaciones, sentimiento de tensión, irritabilidad o depresión. Por otro lado, la escala cognitiva valora el nivel de concentración y memoria.

Farshchian et al. (2018), (25) Ensayo clínico, doble ciego, en pacientes oncológicos con neuropatía periférica inducido por Quimioterapia. Compararon tres grupos: un brazo con Venlafaxina, otro con Duloxetina y placebo. Las dosis de Venlafaxina fueron de 37.5 mg y Duloxetina de 30 mg por día. Los grupos oncológicos incluyeron cáncer ginecológico, de mama, gástrico y de cabeza y cuello. Los regímenes quimioterapéuticos fueron carboplatino, Folfox, TPF, AC, Taxol. Estratificaron a cada grupo por la severidad de la neuropatía de acuerdo al sistema recomendado por el Grupo de Terapia Radiación Oncológica (RTOG) El estudio comparó la frecuencia de hipertensión, neuropatía craneal y motora en un seguimiento semanal y por los grupos de tratamiento quimioterapéutico. El desenlace valorado fue la eficacia de los antidepresivos en la reducción de síntomas por neuropatía periférica.

Salehifar et al. (2020), estudio clínico aleatorizado, doble ciego, fase dos en pacientes con cáncer de mama quiénes recibieron Paclitaxel o Docetaxel con puntajes mayores en la Escala de severidad del dolor (VAS) respuesta el tratamiento fue evaluado a la sexta semana de iniciado. Los pacientes recibieron 30 mg de Duloxetina diaria por una semana, seguida de 30 mg dos veces al día por cinco semanas. Recibieron 75 mg de Pregabalina diaria durante la primera semana y 75 mg dos veces al día por cinco semanas. El desenlace primario fue la medición de la disminución (promedio) del dolor a la sexta semana. Adicionalmente evaluar

los eventos adversos de las intervenciones. El grupo de pacientes ingresados al estudio podía reportar niveles leves a moderados, pero no en grado de depresión severa.

Henry et al. (2018), (26) estudio aleatorizado, doble ciego, fase tres, incluyó a mujeres con cáncer de mama en estadio temprano, con 60 años de edad promedio, con y sin antecedentes de quimioterapia (Taxanos), ECOG 0 - 2 y reporte de dolor oncológico (media mayor de 4/10). Se comparó la eficacia de la Duloxetina (127 participantes) versus placebo (128 participantes) y los efectos adversos tras las 12 semanas. El desenlace principal fue medido por el Inventario breve del dolor (BPI) por el cambio en el promedio del dolor comparando en el tiempo (0 a 12 semanas). El grupo de participantes reportaron síntomas de depresión leve (PHQ promedio 6.46 (SD 4.76, baseline).

Biglia et al. (2016), (27) ECA para evaluar la eficacia y tolerabilidad de la Duloxetina versus el Escitalopram en la reducción de la frecuencia y severidad de los bochornos en mujeres con cáncer de mama y depresión. Un grupo recibió Duloxetina (60 mg diarios) y otro Escitalopram (20 mg diarios) durante 12 semanas. Las pacientes registraron en un diario la frecuencia y gravedad de los bochornos al inicio y después de 4:12 semanas de iniciar el tratamiento. La depresión fue evaluada mediante el Inventario de depresión de Beck (BDI) y la escala de calificación de la depresión de Montgomery Asberg (MADRS) con la misma temporalidad. Tanto la Duloxetina como el Escitalopram mostrar una reducción significativa de la frecuencia y la gravedad de los bochornos después de las 12 semanas de tratamiento, sin diferencias significativas entre los dos grupos.

Resumen de los principales hallazgos sobre eficacia

La tabla resumen sobre los desenlaces de eficacia y seguridad se presentan en el **Anexo 05**.

Resumen de los principales hallazgos sobre Eficacia

Respuesta al tratamiento como antidepresivo: Duloxetina versus placebo

El uso de Duloxetina (20 mg por día) no mostró diferencias estadísticamente significativas comparadas con placebo en la disminución de puntajes en el HADS- D (subescala de depresión) entre la valoración del primer día con el día 10. Los coeficientes de correlación fueron -0.2014 [IC 95%: -0.5095 – 0.1525, p= 0.26] y -0.0387 [IC95%: -0.3822 – 0.3142, p = 0.835], respectivamente. (21)

Otro ECA, en pacientes con cáncer de mama, no mostró cambios estadísticamente significativos en la valoración de síntomas depresivos entre el grupo con Duloxetina y placebo (OR -0.52 [IC95% : -1.22 – 0.19, p = 0.15) (26)

Por otro lado, en un ECA en particular con pacientes con cáncer de mama, la Duloxetina no mostró mayor o menor variación en los puntaje del EORT QLQ 30, sobre del funcionamiento emocional. El promedio en el grupo de Duloxetina fue de 67.47 (SD: 6.50) y 64.46 (SD: 10.27), respectivamente (p = 0.12, power = 40%) (22). Otro ECA, bajo el análisis de regresión logística univariado sugirió que los pacientes con puntuaciones iniciales de funcionamiento emocional tenían cuatro veces más probabilidades de responder al tratamiento con Duloxetina (OR 4.036 [IC 95%: 0.999-16.308], p = 0.050). La fatiga, insomnio y estado cognitivo no predijeron la respuesta de la Duloxetina. Según los resultados de una regresión logística múltiple con los datos del grupo de pacientes con Duloxetina y placebo, controlando el funcionamiento emocional, sugiere que los pacientes tratados con Duloxetina que manifiestan dolor inducido por oxaliplatino y que tiene un nivel de funcionamiento alto presentan más probabilidades de reducir el dolor sobre el 30% esperado. (24)

Respuesta al tratamiento en acción dual - disminución del dolor: Duloxetina versus placebo

Un ECA, reportó disminución significativa en el promedio de dolor con el uso de la Duloxetina frente al placebo la diferencia de medias entre los grupo evaluados fue 0.73 [IC 95%: 0.26 -1.20]. Adicionalmente, 59% de pacientes tratados con Duloxetina reportaron alguna disminución del dolor comparado al 38% de pacientes que recibieron placebo. El riesgo beneficio en la reducción del dolor entre un rango de 30 50% fue de 1.96 [IC95%: 1.15-3.35] para la Duloxetina y 2.43 [IC 95%: 1.11-5.30] respectivamente. (19)

