

Novedad terapéutica: duloxetina en el tratamiento de la depresión en Atención Primaria

H. Delgado-Cohen, I. Romera, V. Gasull e I. Gilaberte

Departamento médico de Lilly España.

INTRODUCCIÓN

La depresión es una enfermedad mental altamente prevalente en Atención Primaria (AP)¹⁻³ que se manifiesta a través de una amplia variedad de síntomas: emocionales o afectivos (tristeza, humor deprimido, anhedonia, sentimiento de culpa, ideación suicida), de ansiedad (irritabilidad, insomnio, fobias, rumiación obsesiva, falta de concentración, alteraciones psicomotoras) y somáticos o físicos (astenia, dolor, mialgias, molestias digestivas, síntomas somáticos cardiopulmonares).

Los síntomas somáticos asociados a la depresión son de especial relevancia, no sólo por su frecuencia, sino también porque se asocian a una dificultad en el diagnóstico de la depresión⁴, a una disminución de la calidad de vida del paciente^{5,6}, a un mayor uso de los recursos sanitarios^{6,7} y a una peor respuesta al tratamiento antidepresivo^{5,8}. Los síntomas somáticos dolorosos, responsables de incapacidad en un elevado porcentaje de pacientes⁹, son los más frecuentes, y están presentes en dos tercios de los pacientes con depresión en AP^{7,8}. Así mismo, estos síntomas se presentan a menudo en un mismo paciente como múltiples síntomas físicos sin un claro origen orgánico, siendo además un motivo principal de consulta en los pacientes de AP con depresión¹⁰. También es muy común encontrar síntomas de ansiedad en el paciente deprimido^{11,12}. El 60% de los pacientes con depresión presentan síntomas de ansiedad como ansiedad psíquica¹¹, nerviosismo o miedo¹². Se ha observado que un mayor nivel de ansiedad se asocia a una mayor incapacidad y a un mayor tiempo para la recuperación¹³. Por lo tanto, es evidente que existe la necesidad de disponer de fármacos antidepresivos que sean eficaces para mejorar todos los síntomas del cuadro depresivo y que produzcan la remisión com-

pleta de los mismos y la vuelta al nivel de funcionalidad, es decir, la vuelta a la normalidad.

La disfunción en los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y noradrenérgico desempeña un papel clave en la fisiopatología de la depresión. Ambos sistemas estarían implicados en el control de las emociones, el estado de ánimo, la ansiedad así como en la modulación de la percepción del dolor¹⁴. En este sentido, aquellos antidepresivos que inhiben tanto la recaptación de serotonina (5HT) como la de noradrenalina (NA) tienen una mayor oportunidad de reducir todos estos síntomas al dirigirse a las vías que regulan estas áreas¹⁴.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinamia

Duloxetina es un inhibidor de la recaptación de 5HT y NA (IRSN) que presenta aproximadamente la misma afinidad por ambos transportadores de monoaminas, lo que indicaría un efecto relativamente equilibrado sobre ambos transportadores¹⁵⁻¹⁸. En los estudios realizados *in vitro*, duloxetina presentó una mayor afinidad por ambos transportadores de monoaminas, en comparación con otros antidepresivos como amitriptilina, milnacipran, fluoxetina o venlafaxina¹⁹. Duloxetina carece de una afinidad significativa por los receptores histaminérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos o adrenérgicos. Por tanto, no se espera que con el tratamiento de duloxetina aparezcan efectos secundarios como consecuencia del bloqueo de estos receptores, tales como hipotensión ortostática, sequedad de boca, visión borrosa, aumento de peso y sedación¹⁹.

Se piensa que la acción antidepresiva e inhibitoria del dolor de duloxetina está relacionada con la potenciación de la actividad noradrenérgica y serotoninérgica a nivel del sistema nervioso central²⁰, y específicamente que la acción inhibitoria sobre el dolor es el resultado de la potenciación de los tractos descendentes inhibitorios del dolor en el sistema nervioso central²¹.

