

DULOXETINA

Heredia Benito M. Residente de 3.º año de Farmacia Hospitalaria del Hospital General Universitario de Guadalajara.
Flor García A. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca.

Duloxetina (DLX) es un nuevo antidepresivo autorizado para el tratamiento de la depresión y del dolor en neuropatía diabética. Perteneció al grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) al igual que venlafaxina, si bien, estructuralmente, está relacionado con fluoxetina y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como paroxetina.

INDICACIONES (1)

Episodios depresivos mayores y dolor neuropático periférico diabético en adultos.

POSOLÓGIA (1)

Para ambas indicaciones la dosis recomendada es de 60 mg/día, por vía oral e independientemente de las comidas. La respuesta terapéutica se suele observar a las 2-4 semanas de tratamiento. Una vez alcanzada, se recomienda mantener el tratamiento durante varios meses, con el fin de evitar recaídas. La retirada del fármaco se hará de forma paulatina; para ello se recomienda reducir la dosis a la mitad o administrarla en días alternos.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

DLX es un inhibidor dual y selectivo de la recaptación de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA), neurotransmisores implicados en la patogénesis de la depresión y de síntomas somáticos como el dolor.

FARMACOCINÉTICA (1,2)

Posee buena absorción oral. La biodisponibilidad media absoluta es del 50%, alcanzando la $C_{máx}$ a las 6-10 horas. Elevada unión a proteínas plasmáticas (>95%). Se metaboliza a través del citocromo CYP1A2 y CYP2D6 y se elimina por la orina. La vida media es de 11-16 horas.

EFICACIA CLÍNICA (3-11)

No existe ningún estudio que compare directamente DLX frente a los fármacos que se consideran actualmente de elección tanto en depresión mayor (ISRS) como en dolor neuropático (amitriptilina, gabapentina).

a) Tratamiento de episodios depresivos mayores: han sido seis los ensayos clínicos (EC) fase III publicados para verificar la eficacia de DLX (3,8) para esta indicación.

• Cinco de ellos (3,7) son doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo. La variable principal de medida es el cambio medio en la puntuación del test psicométrico de depresión de Hamilton (HAMD₁₇). Para todos ellos se definió la tasa de respuesta como una reducción $\geq 50\%$ respecto al valor basal y remisión como una puntuación ≤ 7 . Los cambios en la calidad de vida fueron evaluados como variables secundarias.

✓ En tres EC (3,5) además de placebo, comparan indirectamente la efectividad de DLX, a dosis diferentes de las autorizadas (40, 80 y 120 mg/día), con la de paroxetina 20 mg/día, a través de un diseño paralelo de "no inferioridad". La duración de todos ellos fue de 8 semanas y en uno (5) hubo una fase de continuación de 26 semanas. En general, se observan reducciones en la variable principal superiores para DLX frente a placebo, si bien en un EC (3) esta superioridad no fue estadísticamente significativa, y se confirma la "no inferioridad" frente a paroxetina. Respecto al perfil de efectos

adversos se observa una menor frecuencia de acontecimientos gastrointestinales y pérdida de peso en el grupo de paroxetina. ✓ Los otros dos EC (6,7) comparan DLX 60 mg/día frente a placebo durante 9 semanas. En el primero (n=245) DLX alcanzó diferencias significativas respecto a placebo en cuanto a respuesta y remisión y mejoró los síntomas de la depresión a las 2 semanas. Sin embargo, en el segundo (n=267), la respuesta fue mayor, pero no el porcentaje de remisión. DLX también fue efectivo en el tratamiento de síntomas físicos asociados a la depresión mayor, como el dolor, aunque no de forma mantenida. También mejoró la calidad de vida en determinadas medidas específicas, aunque no en la escala global CGI-S (Clinical Global Impression-Severity).