Otro ECA, con uso de la Duloxetina (20 mg por día) se encontró diferencias estadísticamente significativas a favor de la Duloxetina comparada, entre la valoración del primer día con el día 10, frente al grupo placebo en la disminución de puntajes del SF-MPQ-2 en el dominio de dolor neuropático que incluye la descripción de dolor que quema, que congela, dolor que es causado por el tacto ligero, picor, dolor por hormigueo y entumecimiento. (Coeficiente de correlación CC -0.3587 [-0.6251- 0.0176]; p = 0.0404). Los dominios de dolor intermitente, continuo, tensión emocional y el puntaje total no mostraron diferencias significativas para los grupos que usaron placebo o Duloxetina. Adicionalmente, el estudio realizó el análisis de regresión logística de los factores que influyen al cambio o disminución del dolor basado en el SF-MPQ-2. La disminución en el puntaje de dolor solo fue significativa en grupo con Duloxetina para quienes tuvieron altos puntajes en el ítem 21, que corresponde a hormigueos o dolor como pinchazos. (-0.30, DS 0.14 [IC 95%: -0.60 - -0.01, p = 0.0459] (21)

En una ECA en pacientes con neuropatía inducida por quimioterapia y Duloxetina, mostró reducción en el dolor (Sub escala de la EORT QLQ – 30, grupo de Duloxetina -9.8, DS 24.2; grupo placebo -4.1, de ese 16.5; $p = 0.02$, que el grupo de placebo). (24)

Otro estudio, en pacientes con cáncer de mama mostró reducción del dolor estadísticamente significativa a las 12 semanas de iniciado tratamiento (OR -0.82 [IC 95%: -1.24 - -0.40, $p = 0.002$]) (26)

Respuesta al tratamiento en acción dual - disminución del dolor: Duloxetina versus otros antidepresivos y regímenes quimioterapéuticos

En el análisis grupo, los resultados sugieren que los pacientes recibieron tratamiento con Duloxetina tuvieron mejores resultados con el regímenes quimioterapéuticos con platinos frente a los taxanos (DM: 1.06 [IC 95%: 0.48-1.66] vs DM: 0.19 [IC 95%: -0.61-0.98]). (19)

Respuesta al tratamiento en acción dual - disminución del dolor: Duloxetina versus otros antidepresivos

Un ECA reporta diferencia estadísticamente significativa entre la Venlafaxina y la Duloxetina a la cuarta semana de tratamiento para la disminución del grado de dolor. Asimismo, fármacos mostraron una disminución considerable en comparación del primer día a la cuarta semana. El efecto de la Duloxetina fue notablemente mayor que la Venlafaxina, llegando a 0% ($p < 0.05$) en los niveles de severidad 2 y 3, medidos por los criterios del Grupo de Terapia Radiación Oncológica (RTOG) a la cuarta semana versus 9% y 3% respectivamente. Al compararla con Venlafaxina, Duloxetina mostró disminución en la proporción de pacientes para los pacientes con neuropatía motora siendo los totales por niveles de severidad (RTOG 0 a 3) a la cuarta semana 33 (21.5%), 73 (47.7%), 32 (20.9%) y 15 (9.8%) y $p = < 0.05$ (25).

Respuesta al tratamiento en acción dual - disminución del dolor: Duloxetina versus anticonvulsivantes

Un ECA (28) comparó el uso de Pregabalina con Duloxetina en la medida del VAS para la reducción del dolor. Los resultados a la tercera y sexta semana, tanto para los regímenes quimio terapéuticos (Placlitaxel y Docitaxel) resultaron estadísticamente significativos en ambos grupos. ($p = 0.001$ y $p = < 0.001$, respectivamente).

Para la comparación del uso de Pregabalina, un ECA consideró dos grupos: por un lado, el grupo que continuaron con Pregabalina (con y sin incremento de dosis de Duloxetina a 40 mg por día) y un segundo grupo que discontinuó el uso de Pregabalina y sin incremento de la dosis de Duloxetina. Se reportó mayor reducción de la valoración del dolor en el grupo que continúa con Pregabalina e incrementó la dosis de Duloxetina a 40 mg por día (-3.00 vs. -2.75). Por otro lado, el grupo que discontinuó Pregabalina y que aumentó a 40 mg por día también mostró reducción de la valoración del dolor (-0.13 vs. -1.50). En ambos grupos, la diferencia no fue estadísticamente significativa (21).

Respuesta al tratamiento en acción dual - disminución del dolor: Duloxetina versus analgésicos

Un estudio retrospectivo, reportó disminución estadísticamente significativa en los dominios de dolor y emocional cuando el tratamiento fue combinado con Metadona siendo la diferencia estandarizada reportada para cada ESAS con valores de 0.9 (DE =3,0; d_z = -0.30, $p = 0.05$) y 1.8 (DE =5.1; d_z = -0.36; $p = 0.023$). (23)

Calidad de vida

Un estudio evidenció mejoras en la Calidad de Vida (CV) en el grupo con Duloxetina frente a placebo. Describieron cambios estadísticamente significativos en la escala FACT/GOG – NTX con una diferencia promedio de 1.58 [IC 95%: 0.15 – 3.00; $p = 0.03$]. (19) Otro ECA, mostró cambios significativos en la reducción de puntajes en la dimensión de Estado de salud en general (EORTC QLQ – 30: grupo Duloxetina, 8.1, DS 23.1; grupo placebo -3.8, DS 18.0; $p = 0.005$) (24)

Resumen de los principales hallazgos sobre Seguridad

Somnolencia

En comparación con el uso de Pregabalina, la Duloxetina mostró menor reporte de somnolencia (2%, DE 4.8 vs 9%, DE 22.5; $p = 0.02$) (22). En otro estudio, comparado con Pregabalina, reportó mayor número de somnolencia ($p = 0.02$) (28).

Insomnio

Frente a placebo, la Duloxetina mostró mayor reporte de insomnio en un 5% en un rango de evento adverso grado 2 a 3. (19) En otro estudio, se reportó un mayor frecuencia de insomnio en el grupo de Duloxetina versus Pregabalina pero no fue estadísticamente significativo ($p = 0.16$) (28).

Mareo

En comparación con el uso de Pregabalina, la Duloxetina mostró menor reporte de mareo (0%, DE 0 vs 7%, DE 17.5; $p = 0.0005$). (22) En otro estudio, La Pregabalina reportó mayor frecuencia de mareo frente al uso de Duloxetina ($P = 0.005$)(28).

Naúsea

En comparación a placebo, la Duloxetina mostró mayor reporte de náuseas (42%, DE 30 vs 9%, DE 6; $p = 0.001$) (26). De la misma manera, fue reportada en 5% y en un grado 2 a 3 en el periodo inicial de tratamiento (19).

Frente a la Pregabalina, la Duloxetina mostró mayor reporte de síntomas como náusea (2%, DE 4.8 vs 0%, DE 0); $p = 0.16$) (22) .

Fatiga

En comparación a placebo, la Duloxetina mostró mayor reporte de fatiga (44%, DE 32 vs 18%, DE 13; $p = 0.001$) (26) . Del mismo modo, otro estudio encontró mayor reporte de fatiga en un 7% en el periodo inicial de tratamiento (19).

Boca seca

En comparación a placebo, la Duloxetina mostró mayor reporte de sequedad bucal (35%, DE 25 vs 18%, DE 13; $p = 0.001$) (26).

