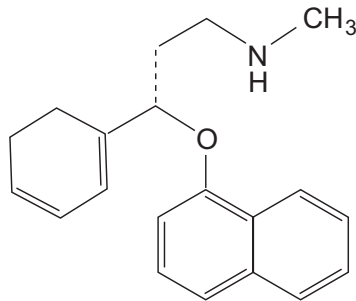
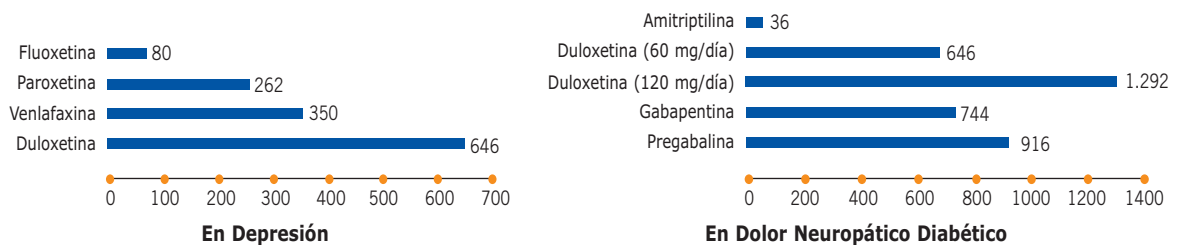


# DULOXETINA



<b>Marcas comerciales</b>	Cymbalta®, Xeristar®
<b>Presentaciones</b>	30 mg, 28 cápsulas (30,99 €) y 60 mg, 28 cápsulas (49,58 €)
<b>Aportación</b>	Reducida
<b>Grupo terapéutico</b>	NO6AX. Psicoanalépticos. Antidepresivos: Otros.
<b>Condiciones de dispensación</b>	Receta médica

## Coste de tratamiento/año (€)



Fuente: Remedios, marzo 2007

## Resumen

- La duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Está indicada en el trastorno depresivo mayor y en la neuropatía periférica diabética en adultos.
- La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60 mg/día. En neuropatía diabética, se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 120 mg/día. La interrupción del tratamiento debe ser paulatina.
- Los estudios que valoran la eficacia de duloxetina en cualquiera de las indicaciones se han realizado frente a placebo.
- En depresión, los estudios realizados aportan resultados heterogéneos; sólo algunos han mostrado beneficio frente a placebo, que no siempre supone una mejora clínicamente relevante. Además hay que tener en cuenta que las dosis empleadas en algunos estudios fueron superiores a la autorizada.
- En dolor neuropático, la evidencia es insuficiente, los estudios realizados son de corta duración y muestran una eficacia limitada. Al igual que en depresión, la relevancia clínica de esta eficacia es dudosa.
- Los efectos adversos observados con duloxetina son similares a los de otros antidepresivos: estreñimiento, náuseas, sequedad de boca, etc. La sobredosificación puede ocasionar síndrome serotoninérgico (somnia, vómitos, convulsiones, etc).
- La seguridad a largo plazo en las dos indicaciones se ha valorado positivamente en dos estudios abiertos de 52 semanas de duración, sin embargo, el propio diseño de estos estudios limita la validez de los resultados.
- El coste es muy superior al de otros antidepresivos (8 veces más que fluoxetina).
- No debe emplearse en niños y adolescentes menores de 18 años.

**En depresión, duloxetina no aporta ninguna ventaja adicional al tratamiento actual. Ha demostrado eficacia frente a placebo sólo en algunos estudios y no se dispone de datos comparativos directos con otros antidepresivos.**

**En dolor neuropático la evidencia es escasa, se limita a estudios de corta duración y comparados con placebo.**

**Por ello, en ninguna de las dos indicaciones está justificado considerar a duloxetina como equiparable a otros fármacos eficaces y con mayor experiencia de uso.**

## INDICACIONES Y POSOLOGIA

La duloxetine (D) es un nuevo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Está indicada en el tratamiento de los episodios depresivos mayores y en el dolor neuropático periférico diabético en adultos (DNPD)<sup>1</sup>. En la actualidad, no está aprobada la indicación en incontinencia urinaria<sup>2</sup>.

La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60 mg diarios en las dos indicaciones. En DNPD, se pueden utilizar dosis hasta 120 mg diarios. Se recomienda reducir gradualmente la dosis al interrumpir el tratamiento (durante 1-2 semanas), para evitar los síntomas de retirada. La respuesta terapéutica se observa a las 2-4 semanas de tratamiento.

## EFICACIA

### 1- EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

#### ESTUDIOS EN FASE AGUDA

La eficacia de D en la fase aguda de la depresión se ha valorado en 7 ensayos clínicos (EC)<sup>3-9</sup> aleatorizados, doble ciego y multicéntricos, de 8-9 semanas de duración, todos ellos comparados con placebo.