Correspondencia: I. Romera.
Avda. de la Industria, 30.
28108 Alcobendas. Madrid.
Correo electrónico: romerai@lilly.com

Farmacocinética

Duloxetina se absorbe bien tras la administración oral, alcanzando el valor de C_{\max} a las 6 horas de su administración, y la administración con alimentos no produce cambios clínicamente significativos en el grado de absorción. La biodisponibilidad oral absoluta de duloxetina es del 50% (32,8% - 80,2%). Duloxetina se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas. Su vida media plasmática de eliminación después de una dosis oral oscila entre 8 a 17 horas con una media de 12 horas. Presenta una farmacocinética proporcional a la dosis en el rango terapéutico y las concentraciones plasmáticas estables se alcanzan típicamente tras 3 días de dosificación. La farmacocinética de duloxetina muestra una variabilidad interindividual amplia. Se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas al sexo, consumo de tabaco y a la edad, sin embargo la magnitud de estos cambios no es suficiente para justificar ajustes en la dosis. La principal ruta de biotransformación de duloxetina se lleva a cabo mediante el sistema del citocromo P450, principalmente las isoenzimas CYP2D6 y CYP1A2¹⁵.

Interacciones

Puesto que la isoenzima CYP1A2 está implicada en el metabolismo de duloxetina, el uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP1A2 es probable que produzca concentraciones elevadas de duloxetina. Por lo tanto, no se debe administrar duloxetina en combinación con inhibidores potentes de CYP1A2 como fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino. Existen otros antibióticos pertenecientes a la familia de las quinolonas, como levofloxacino y moxifloxacino, que no son inhibidores potentes de la CYP1A2²², que podrían ser tratamientos alternativos a ciprofloxacino o a enoxacino. Al igual que fluoxetina, duloxetina es un fármaco que se une altamente a las proteínas plasmáticas, por lo que la administración conjunta con otro medicamento de alta unión a proteínas podría causar un aumento de la concentración libre plasmática del mismo^{15,23}. Al igual que sucede con otros antidepresivos, duloxetina no debe emplearse en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO) y se recomienda precaución si se utiliza conjuntamente con antidepresivos serotoninérgicos como ISRS. Al administrarse conjuntamente con lorazepam no se vio afectada la farmacocinética de duloxetina ni la de lorazepam al igual que al administrarse conjuntamente con temacepam²⁰, si bien se recomienda precaución cuando se use en combinación con otros medicamentos de acción sobre el sistema central¹⁵.

PERFIL DE EFICACIA DE DULOXETINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

La eficacia y seguridad de duloxetina en el tratamiento de la depresión mayor han sido ampliamente estudiadas en un gran número de ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo y/o un comparador activo (fluoxetina, paroxetina)²⁴⁻²⁹, así como en diversos estudios a largo pla-

zo^{30,31}. Más de 3.000 pacientes participaron en estos estudios de registro, de los cuales 2.421 fueron tratados con duloxetina y 777 con placebo. La medida principal de eficacia empleada en estos estudios fue la disminución en la puntuación total en la escala de Hamilton de 17 ítems para la depresión (HAMD-17).

Frecuentemente, el paciente con depresión presenta no sólo síntomas emocionales o nucleares sino también síntomas de ansiedad y síntomas somáticos dolorosos. Por lo tanto, es de suma importancia disponer de antidepresivos que sean eficaces en el tratamiento global de los síntomas de la depresión. En este sentido, el tratamiento con duloxetina administrada en una dosis de 60 mg/día, redujo significativamente la puntuación global en la escala de HAMD-17 para la depresión, comparado con placebo ($p < 0,001$)^{25,26,32}. Duloxetina 60 mg/día mejoró significativamente en comparación con placebo los síntomas emocionales como el estado de ánimo deprimido, los sentimientos de culpa, las ideas de suicidio y la disminución en actividades laborales o de otro tipo; de ansiedad, como la ansiedad psíquica; y los somáticos dolorosos como el dolor generalizado, el dolor de espalda, el de hombros, y el dolor mientras se está despierto³²⁻³⁴. Debido a que con la mayoría de los tratamientos antidepresivos existe un período de latencia hasta que se comienza a observar mejoría de los síntomas, uno de los objetivos fue examinar el tiempo de respuesta con el tratamiento con duloxetina 60 mg/día en comparación con placebo. La eficacia de duloxetina frente a placebo ($p < 0,05$) se apreció de forma estadísticamente significativa en los síntomas mencionados ya desde la primera semana de tratamiento³², excepto en el caso del dolor generalizado, el dolor cuando se está despierto y los síntomas de ansiedad asociados a la depresión cuya mejoría fue estadísticamente significativa desde la segunda semana de tratamiento comparado con placebo ($p < 0,05$; $p < 0,05$ y $p < 0,001$ respectivamente), al igual que lo fue la mejoría global del cuadro depresivo^{26,32}.