Cefalea

En comparación a placebo, la Duloxetina mostró mayor reporte de dolor de cabeza (29%, DE 21 vs 18%, DE 13; $p = 0.001$) (26).

Bochornos

Un ECA reportó disminución del número de reportes de bochornos en mujeres con cáncer de mama, comparando Duloxetina frente al Escitalopram (49% y 53%, $p = 0.003$ y $p = 0.001$, respectivamente) (27).

V. CONCLUSIONES

- Se incluyó una Guía de Práctica Clínica y su actualización, además ocho ensayos clínicos aleatorizados para el análisis y un estudio retrospectivo con evidencia para tanto para el desenlace de eficacia y seguridad.

- La eficacia de la Duloxetina, en el perfil antidepressivo y reducción de síntomas depresivos, no muestra mayor o menor eficacia frente a placebo.
- La Duloxetina mejora la calidad de vida significativamente frente a placebo.
- En uso comparado con la Venlafaxina, la Duloxetina en acción dual disminuye significativamente el dolor.
- En relación a la seguridad, disminuyó la frecuencia de bochornos frente al Escitalopram, e incremento de la frecuencia de mareos, insomnio, náuseas, fatiga, sequedad bucal y cefalea
- El uso de la Duloxetina no mostró mayor o menor eficacia que la Pregabalina.
- La Duloxetina incrementó el reporte de mareo, insomnio, náusea, fatiga, sequedad bucal y cefalea frente a anticonvulsivantes y placebo.
- La Duloxetina mostró resultados favorables para la disminución del dolor en usuarios con tratamiento adyuvante con quimioterapia (Placlitaxel y Docitaxel)
- En el caso de uso combinado con analgésicos, la Duloxetina y Metadona reportaron resultados favorables para la disminución del dolor.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

LE realizó la estrategia de búsqueda, la selección de estudios según títulos y resúmenes, la selección de estudios a texto completo, extracción de datos, lectura crítica y redacción de la primera versión del informe. KH y JS revisaron la versión final del manuscrito.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. MINSA. Plan de Salud Mental Perú, 2020 - 2021 (en el contexto COVID 19) [Internet]. 2020. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5092.pdf>
2. Cabrera, L., Mendoza, E., Obando, Patricia. Factores asociados a los niveles de depresión situacional en pacientes oncológicos. 3 [Internet]. 2010;2:96-103. Disponible en: <https://faenf.cayetano.edu.pe/images/pdf/Revistas/2010/febrero/oncologico.pdf>
3. Berrospi-Reyna S, Herencia-Souza M, Soto A. Prevalencia y factores asociados a la sintomatología depresiva en mujeres con cáncer de mama en un hospital público de Lima, Perú. Acta Médica Peru [Internet]. abril de 2017;34:95–100. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172017000200004&nrm=iso
4. Casavilca-Zambrano S, Custodio N, Liendo-Picoaga R, Cancino-Maldonado K, Esenarro L, Montesinos R, et al. Depression in women with a diagnosis of breast cancer. Prevalence of symptoms of depression in Peruvian women with early breast cancer and related sociodemographic factors. Semin Oncol [Internet]. el 1 de octubre de 2020;47(5):293–301. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775420300907>
5. Ministerio de Salud. Dirección General de Promoción de la Salud; Universidad Peruana Cayetano Heredia. Facultad de Salud Pública y Administración “Carlos Vidal Layseca”. Unidad de Salud Mental. Módulo de Atención Integral en Salud Mental dirigido a trabajadores de primer nivel de atención. Módulo 6: La depresión [Internet]. Ministerio de Salud; 2005. Disponible en: http://bvs.minsa.gob.pe/local/PROMOCION/208_PROM14.pdf
6. Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, Bao T, DeMichele AM, Deng GE, et al. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. el 1 de septiembre de 2018;36(25):2647–55.
7. Torta RGV, Ieraci V. Pharmacological management of depression in patients with cancer: practical considerations. Drugs. julio de 2013;73(11):1131–45.
8. Timonen M, Liukkonen T. Management of depression in adults. BMJ [Internet]. el 23 de febrero de 2008;336(7641):435–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292169>
9. Laoutidis ZG, Mathiak K. Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry. el 16 de mayo de 2013;13:140.
10. Díaz Juvier YL, Hernández Ortega Y, Hernández Rodríguez LA, Cuevas Pérez OL, Fernández Ruiz DR. Tratamiento del dolor en el paciente oncológico. MediSur [Internet]. agosto de 2019;17:552–61. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2019000400552&nrm=iso
11. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. octubre de 2012;23 Suppl 7:vii139-154.
12. Kane CM, Mulvey MR, Wright S, Craigs C, Wright JM, Bennett MI. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis. Palliat Med. enero de 2018;32(1):276–86.

13. Verdu B, Decosterd I, Buclin T, Stiefel F, Berney A. Antidepressants for the treatment of chronic pain. *Drugs*. 2008;68(18):2611–32.
14. Zaza C, Baine N. Cancer Pain and Psychosocial Factors: A Critical Review of the Literature. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. el 1 de noviembre de 2002;24(5):526–42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392402004979>
15. Li M, Fitzgerald P, Rodin G. Evidence-based treatment of depression in patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. el 10 de abril de 2012;30(11):1187–96.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* [Internet]. 2009;339. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b2535>
17. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014;32(18):1941–67. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0914>
18. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. el 1 de octubre de 2020 [citado el 12 de diciembre de 2021];38(28):3325–48. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399>
19. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. el 3 de abril de 2013;309(13):1359–67.
20. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 2020 [citado el 2 de enero de 10d. C.];38(28):3325–48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32663120/>
21. Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, Kawaguchi T, Ariyoshi K, Oyamada S, et al. Predictors of duloxetine response in patients with neuropathic cancer pain: a secondary analysis of a randomized controlled trial-JORTC-PAL08 (DIRECT) study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* [Internet]. 2020 [citado el 2 de enero de 6d. C.];28(6):2931–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31761974/>
22. Avan R, Janbabaie G, Hendouei N, Alipour A, Borhani S, Tabrizi N, et al. The effect of pregabalin and duloxetine treatment on quality of life of breast cancer patients with taxane-induced sensory neuropathy: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci* [Internet]. 2018;23:52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057636/>
23. Curry ZA, Dang MC, Sima AP, Abdullaziz S, Del Fabbro EG. Combination therapy with methadone and duloxetine for cancer-related pain: a retrospective study. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2021 [citado el 2 de enero de 3d. C.];10(3):2505–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33474965/>
24. Smith EM, Pang H, Ye C, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, et al. Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a secondary analysis of randomised controlled trial - CALGB/alliance 170601. *Eur J Cancer*

