

Duloxetina en el tratamiento de los síntomas somáticos dolorosos asociados a la depresión

I. Romera^a, J.M. Oliva^a, J.C. Mínguez^b y A. Ciudad^a

^aDepartamento de Investigación Clínica. Lilly SA. Alcobendas. Madrid.

^bCentro de Salud la Tórtola. Valladolid.

Cuenta Gabriel García Márquez en su magnífica reconstrucción de los últimos días del libertador Bolívar, en “El general en su laberinto”, que rechazados los santos óleos (él, “que no tenía la felicidad de creer en la vida del otro mundo”) y preguntado, su médico, sobre la gravedad de su situación, éste le contesta, intentando consolarle, que “...lo que está demostrado es que el arreglo de los asuntos de la conciencia le infunde al enfermo un estado de ánimo que facilita mucho la tarea del médico”.

Magistral y sintética lección de medicina, que suscribiríamos todos aquellos que diariamente encaramos en las consultas de Atención Primaria los padecimientos y quejas de nuestros pacientes con depresión.

Porque es infrecuente la queja que sólo comporta síntomas emocionales, pero también porque gran parte de estos pacientes consultan, exclusivamente, por la sintomatología somática, y muchos de ellos, incluso, rechazan el origen psicológico del cuadro.

Y es que la depresión es una enfermedad polifacética que abarca un amplio espectro de síntomas emocionales (la tristeza patológica, el sentimiento de culpabilidad, la ansiedad, la irritabilidad o el decaimiento) y físicos (alteraciones del sueño, alteraciones gastrointestinales, pérdida de apetito, fatiga o dolores sin justificación clínica)¹.

La depresión representa uno de los desafíos más importantes a los que deben hacer frente los servicios de salud en todo el mundo, con una prevalencia situada entre el 4 y el 10% (15% en Atención Primaria) afectando así a 340 millones de personas². Tanto es así que la Organización Mundial de la Salud estima que será la segunda enfermedad que cause mayor incapacidad y contribuya en mayor

medida al presupuesto sanitario en 2020 detrás de las enfermedades cardiovasculares³.

En un estudio de ámbito mundial, realizado para analizar la relación entre síntomas somáticos y depresión en pacientes de Atención Primaria, se comprobó que el 69% de los pacientes con depresión acudía al médico exclusivamente por los síntomas somáticos que presentaban. De todos los pacientes estudiados, la mitad presentaba una media de 4,4 síntomas somáticos múltiples sin causa orgánica justificada y los pacientes con depresión tenían 3,5 veces más este tipo de síntomas que los pacientes sin depresión⁴.

Dentro de los síntomas físicos de la depresión son comunes los síntomas somáticos dolorosos que incluyen dolor de cabeza, dolor de cuello y espalda o dolor musculoesquelético difuso^{5,6}. De hecho, entre el 60 y el 86% de los pacientes de Atención Primaria mostraron algún tipo de síntoma doloroso⁷⁻⁹.

DULOXETINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN

Duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina equilibrado y selectivo como demuestran los estudios funcionales de recaptación y unión al transportador *in vitro* e *in vivo*^{10,11}.

La eficacia y la seguridad de duloxetina en el tratamiento de la depresión mayor han sido estudiadas en un amplio número de ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo (fig. 1) y/o con un comparador activo (como fluoxetina o paroxetina, en estudios de búsqueda de dosis)¹²⁻¹⁶, así como en estudios a largo plazo^{17,18}, siendo la medida principal de eficacia la disminución en la puntuación total en la escala de Hamilton de 17 ítems para la depresión (HAM-D-17).

El tratamiento con duloxetina administrada en una dosis de 60 mg al día redujo significativamente la puntuación global en la escala de HAM-D-17 para la depresión, comparado con placebo^{13,16,19}. Duloxetina, 60 mg al día, mejoró

Correspondencia: I. Romera.
Departamento de Investigación Clínica. Lilly SA.
Avda. de la Industria, 30.
28108 Alcobendas. Madrid. España.
Correo electrónico: romera_irene@lilly.com

