

### DULOXETINA

Antidepresivo del grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) como la venlafaxina.

#### MECANISMO DE ACCIÓN

La Duloxetina (DU) es un inhibidor de la recaptación de serotonina y de noradrenalina. También inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. Se piensa que la acción inhibitoria sobre el dolor es el resultado de la potenciación de las vías descendentes inhibitorias del dolor en el sistema nervioso central.<sup>(1,2)</sup>

#### INDICACIONES <sup>(1)</sup>

- Tratamiento de los episodios depresivos mayores.
- Tratamiento del dolor neuropático periférico diabético.

#### POSOLÓGIA <sup>(1)</sup>



**Adultos** (para ambas indicaciones): dosis inicial y de mantenimiento: 60 mg una vez al día, independientemente de las comidas. La respuesta terapéutica se alcanza a las 2-4 semanas. Se recomienda continuar con el tratamiento durante varios meses, con el fin de evitar las recaídas. En la depresión no existe evidencia de que los pacientes que no responden a la dosis inicial recomendada se beneficien de incrementos en la dosis.

El beneficio terapéutico se debe **reevaluar regularmente** (al menos cada 3 meses). Evitar la **interrupción brusca** del tratamiento. La dosis debe ser reducida gradualmente durante un período mínimo de una a dos semanas.

**Ancianos:** no se recomienda realizar ajuste de dosis únicamente por la edad. Si embargo, al igual que con cualquier otro medicamento, se debe tener precaución. No se debe utilizar en pacientes con **insuficiencia hepática** ni en **insuficiencia renal grave**.

#### FARMACOCINÉTICA <sup>(1)</sup>

Duloxetina se absorbe bien tras la administración oral, alcanzando el valor de C<sub>max</sub> a las 6 horas de la administración de la dosis. Presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas. Se metaboliza por enzimas oxidativas y se elimina por la orina. La vida media de eliminación de la duloxetina después de una dosis oral oscila entre 8 a 17 horas (media de 12 horas).

#### EFFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente en pacientes con depresión fueron: náuseas, sequedad de boca, cefalea y estreñimiento.<sup>(1,2)</sup> No obstante, la mayoría de los efectos secundarios frecuentes fueron de leves a moderados, normalmente comenzaron al inicio del tratamiento, y la mayoría desaparecieron con la continuación del tratamiento.<sup>(3)</sup>

En pacientes con dolor neuropático diabético se notificaron: náuseas, somnolencia, cefalea y mareos.

-La **interrupción del tratamiento** con duloxetina (particularmente de forma brusca) frecuentemente conduce a la aparición de síntomas de retirada: mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), trastornos del sueño (incluyendo insomnio y sueños intensos), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores y cefalea.<sup>(1)</sup>

-Efectos adversos similares se han detectado en un ensayo abierto a largo plazo de 52 semanas de duración (n=1.279) comparando duloxetina 80 mg al día con 120 mg al día.<sup>(4)</sup>

#### INTERACCIONES <sup>(1,2)</sup>

**1-Medicamentos o sustancias de acción central**, incluyendo alcohol y medicamentos sedantes: se aconseja precaución.

**2-Debido al riesgo del síndrome serotoninérgico:**

-**Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs):** no se deben asociar, o al menos no administrar la DU en los 14 días posteriores a la interrupción del IMAO. Deben transcurrir al menos 5 días desde la interrupción del tratamiento con DU y el inicio del IMAO.

-**Inhibidores selectivos reversibles de la monoaminoxidasa (moclobemida):** el riesgo del síndrome serotoninérgico es más bajo. No obstante, no se recomienda el uso en combinación.

-**Medicamentos serotoninérgicos:** precaución con ISRS, tricíclicos (clomipramina o amitriptilina), hierba de San Juan, venlafaxina, triptanes, tramadol, petidina y triptófano.

**3-Medicamentos metabolizados por el CYP1A2** (fluvoxamina, ciprofloxacino, enoxacino) **y el CYP2D6:** se recomienda precaución predominantemente con medicamentos metabolizados por el CYP2D6 que tengan un estrecho margen terapéutico.



#### CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES <sup>(1,2)</sup>

-**Contraindicado:** en embarazo, lactancia, menores de 18 años, hipersensibilidad conocida a la duloxetina e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

-No debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática.

-En hipertensión y/o otros trastornos cardiacos conocidos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial adecuado y se deben tener precauciones en pacientes con antecedentes de manía o trastorno bipolar y/o convulsiones.

-Posible midriasis en pacientes con presión intraocular elevada o con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

-Durante el tratamiento con la DU se debe hacer un cuidadoso seguimiento a los pacientes de alto riesgo de suicidio.

#### EFICACIA

##### § Depresión mayor

- La NICE guideline sobre la Depresión (*National Institute for Clinical Excellence*)<sup>(5)</sup> establece que el medicamento de primera elección en la depresión moderada-grave es un Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina (ISRS). En el caso de que éste no fuese efectivo y el tratamiento antidepresivo todavía estuviese indicado, la alternativa sería otro ISRS o la mirtazapina. También podría considerarse el uso de moclobemida, reboxetina o un antidepresivo tricíclico.

