

INFORME DE EVALUACIÓN

DULOXETINA

En depresión: NO APORTA NADA NUEVO
En dolor neuropático: EXPERIENCIA CLINICA INSUFICIENTE

Nombre Comercial y presentación:

CYMBALTA® (Lilly, S.A.)
XERISTAR® (Boehringer Ingelheim S.A.)
30 mg 28 cáps liberación retardada (30,99 €)
60 mg 28 cáps liberación retardada (49,58 €)

Excipientes de declaración obligatoria:

Sacarosa

Condiciones de dispensación:

Con receta médica

Fecha de comercialización:

Febrero 2006

Fecha de evaluación

Marzo 2006

Procedimiento de autorización:

Centralizado

INDICACIONES TERAPÉUTICAS¹

Tratamiento de los episodios depresivos mayores.

Tratamiento del dolor neuropático periférico diabético en adultos.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina (5-HT) y de noradrenalina (NA). Inhibe débilmente la recaptación de dopamina sin una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos.

Se ha propuesto que la acción inhibitoria sobre el dolor que presenta duloxetina es el resultado de la potenciación de los tractos descendentes inhibitorios del dolor en el sistema nervioso central.

FARMACOCINÉTICA^{1,2}

Duloxetina se absorbe tras la administración oral, alcanzando el valor de C_{max} a las 6 horas de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de duloxetina varía entre 32% y 80% (media de 50%). Los alimentos retrasan el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, de 6 a 10 horas, y disminuyen ligeramente el grado de absorción (aproximadamente un 11%), aunque estos cambios no tienen significación clínica.

Duloxetina se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas.

Duloxetina se metaboliza de forma extensiva por el hígado (citocromo P450) y los metabolitos se excretan principalmente en la orina. La vida media de eliminación de duloxetina oscila entre 8 a 17 horas (media de 12 horas).

La farmacocinética de duloxetina muestra una gran variabilidad interindividual, en parte debida al sexo, edad, consumo de tabaco, aunque ello no conlleva ajuste de dosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Vía oral.

En episodios depresivos mayores:

Adultos: La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, independientemente de las comidas.

En ensayos clínicos se han estudiado dosis de hasta 60 mg dos veces al día. Sin embargo, no existe evidencia clínica que sugiera que los pacientes que no responden a la dosis inicial recomendada se beneficien de incrementos en la dosis.

Normalmente la respuesta terapéutica se observa a las 2-4 semanas de tratamiento. Después de la consolidación de la respuesta antidepresiva se recomienda continuar con el tratamiento durante varios meses, con el fin de evitar las recaídas.

En dolor neuropático periférico diabético:

Adultos: La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, independientemente de las comidas.

Se han evaluado en ensayos clínicos, dosis de hasta 60 mg dos veces al día. Algunos pacientes que responden insuficientemente a la dosis de 60 mg pueden beneficiarse de una dosis mayor.

La respuesta al medicamento debe evaluarse a los 2 meses de tratamiento. No es probable que se produzca una respuesta adicional transcurrido dicho periodo de tiempo. El beneficio terapéutico se debe reevaluar regularmente (al menos cada 3 meses).

Interrupción del tratamiento: se recomienda disminuir gradualmente la dosis durante dos semanas antes de la interrupción del tratamiento para minimizar el riesgo de posibles síntomas de discontinuación. Como recomendación general, durante este periodo se debe reducir la dosis a la mitad o administrarla en días alternos. El síndrome de retirada es similar al que se produce con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN)³.

EFICACIA CLÍNICA

Episodios depresivos mayores:

El informe de autorización del medicamento² incluye seis ensayos fase III de eficacia de duloxetina en el tratamiento agudo de la depresión mayor⁴⁻⁷ y un ensayo que evalúa su eficacia en la prevención de recaídas⁸. No todos los estudios están publicados de forma completa.

La variable principal de eficacia utilizada en todos los ensayos de tratamiento agudo es la reducción en la puntuación total en la escala de valoración para la depresión de Hamilton (HAM-D₁₇, 17-item Hamilton Depression Scale). Se incluyen pacientes con depresión que tienen una puntuación HAM-D₁₇ ≥ 15 . Como variables secundarias se utilizan las tasas de respuesta (% de pacientes con una disminución $\geq 50\%$ en la puntuación HAM-D₁₇ respecto al valor basal), las tasas de remisiones (% pacientes con puntuación final en HAM-D₁₇ ≤ 7), las subescalas de la HAM-D₁₇, la escala de evolución de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), las escalas de impresión clínica global de severidad (CGI-S) y mejoría (CGI-I, PGI-I), la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A), medidas de calidad de vida (QLDS, SDS) y medidas de síntomas somáticos y de dolor (escala visual analógica (VAS), etc.

El estudio de prevención de recaídas utiliza como medida primaria de eficacia el tiempo hasta la recaída e incluye pacientes con una puntuación de HAM-D₁₇ ≥ 18 .

Estudios en fase aguda de tratamiento:

Los estudios **HMBHa** y **HMBHb** fueron realizados con el objetivo de comparar una dosis única diaria de 60 mg de duloxetina (D60) frente a placebo, con una duración de 9 semanas.

- En el primero (n=245)⁴ D60 redujo la puntuación HAM-D₁₇ de forma significativa comparada con placebo (-10,91 vs -6,05 respectivamente; $p < 0,001$), siendo la diferencia entre ambos grupos estadística y clínicamente significativa según el diseño del estudio.

- En el segundo (n=267)⁵ D60 redujo la puntuación HAM-D₁₇ de forma significativa comparada con placebo (-10,46 vs -8,29 respectivamente; $p = 0,024$). La diferencia entre ambos grupos, aunque estadísticamente significativa era menor que los 2,73 puntos para los que el estudio había sido diseñado.

Los estudios **HMATa** y **HMATb** fueron diseñados para comparar dosis de 40 mg/12 h (D80) y 20 mg/12 h (D40) frente a placebo. En ambos estudios se incluyó un control activo, con el objetivo de demostrar la no inferioridad de duloxetina comparada con paroxetina, usando los datos combinados de los dos estudios.

- En el primero (n=354)² no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis y placebo en la variable primaria de eficacia. Este estudio no está publicado.

- En el segundo (n=353)⁶ se encontraron diferencias significativas, siendo únicamente para D80 la diferencia respecto a placebo superior a los 3,25 puntos para los que el estudio había sido diseñado.

Los estudios **HMAYa** y **HMAyb** fueron diseñados para comparar una dosis de 60 mg/12 h (D120) y 40 mg/12 h (D80) frente a placebo. En ambos estudios se incluyó un control activo, con el objetivo de demostrar la no inferioridad de duloxetina comparada con paroxetina, usando los datos combinados de los dos estudios.

- En el primero (n=367)⁷ se encontraron diferencias significativas entre ambas dosis y placebo, siendo sólo para D120 la diferencia respecto a placebo superior a los 3,25 puntos para los que el estudio había sido diseñado.

- En el segundo (n=392)² no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas dosis y placebo en la variable primaria de eficacia. Este estudio no está publicado.

La aplicabilidad de los resultados de estos estudios a la práctica clínica está limitada por varias razones:

- Los estrictos criterios de inclusión y exclusión de pacientes. En concreto, la exclusión de pacientes no respondedores a 2 o más antidepresivos durante el periodo depresivo actual supone un sesgo de selección importante.
- Rango de dosis variable: sólo dos de los estudios utilizan una dosis igual a la autorizada (60 mg/día), permitiéndose una disminución de la dosis a 40 mg/día durante al menos 3 semanas si había intolerancia. Las dosis máximas utilizadas en los demás estudios son superiores, de 80 o 120 mg/día.
- Elevado porcentaje de pérdidas comunicado en algunos estudios^{5,6}.