El objetivo de cualquier tratamiento antidepresivo es conseguir la remisión de los síntomas depresivos, definida como una puntuación total en la escala HAMD-17 ≤ 7 , lo que implicaría la vuelta a la normalidad del paciente³⁵. Sabemos que con el tratamiento antidepresivo actual alrededor de un tercio de los pacientes logra la remisión completa³⁶⁻³⁸, un tercio experimenta una respuesta al tratamiento sin alcanzar la remisión completa presentando síntomas residuales^{39,40} y el tercio restante de los pacientes no responde al tratamiento antidepresivo^{41,42}. El análisis integrado de los datos de 6 ensayos clínicos aleatorizados, doble- ciego y controlados con placebo, reveló que las tasas de remisión obtenidas en los pacientes tratados con duloxetina fueron significativamente superiores a las observadas en los pacientes tratados con los comparadores activos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) fluoxetina y paroxetina, (duloxetina 38% frente a ISRS 29%, $p = 0,013$), para el tratamiento de la depresión moderada o severa (puntuación global en la escala HAMD-17 ≥ 19)⁴³.

Otro de los objetivos que persigue la terapia farmacológica del paciente deprimido es mantener la mejoría alcanzada a lo largo del tratamiento agudo y de esta forma evitar que el paciente sufra recaídas (fase de continuación)³⁵. La evaluación de la eficacia de duloxetina a largo plazo en el tratamiento de la depresión mayor evidenció que duloxetina 60 mg/día fue superior a placebo en la prevención de recaídas de la depresión durante los 6 meses del estudio. El tiempo hasta la recaída fue significativamente mayor para los pacientes tratados con duloxetina que para aquellos tratados con placebo ($p = 0,004$). El porcentaje de pacientes que sufrieron una recaída, durante la fase de continuación, fue significativamente menor ($p < 0,05$) en el grupo tratado con duloxetina comparado con el grupo tratado con placebo (duloxetina 17% frente a placebo 29%, $p < 0,05$)³⁰.

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

Con el fin de evaluar la seguridad y tolerabilidad de duloxetina se realizó un análisis integrado de los datos de seguridad obtenidos en 8 ensayos clínicos controlados con placebo en los que los pacientes recibieron duloxetina (entre 40 y 120 mg/día, $N = 1.139$) o placebo ($N = 777$) durante al menos 8 semanas. Cabe destacar que estos 8 estudios constituyen todas las fases agudas y de continuación de los ensayos clínicos controlados con placebo, presentados para el registro de duloxetina en el tratamiento de la depresión a la *New Drug Application* (Estados Unidos) y a la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMEA).

Las reacciones adversas comunicadas en $\geq 5\%$ de los pacientes con depresión fueron: náuseas (19,9%), sequedad de boca (14,6%), estreñimiento (11,4%), mareos (8,9%), cansancio (8,3%), somnolencia (7,1%), sudoración (6,1%) y pérdida de apetito (5,9%)⁴⁴. No obstante, la mayoría de las reacciones adversas más frecuentes fueron de leves a moderadas, normalmente comenzaron al inicio del tratamiento, y la mayoría desaparecieron con la continuación del mismo. En total, la incidencia de discontinuación observada debido a acontecimientos adversos fue del 9,7% para duloxetina y del 4,2% placebo ($p < 0,001$)⁴⁴.

Los estudios de seguridad han demostrado que la seguridad y tolerabilidad de duloxetina se mantiene a largo plazo después de la respuesta aguda inicial, en dosis de hasta 120 mg/día en el tratamiento de la depresión mayor. En un estudio abierto de 1 año de duración, no se observaron nuevos efectos adversos durante las 52 semanas que duró el mismo³¹.