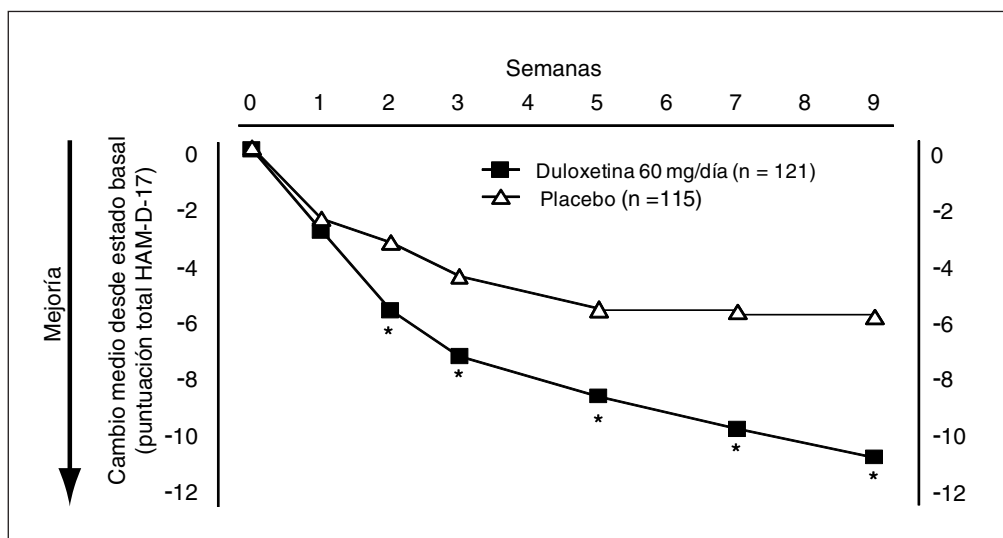


Figura 1. Efecto de duloxetina (60 mg/día) y placebo en la puntuación total de HAM-17-D. * $p < 0,001$. Adaptada de Detke et al¹⁵.

significativamente en comparación con el placebo tanto 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; estados 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 despierto^{19,20}. Debido a que en la mayoría de los tratamientos antidepresivos existe un período de latencia hasta que se comienza a observar una mejoría de los síntomas, uno de los objetivos fue examinar el tiempo de respuesta del tratamiento con duloxetina, 60 mg al día, en comparación con placebo. La eficacia de duloxetina frente a placebo se apreció de forma estadísticamente significativa en los síntomas mencionados desde la primera semana de tratamiento¹⁹, excepto en el caso del dolor generalizado, el dolor en estado de vigilia y los síntomas de ansiedad asociados a la depresión, cuya mejoría fue estadísticamente significativa desde la segunda semana de tratamiento comparado con placebo, al igual que lo fue la mejoría global del cuadro depresivo^{14,19}.

La evaluación de la eficacia del tratamiento con duloxetina a largo plazo constató que duloxetina, 60 mg al día, fue superior al 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. El porcentaje de pacientes que sufrieron una recaída durante la fase de continuación fue significativa-

mente menor en el grupo tratado con duloxetina, en comparación con el grupo tratado con placebo (duloxetina 17% frente a placebo 29%)¹⁷. Además, estudios abiertos a largo plazo realizados con duloxetina en pacientes con trastorno depresivo mayor han mostrado una probabilidad de alcanzar la remisión y de respuesta a las 52 semanas de 81,8 y 89,1%, respectivamente, sugiriendo que los pacientes que respondían al tratamiento con duloxetina tenían una alta probabilidad de alcanzar la remisión¹⁸.

DULOXETINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS SOMÁTICOS DOLOROSOS

Modulación serotoninérgica y noradrenérgica del dolor

La serotonina y la noradrenalina parecen tener un papel importante en la modulación de los mecanismos fisiológicos del dolor en el sistema nervioso central²¹. Anatómicamente, las neuronas serotoninérgicas tienen su origen en los núcleos del rafe mesencefálicos, proyectándose hacia la médula espinal a través del bulbo raquídeo rostro-ventral y el rafe de la protuberancia. Por su parte, las neuronas noradrenérgicas se originan en el *locus coeruleus*, situado en el tronco encefálico, pasando a través de la protuberancia dorso-lateral y de los núcleos parabraquiales medio y lateral, descendiendo hacia la médula espinal²². La serotonina modula tanto la vía inhibitoria descendente como la facilitadora del dolor, ejerciendo tanto efectos antinocicepti-