No hay estudios que **comparen directamente duloxetina con venlafaxina**, el primer fármaco inhibidor de recaptación de serotonina y noradrenalina comercializado en España. Se ha publicado un metaanálisis⁹ que compara indirectamente la eficacia y seguridad de venlafaxina (liberación retardada) y duloxetina. En él se incluyen 8 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo (5 con duloxetina, 3 con venlafaxina), con un

total de 1.754 pacientes. La evaluación de la eficacia en los estudios con duloxetina se realiza mediante la escala HMAD₁₇ y los estudios con venlafaxina utilizan una escala diferente (HMAD₂₁), por lo que el metaanálisis se centra en las tasas de remisión y respuesta, y no en la variable primaria de eficacia medida en los estudios individuales. Además, debido a la utilización de diferentes escalas, no puede ser analizada la homogeneidad de los pacientes que reciben los dos fármacos respecto a sus puntuaciones basales. Los autores concluyen que ambos fármacos son superiores a placebo y que, aunque las tasas de respuesta y remisión tienden a ser numéricamente superiores con venlafaxina, las diferencias no son estadísticamente significativas entre ellos.

En algunos estudios se ha utilizado **paroxetina como control activo**. Utilizando los datos combinados de estos estudios no se han mostrado diferencias significativas de dosis de 80 y 120 mg/día frente a paroxetina 20 mg/día².

Entre las variables secundarias de los estudios se incluyen algunas que valoran la eficacia de duloxetina en los síntomas dolorosos asociados a la depresión (escala VAS, ítem 13 de la escala HAM-D₁₇, escala SSI...). En algunos estudio⁴⁻⁷ duloxetina, y también paroxetina⁷ muestran eficacia en la reducción de algunos de los aspectos medidos con estas escalas en los pacientes de los ensayos, sin embargo, no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos resultados, dadas las limitaciones que presentan: los pacientes no habían sido seleccionados para entrar en los estudios por la presencia, tipo o severidad del dolor, los niveles de dolor basales de los pacientes eran bajos y los estudios no tenían potencia suficiente para encontrar diferencias en esas escalas.

Estudios de prevención de recaídas:

Dos de los estudios, **HMAYa⁷ y HMAYb²** tuvieron una fase de continuación, pero sus resultados solo pueden ser considerados como adicionales ya que los estudios de extensión no son los adecuados para evaluar la eficacia en prevención de recaídas, puesto que existe riesgo de que los resultados sean ambiguos (diferente tasa de abandonos en las primeras semanas, el hecho de que los respondedores a placebo pueden continuar siendo respondedores, los grupos de pacientes no son comparables). Para demostrar que el efecto a corto plazo puede ser mantenido durante el episodio es aconsejable un estudio de prevención de recaídas, en el que los pacientes que responden a un tratamiento de suficiente duración con el producto test son re-aleatorizados al producto test o a placebo y seguidos durante una duración de hasta 6 meses¹⁰.

Se ha realizado un estudio⁸ que evalúa la prevención de recaídas en el que los pacientes que responden a un tratamiento de 12 semanas con duloxetina 60 mg/día (fase aguda abierta) son aleatorizados a recibir duloxetina 60 mg/día o placebo durante 26 semanas. La recaída estaba definida como un aumento en la escala CGI-S_{≥2} puntos con respecto a la puntuación obtenida en la semana 12, y diagnóstico de depresión mayor en 2 visitas separadas al menos 2 semanas. D60 muestra un tiempo hasta la aparición de recaídas significativamente superior (p=0,004 vs placebo) y un menor porcentaje de recaídas (17,4% vs 28,5% (p=0,042)).

Dolor neuropático periférico diabético en adultos:

La eficacia de duloxetina como tratamiento para el dolor neuropático diabético se estableció en dos ensayos clínicos aleatorizados similares^{11,12} 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 (diabetes tipo 1 y tipo 2) durante al menos 6 meses. En el informe de autorización del medicamento² se hace referencia a otro estudio de similares características en 334 pacientes que no está publicado.

La variable principal de ambos estudios fue la variación en la media semanal del dolor medio experimentado durante 24 horas (según la escala numérica de Likert de 0 a 10 puntos: 0 = no dolor y 10 = máximo dolor) desde la situación basal hasta el final del estudio. Ambos estudios excluyeron a los pacientes con depresión.

Un ensayo¹¹ comparó duloxetina a dosis de 20 mg/día (D20), 60 mg/día (D60) y 60 mg/12 h (D120) con placebo en 457 pacientes (84,4% con diabetes tipo 2). Las dosis de 60 y 120 mg/día disminuyeron significativamente las puntuaciones del dolor medio durante 24 horas a partir de la primera semana, manteniéndose este efecto durante todo el estudio. Al final del ensayo se consiguieron reducciones en la puntuación del dolor de -1,91 con placebo, -2,36 con D20, -2,89 con D60 y -3,24 con D120 (p<0,001 de las dosis superiores vs placebo). Sólo la dosis de 120 mg alcanza la relevancia clínica prevista en el protocolo del estudio (-1,2 entre D120 y placebo). La proporción de pacientes en el grupo de placebo, D20, D60 y D120 que presentaron respuesta al tratamiento (considerada como la reducción $\geq 50\%$ en la puntuación del dolor medio durante 24 horas) fue del 26%, 41%, 49% y 52%, respectivamente (p<0,05 en las tres dosis vs placebo).

Otro ensayo¹² comparó duloxetina a dosis de 60 mg/día (D60) y 60 mg/12 h (D120) con placebo en 348 pacientes (85% con diabetes tipo 2). El fármaco disminuyó significativamente las puntuaciones del dolor medio durante 24 horas a partir de la primera semana, manteniéndose este efecto durante todo el estudio. Al final del ensayo se consiguieron reducciones en la puntuación del dolor de -1,60 con placebo, -2,50 con D60 y -2,47 con D120 (p<0,001 de ambas dosis vs placebo), sin embargo, la diferencia entre D120 y placebo es 0,87, y no alcanza la relevancia clínica prevista en el protocolo del estudio (-1,2 entre D120 y placebo). La proporción de pacientes en el grupo de placebo, D60 y D120 que presentaron respuesta al tratamiento (considerada como la reducción $\geq 30\%$ en la puntuación del dolor medio durante 24 horas) fue del 43%, 68% (p<0,001 vs. placebo) y 64% (p=0,002 vs placebo). Si se tiene en cuenta el punto de corte del 50% para la consideración de respuesta al tratamiento, tal

como se hace en el resto de los estudios, la respuesta se consigue en el 30%, 50% y 39% de los pacientes con placebo, D60 y D120 respectivamente, sin que se indique que sea un resultado estadísticamente significativo.

Un tercer ensayo² evalúa la eficacia de duloxetina a dosis de 60 mg/día (D60) y 60 mg/12 h (D120) con placebo en 334 pacientes durante 12 semanas. Las dos dosis disminuyeron significativamente las puntuaciones del dolor medio durante 24 horas respecto a placebo. La proporción de pacientes respondedores (reducción $\geq 50\%$) fue del 27%, 43%, y 53%, respectivamente en el grupo de placebo, D60 y D120.

No se dispone de datos de eficacia concluyentes para tratamientos de más de 12 semanas de duración procedentes de ensayos controlados con placebo.

No existen estudios disponibles comparando duloxetina con cualquier otro fármaco en la neuropatía periférica diabética.

SEGURIDAD

Efectos adversos

Las reacciones adversas que se comunicaron con frecuencia significativamente mayor en los ensayos clínicos en pacientes que tomaban duloxetina que en aquellos que tomaban placebo son¹:

-Reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 10\%$): náuseas (22% vs 7% con placebo), sequedad de boca (13% vs 6%), estreñimiento (12% vs 4%), mareos (11% vs 5%), somnolencia (10% vs 3%) e insomnio (10% vs 6%).