Aunque algunos incluyen una rama con otro antidepresivo, el diseño de los mismos no permite comparaciones directas entre D y los otros fármacos. No se dispone de estudios que comparen directamente D con otros antidepresivos.

La mayoría de los estudios excluyeron a pacientes que habían fracasado con 2 o más antidepresivos, por lo que se desconoce la eficacia de D en el tratamiento de la depresión resistente a otros fármacos.

La variable principal (VP) mide la reducción respecto al nivel basal en la puntuación total de la escala de valoración de la depresión HAM-D17 (17-Hamilton Rating Scale of Depression). Además, en el diseño de los estudios, se fija una diferencia de puntuación entre los grupos a partir de la cual se considera la mejoría clínicamente relevante.

- Sólo hay dos estudios publicados<sup>3,4</sup> que valoran la eficacia de D a la dosis autorizada (60 mg/día) con 245 y 267 pacientes respectivamente. En ambos, se observó una mejoría significativa en la VP: reducciones de HAM-D17 de 10,91 vs 6,05 ( $p < 0,001$ ) y 10,46 vs 8,29 ( $p = 0,024$ ) en ambos estudios respectivamente, en comparación con placebo. Sin embargo, la mejoría sólo se consideró clínicamente relevante en uno de ellos<sup>3</sup>.
- Otros tres ensayos publicados<sup>5-7</sup> utilizaron dosis superiores a la autorizada en algunos grupos:
  - Uno de ellos<sup>5</sup>, con 353 pacientes, valoró dos dosis distintas de D (80 y 40 mg/día) y paroxetina (20 mg/día). Se observó una mejora significativa de la VP con ambas dosis de D, pero la mejoría clínica sólo se detectó con la dosis de 80 mg. No se observaron diferencias significativas entre paroxetina y placebo.
  - En otro estudio<sup>6</sup>, con 367 pacientes y tres ramas:

D (80 y 120 mg/día) y paroxetina (20 mg/día), se observó una mejoría significativa en la VP frente a placebo, sin embargo, esta mejoría sólo se consideró clínicamente relevante en el grupo de 120 mg/día.

- Por último, en un estudio de 173 pacientes<sup>7</sup>, con dos ramas: D (dosis entre 40 y 120 mg/día en función de la respuesta) y fluoxetina (20 mg/día), D fue superior a placebo en la VP. El 76% de los pacientes requirieron dosis de 120 mg/día.
- La D no demostró ser eficaz en dos estudios no publicados, cuyos resultados recoge la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>8</sup>. Los estudios reclutaron a 354 y 392 pacientes en distintas ramas con dosis variadas de D (40, 80 y 120 mg/día) y paroxetina (20 mg/día).
- Un metaanálisis<sup>9</sup> de 8 EC frente a placebo: 5 con D (descritos anteriormente) y 3 con venlafaxina, comparó indirectamente los dos fármacos ( $n = 1754$ ). Ambos fueron eficaces frente a placebo en las tasa de respuesta y remisión y no se observaron diferencias significativas entre ellos. Una limitación de este metaanálisis es la diferente escala de medida empleada en los estudios.

#### ESTUDIOS DE PREVENCIÓN DE RECAÍDAS

Dos estudios<sup>6,10</sup> valoraron la prevención de recaídas en 273 y 278 pacientes respectivamente y utilizaron como VP el tiempo hasta la pérdida de respuesta o recaída (puntuación HAM-D17 > 18) en pacientes controlados. Ambos tienen una duración de 26 semanas y comparan diferentes dosis de D: (60 mg/día en uno<sup>10</sup> y 80 y 120 mg/día en el otro<sup>6</sup>). Los resultados muestran que D, a cualquiera de las dosis empleadas, es eficaz en comparación con placebo en la VP. También se observó mejoría en el bienestar global y calidad de vida.

### 2- EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO DIABÉTICO EN ADULTOS:

La eficacia de D se valora en tres EC aleatorizados multicéntricos, doble-cego, controlados con placebo de 12 semanas de duración<sup>11-13</sup>. Utilizan como VP la escala de Likert (variación en la media semanal del dolor medio experimentado durante 24 horas).

- Uno de ellos<sup>11</sup> valoró D a diferentes dosis (20, 60 y 120 mg/día) en 457 pacientes. Se encontraron diferencias significativas en la VP entre las dosis de 60 y 120 mg frente a placebo, sin embargo, la dosis de 120 mg/día fue la única que alcanzó diferencias clínicamente relevantes.
- El otro<sup>12</sup>, valoró D (60 y 120 mg/día) en 348 pacientes. Aunque se observaron diferencias significativas, ninguna de las dosis fue clínicamente superior a placebo.
- Por otro lado, un estudio no publicado ( $n = 334$  pacientes)<sup>13,14</sup>, valoró D a dosis de 60 y 120 mg/día y ambas dosis fueron superiores a placebo en la VP.