- Care (Engl) [Internet]. 2017 [citado el 2 de enero de 3d. C.];26(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603828/>
25. Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S, Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2018;82(5):787–93. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007/s00280-018-3664-y>
 26. Henry NL, Unger JM, Schott AF, Fehrenbacher L, Flynn PJ, Prow DM, et al. Randomized, Multicenter, Placebo-Controlled Clinical Trial of Duloxetine Versus Placebo for Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgias in Early-Stage Breast Cancer: SWOG S1202. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 2018 [citado el 2 de enero de 2d. C.];36(4):326–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29136387/>
 27. Biglia N, Bounous VE, Susini T, Pecchio S, Sgro LG, Tuninetti V, et al. Duloxetine and escitalopram for hot flushes: efficacy and compliance in breast cancer survivors. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2018 [citado el 2 de enero de 1d. C.];27(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26936232/>
 28. Salehifar E, Janbabaie G, Hendouei N, Alipour A, Tabrizi N, Avan R. Comparison of the Efficacy and Safety of Pregabalin and Duloxetine in Taxane-Induced Sensory Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2020 [citado el 2 de enero de 3d. C.];40(3):249–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31925721/>
 29. Chu SH, Lee YJ, Lee ES, Geng Y, Wang XS, Cleeland CS. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* [Internet]. 2015 [citado el 2 de enero de 2d. C.];23(2):513–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25256375/>
 30. Farriols C, Ferrández O, Planas J, Ortiz P, Mojal S, Ruiz AI. Changes in the prescription of psychotropic drugs in the palliative care of advanced cancer patients over a seven-year period. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2012 [citado el 2 de enero de 5d. C.];43(5):945–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22436835/>
 31. Hetta DF, Elgalaly NA, Hetta HF, Fattah Mohammad MA. Preoperative Duloxetine to improve acute pain and quality of recovery in patients undergoing modified radical mastectomy: A dose-ranging randomized controlled trial. *J Clin Anesth* [Internet]. 2020 [citado el 2 de enero de 12d. C.];67:110007. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32847776/>
 32. Hou S, Huh B, Kim HK, Kim KH, Abdi S. Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Recommendations. *Pain Physician* [Internet]. 2018 [citado el 2 de enero de 11d. C.];21(6):571–92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508986/>
 33. Jang CE, Jung MS, Sohn EH, Kim M, Yoo HS, Bae K, et al. The evaluation of changes in peripheral neuropathy and quality-of-life using low-frequency electrostimulation in patients treated with chemotherapy for breast cancer: a study protocol. *Trials* [Internet]. 2018 [citado el 2 de enero de 9d. C.];19(1):526. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30268158/>
 34. Majithia N, Temkin SM, Ruddy KJ, Beutler AS, Hershman DL, Loprinzi CL. National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* [Internet]. 2016 [citado el 2 de enero de 3d. C.];24(3):1439–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26686859/>

35. Matsuoka H, Makimura C, Koyama A, Otsuka M, Okamoto W, Fujisaka Y, et al. Pilot study of duloxetine for cancer patients with neuropathic pain non-responsive to pregabalin. *Anticancer Res* [Internet]. 2012;32(5):1805–9. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-22593465>
36. Matsuoka H, Ishiki H, Iwase S, Koyama A, Kawaguchi T, Kizawa Y, et al. Study protocol for a multi-institutional, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase III trial investigating additive efficacy of duloxetine for neuropathic cancer pain refractory to opioids and gabapentinoids: the DIRECT study. *BMJ Open* [Internet]. 2017;7(8):e017280–e017280. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017280>
37. Mika J, Zychowska M, Makuch W, Rojewska E, Przewlocka B. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain - clinical and experimental studies. *Pharmacol Rep PR* [Internet]. 2013;65(6):1611–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24553009/>
38. Miller A, Rabe-Jablonska J. [The effectiveness of antidepressants in the treatment of chronic non-cancer pain--a review]. *Psychiatr Pol* [Internet]. 2005;39(1):21–32. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15771151>
39. Otake A, Yoshino K, Ueda Y, Sawada K, Mabuchi S, Kimura T, et al. Usefulness of duloxetine for Paclitaxel-induced peripheral neuropathy treatment in gynecological cancer patients. *Anticancer Res* [Internet]. 2015 [citado el 2 de enero de 1d. C.];35(1):359–63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25550572/>
40. Rizo C, Deshpande A, Ing A, Seeman N. A rapid, Web-based method for obtaining patient views on effects and side-effects of antidepressants. *J Affect Disord* [Internet]. 2011;130(1):290–3. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.07.027>
41. Schuler U, Heller S. [Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and neuropathic pain]. *Schmerz* [Internet]. 2017;31(4):413–25. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007/s00482-017-0198-x>
42. Velasco R, Besora S, Argyriou AA, Santos C, Sala R, Izquierdo C, et al. Duloxetine against symptomatic chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors: a real world, open-label experience. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2021 [citado el 2 de enero de 1d. C.];32(1):88–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33332891/>
43. Yang YH, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, Jiang JK, et al. Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: an open-label pilot study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* [Internet]. 2012 [citado el 2 de enero de 7d. C.];20(7):1491–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21814779/>