Tabla resumen. Duloxetina y depresión

- Eficaz en el tratamiento de la depresión mejorando los síntomas emocionales y somáticos
- Mejoría en varios síntomas desde la primera semana de tratamiento
- Alta probabilidad de remisión
- Eficaz en la prevención de recaídas en el tratamiento de continuación

Tabla resumen. Duloxetina y síntomas somáticos dolorosos

- Mejoría de síntomas somáticos dolorosos asociados a la depresión
- Efecto independiente de la mejoría de los síntomas depresivos
- Eficaz en el dolor neuropático periférico diabético

vos como pronociceptivos simultáneamente. La noradrenalina, sin embargo, actuando a nivel central a través de los receptores alfa-2-adrenérgicos situados en las vías nociceptivas descendentes, tendría un efecto antinociceptivo²¹. En condiciones fisiológicas normales, la vía facilitadora del sistema modulador descendente contribuiría a mantener la sensibilidad normal al dolor, mientras que los componentes inhibitorios descendentes ayudarían a equilibrar la nocicepción y la antinocicepción a través del asta posterior (sensitiva) de la médula espinal. Tomando en consideración lo citado anteriormente, el dolor persistente o crónico podría deberse a la disfunción de ambas vías^{23,24}, de manera que aquellos fármacos que aumentasen el tono serotoninérgico y noradrenérgico potenciarían la neurotransmisión monoaminérgica en las vías inhibitorias espinales descendentes, incrementando el tono inhibitorio y consecuentemente la reducción de la transmisión aferente nociceptiva en las vías espinales nociceptivas ascendentes.

Eficacia de duloxetina en el tratamiento de los síntomas somáticos dolorosos

A pesar de la frecuencia alta de asociación entre los síntomas somáticos dolorosos y la depresión, existen pocos estudios que hayan investigado su tratamiento. Existe una amplia colección de estudios que analizaron la eficacia de los antidepresivos en el dolor crónico (como el dolor lumbar, la neuropatía diabética, la fibromialgia o la migraña), que incrementa

la prevalencia de la depresión, sin llegar a considerarla como un criterio básico de inclusión en estos ensayos clínicos.

Respecto a la eficacia de duloxetina en el tratamiento de los síntomas dolorosos asociados a la depresión, existe una información amplia gracias a la inclusión de escalas de medida del dolor en los ensayos de registro de duloxetina como, por ejemplo, la escala visual analógica (EVA), que permite a los pacientes evaluar la intensidad del dolor colocando una marca en una escala que va desde la ausencia de dolor hasta el dolor extremo, o el cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI) diseñado para la evaluación de la intensidad y localización del dolor, el impacto del dolor en las actividades cotidianas, el uso de analgésicos y la reducción del dolor en las últimas 24 horas y la última semana.

La eficacia de duloxetina en el tratamiento de los síntomas dolorosos asociados a la depresión ha sido estudiada ampliamente en varios ensayos clínicos aleatorizados doble ciego, controlados con placebo^{13,15,25-28}. En estos estudios se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de duloxetina y el grupo placebo (en varios tipos de dolor que incluían dolor en el hombro, dolor de espalda y dolor generalizado medidos por la EVA (fig. 2). En el ensayo de Detke et al¹⁵, el tratamiento agudo con 60 mg de duloxetina una vez al día mejoró sustancialmente los síntomas dolorosos en 5 de las 6 medidas de dolor, y tras 9 semanas de tratamiento con duloxetina fue claramente superior en la mejoría del dolor de espalda que el placebo. En el estudio de Fava et al²⁸, el tratamiento con 60 mg de duloxetina mejoró un 22-40% los síntomas somáticos dolorosos frente al 5-18% en el grupo placebo, mientras que en el estudio de Goldstein et al¹³ la administración de 80 mg al día de duloxetina mejoró un 47% el dolor general asociado a depresión respecto a la administración de placebo. También cabe destacar los estudios