-Reacciones adversas frecuentes ($\geq 1\%$, $< 10\%$): fatiga, diarrea, aumento de la sudoración, disminución del apetito, vómitos, disfunción eréctil, temblores, visión borrosa, anorexia, disminución de la libido, anorgasmia, sofocos, trastorno de la eyaculación, pérdida de peso, sedación, hipersomnia, bostezos, sudoración nocturna, tensión muscular, letargia, nerviosismo.

Las reacciones adversas comunicadas más frecuentemente en pacientes con depresión fueron náuseas, sequedad de boca y estreñimiento, mientras que en pacientes con dolor neuropático fueron náuseas, somnolencia, mareos, estreñimiento y fatiga⁽¹⁾.

El tratamiento con duloxetina se asoció con incrementos no clínicamente significativos, en los valores de ALT, AST, fosfatasa alcalina y creatininfosfokinasa (CPK). En ensayos controlados con placebo se comunicó retención urinaria, raramente ($< 1\%$) en hombres¹.

Se han realizado estudios abiertos a largo plazo (52 semanas) con objeto de evaluar la seguridad de duloxetina en depresión¹³ y en dolor neuropático periférico diabético¹⁴. Se ha observado una elevación de la presión sanguínea sistólica transitoria sin relevancia clínica. No se han observado diferencias clínicamente significativas para los intervalos QT, PR, QRS o QTR entre los pacientes tratados con duloxetina¹³. Se observaron ligeros incrementos de los niveles de glucemia en ayunas pero no se consideraron relevantes desde el punto de vista clínico. No se observaron diferencias estadísticas en la determinación de HbA1c¹⁴.

Hay dos análisis de los datos de seguridad de 8 ensayos clínicos para el tratamiento de la depresión en los que se utilizó duloxetina (40-120 mg/día), fluoxetina, paroxetina y placebo. Se observó que el porcentaje de abandonos por efectos adversos fue de 9,7% en el grupo de duloxetina y 4,2% en el grupo placebo¹⁵ y que los eventos cardiovasculares con duloxetina son comparables a los de fluoxetina y paroxetina¹⁶. El perfil de seguridad de duloxetina y paroxetina es similar. La única diferencia observada es una disminución del apetito (duloxetina 4,2% vs paroxetina 1,4%, $p=0,017$) y una disminución de peso mayor con duloxetina (duloxetina 1,8% vs paroxetina 0,3%, $p=0,044$)².

Contraindicaciones¹

- Uso concomitante con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO)
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Uso concomitante con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (inhibidores potentes de la CYP1A2) por elevación de las concentraciones plasmáticas de duloxetina.

Precauciones especiales de empleo¹

Manía: debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de manía o diagnóstico de trastorno bipolar.

Convulsiones: debe utilizarse con precaución.

Midriasis: se han descrito casos de midriasis en asociación con duloxetina, por lo que debe tenerse cuidado cuando se prescriba a pacientes con presión intraocular elevada, o a pacientes con riesgo de glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Tensión arterial: en pacientes con hipertensión y/u otros trastornos cardíacos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial.

Suicidio: se han comunicado casos de ideación y comportamiento suicida durante el tratamiento con duloxetina o poco después de la interrupción del mismo. Durante el tratamiento con el fármaco se debe hacer seguimiento a los pacientes de alto riesgo. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de hacer un seguimiento frente a la aparición de ideas o comportamientos suicidas o pensamientos de autolesiones y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas.

Sacarosa: los pacientes con problemas de intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa no deben tomar este medicamento.

Hemorragia: se han comunicado casos de hemorragia cutánea, como equimosis y púrpura con los ISRS. Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y/o medicamentos que afectan la función plaquetaria y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

Pacientes de edad avanzada: se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada con la dosis máxima, ya que los datos son limitados con esta dosis.

Utilización en situaciones especiales¹

- **Embarazo**: no existen datos del uso de duloxetina en mujeres embarazadas.
- **Lactancia**: no se recomienda el uso de duloxetina durante la lactancia materna.
- **Insuficiencia renal**: no es necesario un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 80 ml/min).
- **Insuficiencia hepática**: no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática.
- **Niños y adolescentes**: no se ha estudiado la seguridad y eficacia de duloxetina en estos pacientes por lo que no se recomienda su administración.

Interacciones¹

Fármacos que actúan en el sistema nervioso central (SNC): se aconseja precaución cuando se use duloxetina en combinación con otros fármacos o sustancias de acción central, incluyendo alcohol y medicamentos sedantes (p.ej., benzodiazepinas, opiáceos, antipsicóticos, fenobarbital y antihistamínicos sedantes.)

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): debido al riesgo del síndrome serotoninérgico, no se debe utilizar en combinación con IMAO, o al menos dentro de los 14 días posteriores a la interrupción del tratamiento con un IMAO. Debido a la vida media de duloxetina, deben transcurrir al menos 5 días desde la interrupción del tratamiento con ésta y el inicio del tratamiento con un IMAO.

Síndrome serotoninérgico: se recomienda precaución si se utiliza duloxetina conjuntamente con antidepresivos serotoninérgicos como ISRS, tricíclicos como clomipramina o amitriptilina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), venlafaxina, triptanos, tramadol, petidina y triptófano.

Inhibidores de CYP1A2: puesto que CYP1A2 está implicado en el metabolismo de la duloxetina, el uso concomitante de duloxetina con inhibidores potentes de CYP1A2 (fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino) es probable que produzca concentraciones mayores de duloxetina.

Inductores de CYP1A2: los estudios farmacocinéticos han mostrado que los fumadores tienen concentraciones plasmáticas de duloxetina casi un 50% más bajas que los no fumadores.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Episodios depresivos mayores

No hay evidencia clínica de diferencias relevantes en la eficacia de los diferentes antidepresivos, pero sí en los perfiles de seguridad, por este motivo se considera como tratamiento antidepresivo de elección los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)¹⁷.

Duloxetina es el segundo antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina indicado para el tratamiento de la depresión.

En ensayos clínicos duloxetina ha mostrado ser más eficaz que placebo para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, las dosis utilizadas en algunos de estos estudios son superiores a la dosis autorizada.

No se dispone de estudios en los que se realicen comparaciones directas entre duloxetina y venlafaxina. En los estudios en los que se ha utilizado paroxetina como control activo (20 mg) frente a dosis variables de duloxetina (40-120 mg), en la mayor parte de los casos superiores a la comercializada (60 mg), no se han encontrado diferencias significativas de eficacia, y tampoco hay datos que apoyen un mejor perfil de seguridad que paroxetina. Por ello, en la actualidad no se puede considerar un fármaco de primera elección para el tratamiento de la depresión.

Dolor neuropático periférico diabético

Duloxetina es un antidepresivo indicado para el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético.

En los ensayos clínicos realizados (que incluyen fundamentalmente pacientes diabéticos tipo 2) fue más eficaz que el placebo en el control del dolor. Sin embargo, no se ha comparado con otros fármacos indicados para el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético, como los antidepresivos tricíclicos y los antiepilépticos y su eficacia sólo se ha probado en ensayos clínicos de corta duración. Tampoco se dispone de datos que demuestren la eficacia de duloxetina en pacientes que no han respondido a otros tratamientos. Por todo ello, su papel en la terapéutica de dolor neuropático periférico diabético no puede ser claramente establecido, hasta que no se disponga de datos sobre eficacia comparativa y a largo plazo.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

EPISODIOS DEPRESIVOS MAYORES

Fármaco comparador: ISRS o venlafaxina

Comparación realizada frente a paroxetina.

1. **Eficacia:** igual o marginal.
2. **Seguridad:** igual.
3. **Pauta:** igual.
4. **Coste:** superior.

DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO DIABÉTICO

Fármaco comparador: Amitriptilina o gabapentina

No hay estudios comparativos.