<p>related[Title/Abstract])) OR (pains, cancer-related[Title/Abstract])) OR (neoplasm-associated pain[Title/Abstract])) OR (neoplasm associated pain[Title/Abstract])) OR (neoplasm-associated pains[Title/Abstract])) OR (pains, neoplasm-associated[Title/Abstract])) OR (pain, neoplasm-associated[Title/Abstract])) OR (peripheral nervous system disease[Title/Abstract])) OR (PNS diseases[Title/Abstract])) OR (PNS disease[Title/Abstract])) OR (peripheral neuropathies[Title/Abstract])) OR (neuropathy, peripheral[Title/Abstract])) OR (peripheral neuropathy[Title/Abstract])) OR (PNS (Peripheral nervous system) Diseases[Title/Abstract])) OR (Peripheral nerve diseases[Title/Abstract])) OR (nerve disease, peripheral[Title/Abstract])) OR (nerve diseases, peripheral[Title/Abstract])) OR (peripheral nerve disease[Title/Abstract])) OR (peripheral nervous system disorders[Title/Abstract])) "neoplasms"[MeSH Terms] OR "peripheral nervous system"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[MeSH Terms] OR "cancer pain"[MeSH Terms] OR "neuralgias"[Title/Abstract] OR "neuropathic pain"[Title/Abstract] OR "neuropathic pains"[Title/Abstract] OR "pain neuropathic"[Title/Abstract] OR "pains neuropathic"[Title/Abstract] OR "neurodynia"[Title/Abstract] OR "neuralgia atypical"[Title/Abstract] OR "atypical neuralgias"[Title/Abstract] OR "neuralgias atypical"[Title/Abstract] OR (("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "iliohypogastric nerve"[Title/Abstract]) OR ("nerve neuralgia"[Title/Abstract] OR ("iliohypogastric"[All Fields] AND "nerve neuralgias"[Title/Abstract]) OR (("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR nerves"[All Fields]) AND ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields])) AND "iliohypogastric"[Title/Abstract] OR (("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields])) AND "iliohypogastric"[Title/Abstract] OR ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "iliohypogastric nerve"[Title/Abstract] OR "paroxysmal nerve pain"[Title/Abstract] OR ("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND "pain paroxysmal"[Title/Abstract] OR ("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND "pains paroxysmal"[Title/Abstract] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields]) AND "paroxysmal nerve"[Title/Abstract] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "paroxysmal nerve"[Title/Abstract] OR ("paroxysm"[All Fields] OR "paroxysmal"[All Fields] OR "paroxysmally"[All Fields] OR "paroxysms"[All Fields]) AND "nerve pains"[Title/Abstract] OR ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "perineal"[Title/Abstract] OR ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "perineal"[Title/Abstract] OR ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "perineal neuralgias"[Title/Abstract] OR ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "stumps"[Title/Abstract] OR ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "stump"[Title/Abstract] OR ("amputation stumps"[MeSH Terms] OR "amputation"[All Fields] AND "stumps"[All Fields]) OR "amputation stumps"[All Fields] OR "stump"[All Fields] OR "stumps"[All Fields] OR "stump s"[All Fields]) AND "neuralgia"[Title/Abstract] OR ("amputation stumps"[MeSH Terms] OR "amputation"[All Fields] AND "stumps"[All Fields]) OR "amputation stumps"[All Fields] OR "stump"[All Fields] OR "stumps"[All Fields] OR "stump s"[All Fields]) AND "neuralgias"[Title/Abstract] OR "neuralgia supraorbital"[Title/Abstract] OR ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "supraorbital"[Title/Abstract] OR "supraorbital neuralgia"[Title/Abstract] OR "neuralgia vidian"[Title/Abstract] OR ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "vidian"[Title/Abstract] OR ("vidian"[All Fields] AND "neuralgia"[Title/Abstract] OR "vidian"[All Fields] AND "neuralgias"[Title/Abstract]) OR "nerve pain"[Title/Abstract] OR "nerve pains"[Title/Abstract] OR "pain nerve"[Title/Abstract] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "nerve"[Title/Abstract] OR ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "ilioinguinal"[Title/Abstract] OR "ilioinguinal neuralgia"[Title/Abstract] OR "ilioinguinal neuralgias"[Title/Abstract] OR ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "ilioinguinal"[Title/Abstract] OR "cancer pains"[Title/Abstract] OR "pain</p>	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>cancer"[Title/Abstract] OR "pains cancer"[Title/Abstract] OR "cancer associated pain"[Title/Abstract] OR "cancer associated pain"[Title/Abstract] OR "cancer associated pain"[Title/Abstract] OR "cancer associated pain"[Title/Abstract] OR "pain cancer associated"[Title/Abstract] OR (("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "cancer-associated"[Title/Abstract]) OR "neoplasm related pain"[Title/Abstract] OR "neoplasm related pain"[Title/Abstract] OR ("neoplasm-related"[All Fields] AND "pains"[Title/Abstract]) OR (("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields]) AND "neoplasm-related"[Title/Abstract]) OR (("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "neoplasm-related"[Title/Abstract]) OR "oncological pain"[Title/Abstract] OR "oncological pains"[Title/Abstract] OR "pain oncological"[Title/Abstract] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "oncological"[Title/Abstract] OR "tumor related pain"[Title/Abstract] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields]) AND "tumor-related"[Title/Abstract] OR "tumor related pain"[Title/Abstract] OR "tumor related pain"[Title/Abstract] OR ("tumor-related"[All Fields] AND "pains"[Title/Abstract]) OR "tumor associated pain"[Title/Abstract] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields]) AND "tumor-associated"[Title/Abstract] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "tumor-associated"[Title/Abstract] OR "tumor associated pain"[Title/Abstract] OR ("cysts"[MeSH Terms] OR "cysts"[All Fields] OR "cyst"[All Fields] OR "neurofibroma"[MeSH Terms] OR "neurofibroma"[All Fields] OR "neurofibromas"[All Fields] OR "tumor s"[All Fields] OR "tumoral"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumour s"[All Fields] OR "tumoural"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumours"[All Fields] OR "tumors"[All Fields]) AND "associated pains"[Title/Abstract] OR "oncology pain"[Title/Abstract] OR ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "oncology"[All Fields] OR "oncology s"[All Fields]) AND "pains"[Title/Abstract] OR "pain oncology"[Title/Abstract] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "oncology"[Title/Abstract] OR "cancer related pain"[Title/Abstract] OR "cancer related pains"[Title/Abstract] OR "cancer related pain"[Title/Abstract] OR "pain cancer related"[Title/Abstract] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "cancer-related"[Title/Abstract] OR ("neoplasm-associated"[All Fields] AND "pain"[Title/Abstract] OR ("neoplasm s"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields]) AND "associated pain"[Title/Abstract] OR ("neoplasm-associated"[All Fields] AND "pains"[Title/Abstract] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "neoplasm-associated"[Title/Abstract] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields]) AND "neoplasm-associated"[Title/Abstract] OR "peripheral nervous system disease"[Title/Abstract] OR "pns diseases"[Title/Abstract] OR "pns disease"[Title/Abstract] OR "peripheral neuropathies"[Title/Abstract] OR "neuropathy peripheral"[Title/Abstract] OR "peripheral neuropathy"[Title/Abstract] OR ("PNS"[All Fields] AND ("peripheral nervous system"[MeSH Terms] OR ("Peripheral"[All Fields] AND "nervous"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "peripheral nervous system"[All Fields])) AND "Diseases"[Title/Abstract] OR "peripheral nerve diseases"[Title/Abstract] OR "nerve disease peripheral"[Title/Abstract] OR ("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND "diseases peripheral"[Title/Abstract] OR "peripheral nerve disease"[Title/Abstract] OR ("peripheral nervous system"[MeSH Terms] OR ("Peripheral"[All Fields] AND "nervous"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "peripheral nervous system"[All Fields]) AND "disordes"[Title/Abstract])</p>	
4	<p>(((((duloxetine hydrochloride[MeSH Terms]) OR (Cymbalta[Title/Abstract])) OR (duloxetine[Title/Abstract])) OR (duloxetine hydrochloride[Title/Abstract])) OR (duloxetine HCl[Title/Abstract])) OR (Yentreve[Title/Abstract])) OR (HCl, duloxetine[Title/Abstract])) OR (LY 248686[Title/Abstract])) OR (LY-248686[Title/Abstract])) OR (Duloxetine ethanedioate[Title/Abstract])</p>	2,955