Actualmente, el tratamiento de la depresión con ISRS es el más extendido en AP, ya que son fármacos con un buen perfil de seguridad y tolerabilidad^{45,46}. Se compararon la seguridad y tolerabilidad de duloxetina frente a ISRS a través del análisis integrado de todos los datos de seguridad recogidos en los ensayos clínicos en los que se utilizó un comparador activo como paroxetina 20 mg/día o fluoxetina 20 mg/día. Este estudio evidenció que duloxetina posee un perfil de seguridad y tolerabilidad similar a los ISRS comparados (fluoxetina y paroxetina)^{47,48}.

Acontecimientos adversos específicos

Función sexual

La aparición o el empeoramiento de efectos adversos en la función sexual es uno de los problemas comunes como consecuencia del tratamiento con fármacos antidepresivos^{49,50}. Además, la depresión produce, por sí misma, disfunción sexual en el 50% de los pacientes⁵¹. La incidencia de disfunción sexual observada en pacientes tratados con duloxetina (40-120 mg/día) fue significativamente menor que la evidenciada en los pacientes que recibieron paroxetina (20 mg/día), en las fases agudas de los ensayos clínicos. Sin embargo, ambos grupos (duloxetina y paroxetina) presentaron una incidencia significativamente mayor que el grupo placebo en la aparición de efectos adversos relacionados con la función sexual⁵².

Efectos sobre el sistema cardiovascular y signos vitales

La seguridad cardiovascular de duloxetina ha sido examinada en profundidad en los ensayos clínicos debido a su farmacología. Duloxetina no presentó efectos clínicamente significativos en el sistema cardiovascular⁵³. Tampoco tuvo efectos clínicos relevantes sobre la frecuencia cardíaca, la tensión arterial, el intervalo QTc, o sobre la incidencia de hipertensión sostenida. No existieron diferencias significativas frente a placebo en la incidencia de hipertensión arterial sostenida en el rango de dosis estudiado (60-120 mg/día)⁵³. El tratamiento con duloxetina demostró no tener efectos clínicamente relevantes sobre la tensión arterial o la frecuencia cardíaca en pacientes de 65 años o más de edad. Tampoco existieron diferencias significativas en cuanto al efecto de duloxetina en la tensión arterial entre el subgrupo de pacientes que presentaban hipertensión basal en comparación con los pacientes sin hipertensión basal⁵⁴.

Efectos hepáticos

Durante los ensayos clínicos controlados se han visto aumentos de las enzimas hepáticas en algunos pacientes tratados con duloxetina que generalmente fueron transitorios y autolimitados, o se resolvieron tras la discontinuación del tratamiento. Los aumentos de las transaminasas hepáticas ocasionaron la discontinuación del tratamiento en un 0,4% de los pacientes en tratamiento con duloxetina²⁰. Los incrementos de las transaminasas junto con un aumento de la bilirrubina, sin signos de obstrucción, suele considerarse un factor predictor de lesión hepática grave. Durante los ensayos clínicos controlados, tres pacientes tratados con duloxetina presentaron aumentos de las transaminasas y de la bilirrubina, pero también de la fosfatasa alcalina, lo que hace pensar en un proceso obstructivo. Estos casos también se asociaron a un consumo elevado de alcohol. Dos de los pacientes tratados con placebo experimentaron aumentos de las transaminasas y de la bilirrubina. Los pacientes con daño hepático preexistente, incluida la hepatopatía crónica y la cirrosis, y aquellos que consumían cantidades elevadas de alcohol, no deben recibir tratamiento con duloxetina^{15,20}.

Tabla 1. Duloxetina**Indicación (es)**

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

Dosis

- Inicial recomendada y de mantenimiento: 60 mg/día administrados independientemente de las comidas
- Rango de dosis de 60-120 mg/día

Mecanismo de acción

- Inhibidor relativamente equilibrado de la recaptación de serotonina (5HT) y noradrenalina (NA) con aproximadamente la misma afinidad para unirse a ambos transportadores de monoaminas

Farmacocinética

- Se absorbe bien tras la administración oral, alcanzando el valor de C_{máx} a las 6 horas de su administración. La biodisponibilidad oral absoluta es del 50% (32,8% y el 80,2%)
- Se une aproximadamente en un 96% a las proteínas plasmáticas
- La principal ruta de biotransformación de duloxetina se lleva a cabo mediante el sistema del citocromo P450, principalmente las isoenzimas CYP2D6 y CYP1A2