- La autorización de la duloxetina se basó en los resultados de seis estudios a corto plazo aleatorizados, de diseño doble ciego, controlados con placebo y con dosis fija en adultos en tratamiento ambulatorio afectados por un trastorno depresivo grave. Su eficacia ha quedado demostrada en dosis diarias de entre 60 y 120 mg en un total de cuatro de los seis estudios.<sup>(6)</sup>

- La duloxetina demostró en dichos estudios una superioridad estadística sobre el placebo medida como una mejora en la puntuación total en la escala de 17 puntos de Hamilton para la Evaluación de la Depresión (HAM-D) (incluyendo tanto los síntomas emocionales como somáticos). Sólo una pequeña proporción de los pacientes incluidos en los estudios sufrían de depresión grave (valor de referencia HAM-D>25).<sup>(3,7-9)</sup>

- Se han publicado 3 estudios comparando la duloxetina con un IRSR (paroxetina) pero no se pueden obtener conclusiones ya que no presentaron la potencia suficiente para encontrar diferencias y en la mayoría de los casos se usaron dosis de duloxetina superiores a 60 mg/día.<sup>(8,10-11)</sup>

- No hay estudios que comparen la duloxetina con venlafaxina. En un metanálisis<sup>(12)</sup> de 8 ensayos clínicos controlados con placebo (3 con venlafaxina y 5 con DU) a pesar de que la eficacia de ambos medicamentos se evaluó con escalas diferentes, no existieron diferencias significativas entre ellos.

### § Dolor neuropático periférico diabético

- La eficacia de la duloxetina como tratamiento para el dolor neuropático diabético se estableció en dos ensayos clínicos<sup>(13-14)</sup> aleatorizados de 12 semanas de duración, doble ciego, controlados con placebo, a dosis fijas, en pacientes adultos (de 22 a 88 años) con dolor neuropático diabético durante al menos 6 meses. En ambos estudios, 60 mg de duloxetina administrados una y dos veces al día disminuyeron significativamente el dolor, comparado con placebo. Aunque los datos del estudio abierto de un año de duración ofrecen ciertas evidencias de eficacia a más largo plazo, no se dispone de datos concluyentes para tratamientos de más de 12 semanas de duración procedentes de ensayos controlados con placebo.<sup>(6)</sup>

| Principio activo | DDD (mg) | Coste / DDD (€) |
|------------------|----------|-----------------|
| Duloxetina       | 60       | 1,77-2,21       |
| Venlafaxina      | 100      | 0,96-1,71       |
| Fluoxetina       | 20       | 0,21-1,12       |
| Paroxetina       | 20       | 0,72-1,01       |
| Amitriptilina    | 75       | 0,10-0,33       |
| Gabapentina      | 1.800    | 2,03-4,14       |

| RESENTACIONES COMERCIALES |       | PVP (€)     | Dispensación  |
|---------------------------|-------|-------------|---------------|
| CYMBALTA®                 | 30 mg | 28 cápsulas | 30,99         |
|                           | 60 mg | 28 cápsulas |               |
| XERISTAR®                 |       | 49,58       | Receta médica |

Fuente: Nomenclador Digitalis. Ministerio de Sanidad y Consumo. Noviembre 2006.  
 DDD: Dosis Diaria Definida. Coste/DDD: Coste tratamiento día calculado con el PVP de todas las especialidades comercializadas.

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

### POTENCIAL TERAPÉUTICO

|                                                                                    |                                         |                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|
|  | Depresión:                              | <b>NULO O PEQUEÑO</b>                   |
|  | Dolor neuropático periférico diabético: | <b>INSUFICIENTE EXPERIENCIA CLÍNICA</b> |

## CONCLUSIONES

1. La Duloxetina (DU) es el segundo antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina comercializado. Está autorizado en el tratamiento de los episodios depresivos mayores y del dolor neuropático periférico diabético en adultos.
2. DU ha demostrado su eficacia en la depresión, aunque no se disponen de estudios donde se compare directamente con venlafaxina. No ha demostrado ventajas clínicas frente a este otro IRSN.
3. En los estudios versus paroxetina se utilizaron dosis mayores de DU a las comercializadas, no encontrándose diferencias significativas. Se considera como medicamento de primera elección en la depresión moderada-grave un Inhibidor Selectivo de Recaptación de Serotonina.
4. En neuropatía periférica diabética, DU fue más eficaz que placebo, pero no existen estudios controlados comparando la DU con otros medicamentos, ni para tratamientos de más de 12 semanas de duración.
5. Es limitada la información sobre su seguridad y eficacia a largo plazo, especialmente en pacientes mayores de 75 años y con depresión grave.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Cymbalta®. Ministerio de Sanidad y Consumo.
2. <http://pfarmals.portalfarma.com/default.asp>: Cymbalta®.
3. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. J Psychiatr Res. 2002;36(6):383-90.
4. Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2003;64(10):1237-44.
5. National Institute for Clinical Excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical guideline December 2004. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=cg023>.
6. European Medicines Agency <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cymbalta/cymbalta.htm>.
7. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. 2002;63(4):308-15.
8. Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo and paroxetine-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2004;14(6):457-70.
9. Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Wiltse CG, Huckins SA, Clemens JW, et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. Br J Psychiatry. 2006; 188: 346-53.
10. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebocontrolled comparison with paroxetine. J Clin Psychopharmacol. 2004;24(4):389-99.
11. Goldstein DJ, Millinckrodt C, Lu Y et al. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. J Clin Psychiatry 2002;63(3):225-31.
12. Vis PM, van Baardewijk M, Einarson TR. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. Ann Pharmacother. 2005;39(11):1798-807.
13. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waniger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Medicine. 2005; 6(5): 346-356.
14. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005;116(1-2):109-18.

Comité Editorial: **SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD**

ISSN: 1576-8287

Dep. Legal: SA 166-2000

<http://www.scsalud.es/publicaciones/Vindionet> (Farmacia/Boletines)

**Autores:** Gutiérrez Pérez I \*, Gutiérrez Revilla J.I. \*, Casado Casuso S. \*\*, Sangrador Rasero A \*\*. **Farmacéuticos de Atención Primaria:**