CONCLUSIONES

- Duloxetina es un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina indicado para el tratamiento de la depresión y para el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético.
- **En el tratamiento de la depresión**, duloxetina ha mostrado ser más eficaz que placebo. Sin embargo, las dosis utilizadas en algunos de estos estudios son superiores a la dosis autorizada. No se han encontrado diferencias de eficacia con paroxetina, su seguridad a largo plazo se desconoce y no parece superior a fármacos con mayor experiencia de uso, y su coste es superior, por lo que no se puede considerar un fármaco de primera elección para el tratamiento de la depresión.
- **En el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético**, duloxetina ha sido más eficaz que placebo en ensayos de corta duración. No se ha comparado con otros fármacos en esta indicación, ni tampoco se ha estudiado en pacientes que no han respondido a otros tratamientos. Por ello, su papel en la terapéutica de dolor neuropático periférico diabético no puede ser claramente establecido hasta que no se disponga de datos sobre eficacia comparativa y a largo plazo.

FRASE RESUMEN:

Depresión: duloxetina no ha demostrado ventajas de eficacia y seguridad respecto a los ISRS.

Dolor neuropático periférico diabético: la información sobre duloxetina se considera insuficiente hasta que no se disponga de estudios a largo plazo y/o comparativos con otros tratamientos.

CALIFICACIÓN EN DEPRESIÓN: NO APORTA NADA NUEVO (1)

CALIFICACIÓN EN EL DOLOR NEUROPATICO PERIFERICO DIABETICO: INFORMACIÓN INSUFICIENTE (0)

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Cataluña, Aragón y Navarra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de duloxetina: Cymbalta®. Laboratorio Eli Lilly, SA. Septiembre 2005.
2. European Public Assessment Report (EPAR). Cymbalta. Scientific discussion. London (UK): The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products; 2005.
3. Perahia DG, et al. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with depressive disorder. *J Affect Disord.* 2005; 89;(1-3):207-12.
4. 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.
5. 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.
6. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(4):389-99.
7. 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.
8. 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.
9. MJ Vis P, 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;39:1798-807.
10. The European Medicines Agency. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. CPMP/EWP/518/97, Rev.1. Abril 2002. Disponible en : www.emea.eu.int.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med.* 2006;9(1): 29-40.
15. Hudson JI, Wohlreich MM, Kajdasz DK, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Martynov OV. 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(5):327-41.
16. Thase ME, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25(2):132-40.
17. National Institute for clinical excellence. Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical guideline No. 23. December 2004. Disponible en : www.nice.org.uk.

Otras evaluaciones de interés:

- Cordero L, Romera I. Duloxetina: Guía de ayuda para la evaluación. Laboratorios Lilly, S.A. Diciembre 2005.
- Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. Duloxetine. July 2005.
- Regional Drug Therapeutics Centre. Duloxetine for depression. No. 70. June 2005. Disponible en : http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_70_Duloxetine.pdf
- Duloxetine (Cymbalta): A new SNRI for depression. *Med Letter.* 2004; 46(1193): 81-83
- Duloxetina para el dolor neuropático en la diabetes. *Med Letter (ed española).* 2005; XXVII (19): 73-4.
- UK Medicines Information service. Duloxetine for diabetic neuropathic pain. No. 05/12. August 2005.
- Informe FDA Cymbalta

Anexo 2. Tabla de Síntesis de la evidencia

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Indicación: DEPRESIÓN MAYOR						
<p>HMBHa</p> <p>(ref 4)</p> <p>Detke et al. J Clin Psychiatry. 2002;63(4):308-15.</p> <p>Financiado por Lilly, SA.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Duración: 9 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluación de la eficacia de duloxetina 60 mg/día en el tratamiento de la depresión mayor.</p>	<p>N= 245 pacientes > 18 años con diagnóstico de depresión mayor según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada MINI, con HAM-D₁₇ >= 15 y CGI-S >=4</p> <p><u>2 grupos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - D60: Duloxetina 60 mg/día (n=123) - Placebo (n=122) <p><u>Criterios exclusión:</u> diagnóstico DSM-IV diferente a depresión mayor; diagnóstico de cualquier cuadro de ansiedad durante el año anterior u otro trastorno que comprometa el cumplimiento; ausencia de respuesta con 2 o más antidepresivos durante el episodio de depresión actual, condición médica grave, inicio/interrupción psicoterapia durante 6 semanas anteriores al ensayo o inicio durante el mismo; historial de abuso/dependencia de sustancias o test orina positivo a su ingesta.</p>	<p>Eficacia</p> <p><u>Variable principal:</u></p> <p>Reducción puntuación total de la Escala HAM-D₁₇</p> <p><u>Variabes secundarias:</u></p> <p>Tasa de respuesta y de remisión(*), subescalas HAM-D₁₇, CGI-S, VAS, PGI-I, QLDS.</p> <p>Seguridad</p> <p>Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos (EA). Otros: tensión arterial, frecuencia cardiaca (FC), peso, datos de laboratorio, medicación concomitante</p>	<p>Cambio respecto al basal:</p> <p>D60: -10,91 (p<0,001) Placebo: -6,05</p> <p>% Respuesta (LOCF): D60: 45% (p<0,001) Placebo: 23%</p> <p>% Remisión (LOCF): D60: 31% (p=0,003) Placebo: 15%</p> <p>- % abandonos por EA: D60 13,8%; placebo 2,5% (p=0,002)</p> <p>- EA más frecuentes en pacientes que abandonaron D60: eyaculación anormal, rash, migraña y somnolencia.</p> <p>- EA más frecuentes con incidencia superior a placebo: náuseas (46,3% vs 9%, boca seca (27,6% vs 6,6%), somnolencia (21,1% vs 4,9%), mareos (20,3% vs 8,2%), diarrea (18,7% vs 6,6%), insomnio (15,4% vs 5,7%), anorexia (13% vs 1,6%), estreñimiento (13% vs 1,6%), vómitos (10,6% vs 1,6%).</p> <p>- F.C (ppm): D60 +0,97 vs placebo -1,36 (p=0,03); P sistólica (mmHg): -0,58 vs placebo -4,31 (p=0,013).</p> <p>- Peso (kg): -0,76 vs placebo +0,21 (p=0,005).</p>	<p>- Análisis por ITT, incluyendo los pacientes con al menos 1 visita post-aleatorización (n=236)</p> <p>- El estudio estaba diseñado con una potencia del 80% para detectar una diferencia de 2,73 puntos en la puntuación total HAM-D₁₇. La diferencia es de 4,86.</p> <p>- Los pacientes que no toleraban 60 mg / día podían disminuir la dosis a 40 mg un máximo de 3 semanas.</p> <p>- No se permitía tomar analgésicos de prescripción, ni antihipertensivos salvo que la dosis fuera estable en los últimos 3 meses.</p> <p>- En la escala VAS, D60 es significativamente superior a placebo en la mejoría final respecto a la situación basal en el dolor de espalda (p<0,001) y dolor global (p=0,019) (análisis LOCF), pero no se indica la magnitud de la disminución y los pacientes tenían puntuaciones basales de 28-29 sobre 100 puntos, relativamente bajos. A lo largo del estudio se observa que D60 produce mejoría significativamente mayor que placebo en 5 de las 6 medidas al menos en alguna semana, pero en la semana 9, sólo en el dolor de espalda se mantenía la superioridad (p<0,001) de D60 sobre placebo.</p> <p>- En el ítem 13 de la escala HAM-D₁₇ se observan diferencias significativas a favor de D60 (p=0,013), pero no significativas en el análisis LOCF (p=0,082).</p> <p>(*<i>) Tasa de respuesta: % pacientes con una disminución >=50% en la puntuación HAM-D₁₇ respecto al valor basal.</i></p> <p><i>Tasa de remisiones: % pacientes con puntuación final en HAM-D₁₇ <=7</i></p>	<p>3 puntos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 0 -Aleat apropiada: 0 -Enmascaramiento: 1