<p>atypical"[Title/Abstract] OR (("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "iliohypogastric nerve"[Title/Abstract]) OR ("nerve neuralgia"[Title/Abstract]) OR ("iliohypogastric"[All Fields] AND "nerve neuralgias"[Title/Abstract]) OR (((("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields])) AND "iliohypogastric"[Title/Abstract]) OR (((("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields])) AND "iliohypogastric nerve"[Title/Abstract]) OR ("paroxysmal nerve pain"[Title/Abstract]) OR ((("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND "pain paroxysmal"[Title/Abstract]) OR ((("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND "pains paroxysmal"[Title/Abstract]) OR ((("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] AND "paroxysmal nerve"[Title/Abstract]) OR ((("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "paroxysmal nerve"[Title/Abstract]) OR ((("paroxysm"[All Fields] OR "paroxysmal"[All Fields] OR "paroxysmally"[All Fields] OR "paroxysms"[All Fields]) AND "nerve pains"[Title/Abstract]) OR ((("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "perineal"[Title/Abstract]) OR ((("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "perineal"[Title/Abstract]) OR ((("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "perineal"[Title/Abstract]) OR "perineal neuralgia"[Title/Abstract]) OR "perineal neuralgias"[Title/Abstract]) OR ((("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "stumps"[Title/Abstract]) OR ((("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "stump"[Title/Abstract]) OR ((("amputation stumps"[MeSH Terms] OR "amputation stumps"[All Fields] OR "stump"[All Fields] OR "stumps"[All Fields] OR "stump s"[All Fields]) AND "neuralgia"[Title/Abstract]) OR ((("amputation stumps"[MeSH Terms] OR "amputation stumps"[All Fields] AND "stumps"[All Fields]) OR "amputation stumps"[All Fields] OR "stump"[All Fields] OR "stumps"[All Fields] OR "stump s"[All Fields]) AND "neuralgia"[Title/Abstract]) OR ((("amputation stumps"[MeSH Terms] OR "neuralgia supraorbital"[Title/Abstract]) OR ((("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "supraorbital"[Title/Abstract]) OR "supraorbital neuralgia"[Title/Abstract]) OR "neuralgia vidian"[Title/Abstract]) OR ((("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "vidian"[Title/Abstract]) OR ("vidian"[All Fields] AND "neuralgia"[Title/Abstract]) OR ("vidian"[All Fields] AND "neuralgias"[Title/Abstract]) OR "nerve pain"[Title/Abstract]) OR "nerve pains"[Title/Abstract]) OR "pain nerve"[Title/Abstract]) OR ((("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "nerve"[Title/Abstract]) OR ((("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "ilioinguinal"[Title/Abstract]) OR "ilioinguinal neuralgia"[Title/Abstract]) OR "ilioinguinal neuralgias"[Title/Abstract]) OR ((("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields] OR "neuralgias"[All Fields]) AND "ilioinguinal"[Title/Abstract]) OR "cancer pains"[Title/Abstract]) OR "pain cancer"[Title/Abstract]) OR "pains cancer"[Title/Abstract]) OR "cancer associated pain"[Title/Abstract]) OR "cancer associated pain"[Title/Abstract]) OR "cancer associated pain"[Title/Abstract]) OR "pain cancer associated"[Title/Abstract]) OR ((("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "cancer-associated"[Title/Abstract]) OR "neoplasm related pain"[Title/Abstract]) OR "neoplasm related pain"[Title/Abstract]) OR ((("neoplasm-related"[All Fields] AND "pains"[Title/Abstract]) OR ((("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "neoplasm-related"[Title/Abstract]) OR "oncological pain"[Title/Abstract]) OR "oncological pains"[Title/Abstract]) OR "pain oncological"[Title/Abstract]) OR ((("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "oncological"[Title/Abstract]) OR "tumor related pain"[Title/Abstract]) OR ((("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields]) AND "tumor-related"[Title/Abstract]) OR "tumor related pain"[Title/Abstract]) OR "tumor related pain"[Title/Abstract]) OR ("tumor-</p>	
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

	<p>related"[All Fields] AND "pains"[Title/Abstract]) OR "tumor associated pain"[Title/Abstract] OR (("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields]) AND "tumor-associated"[Title/Abstract] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "tumor-associated"[Title/Abstract]) OR "tumor associated pain"[Title/Abstract] OR (("cysts"[MeSH Terms] OR "cysts"[All Fields] OR "cyst"[All Fields] OR "neurofibroma"[MeSH Terms] OR "neurofibroma"[All Fields] OR "neurofibromas"[All Fields] OR "tumor s"[All Fields] OR "tumoral"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumour s"[All Fields] OR "tumoural"[All Fields] OR "tumorous"[All Fields] OR "tumours"[All Fields] OR "tumors"[All Fields]) AND "associated pains"[Title/Abstract]) OR "oncology pain"[Title/Abstract] OR (("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "oncology"[All Fields] OR "oncology s"[All Fields]) AND "pains"[Title/Abstract]) OR "pain oncology"[Title/Abstract] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "oncology"[Title/Abstract]) OR "cancer related pain"[Title/Abstract] OR "cancer related pains"[Title/Abstract] OR "cancer related pain"[Title/Abstract] OR "pain cancer related"[Title/Abstract] OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "cancer-related"[Title/Abstract]) OR ("neoplasm-associated"[All Fields] AND "pain"[Title/Abstract]) OR ("neoplasm s"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields]) AND "associated pain"[Title/Abstract] OR ("neoplasm-associated"[All Fields] AND "pains"[Title/Abstract]) OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] OR "painful"[All Fields] OR "pains"[All Fields] OR "pain s"[All Fields] OR "painfulness"[All Fields]) AND "neoplasm-associated"[Title/Abstract]) OR ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[All Fields] AND "neoplasm-associated"[Title/Abstract]) OR "peripheral nervous system disease"[Title/Abstract] OR "pns diseases"[Title/Abstract] OR "pns disease"[Title/Abstract] OR "peripheral neuropathies"[Title/Abstract] OR "neuropathy peripheral"[Title/Abstract] OR "peripheral neuropathy"[Title/Abstract] OR ("PNS"[All Fields] AND ("peripheral nervous system"[MeSH Terms] OR ("Peripheral"[All Fields] AND "nervous"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "peripheral nervous system"[All Fields])) AND "Diseases"[Title/Abstract] OR "peripheral nerve diseases"[Title/Abstract] OR "nerve disease peripheral"[Title/Abstract] OR ("nerve"[All Fields] OR "nerve s"[All Fields] OR "nerved"[All Fields] OR "nerves"[All Fields]) AND "diseases peripheral"[Title/Abstract] OR "peripheral nerve disease"[Title/Abstract] OR ("peripheral nervous system"[MeSH Terms] OR ("Peripheral"[All Fields] AND "nervous"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "peripheral nervous system"[All Fields]) AND "disordes"[Title/Abstract])) AND ((((((("Depressive Disorder"[Mesh]) NOT "Depression, Postpartum"[Mesh]) NOT "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh]) NOT "Premenstrual Dysphoric Disorder"[Mesh]) NOT "Seasonal Affective Disorder"[Mesh]) AND "Depression"[Mesh]) OR (((("depress*"[Title/Abstract]) OR ("depressive symptom*"[Title/Abstract]) OR ("emotional depressi*"[Title/Abstract]) OR ("Symptom* depress*"[Title/Abstract])))) AND (((((((((duloxetine hydrochloride[MeSH Terms] OR (Cymbalta[Title/Abstract])) OR (duloxetine[Title/Abstract])) OR (duloxetine hydrochloride[Title/Abstract])) OR (duloxetine HCl[Title/Abstract])) OR (Yentreve[Title/Abstract])) OR (HCl, duloxetine[Title/Abstract])) OR (LY 248686[Title/Abstract])) OR (LY-248686[Title/Abstract])) OR (Duloxetine ethanedioate[Title/Abstract]))</p>	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Base: LILACS/BVS OPS		
Fecha: 7 de Diciembre de 2021		
1	((neuralgia OR neuralgic OR neuropathic pain OR neuralgia atypical) AND (neoplasm OR cancer OR tumor) AND (duloxetine OR cymbalta))	45