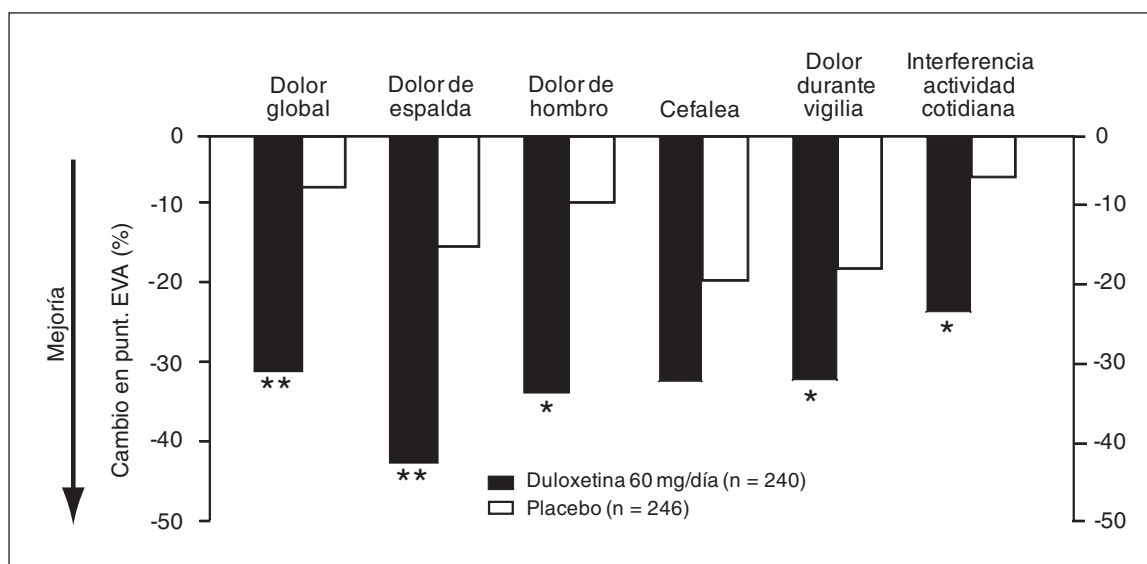


Figura 2. Porcentaje de cambio en la intensidad del dolor (medido con la escala analógica visual [EVA]) tras el tratamiento con duloxetina (60 mg/día) y placebo. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

Adaptada de Fava et al²⁸.

Tabla resumen. Relevancia clínica del dolor asociado a la depresión

- El 43-50% de pacientes depresivos presentan síntomas somáticos dolorosos
- Dificultad en el diagnóstico
- Considerable aumento de gasto sanitario
- Reducción de la funcionalidad y de la calidad de vida
- La severidad de los síntomas somáticos dolorosos en estado basal puede predecir la respuesta antidepressiva
- Alto índice de recaídas y síntomas residuales

realizados por Brannan y Brecht^{25,26} que hallaron cambios significativos en el porcentaje del dolor promedio percibido tras 7 y 8 semanas de tratamiento, respectivamente, con 60 mg de duloxetina, utilizando la escala BPI de entre 25-60% en el grupo tratado con el antidepressivo frente al 19-44% en el grupo placebo.

Además, parece que la eficacia de duloxetina en la mejoría de los síntomas somáticos dolorosos es independiente de la mejoría de la depresión, sugiriendo de esta manera la existencia de distintos mecanismos de acción para la mejoría tanto de la patología psiquiátrica como del dolor asociado a ésta. Así, al menos, queda destacado en un estudio en el que sólo la mitad de la mejoría de los síntomas somáticos dolorosos fue independiente de la mejoría en la puntuación de la HAM-D-17 tras 9 semanas de tratamiento²⁸. Esta mejoría del dolor, independiente de la sintomatología de la depresión, también se ha demostrado en el tratamiento del dolor neuropático diabético. La eficacia de duloxetina como tratamiento para el dolor neuropático diabético se estableció en tres ensayos clínicos aleatorizados de 12 semanas de duración, doble ciego, controlados con placebo, en dosis fijas, en pacientes adultos con dolor neuropático diabético durante al menos 6 meses, sin diagnóstico de depresión^{27,29,30}. En estos estudios, 60 mg de duloxetina administrados una y dos veces al día disminuyeron significativamente el dolor, comparado con el placebo utilizando la escala Likert de 11 puntos (permite medir la media semanal de dolor a partir de su promedio diario medido con una escala de 0 a 10, siendo 0 la ausencia de dolor y 10 el peor dolor posible) después de las primeras 24 horas desde el comienzo del tratamiento, así como tras 12 semanas de estudio.