No existen estudios comparados con antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), que en la actualidad se consideran los fármacos más efectivos en neuropatía diabética<sup>15,16</sup>.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con el uso de D son estreñimiento, sudoración, somnolencia, sequedad de boca, cefalea y mareos. En ocasiones, se han observado comportamientos suicidas. La interrupción brusca puede conducir a la aparición de síntomas de retirada (trastornos del sueño, agitación, ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y cefalea). La sobredosificación puede desencadenar un síndrome serotoninérgico<sup>1</sup>.

Un análisis combinado de 8 estudios valoró la seguridad a corto plazo (8-9 semanas) de D en depresión<sup>17,18</sup>. Se observó una mayor tasa de retirada por efectos adversos en el grupo de D en comparación con placebo: 9,7% vs 4,2% ( $p < 0,001$ )<sup>17</sup>. Se detectaron alteraciones en parámetros como frecuencia cardíaca, presión sistólica y en el electrocardiograma en los tratados con D, pero estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes cuando D se utilizó a las dosis autorizadas<sup>18</sup>. Las comparaciones indirectas con otros antidepresivos (fluoxetina y paroxetina) no mostraron diferencias en los efectos cardiovasculares<sup>18</sup>.

Dos estudios abiertos de 52 semanas han valorado la seguridad a largo plazo de D en depresión<sup>19</sup> ( $n = 1279$ ) y en DNPD<sup>20</sup> ( $n = 237$ ), y en ninguno de ellos se han observado efectos adversos clínicamente relevantes, aunque el diseño abierto de los mismos limita la validez de los resultados.

### Contraindicaciones y precauciones

Está contraindicado el uso asociado de D con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) e inhibidores potentes de la CYP1A2 (fluvoxamina, ciprofloxacino, enoxacino). También está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave e insuficiencia hepática. Se recomienda precaución en aquellos con antecedentes de manía, tendencias suicidas, presión intraocular elevada, hipertensión, etc.

D no debe emplearse en niños y adolescentes menores de 18 años por la falta de evidencia y por la posible aparición de comportamientos suicidas<sup>1</sup>.

### Interacciones

Fármacos que actúan en el sistema nervioso central, IMAOs, antidepresivos serotoninérgicos, warfarina, antihistamínicos, fármacos que se metabolizan por el CYP2D6 (flecainida, propafenona y metoprolol) y CYP1A2: (fluvoxamina, ciprofloxacino, enoxacino). Se ha observado una disminución de hasta un 50% de la concentración de D en fumadores respecto a los no fumadores<sup>1</sup>.

## Bibliografía

1. Cymbalta®: Resumen de las características del producto. Agencia Europea de Medicamentos (EMA) 2004. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/cymbalta/cymbalta.htm>
2. Duloxetine. Drugdex Drug Evaluations. Micromedex® 2007.
3. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:308-15.
4. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine, 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatry Res*. 2002;36:383-90.
5. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(4):389-99.
6. Detke MJ, Willse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, et al. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo-and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:457-70.
7. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63:225-31.
8. European Public Assessment Report (EPAR). Cymbalta. Scientific discussion. The European Agency for The Evaluation of Medicinal Products (EMA). 2005. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/cymbalta/19256704en6.pdf>
9. Vis PMJ, Baardewijk MV, Einarson TR. Duloxetine and Venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomised clinical trials. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2005;39:1798-807.
10. Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2006;188:346-53.
11. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116:109-18.
12. Raskin J, Yili L, Pritchett et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine*. 2005;6:346-56.
13. Cymbalta. Scientific discussion (actualización): The European Agency for The Evaluation of Medicinal Products (EMA). 2005. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/cymbalta/Cymbalta-H-572-11-03-AR.pdf>
14. Duloxetine. Informe de evaluación. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi. 2006. Disponible en: [http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/infac/es\\_1223/infac\\_c.html](http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/infac_c.html)
15. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepresivos para el dolor neuropático (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2006. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducción de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
16. Boulton AJM, Vink AI, Arezzo JC, et al. Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28:956-62.
17. Hudson JI, Wohleisch MM, Kajdasz DK, et al. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20:327-41.
18. Thase ME, Tran PV, Willse C, et al. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:132-40.
19. Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, et al. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1237-44.
20. Raskin J, Smith TR, Wong K, et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med*. 2006;9:29-40.



Comité de Redacción: Rosa Miranda Hidalgo, Alejandra García Ortiz, Judit Ceruelo Bermejo.  
Comité Editorial: M<sup>a</sup> Angeles de Marino Gómez-Sandoval, Nieves Martín Sobrino, José María Pino Morales.