Base: Cochrane Library		
Fecha: 3 de diciembre de 2021		
1	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	85354
2	(neoplasms):ti,ab,kw OR (neoplasia):ti,ab,kw OR (tumor):ti,ab,kw OR ("malignant neoplasm"):ti,ab,kw OR ("benign neoplasm"):ti,ab,kw	127006
3	MeSH descriptor: [Neuralgia] explode all trees	1807
4	("neuralgia"):ti,ab,kw OR ("neuropathic"):ti,ab,kw	6557
5	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	13465
6	("depressive disorder"):ti,ab,kw OR ("depressive symptom"):ti,ab,kw OR (depress*):ti,ab,kw	94038
7	#1 OR #2	141850
8	#3 OR #4	6899
9	#5 AND #6	94038
10	#7 AND #8 AND #9	38
11	MeSH descriptor: [Duloxetine Hydrochloride] explode all trees	581
12	(duloxetine OR "duloxetine hydrochloride" OR "Cymbalta" OR "LY 2488686"):ti,ab,kw	1534
13	#11 OR #12	1534
14	#10 AND #13	5

ANEXO 02. Flujograma de selección de estudios

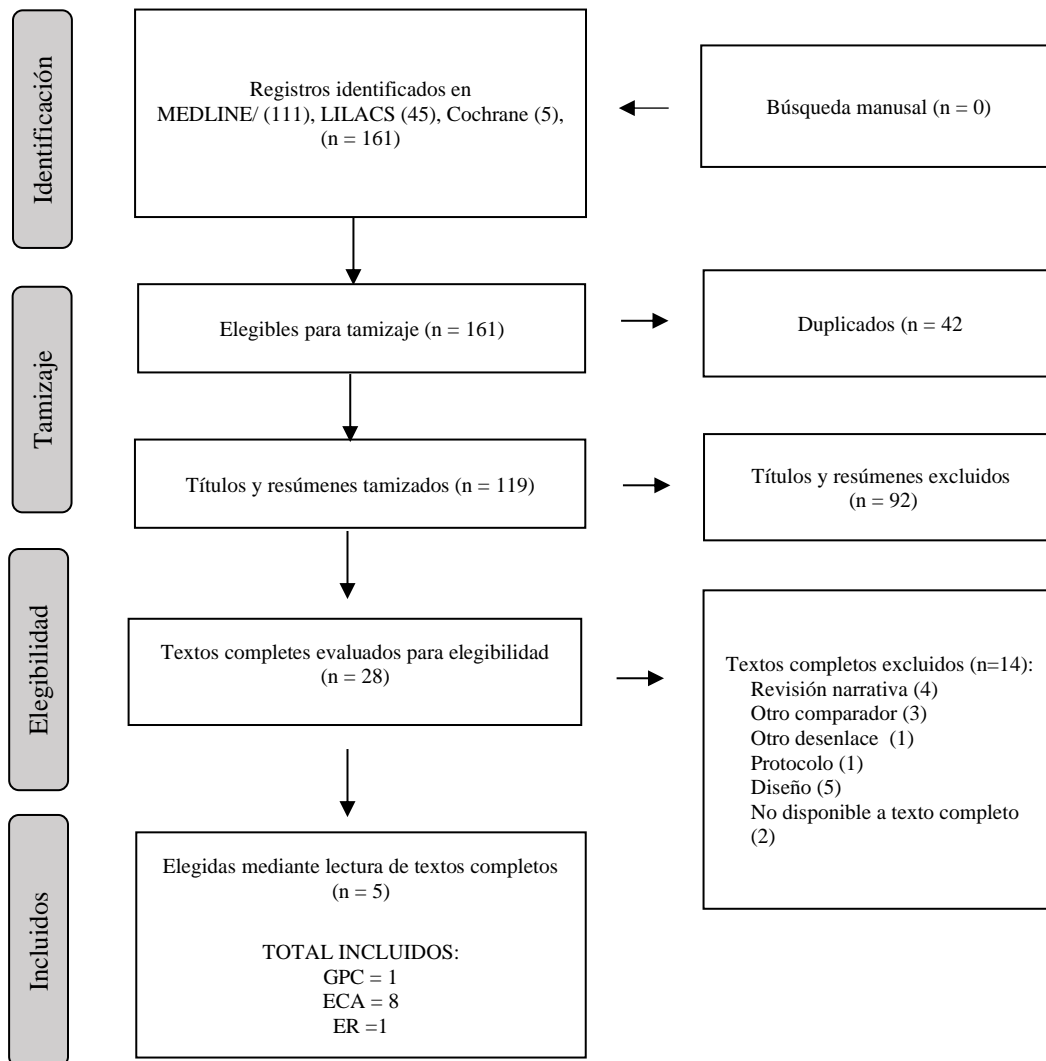


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097. (16)

Anexo 03. Tabla con las características de los Estudios EXCLUIDOS.