Eficacia en depresión

- Eficaz en el tratamiento global de los síntomas de la depresión: emocionales o nucleares, de ansiedad y somáticos dolorosos
- Altas tasas de remisión en el tratamiento de la sintomatología depresiva

Seguridad y tolerabilidad

- Duloxetina es un medicamento seguro y bien tolerado con un perfil de seguridad similar al de los ISRS

Contraindicaciones

- En combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO)
- En pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática
- En combinación con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (inhibidores potentes de la CYP1A2)
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)

Retención urinaria

El análisis de los datos de seguridad reveló que el tratamiento con duloxetina no se asociaba a retención urinaria objetiva que requiriera cateterización⁵⁵. Sin embargo, al ser un fármaco con potencial de aumentar los síntomas obstructivos en la eliminación de orina, debe ser utilizado con precaución en aquellos pacientes con historia de retención urinaria o que estén tomando otros fármacos que puedan ocasionar retención urinaria.

Los datos de seguridad y tolerabilidad presentados en este artículo corresponden a datos publicados en la literatura médica. Esta información se actualiza regularmente en la ficha técnica de duloxetina.

POBLACIONES ESPECIALES**Ancianos**

La depresión es el trastorno psiquiátrico más común en el anciano⁵⁶ y se asocia a menudo a una elevada tasa de mortalidad^{57,58}. La depresión mayor en el anciano es un trastorno con tendencia a la recurrencia y cronicidad, por lo que se recomienda la utilización de tratamiento a largo plazo. Es, por tanto, muy importante que el tratamiento antidepressivo sea eficaz, seguro y que no altere las funciones cognitivas en esta población. En este sentido, duloxetina 60 mg/día ha demostrado ser eficaz en personas de edad avanzada (de 65 años o más) con trastorno depresivo mayor. Duloxetina también fue eficaz en la reducción

de los síntomas somáticos dolorosos en esta población⁵⁹. Duloxetina demostró una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación cognitiva total comparada con placebo⁶⁰. La tolerabilidad de duloxetina 60 mg/día en pacientes de edad avanzada fue comparable a la observada en los pacientes adultos más jóvenes sin ser necesario ajustar la dosis en esta población³¹.

Embarazo y lactancia

Hasta la fecha no existen datos del uso de duloxetina en mujeres embarazadas. Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos. Al igual que con otros medicamentos serotoninérgicos pueden darse síntomas de retirada en el neonato después del uso materno de duloxetina cerca del término del embarazo. Duloxetina se debe utilizar durante el embarazo solamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto. Duloxetina se excreta en la leche materna humana y no se recomienda su uso durante la lactancia materna¹⁵.

Niños y adolescentes

No se han realizado ensayos clínicos con duloxetina en población pediátrica. Duloxetina no debe emplearse para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años¹⁵.

CONTRAINDICACIONES

El uso de duloxetina está contraindicado en las siguientes circunstancias: en pacientes con hipersensibilidad conoci-

da a duloxetina o a algunos de los excipientes; en combinación con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO); en pacientes con enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática; en combinación con fluvoxamina, ciprofloxacino o enoxacino (inhibidores potentes de la CYP1A2) dado que la combinación da lugar a concentraciones plasmáticas de duloxetina elevadas y en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)¹⁵.

POSOLOGÍA

Los regímenes de tratamiento complejos son una de las principales causas de incumplimiento del tratamiento en los pacientes psiquiátricos⁶¹. De ahí que la comodidad clínica de la posología de un nuevo antidepresivo sea una característica deseable en el mantenimiento de la adherencia del paciente al tratamiento.

La dosis inicial y de mantenimiento recomendada de duloxetina en el tratamiento de la depresión es de 60 mg una vez al día, independientemente de las comidas. No se recomienda realizar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada o en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Cuando se interrumpe el tratamiento con duloxetina la dosis debe ser reducida gradualmente durante un período como mínimo de dos semanas con el fin de reducir el riesgo de síntomas de retirada.

En la tabla 1 se presenta un resumen de lo expuesto.

