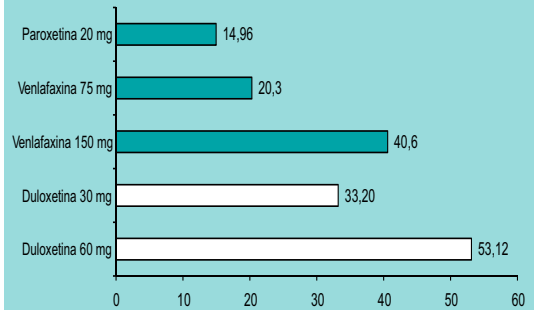


DULOXETINA

en trastornos de ansiedad generalizada (nueva indicación)

- ✓ 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, y autorizado ahora para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.
- ✓ En el tratamiento a corto plazo del trastorno de ansiedad generalizada, duloxetina ha sido más eficaz que placebo y no-inferior a venlafaxina, pero no hay estudios frente a paroxetina.
- ✓ Su perfil de seguridad es similar a venlafaxina.
- ✓ Por tanto, no se puede considerar un fármaco de primera elección para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada.

Coste mensual del tratamiento (€)



Presentación

▲ **Cymbalta®** (Lilly, S. A.)

▲ **Xeristar®** (Boehringer Ingelheim, S. A.)
30 mg 28 cáps. gastroresistentes (30,99 €)
60 mg 28 cáps. liberación retardada (49,58 €)

Contiene sacarosa
Dispensación con receta médica
Comercializado en febrero 2006
Evaluado en marzo 2009

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	NO VALORABLE INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	

Continuar utilizando paroxetina como tratamiento de elección a largo plazo del trastorno de ansiedad generalizada, ya que duloxetina no ha demostrado mejorar su eficacia y seguridad

INDICACIONES¹

Tratamiento de los episodios depresivos mayores, del dolor neuropático periférico diabético en adultos y del trastorno de ansiedad generalizada (TAG).

MECANISMO DE ACCIÓN^{1S}

Es un inhibidor de la recaptación de serotonina y de noradrenalina (IRSN) e inhibe débilmente la recaptación de dopamina.

POSOLÓGIA¹

La dosis inicial recomendada en pacientes con TAG es de 30 mg una vez al día con o sin alimentos y debe incrementarse a 60 mg en pacientes con respuesta insuficiente, siendo esta la dosis habitual de mantenimiento en la mayoría de los pacientes.

En pacientes con episodios comórbidos de depresión mayor, tanto la dosis de inicio como la de mantenimiento es de 60 mg una vez al día. Puede considerarse un aumento de la dosis de hasta 90 ó 120 mg en aquellos pacientes con respuesta insuficiente a dosis de 60 mg. Se recomienda continuar con el tratamiento durante varios meses para evitar recaídas.

Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento, reduciendo la dosis gradualmente durante un período mínimo de una a dos semanas.

EFICACIA CLÍNICA

Ha sido evaluada a corto plazo (9-10 semanas) en cuatro estudios controlados con placebo, dos de los cuales incluyen un grupo con control activo (venlafaxina), y un estudio a más largo plazo (52 semanas) para

la prevención de recaídas en pacientes adultos².

La variable principal de eficacia es la reducción de los síntomas después de 9-10 semanas, medida por la escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A), con un rango de 0 a 56, en la que una disminución de la puntuación indica mejoría. Las variables secundarias incluyen porcentaje de pacientes con mejoría sostenida (disminución $\geq 30\%$ en la puntuación HAM-A mantenida hasta el final del estudio), porcentaje de pacientes respondedores (% pacientes con una disminución $\geq 50\%$ en la puntuación HAM-A respecto al valor basal), porcentaje de pacientes en remisión (% pacientes con puntuación final en HAM-A ≤ 7), y otras escalas relacionadas (CGI-I, PGI-I, SDS, etc.).

En los estudios a corto plazo³⁻⁶, duloxetina ha sido significativamente

más eficaz que placebo en la reducción de la puntuación global de la escala HAM-A. En cuanto a los porcentajes de respuesta y remisión, no ha habido homogeneidad en los resultados puesto que en algunos estudios no hay diferencias significativas respecto a placebo^{4,5}. Sin embargo, la aplicabilidad de estos resultados puede verse reducida por el elevado porcentaje de pérdidas observado: 24,2%³, 38%⁴, 40,7%⁵, 31,8%⁶.

Dos de los estudios^{5,6} incluyen un grupo comparador de venlafaxina, pero sin potencia suficiente para establecer comparaciones entre duloxetina y venlafaxina. Analizando de forma conjunta los resultados de ambos estudios⁷ se hace el estudio de no-inferioridad. En el análisis por protocolo duloxetina 60-120 mg/día resulta no-inferior a venlafaxina 75-225 mg/día para el tratamiento agudo del TAG en adultos, sin embargo, el análisis por intención de tratar no confirma este resultado², por lo que se debe interpretar con precaución la conclusión de no-inferioridad.