Estudio , año	Título	Razón de exclusión
Al-Atiyyat et al. (2017) (22)	Management of peripheral neuropathy induced by chemotherapy in adults with cancer: a review.	otra intervención
Chu et al. (2015) (29)	Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review.	Otra intervención
Farriols et al. (2012) (30)	Changes in the prescription of psychotropic drugs in the palliative care of advanced cancer patients over a seven-year period.	Diseño
Hetta et al. (2020) (31)	Preoperative Duloxetine to improve acute pain and quality of recovery in patients undergoing modified radical mastectomy: A dose-ranging randomized controlled trial.	Diseño
Hou et al. (2018) (32)	Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Recommendations.	Narrativo
Jang et al. (2018) (33)	The evaluation of changes in peripheral neuropathy and quality-of-life using low-frequency electrostimulation in patients treated with chemotherapy for breast cancer: a study protocol.	Otra intervención
Majithia et al. (2016) (34)	National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons.	Narrativo
Matsuoka et al. (2012) (35)	Pilot study of duloxetine for cancer patients with neuropathic pain non-responsive to pregabalin.	Diseño
Matsuoka et al. (2017) (36)	Study protocol for a multi-institutional, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase III trial investigating additive efficacy of duloxetine for neuropathic cancer pain refractory to opioids and gabapentinoids: the DIRECT study	Protocolo
Mika et al. (2013) (37)	Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain - clinical and experimental studies.	narrativo
Miller et al. (2005) (38)	The effectiveness of antidepressants in the treatment of chronic non-cancer pain--a review	No disponible
Otake et al. (2015) (39)	Usefulness of duloxetine for Paclitaxel-induced peripheral neuropathy treatment in gynecological cancer patients.	Otro desenlace
Rizo et al. (2011) (40)	A rapid, Web-based method for obtaining patient views on effects and side-effects of antidepressants.	Diseno
Schuler et al. (2017) (41)	Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and neuropathic pain	Narrativo
Velasco et al. (2021) (42)	Duloxetine against symptomatic chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors: a real world, open-label experience.	No disponible
Yang et al. (2012) (43)	Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer	Diseno

Anexo 04. Tabla de resumen de la evaluación AGREE II

AGREE II : Dominios	GPC : Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers
Alcance y objetivos	97%
Participación de los implicados	61%
Rigor en la elaboración	86%
Claridad de la presentación	83%
Aplicabilidad	71%
Independencia editorial	88%
Promedio	83%

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 05. Tabla resumen de los hallazgos

Eficacia

Desenlace:	Duloxetina versus	Autor y referencia	Nº de estudios	Nº de participantes	Estimador del efecto	Valor (IC 95%)
Respuesta al tratamiento de síntomas depresivos	Placebo	Matsuoka et al. (2020)	1	Duloxetina = 34 Placebo = 33	CC	-0.2014 [- 0.5095- 0.1525]; p= 0.2611 - 0.0387 [- 0.3822 - 0.3142]; p = 0.8335
		Henry et al (2018)	1	Duloxetina= 127 Placebo=128	OR	0.52 [IC95%: -1.22 – 0.19, p = 0.15
	Pregabalina	Avan et al. (2018)	1	Duloxetina= 42 Pregabalina= 40	OR	(-0.82 [IC 95%: -124 - -0.4, p= 0.001
	Metadona	Curry et al (2021)	1	Duloxetina monoterapia = 18 Duloxetina y Metadona = 43	DME	1.8 (DE =5.1; d_z= -0.36; p =0.023)
Respuesta al tratamiento con acción dual – disminución del dolor	Placebo	Matsuoka et al. (2020)	1	Duloxetina = 34 Placebo = 33	CC	-0.3587 [-0.6251- 0.0176]; p = 0.0404
	Placebo	Smith et al. (2013)	1	Duloxetina = 87 Placebo = 94	DM	Platinos: DM: 1.06 [IC 95%: 0.48-1.66] Taxanos: DM 0.19 [IC 95%: -0.61-0.98]).
	Placebo	Smith et al (2017)	1	Duloxetina = 87 Placebo = 94	DM	Grupo de Duloxetina -9.8, DS 24.2; grupo placebo -4.1, de ese 16.5; p = 0.020
Respuesta al tratamiento con acción dual – disminución del dolor	Pregabalina	Matsuoka et al. (2020)	1	Duloxetina = 34 Placebo = 33	DM	Continuaron con pregabalina sin incremento de Duloxetina (40 mg): - 0.43 [- 2.20 - 1.35],p = 0.3374 Continuaron pregabalina y incremento de Duloxetina (40 mg): 0.10 [- 0.88 - 1.08], p =0.5661

						<p>Descontinuaron pregabalina sin incremento de Duloxetina (40 mg): - 1.75 [- 3.76 - .26], p = 0.0686</p> <p>Descontinuaron pregabalina con incremento de Duloxetina (40 mg): - 0.90 [- 3.32 - 1.52], p = 0.2561</p>
	Pregabalina	Salehifar et al. (2020)	1	Duloxetina Pregabalina	Tercera semana p = 0.01 Cuarta semana p < 0.001	
	Metadona	Curry et al. (2021)	1	Duloxetina monoterapia = 18 Duloxetina y Metadona = 43	DME	0.9 (DE =3,0; d _z -0.30, p = 0.05)
	Venlafaxina	Farshchian et al. (2018)	1	Duloxetina = 52 Venlafaxina = 52 Placebo = 52	*p < 0.05	
Calidad de vida	Placebo	Smith et al (2013)	1	Duloxetina = 87 Placebo = 94	DM	1.58 [IC 95%: 0.15 – 3.00; p =. 0.03].
	Placebo	Smith et al (2017)	1	Duloxetina = 87 Placebo = 94	DM	grupo Duloxetina, 8.1, DS 23.1; grupo placebo -3.8, DS 18.0; p =0.005

CC: Coeficiente de correlación, OR: Odds Ratio, DM: Diferencia de medias ; * valor estadísticamente significativo

Seguridad

Desenlace:	Duloxetina versus	Autor y referencia	Nº de estudios	Nº de participantes	Valores estadísticos
Somnolencia	Placebo	Avan et al. (2018)	1	Duloxetina= 42 Pregabalina= 40	*2%, DE 4.8 vs 9% DE 22.5; p=0.02)
	Pregabalina	Salehifar et al (2020)	1	Duloxetina= 49 Pregabalina = 57	*p = 0.02
Insomnio	Pregabalina	Salehifar et al (2020)	1	Duloxetina= 42 Pregabalina = 40	*p = 0.16
Mareo	Placebo	Avan et al. (2018)	1	Duloxetina= 42 Pregabalina= 40	0%, DE 0 vs 7%, DE 17.5; p = 0.0005
	Pregabalina	Salehifar et al (2020)	1	Duloxetina= 42 Pregabalina = 40	*p = 0.005
Náusea	Placebo	Henry et al (2018)	1	279	42%, DE 30 vs 9%, DE 6; p = 0.001
	Pregabalina	Avan et al. (2018)	1	82	*2%, DE 4.8 vs 0%, DE 0); p = 0.16
Fatiga	Placebo	Henry et al. (2018)	1	279	44%, DE 32 vs 18%, DE 13; p = 0.001
Boca seca	Placebo	Henry et al. (2018)	1	279	35%, DE 25 vs 18%, DE 13; p = 0.001
Cefalea	Placebo	Henry et al. (2018)	1	279	29%, DE 21 vs 18%, DE 13; p = 0.001
Bochornos	Escitalopram	Biglia et al. (2016)	1	58	49% y 53% (p = 0.003, p = 0.001)

OR: Odds Ratio; DME: Diferencia de media estandarizada; DS: Desviación Estandar; * proporciones o porcentajes con valor estadísticamente significativo