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
HMBHb (ref 5) Detke et al. J Psychiatr Res. 2002;36(6):383-90. Financiado por Lilly, SA.	EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, placebo-control Duración: 9 semanas Objetivo: Evaluación de la eficacia de duloxetina 60 mg/día en el tratamiento de la depresión mayor.	N= 267 pacientes > 18 años con diagnóstico de depresión mayor según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada MINI, con HAM-D ₁₇ >= 15 y CGI-S >=4 <u>2 grupos:</u> - D60: Duloxetina 60 mg/día (n=128) - Placebo (n=139) <u>Criterios exclusión:</u> diagnóstico DSM-IV diferente a depresión mayor; diagnóstico de cualquier cuadro de ansiedad durante el año anterior u otro trastorno que comprometa el cumplimiento; ausencia de respuesta con 2 o más antidepresivos durante el episodio de depresión actual; condición médica grave; inicio/interrupción psicoterapia durante 6 semanas anteriores al ensayo o inicio durante el mismo; historial de abuso/dependencia de sustancias o test orina positivo a su ingesta.	Eficacia <u>Variable principal:</u> Reducción puntuación total de la Escala HAM-D ₁₇ <u>Variables secundarias:</u> Tasa de respuesta y de remisión(*), subescalas: HAM-D ₁₇ , CGI-S, VAS, PGI-I, QLDS Seguridad Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos. Otros: tensión arterial, frecuencia cardíaca (FC), peso, datos de laboratorio	Cambio respecto al basal: D60: -10,46 (p=0,024) Placebo: -8,29 % Respuesta (LOCF): D60: 50% (p=0,017) Placebo: 35% % Remisión (LOCF): D60: 32% (p=0,212) Placebo: 24% - % abandonos por EA: D60 12,5%; placebo 4,3% (p=0,024). - EA más frecuentes con incidencia superior a placebo: náuseas (29,7% vs 11,5%), boca seca (23,4% vs 6,5%), mareos (14,8% vs 2,9%), estreñimiento (14,1% vs 5%). - F.C. (ppm): D60 +2,54 vs placebo -0,57 (p=0,022); Sin diferencias en P sistólica (p=0,06) o diastólica (p=0,461). - Peso (kg): -0,92 vs placebo -0,02 (p=0,097).	- Análisis por ITT, incluyendo los pacientes con al menos 1 visita post-aleatorización (n=259) - El estudio estaba diseñado con una potencia del 80% para detectar una diferencia de 2,73 puntos en la puntuación total HAM-D ₁₇ . La diferencia es 2,17, y aunque es estadísticamente significativa no alcanza el nivel de relevancia clínica previsto en el protocolo del estudio. - El porcentaje total de pérdidas fue del 39% con D60 y del 35% con placebo. - Los pacientes que no toleraban 60 mg / día podían disminuir la dosis a 40 mg un máximo de 3 semanas. - No se permitía tomar analgésicos de prescripción, ni antihipertensivos salvo que la dosis fuera estable en los últimos 3 meses. - En la escala VAS, D60 es significativamente superior a placebo en la mejoría final respecto a la situación basal en el dolor global (p=0,037) (análisis LOCF), pero no se indica la magnitud de la disminución y los pacientes tenían puntuaciones basales de 25,8 sobre 100 puntos, relativamente bajos. A lo largo del estudio se observa que D60 reduce la severidad del dolor global (semanas 2 a 5) y del dolor de espalda (semanas 1 a 3) frente a placebo (p<=0,05), pero sin diferencias significativas en la semana 9. (*) Tasa de respuesta: % pacientes con una disminución >=50% en la puntuación HAM-D ₁₇ respecto al valor basal. Tasa de remisiones: % pacientes con puntuación final en HAM-D ₁₇ <=7	4 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat apropiada: 0 -Enmascaramiento: 1

<p>HMATa</p> <p>(Ref 2: EPAR)</p> <p>Financiado por Lilly, SA.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y paroxetina.</p> <p>Duración: 8 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluación de la eficacia de duloxetina 40 y 80 mg/día en el tratamiento de la depresión mayor.</p> <p>Diseño similar al estudio HMATb.</p>	<p>N= 354 pacientes > 18 años con diagnóstico de depresión mayor según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada MINI, con HAM-D₁₇ >= 15 y CGI-S >=4</p> <p><u>4 grupos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - D40: Duloxetina 20 mg/12h (n=91) - D80: Duloxetina 40 mg/12 h (n=84) - Placebo (n=90) - Paroxetina 20 mg/día (n=89) <p><u>Criterios exclusión:</u> diagnóstico DSM-IV diferente a depresión mayor, o diagnóstico de cualquier cuadro de ansiedad durante el año anterior u otro trastorno que comprometa el cumplimiento; ausencia de respuesta con 2 o más antidepresivos durante el episodio de depresión actual; condición médica grave; inicio/interrupción psicoterapia durante 6 semanas anteriores al ensayo o durante el mismo; historial de abuso/dependencia de sustancias o test orina positivo a su ingesta.</p>	<p>Eficacia</p> <p><u>Variable principal:</u></p> <p>Reducción puntuación total de la Escala HAM-D₁₇</p>	<p>Cambio respecto al basal:</p> <p>D40: -5,30 (-3,05, 0,71) (p=0,222)</p> <p>D80: -5,59 (-3,38, 0,47) (p=0,138)</p> <p>Placebo:-4,14</p> <p>P20: -5,96 (-3,72, 0,06) (p=0,058)</p> <p>No diferencias estadísticamente significativas de D40 y D80 vs placebo.</p> <p>No diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuesta y remisión.</p>	<p>- Estudio no publicado. Resultados extraídos del informe EPAR.</p>	<p>No valorable</p>
---	--	---	--	---	---	---------------------