CONCLUSIONES

Duloxetina es una nueva alternativa farmacológica que permite un abordaje integral de la depresión desde el inicio de la terapia, gracias a su eficacia tanto en el alivio de los síntomas emocionales, como de ansiedad y los somáticos dolorosos desde la dosis inicial, y recomendada de 60 mg/día. A diferencia del resto de tratamientos antidepresivos actuales, duloxetina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas somáticos dolorosos asociados a la depresión. Su mecanismo de acción de inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina de forma relativamente equilibrada, podría ser el responsable de que duloxetina posea un amplio espectro de acción. Duloxetina es un medicamento seguro y bien tolerado con un perfil de seguridad y tolerabilidad similar al de los ISRS comparados (fluoxetina y paroxetina).

Duloxetina constituye un tratamiento de primera elección en la depresión, y se sitúa por tanto como una herramienta relevante en la terapéutica actual de la depresión en AP.

Declaración de existencia o no de conflicto de intereses por cada uno de los autores

Los autores Helena Delgado-Cohen, Irene Romera e Inmaculada Gilaberte actualmente son empleados del departamento médico de Lilly España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289(23):3095-105.
2. Chisholm D, Diehr P, Knapp M, Patrick D, Treglia M, Simon G, et al. Depression status, medical comorbidity and resource costs. Evidence from an international study of major depression in primary care (LIDO). *Br J Psychiatry*. 2003;183:121-31.
3. Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12(1):19-29.
4. Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkind M, Yaffe MJ. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. *Am J Psychiatry*. 1993;150(5):734-41.
5. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: A literature review. *Arch Intern Med*. 2003;163(20):2433-45.
6. Caballero L, Aragonès E, García-Campayo J, Rodríguez-Artalejo F, Ayuso-Mateos JL, Polavieja M-J, et al. A Spanish nationwide cross-sectional study of major depression in primary care patients part IV: Characteristics of somatic symptoms and relationship with quality of life and health resource utilization. 5th International Forum on Mood and Anxiety Disorders; 2005 November 9-11; Viena, Austria.
7. Tylee A, Gandhi P. The importance of somatic symptoms in depression in primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2005;7(4):167-76.
8. Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ, Stang PE, Croghan TW, Kroenke K. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med*. 2004;66(1):17-22.
9. Arnow BA, Hunkeler EM, Blasey CM, Lee J, Constantino MJ, Fireman B, et al. Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosom Med*. 2006;68(2):262-8.
10. Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerton C, Ormel J. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med*. 1999;341(18):1329-35.
11. Fawcett J, Kravitz HM. Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness. *J Clin Psychiatry*. 1983;44 Pt 2:8-11.
12. Tylee A, Gastpar M, Lepine JP, Mendlewicz J. DEPRES II (Depression Research in European Society II): a patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. DEPRES Steering Committee. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(3):139-51.
13. Clayton PJ, Grove WM, Coryell W, Keller M, Hirschfeld R, Fawcett J. Follow-up and family study of anxious depression. *Am J Psychiatry*. 1991;148(11):1512-7.
14. Stahl SM. The psychopharmacology of painful physical symptoms in depression. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(5):382-3.
15. Ficha técnica de Cymbalta® (duloxetina). Fecha de revisión del texto: Mayo 2006.
16. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, et al. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2001;25(6):871-80.
17. Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK, Potter WZ. Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(1):78-86.
18. Wong DT, Bymaster FP, Mayle DA, Reid LR, Krushinski JH, Robertson DW. LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake. *Neuropsychopharmacology*. 1993;8(1):23-33.
19. Bymaster FP, Lee TC, Knadler MP, Detke MJ, Iyengar S. The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and its clinical results in depression. *Curr Pharm Des*. 2005;11(12):1475-93.
20. Ficha técnica americana de Cymbalta® (duloxetina). Fecha de revisión del texto: Diciembre de 2005.
21. Ficha técnica europea de Cymbalta® (duloxetina). Fecha de revisión del texto: Septiembre de 2005.