El estudio que valora la eficacia de duloxetina en el tratamiento a largo plazo del TAG para la prevención de recaídas⁸ muestra un menor porcentaje de recaídas respecto a placebo. En este ensayo no hay una rama con comparador activo.

No hay ensayos clínicos frente a paroxetina en esta indicación.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

Reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 10\%$): náuseas (25,2%), cefalea (15,3%), sequedad de boca (13,8%), somnolencia (10,9%), fatiga (10,8%), insomnio (10,4%), mareos (10,3%) y estreñimiento (10,3%)¹.

La FDA ha publicado una revisión de la seguridad de duloxetina tras los 3 primeros años de su autorización, en la que se mencionan los efectos adversos relacionados con hemorragias (fundamentalmente digestivas), hiponatremia y caídas, y trastornos de micción o retención urinaria⁹. Estos hallazgos están recogidos en las fichas técnicas de duloxetina, paroxetina y venlafaxina.

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad a la duloxetina o a algunos de los excipientes.

Tratamiento concomitante con IMAO, fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (inhibidores potentes de la CYP1A2).

Enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal grave.

Pacientes con hipertensión no controlada.

Precauciones de empleo¹

Debe utilizarse con precaución en manía y/o convulsiones, midriasis. En pacientes con hipertensión y/u otros trastornos cardíacos, se recomienda un seguimiento clínico de la presión arterial, especialmente durante el primer mes de tratamiento. 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 se debe hacer seguimiento a los pacientes de alto riesgo, informando a los pacientes (y a sus cuidadores) sobre la necesidad de hacer un seguimiento frente a la aparición de ideas o comportamientos suicidas o pensamientos de autolesiones y buscar consejo médico si se presentan estos síntomas.

Se han comunicado casos de hemorragia cutánea, como equimosis y púrpura con los ISRS y con los inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN). Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con anticoagulantes y/o medicamentos que afectan la función plaquetaria y en pacientes con diátesis hemorrágica conocida.

Se ha notificado en raras ocasiones hiponatremia, predominantemente en pacientes de edad avanzada, con cirrosis o pacientes que presenten deshidratación o en tratamiento con diuréticos.

Su uso se ha asociado con el desarrollo de acatisia, más probable en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan esta sintomatología, el aumento de la dosis puede ser perjudicial.

Se han notificado casos de daño hepático con duloxetina, incluyendo un aumento grave de las enzimas hepáticas (>10 veces por encima del límite normal), hepatitis e ictericia. La mayoría ocurrieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de daño hepático fue predominantemente hepatocelular. Duloxetina debe emplearse con precaución en pacientes tratados con otros medicamentos que se asocien con daño hepático.

Nota: Para completar información sobre seguridad consultar ficha técnica

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Para el tratamiento del TAG se dispone de diversas opciones terapéuticas, farmacológicas y no farmacológicas (entre las que destacamos la terapia cognitivo-conductual sola o combinada con fármacos). Dentro de las opciones farmacológicas, si se requiere un control rápido de los síntomas se recomienda el uso de benzodiazepinas durante 2 a 4 semanas. Como tratamiento a largo plazo se recomiendan los antidepresivos ISRS (paroxetina) y venlafaxina, aunque esta última requiere mayores precauciones de uso por sus efectos cardiotoxicos e hipertensivos^{10,11}. Otros fármacos que tienen esta indicación son pregabalin y escitalopram, pero no ofrecen ventajas (ver *Pharmakon* 05/2007 y 08/2007). Se ha demostrado que el tratamiento prolongado con antidepresivos es útil en la prevención de recaídas, por lo que se recomienda una duración mínima de seis meses después de conseguir la dosis eficaz.

Duloxetina ha mostrado una eficacia en el tratamiento del TAG, a corto plazo, superior a placebo en cuatro estudios controlados con placebo. Dos de estos incluyen un control activo y su análisis combinado muestra que duloxetina es no-inferior a venlafaxina. No hay estudios de comparación con paroxetina. Un único estudio a más largo plazo para evaluar la eficacia en la prevención de recaídas muestra la superioridad de duloxetina frente a placebo, pero no se ha comparado frente a paroxetina o venlafaxina en esta situación.

Los datos disponibles tampoco sugieren un perfil mejor de seguridad, la experiencia de uso es menor, y su coste es, además, superior a paroxetina y venlafaxina.

Por tanto, con la evidencia disponible actualmente, no se puede recomendar el uso de duloxetina en sustitución de las terapias establecidas en el tratamiento del TAG.

BIBLIOGRAFÍA

Disponible, junto con más información, en el Informe de Evaluación de Duloxetina en TAG: www.aragon.es (Departamento/Dpto. Salud y Consumo/Servicio Aragonés de Salud/Información al Profesional/ Publicaciones/Información medicamentos).

Comité de Redacción: Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M.³ José Buisán, Cristina Carcas, Gonzalo Casañal, M.³ Concepción Celaya, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, Daniel Escribano, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantzazu García, Julián Gómez, María Juyol, Carmen Labarta, M.³ Jesús Lallana, M.³ Belén Pina.



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: informedicamento@aragon.es.
- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón y Navarra.
- La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.
- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.