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>HMATb</p> <p>(ref 6)</p> <p>Goldstein et al. J Clin Psychopharma col. 2004;24(4):389-99.</p> <p>Financiado por Lilly, SA.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y paroxetina.</p> <p>Duración: 8 semanas</p> <p>Objetivo: Evaluación de la eficacia de duloxetina 40 y 80 mg/día en el tratamiento de la depresión mayor.</p>	<p>N= 353 pacientes > 18 años con diagnóstico de depresión mayor según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada MINI, con HAM-D₁₇ >= 15 y CGI-S >=4</p> <p><u>4 grupos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - D40: Duloxetina 20 mg/12 h (n=86) - D80: Duloxetina 40 mg/12 h (n=91) - Placebo (n=89) - P20: Paroxetina 20 mg/día (n=87) <p><u>Criterios exclusión:</u> diagnóstico DSM-IV diferente a depresión mayor; diagnóstico de cualquier cuadro de ansiedad durante el año anterior o diagnóstico anterior de trastorno bipolar, psicosis o trastorno esquizoafectivo; ausencia de respuesta con 2 o más antidepresivos durante el episodio de depresión actual; historial de abuso/dependencia de sustancias o test orina positivo a su ingesta.</p>	<p>Eficacia</p> <p><u>Variable principal:</u></p> <p>Reducción puntuación total de la Escala HAM-D₁₇</p> <p><u>Variables secundarias:</u></p> <p>Tasa de respuesta y de remisión(*), subescalas: HAM-D₁₇, MADRS, HAM-A, VAS, CGI-S, PGI-I, QLDS, nº visitas a profesionales sanitarios y nº tipos de profesionales sanitarios visitados.</p> <p>Seguridad</p> <p>Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos.</p> <p>Otros: tensión arterial, frecuencia cardiaca (FC), peso, datos de laboratorio, función sexual (ASEX)</p>	<p>Diferencia Activo - Placebo:</p> <p>D40: -2,43 (-4,66,-0,19) (p=0,034)</p> <p>D80: -3,62 (-5,86,-1,38) (p=0,002)</p> <p>P20: -1,23 (-3,48, 1,04) (p=0,285)</p> <p>% Respuesta (LOCF):</p> <p>D80: 51% (p=0,009 vs placebo)</p> <p>D40: 44% (p=0,083 vs placebo)</p> <p>P20: 40% (p=0,204 vs placebo)</p> <p>Placebo: 31%</p> <p>% Remisión (LOCF):</p> <p>D80: 50% (p=0,008 vs placebo)</p> <p>D40: 35% (p=0,045 vs D80)</p> <p>P20: 37% (p=0,091 vs D80)</p> <p>Placebo: 30%</p> <p>- % abandonos por EA: placebo 9%; D40 11,6%; D80 15,4%; P20 9,2% (n.s).</p> <p>- EA más frecuentes con incidencia superior a placebo: D80 vs placebo: náuseas (25,3% vs 2,2%), insomnio (19,8% vs 5,6%), mareos (16,5% vs 5,6%), boca seca (15,4% vs 3,4%), sudoración (12,1% vs 0%), anorexia (11% vs 1,1%), somnolencia (11% vs 2,2%), rinitis (5,5% vs 16,9%).</p> <p>P20 vs placebo: náuseas (16,1% vs 2,2%), sudoración (6,9% vs 0%), estreñimiento (13,8% vs 3,4%)</p> <p>D80 vs P20: insomnio (19,8% vs 8%;p=0,031).</p> <p>- F.C. (ppm): D80 +2,02 vs placebo -1,66 (p<=0,05).</p> <p>Sin diferencias en P sistólica o diastólica con D80.</p> <p>- Peso (kg): D80 -0,60 vs placebo +0,47 (p<=0,01).</p>	<p>- Análisis por ITT,</p> <p>- El estudio estaba diseñado con una potencia del 80% para detectar una diferencia entre D80 y placebo de 3,25 puntos en la puntuación total HAM-D₁₇. Por tanto, la dosis de 80 mg alcanza la relevancia clínica.</p> <p>- La tabla de resultados ofrece solo valores de diferencia entre tratamiento y placebo, no ofrece los datos de reducción de la puntuación HAMD₁₇ en cada grupo.</p> <p>- El porcentaje de pérdidas fue 40,8%.</p> <p>- Los pacientes podían tomar analgésicos OTC pero no de prescripción.</p> <p>- En la escala VAS, el 70% de los pacientes tenían puntuaciones basales <30 sobre 100 puntos, relativamente bajos. Sólo D80 es significativamente superior a placebo en la mejoría final respecto a la situación basal en 3 de los 6 aspectos del dolor medidos: dolor global, dolor de hombro y tiempo con dolor mientras se está despierto. Con D40 y P20 no se encuentra mejoría en ningún aspecto.</p> <p>(* <i>Tasa de respuesta: % pacientes con una disminución >=50% en la puntuación HAM-D₁₇ respecto al valor basal.</i></p> <p><i>Tasa de remisiones: % pacientes con puntuación final en HAM-D₁₇<=7</i></p>	<p>4 puntos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat apropiada: 1 -Enmascaramiento: 0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>HMAyA</p> <p>(ref 7)</p> <p>Detke et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2004;14(6):457-70.</p> <p>Financiado por Lilly, SA.</p>	<p>EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y paroxetina.</p> <p>Duración: 8 semanas</p> <p>+ 6 meses de continuación</p> <p>Objetivo: Evaluación de la eficacia de duloxetina 80 y 120 mg/día en el tratamiento agudo y de continuación de la depresión mayor.</p>	<p>-Fase aguda: N= 367 pacientes > 18 años con diagnóstico de depresión mayor según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada MINI, con HAM-D₁₇ >= 15 y CGI-S >=4</p> <p>4 grupos: - D80: Duloxetina 40 mg/12 h (n=95) - D120: Duloxetina 60 mg/12 h (n=93) - Placebo (n=93) - P20: Paroxetina 20 mg/día (n=86)</p> <p>-Fase continuación: N=273. Los pacientes con reducción en HAM-D₁₇ >=30% al finalizar el tratamiento agudo de 8 semanas, se incluyeron en la fase de tratamiento de continuación, 6 meses.</p> <p>4 grupos: - D80: (n=70) - D120: (n=75) - Placebo (n=58) - Paroxetina 20 mg/día (n=70)</p> <p>Criterios exclusión: diagnóstico DSM-IV diferente a depresión mayor, o diagnóstico de cualquier cuadro de ansiedad durante el año anterior o diagnóstico anterior de trastorno bipolar, psicosis o trastorno esquizoafectivo; ausencia de respuesta con 2 o más antidepresivos durante el episodio de depresión actual; historial de abuso/dependencia de sustancias o test orina positivo a su ingesta; riesgo grave de suicidio; condición médica grave.</p>	<p>Eficacia</p> <p>-Fase aguda: Variable principal: Reducción puntuación total de la Escala HAM-D₁₇</p> <p>Variables secundarias: Tasa de respuesta y de remisión(*), subescalas: HAM-D₁₇, MADRS, HAM-A, VAS, CGI-S, PGI-I, SDS, SSI-28.</p> <p>-Fase continuación: Variable principal: Tiempo hasta pérdida de respuesta</p> <p>Seguridad Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos. Otros: tensión arterial, frecuencia cardiaca, peso, hematología, urianálisis, función sexual (ASEX)</p>	<p>-Fase aguda: Cambio respecto al basal: Placebo: -8,8 D80: -11,0 (p<=0,001 vs. placebo) D120: -12,1 (p<=0,001vs. placebo) P20: -11,7 (p<=0,001 vs. placebo)</p> <p>% Respuesta (LOCF): D120: 71% (p<0,001 vs placebo) D80: 65% (p=0,008 vs placebo) P20: 74% (p<0,001 vs placebo) Placebo: 44%</p> <p>% Remisión (LOCF): D120: 52% (p=0,004 vs placebo) D80: 46% (p=0,034 vs placebo) P20: 44% (p=0,086 vs placebo) Placebo: 30%</p> <p>-Fase continuación: Diferencias estadísticamente significativas comparados con placebo: D80: 63 días (p=0,002) D120: 84 días (p=0,018) P20: 77 días (p= 0,002) Placebo: 83,5 días</p> <p>- % abandonos por EA en fase aguda: placebo 3,2%; D80 4,2%; D120 3,2%; P20 3,5% (p=1,0).</p> <p>- EA más frecuentes con incidencia superior a placebo con D120 y P20 fueron: estreñimiento (16,1%, 7%, 0%), sudoración (8,6%, 5,8%, 0%) y somnolencia (7,5%, 5,8%, 0%) Con D80: estreñimiento (12,6%). No hay diferencias entre los grupos en incidencia de boca seca, náusea o insomnio.</p> <p>- F.C. (ppm): D120 +2,2 vs placebo -0,7 (p=0,03). Sin diferencias en P sistólica o diastólica con D120. - Peso (kg): D120 0,0 vs placebo +0,2 (ns).