• Únicamente existe un EC (8) que evalúa la eficacia y seguridad de DLX a largo plazo, 52 semanas. Sin embargo, se trata de un ensayo abierto y no controlado con placebo, a dosis variables y diferentes a la autorizada (80-120 mg/día) y en el que no se valora el tiempo de recaída. A diferencia de los estudios anteriores, su variable principal es el cambio en la escala CGI-S, la cual experimenta una mejora a lo largo de los diferentes tiempos de medida. El perfil de efectos adversos fue similar al del resto de estudios.

Existe publicado un meta-análisis (9) de EC aleatorizados y controlados en el que se compara DLX 60 mg/día frente a venlafaxina de liberación retardada 75 mg/día durante 6 semanas, seguido de otras 6 semanas a dosis flexible entre 60-120 mg de DLX o 150-225 mg de venlafaxina. Aunque había una tendencia a favor de venlafaxina, las diferencias no eran estadísticamente significativas. Sí se encontró un mayor número de abandonos como consecuencia de efectos adversos en el grupo de DLX.

b) Tratamiento del dolor neuropático periférico

diabético: DLX ha sido aprobado para esta indicación según los resultados de dos EC aleatorizados (10,11) doble ciego y controlados con placebo, de 12 semanas de duración. Incluían pacientes con diabetes tipos I y II y dolor durante al menos seis meses a los que se les permitía tomar paracetamol a demanda (máx. 4 g/día). En ambos estudios queda demostrada la superioridad de DLX frente a placebo, puesto que se observa un incremento del porcentaje de pacientes con una reducción de al menos un 50% en la escala del dolor. Se realizó un EC abierto fase III de 52 semanas como extensión de uno de los estudios anteriores para evidenciar los efectos a largo plazo. Sólo fue significativa la disminución del dolor corporal.

EFFECTOS ADVERSOS (1,12)

Los efectos adversos más comunes (>10%) son fundamentalmente de tipo gastrointestinal, destacando las náuseas (19,9%), sequedad de boca y estreñimiento. Otros de menor frecuencia (1-10%) incluyen diarrea y vómitos, mareos y somnolencia, disfunción sexual, fatiga e insomnio.

La interrupción brusca del tratamiento con DLX puede provocar mareo, náuseas, insomnio, dolor de cabeza y ansiedad, por lo que se recomienda reducir lentamente la dosis hasta su retirada.

Puede producir agravamiento de la depresión y suicidio. Respecto a ello, la FDA emitió una alerta sobre el potencial riesgo de suicidio en pacientes tratados con DLX 40 mg/12h para el tratamiento de la incontinencia urinaria de estrés (12). Aunque esto no ha sido observado en los EC en el tratamiento de la depresión y neuropatía diabética, se recomienda su vigilancia.

CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES (1)

Contraindicado en niños y menores de 18 años y pacientes con insuficiencia renal (Cl Cr <30 mL/min). DLX puede elevar los niveles séricos de transaminasas y no se debe prescribir a pacientes que consuman alcohol o con enfermedad hepática crónica. Monitorizar la presión arterial en pacientes hipertensos y tomar precauciones en casos de alta presión intraocular. Mantener estrecha vigilancia en pacientes con tendencia al suicidio hasta que el tratamiento comience a ser eficaz o tras la interrupción del mismo. Posible activación de manía/hipomanía y desorden bipolar. No se recomienda su uso en embarazo y lactancia. Puede producir sedación, por lo que se deben tomar precauciones para conducir o manejar maquinaria pesada.

INTERACCIONES (1)

DLX interacciona con fármacos que se metabolizan a través de citocromo CYP2D6 y CYP1A2: antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, antiarrítmicos Ic, fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacina. Se desaconseja la ingesta de alcohol o depresores del

SNC. Usar con precaución cuando se administre con fármacos serotoninérgicos (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, *Hypericum perforatum*, venlafaxina, triptanos, tramadol, petidina o triptófano). No asociar a IMAO irreversibles no selectivos, ni administrar DLX en los 14 días posteriores a la interrupción del IMAO o éste 5 días después de terminar el tratamiento con DLX. Tampoco se recomienda su uso con IMAO reversibles. Posible interacción con fármacos que tengan elevada unión a proteínas plasmáticas, ya que pueden ver aumentada su concentración en plasma.