22. Aminimanizani A, Beringer P, Jelliffe R. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Newer Fluoroquinolone Antibacterials. *Clin Pharmacokinet*. 2001;40(3):169-87.
23. Ficha técnica de Prozac® (fluoxetina). Fecha de revisión del texto: Octubre de 2003.
24. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(3):225-31.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Nemeroff CB, Schatzberg AF, Goldstein DG, Detke MJ, Mallinckrodt C, Lu Y, et al. Duloxetine for the treatment of Major Depressive Disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2002;36(4):106-32.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Hirschfeld RM, Mallinckrodt C, Lee TC, Detke MJ. Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine. *Depress Anxiety*. 2005;21(4):170-7.
33. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Wohlreich MM. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):521-30.
34. Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Detke MJ. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. *Depress Anxiety*. 2003;18(2):53-61.
35. The European Medicines Agency. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. CPMP/EWP/518/97, Rev. 1 [en línea] Octubre 2005. [Fecha de consulta: 2 de junio de 2006]. Disponible en <http://www.emea.eu.int/>
36. O'Reardon JP, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: progress and limitations. *Psychiatr Ann*. 1998;28:633-40.
37. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am*. 1996;19(2):179-200.
38. Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, Hayhurst H, Saxty M, Surtees PG. Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol Med*. 1995;25(6):1161-70.
39. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*. 1995;25(6):1171-80.
40. Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. Major depressive disorder: A prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord*. 1998;50(2-3):97-108.
41. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lawori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(9):851-5.
42. Ormel J, Oldehinkel T, Brilman E, vanden Brink W. Outcome of depression and anxiety in primary care. A three-wave 3 1/2 year study of psychopathology and disability. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(10):759-66.
43. Thase ME, Lu Y, Joliat MJ, Detke MJ. Remission in placebo-controlled trials of duloxetine with an SSRI comparator. 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; San Francisco, CA; May 17-22, 2003.
44. 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.
45. Ruiz-Doblado S, Caraballo-Camacho M de L. Pharmacoepidemiological patterns of antidepressant prescribing in primary care in rural Spain (1995-1999). *Int J Soc Psychiatry*. 2002;48(1):71-7.
46. Isacson G, Boethius G, Henriksson S, Jones JK, Bergman U. Selective serotonin reuptake inhibitors have broadened the utilisation of antidepressant treatment in accordance with recommendations. Findings from a Swedish prescription database. *J Affect Disord*. 1999;53(1):15-22.
47. Swindle RW, Rosenbaum JF, Mallinckrodt CH, Lu Y, Andorn AC, Watkin JG, et al. Efficacy of duloxetine treatment: analysis of pooled data from six placebo- and SSRI-controlled clinical trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004; 7(S1): S351.
48. Cymbalta® (Duloxetina): Informe público de evaluación EPAR emitido por la EMEA. [En línea]. 2005. European Medicine Agency. [Acceso 2 de junio de 2006]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/cymbalta/cymbalta.htm>
49. Ferguson JM. The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:22-34.
50. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(1):67-85.
51. Kennedy SH, Dickens SE, Eisfeld BS, Bagby RM. Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. *J Affect Disord*. 1999;56(2-3):201-8.
52. Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, Tran PV, McNamara RK, Wang F, et al. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(6):686-92.
53. 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.
54. Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Hay DP. Duloxetine for the long-term treatment of Major Depressive Disorder in patients aged 65 and older: an open-label study. *BMC Geriatrics*. 2004;4:11-99.
55. Viktrup L, Pangallo BA, Detke MJ, Zinner NR. Urinary side effects of duloxetine in the treatment of depression and stress urinary incontinence. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(2):65-73.
56. Mendels J. Clinical management of the depressed geriatric patient: current therapeutic options. *Am J Med*. 1993; 94(5A):13S-18S.
57. Steffens DC, Skoog I, Norton MC, Hart AD, Tschann JT, Plassman BL, et al. Prevalence of depression and its treatment in an elderly population: the Cache County study. *Arch Gen Psychiatry*. 2002; 57(6):601-7.
58. Conwell Y, Duberstein PR, Cox C, Herrmann JH, Forbes NT, Caine ED. Relationships of age and axis I diagnoses in victims of completed suicide: a psychological autopsy study. *Am J Psychiatry*. 1996;153(8):1001-8.
59. Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Kennedy JS. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(3):227-35.
60. Robinson M, Wiltse C, Dinkel J, Siegel A, Sheikh J, Xu J, et al. Duloxetine vs. placebo in the treatment of elderly patients with MDD. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53 Suppl 4:S107.
61. Schaffer SD, Yoon SJL. Evidence based methods to enhance medication adherence. *Nurse Practitioner*. 2001;26:44-54.