</p>	<p>- Análisis por ITT, - El porcentaje de pérdidas fue inferior al 20%. - El estudio estaba diseñado con una potencia del 80% para detectar una diferencia entre D120 y placebo de 3,25 puntos en la puntuación total HAM-D₁₇. La diferencia con D120 es 3,3 respecto a placebo, alcanzando la relevancia clínica. - Los pacientes podían tomar analgésicos OTC pero no de prescripción.</p> <p>- En la escala VAS, D80 muestra una mejoría significativa en dolor de hombro y tiempo con dolor mientras el individuo esta despierto (p<=0,05); D120 mejora el dolor global, el dolor de espalda, el dolor de hombro, la interferencia con la vida diaria y el tiempo con dolor mientras se está despierto (p<=0,05); P20 muestra mejoría en todas las mediciones (p<=0,05).</p> <p>(* <i>Tasa de respuesta: % pacientes con una disminución >=50% en la puntuación HAM-D₁₇ respecto al valor basal.</i> <i>Tasa de remisiones: % pacientes con puntuación final en HAM-D₁₇<=7</i></p>	<p>2 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 0 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaramiento: 0</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
HMAYb (Ref 2: EPAR) Financiado por Lilly, SA.	EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y paroxetina. Duración: 8 semanas + 6 meses de continuación Objetivo: Evaluación de la eficacia de duloxetina 80 y 120 mg/día en el tratamiento agudo y de continuación de la depresión mayor. Diseño similar al estudio HMAyA	-Fase aguda: N= 392 pacientes > 18 años con diagnóstico de depresión mayor según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada MINI, con HAM-D ₁₇ >= 15 y CGI-S >=4 4 grupos: - D80: Duloxetina 40 mg/12 h (n=93) -D120: Duloxetina 60 mg/12 h (n=103) - Placebo (n=99) - P20: Paroxetina 20 mg/día (n=97) -Fase continuación: N=293.	Eficacia -Fase aguda: <u>Variable principal:</u> Reducción puntuación total de la Escala HAM-D ₁₇ -Fase continuación: <u>Variable principal:</u> Tiempo hasta pérdida de respuesta	Cambio respecto al basal: D80: -11,06 (-2,53, 0,67) (p=0,253) D120:-11,64 (-3,06, 0,02) (p=0,054) Placebo:-10,13 P20: -10,61 (-2,07, 1,11) (p=0,552) No diferencias estadísticamente significativas de D80 y D120 vs placebo.	- Estudio no publicado. Resultados extraídos del informe EPAR.	No valorable
HMBC (ref 8) Perahia DG et al. B J Psychiatry. 2006; 188: 346-53 Financiado por Lilly, SA.	EC aleatorizado, paralelo, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. Duración: 26 semanas Objetivo: Evaluación de la eficacia de duloxetina 60 mg/día en la prevención de recaídas en la depresión mayor.	-Fase aguda abierta con D60: N= 533 pacientes > 18 años con diagnóstico de depresión mayor según DSM-IV, confirmado mediante entrevista estructurada MINI, con HAM-D ₁₇ >= 18 y CGI-S >=4. Los participantes habían pasado al menos otro episodio depresivo mayor antes de entrar en el estudio. -Fase continuación: N= 278 pacientes sin diagnóstico de depresión mayor según el DSM-IV en las semanas 10 y 12 de la fase aguda y HAM-D ₁₇ <= 9 y CGI-S <=2. 2 grupos: - D60: Duloxetina 60 mg/día (n=136) - Placebo (n=142) Criterios exclusión: diagnóstico DSM-IV diferente a depresión mayor, o diagnóstico de cualquier cuadro de ansiedad durante el año anterior; depresión resistente al tratamiento; riesgo grave de suicidio; condición médica grave.	Eficacia <u>Variable principal:</u> Tiempo hasta la aparición de recaídas durante la fase de continuación. <i>Recaída = aumento en CGI-S >= 2 puntos respecto a la obtenida en la semana 12, y criterio de depresión mayor en MINI en 2 visitas separadas al menos 2 semanas.</i> <u>Variabes secundarias:</u> HAM-D ₁₇ total y subescalas, CGI-S, PGI-I, SQ-SS, VAS, QLDS, SDS. Seguridad Incidencia y gravedad de los efectos adversos, motivos de abandono, signos vitales, peso y datos de laboratorio.	El tiempo hasta la aparición de recaídas fue significativamente superior para D60 (p=0,004 vs placebo). % Recaídas - D60: 17,4% (p<=0,05) - Placebo: 28,5% % Abandonos por EA: - D60: 3,7% - Placebo: 3,5% Sin diferencias significativas entre los dos grupos.		3 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. apropiada: 0 -Enmascaramiento: 0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Indicación: DOLOR NEUROPATICO PERIFERICO DIABETICO EN ADULTOS						
HMAW (ref 11) Goldstein et al. Pain. 2005; 116 (1-2): 109-18. Financiado por Eli Lilly	EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. Duración 12 semanas Objetivo: Evaluar la eficacia de duloxetina en la reducción de la severidad del dolor en pacientes con neuropatía periférica diabética comparado con placebo.	N= 457 pacientes ≥ 18 años (edad media 60,1) con dolor por neuropatía periférica bilateral causada por DM 1 o DM2, de al menos 6 meses de duración. Diagnóstico confirmado por una puntuación de al menos 3 en la escala MNSI. Puntuación en la escala de Lickert ≥4. 3 grupos: -D20: Duloxetina 20 mg/día (n=115) -D60: Duloxetina 60 mg/día (n=114) -D120: Duloxetina 60 mg/12 h (n=113) -Placebo (n=115) Diferencias significativas en edad entre los grupos. Se permitía el consumo de paracetamol (hasta 4 g) para el control del dolor <u>Criterios de exclusión:</u> pacientes con diagnóstico DSM-IV, cuadro de ansiedad, durante el año anterior, trastorno bipolar, enfermedad vascular periférica, trastornos neurológicos no relacionados con neuropatía diabética, artritis, historial de abuso/dependencia de sustancias o test orina positivo, pacientes en tratamiento con IMAO o fluoxetina en los últimos 30 días o con opioide en los últimos 3 días.	Eficacia <u>Variable principal:</u> -Variación en la media semanal del dolor medio determinado durante 24h, según la escala numérica de Likert de 0 a 10 puntos (0 = no dolor y 10 = máximo dolor) <u>Variables secundarias:</u> -Peor dolor en 24 h, dolor nocturno, puntuación de diferentes escalas sobre el dolor y síntomas (BPI, CGI-S, PGI-I, SF-MPQ...), alodinia. -% Respuesta (reducción >50% en severidad del dolor). Seguridad Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos. Otros: tensión arterial, frecuencia cardiaca, peso, eventos hipoglucémicos y datos de laboratorio.	Cambio respecto al basal Cambio respecto al placebo D20: - 2,36 D60 : -2,89 (p<0,001) D120 : -3,24 (p<0,001) Placebo: -1,91 Las dosis de 60 y 120 mg resultaron superiores a la de 20, y sin diferencias significativas entre ellas. Las dosis de 60 y 120 mg fueron estadísticamente superiores a placebo en la mayoría de las variables secundarias. % Respuesta (reducción >=50%): D20: 46 pacientes (41%) p<0,05 vs. placebo D60: 55 pacientes (49%) p<0,05 vs. placebo D120: 57 pacientes (52%) p<0,05 vs. placebo Placebo: 29 pacientes (26%) % Abandonos por EA: total 10,5% -D20 : 4,3% -D60 : 13,2% -D120 : 19,5% -Placebo : 5,2% Reacciones adversas más frecuentes: -Náuseas: D20 (13,9%), D60 (16,7%), D120 (27,4%, p<0,001 vs. placebo), P (9,6%) -Somnolencia: D20 (7,8%), D60 (20,2%, p<0,01 vs. placebo), D120 (28,3%, p<0,001 vs. placebo), P(7,8%) -Mareos: D20 (6,1%), D60 (9,6%), D120 (23%, p<0,001 vs. placebo), P (7%) -Estreñimiento: D20 (5,2%), D60 (14,9%, p<0,01 vs. placebo), D120 (10,6%, p<0,05 vs. placebo), P (3,5%) -Disminución de apetito: D20(2,6%), D60(2,6%),D120(12,4%, p<0,001 vs placebo), P(0%).	