CONCLUSIONES

1. DLX ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la depresión en EC comparativos con placebo, pero de momento no existe ningún ensayo diseñado para comparar su eficacia y seguridad frente al tratamiento de primera línea (ISRS).
2. DLX posee un mecanismo de acción similar a venlafaxina, tratamiento alternativo a los ISRS, sin embargo, no ha demostrado ventajas clínicas sobre ésta.
3. En el dolor neuropático diabético parece ser más efectivo que placebo, no obstante tampoco han sido realizados hasta el momento EC que lo comparen frente a los tratamientos que actualmente se consideran de elección.
4. Son necesarios más estudios para determinar su lugar en terapéutica, su eficacia y seguridad a largo plazo y su utilidad en pacientes refractarios a otros tratamientos.

| Principio activo | Nombre comercial | DDD | Costes DDD*(€) |
|------------------|---|----------|----------------------------|
| Duloxetina | Cymbalta®, Xeristar® 30 mg y 60 mg 28 cap | 60 mg | 1,77 – 2,21 |
| Venlafaxina | Vandral®, Dobupal®, Venlafaxina® E.F.G. 37,5 mg, 50 mg y 75 mg, 30 y 60 comp Vandral retard®, Dobupal retard® 75 mg y 150 mg 30 cap | 100 mg | 0,96 – 1,71 1,37 – 1,69 |
| Fluoxetina | Fluoxetina® E.F.G., Reneuron®, Prozac®, Adofen®, Luramon®, Nodepe®, Augort®, 20 mg, 14, 28 y 60 comp y 20 mg/5 ml solución oral 70 y 140 ml Prozac® y Adofen® semanal 90 mg 4 cap | 20 mg | 0,475* 1,12 |
| Paroxetina | Paroxetina® E.F.G., Motivan®, Seroxat®, Casbol®, Xetin® 20 mg, 14, 28 y 56 comp | 20 mg | 0,96 – 1,03* |
| Amitriptilina | Tryptizol®, Deprelio® 10 mg, 25 mg, 50 mg y 75 mg, 24 y 30 comp | 75 mg | 0,11 – 0,33 |
| Gabapentina | Gabapentina® E.F.G., Neurontin®, Gabatur®, Equipax® 100 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg y 800 mg, 30 y 90 comp | 1.800 mg | 2,07 – 3,93 |

Fuente: Nomenclator DIGITALIS. Marzo 2006.

(*) Costes calculados en función del precio de referencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fichas técnicas de Duloxetina: Cymbalta® (Lab. Lilly) y Xeristar® (Lab. Boehringer Ingelheim).
2. Drugdex Drug Evaluations. Duloxetine. Micromedex®. Healthcare Series.
3. Mallinckrodt CH, Goldstein DJ, Detke MJ, Lu Y, Watkin JG, Tran PV. Duloxetine: a new treatment for the emotional and physical symptoms of depression. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2003; 5(1):19-28.
4. 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 Psychopharmacology 2004; 24(4):389-399.
5. 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 Neuropharmacol 2004; 14(6):457-470.
6. 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):308-315.
7. 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 Psychiatry Res 2002; 36(6):383-390.
8. Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MBG. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2003; 64:1237-1244.
9. 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 Nov; 39 (11):1798-807.
10. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. Placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain. 2005 Jul; 116(1-2):109-18.
11. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med. 2005 Sep-Oct; 6(5):346-56.
12. Duloxetine hydrochloride (marketed as cymbalta) information. En URL: <http://www.fda.gov/medwatch/index.html>.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, González Alcázar A, Alejandro Lázaro G, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@seacam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: M-31461-2004

NIPO: 352-00-029-6