-Análisis por intención de tratar. La disminución del dolor se manifestó desde la primera semana manteniéndose durante todo el estudio. -El estudio estaba diseñado con una potencia del 90% para detectar una diferencia de 1,20 puntos entre D120 y placebo en el cambio medio respecto al valor basal. La dosis de 120 alcanza la relevancia clínica prevista en el protocolo del estudio. -El ensayo no disponía de la suficiente potencia para detectar diferencias entre ambas dosis de duloxetina. -Ensayo de corta duración (12 semanas) para una patología crónica. - % pérdidas: 24,7%	4 puntos -Aleatorizado: 1 -Doble ciego: 1 -Pérdidas: 1 -Aleat. adecuada: 1 -Enmascaramiento:0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>HMAVb</p> <p>(ref 12)</p> <p>Raskin et al. Pain Med. 2005; 6 (5): 346-56.</p> <p>Financiado por Eli Lilly</p>	<p>EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.</p> <p>Duración 12 semanas</p> <p>Objetivo: Probar la eficacia y seguridad de duloxetina en la reducción de la severidad del dolor en pacientes con neuropatía periférica diabética.</p>	<p>N= 348 pacientes > 18 años (edad media 58,8) con dolor por neuropatía periférica bilateral causada por DM1 o DM2, de al menos 6 meses de duración. Diagnóstico confirmado por una puntuación de al menos 3 en la escala MNSI.</p> <p>Los sujetos debían de tener una puntuación de dolor ≥ 4 (en la escala Likert de 11 puntos) en la medida del dolor medio sufrido durante 24 horas y un control glucémico estable.</p> <p>3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - D60: Duloxetina 60 mg/24h (n=116) - D120: Duloxetina 60 mg/12h (n=116) - Placebo (n=116) <p>Se permitía el consumo de paracetamol hasta 4 g / día y aspirina 325mg / día para el control del dolor.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> embarazadas o madres lactantes, pacientes con trasplante de riñón o en diálisis, enfermedad grave, enfermedad vascular periférica, pacientes con depresión, trastorno bipolar, enfermedad vascular periférica, pacientes en tratamiento con fármacos que puedan causar neuropatía, historial de abuso/dependencia de sustancias (excluyendo nicotina y café), anemia perniciosa, hipotiroidismo, tratamiento con IMAO o fluoxetina los 30 días previos al estudio.</p> <p>Se excluye la toma de antidepresivos, antieméticos, analgésicos (a excepción de acetaminofeno hasta 4 g/día y aspirina 325 mg /día), antimaniacos, antimitigrañosos, antipsicóticos, benzodiazepinas, capsaicina, hidrato de cloral, guanetidina, lidocaina tópica, IMAO, narcóticos, psicoestimulantes, corticosteroides orales o parenterales y anticonvulsivantes.</p>	<p>Eficacia</p> <p><u>Variable principal:</u></p> <p>-Variación en la media semanal del dolor medio determinado durante 24h, según la escala numérica de Likert de 0 a 10 puntos (0 = no dolor y 10 = máximo dolor)</p> <p><u>Variables secundarias:</u></p> <p>-Peor dolor en 24 h, dolor nocturno, dolor según diferentes escalas (BPI, SF-MPQ), escala de valoración de la depresión de Hamilton (HAMD₁₇), alodinia dinámica y consumo medio diario de paracetamol</p> <p>-% Respuesta (reducción >30% en severidad del dolor).</p> <p>Seguridad</p> <p>Tasas de abandonos y aparición de efectos adversos, signos vitales, peso, datos de laboratorio, ECG y episodios hipoglucémicos.</p>	<p>Cambio respecto al valor basal: Cambio respecto al placebo:</p> <p>D60 : -2,50 (p<0,001) -0,90 IC95% (-1,39,-0,42)</p> <p>D120 : -2,47 (p<0,001) -0,87 IC95%(-1,36, -0,39)</p> <p>Placebo: -1,60</p> <p>Sin diferencias significativas entre las dos dosis de duloxetina</p> <p>Ambas dosis de duloxetina fueron estadísticamente superiores a placebo en las variables secundarias, excepto en HAMD₁₇ y alodinia dinámica.</p> <p>% Respuesta (reducción >30%):</p> <p>D60: 68% (p<0,001 vs. placebo)</p> <p>D120: 64% (p=0,002 vs. placebo)</p> <p>Placebo: 43%</p> <p>% Respuesta (reducción >50):</p> <p>D60: 50%</p> <p>D120: 39%</p> <p>Placebo: 30%</p> <p>% Abandonos por EA:</p> <p>-Placebo: 2,6%</p> <p>-D60 : 4,3% (ns)</p> <p>-D120 : 12,1% (p=0,01 vs placebo)</p> <p>Aparición de efectos adversos:</p> <p>-Placebo: 49,1%</p> <p>-D60: 61,2% (p=0,086 vs placebo)</p> <p>-D120: 62,9% (p=0,047 vs placebo).</p> <p>No se detectaron efectos adversos sobre el control glucémico</p> <p>Reacciones adversas más frecuentes:</p> <p>-Náuseas, somnolencia, hiperhidrosis y anorexia.</p> <p>-Vómitos (3,4%) y nauseas (1,7%); más frecuentes con D120.</p>	<p>-Análisis por intención de tratar.</p> <p>-El estudio estaba diseñado con una potencia del 90% para detectar una diferencia de 1,20 puntos entre D120 y placebo en el cambio medio respecto al valor basal. La diferencia es 0,87, y aunque es estadísticamente significativa no alcanza el nivel de relevancia clínica previsto en el protocolo del estudio.</p> <p>-El ensayo no disponía de la suficiente potencia para detectar diferencias entre ambas dosis de duloxetina.</p> <p>-Ensayo de corta duración (12 semanas) para una patología crónica.</p> <p>-La generalización de estos resultados es limitada por los estrictos criterios de inclusión del estudio.</p> <p>- En la mayoría de los ensayos, se utiliza el punto de corte del 50% para consideración de respondedor, no del 30%. Se ofrecen estos resultados en el estudio, pero no se indica su significación estadística.</p> <p>- % pérdidas: 15%</p>	<p>4 puntos</p> <p>-Aleatorizado: 1</p> <p>-Doble ciego: 1</p> <p>-Pérdidas: 0</p> <p>-Aleat adecuada: 1</p> <p>-Enmascaramiento: 1</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
HMAVa (Ref 2: EPAR) Financiado por Lilly, SA.	EC aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. Duración 12 semanas Objetivo: Evaluar la eficacia de duloxetina en la reducción de la severidad del dolor en pacientes con neuropatía periférica diabética comparado con placebo.	N= 334 pacientes > 18 años con dolor por neuropatía periférica bilateral causada por DM1 o DM2, de al menos 6 meses de duración. Diagnóstico confirmado por una puntuación de al menos 3 en la escala MNSI 3 grupos: - D60: Duloxetina 60 mg/24h - D120: Duloxetina 60 mg/12h - Placebo	Eficacia <u>Variable principal:</u> -Variación en la media semanal del dolor medio determinado durante 24h, según la escala numérica de Likert de 0 a 10 puntos (0 = no dolor y 10 = máximo dolor)	Las dosis de 60 y 120 mg fueron estadísticamente superiores a placebo en la variable principal. % Respuesta (reducción >50%): D60: 43% D120: 53% Placebo: 27%	- Estudio no publicado. Resultados extraídos del informe EPAR	No valorable

LOCF: Last-observation-carried-forward.

ASEX: Arizona Sexual Experiences Scales; BPI: Brief Pain Inventory; CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression-Severity; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D₁₇: 17-item Hamilton Depression Scale; ITT: Intention to treat; MADRS: Montgomery & Asberg Depression Rating Scale; MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview; MNSI: Michigan Neuropathy Screening Instrument; PGI-I: Patient Global Impression of Improvement; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SDS: Sheehan Disability Scale; SF-MPQ: Short-Form McGill Pain Questionnaire; SQ-SS: Symptom Questionnaire-Somatic Subscale; SSI-28: 28-item Somatic Symptom Inventory; VAS: Visual Analogue Scales for Pain

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.