RELEVANCIA CLÍNICA DE LA PRESENCIA DE SÍNTOMAS SOMÁTICOS DOLOROSOS ASOCIADOS A LA DEPRESIÓN

Prevalencia de los síntomas somáticos dolorosos asociados a la depresión mayor

Los síntomas depresivos en pacientes con dolor crónico son bien conocidos y han sido estudiados ampliamente. Sin embargo, los síntomas somáticos dolorosos en pacientes con depresión no han atraído la atención suficiente, pudiendo encontrarse infra-reconocidos e inadecuadamente y/o inapropiadamente tratados³¹.

En un estudio realizado sobre la prevalencia del dolor en pacientes con depresión y su efecto sobre el diagnósti-

co, pronóstico y tratamiento de la depresión se comprobó que a) la prevalencia del dolor en pacientes deprimidos era mayor que en pacientes no deprimidos, en concreto, el 65% de pacientes con depresión presenta uno o más síntomas dolorosos; b) el dolor impacta negativamente en el reconocimiento y tratamiento de la depresión y c) cuando la intensidad del dolor es moderada-severa y/o refractaria al tratamiento, se asocia a más síntomas depresivos y peor pronóstico de la depresión⁹.

En un estudio sobre la prevalencia del dolor crónico y su relación con la depresión mayor realizado en una muestra representativa de la población general en cinco países europeos, se encontró que:

1) El 43% de los pacientes con depresión tenía al menos un dolor de curso crónico, respecto al 16% de los pacientes sin depresión.

2) La presencia de dolor fue cuatro veces más frecuente en los pacientes con depresión mayor que sin ella.

3) La frecuencia del dolor crónico aumentaba con la frecuencia de los síntomas depresivos de forma que estaba presente en el 62% de los pacientes con al menos 8 síntomas depresivos.

4) La prevalencia de la depresión mayor fue más elevada en pacientes con dolor crónico que sin él³².

En España, un estudio sobre la prevalencia y las características de los síntomas somáticos en la población de Atención Primaria con diagnóstico clínico de depresión reveló que el 86% de los pacientes que acudían a las consultas de Atención Primaria con depresión presentaba, al menos, un síntoma somático doloroso, el 57% de los pacientes con depresión presenta 4 o más síntomas, siendo el más frecuente el dolor de espalda en el 69% de los pacientes. Además, el 56% de los casos que presentaban síntomas somáticos dolorosos era de intensidad moderada a intensa⁸.

Síntomas somáticos dolorosos y diagnóstico de la depresión

Aunque la mayoría de los médicos de Atención Primaria tienen suficientes armas para reconocer y tratar la depresión, existen todavía evidencias de infradiagnóstico e infratratamiento, particularmente al inicio de la visita clínica³¹. Aunque la limitación del tiempo de consulta por paciente es indudablemente un factor que contribuye a la falta de diagnóstico, la depresión tiene menor probabilidad de ser diagnosticada en aquellos pacientes que presentan síntomas somáticos que en pacientes cuyos síntomas predominantes son psicológicos^{33,34}.

Gasto sanitario, uso de recursos y calidad de vida

Los síntomas somáticos dolorosos aumentan considerablemente el gasto sanitario debido al mayor uso de los recursos por hospitalización, visitas al médico de Atención Primaria y pruebas diagnósticas^{32,35-40}.

En diversos estudios epidemiológicos, se ha comprobado que la comorbilidad de síntomas somáticos dolorosos en pacientes deprimidos aumenta el número de visitas al año de éstos respecto a los pacientes deprimidos sin dolor en Atención Primaria³⁵, y prolonga el ánimo depresivo, al menos, 6 meses en pacientes deprimidos con dolor³². Además, la presencia de síntomas somáticos dolorosos, de más de 6 meses de duración, se asocia con un mayor uso de analgésicos⁸ y una mayor intensidad de la depresión^{7,40-45}.

Otra consecuencia importante de la presencia de síntomas somáticos dolorosos es la reducción de la funcionalidad y el incremento de la incapacidad asociada a la depresión^{7,41,44}. Pocos estudios han investigado el efecto que tienen los síntomas somáticos dolorosos en la calidad de vida en pacientes deprimidos. Así, se ha encontrado una clara limitación en las actividades diarias en pacientes deprimidos con dolor moderado/intenso⁴⁶ y una asociación negativa entre la intensidad del dolor y la calidad de vida de los pacientes deprimidos^{41,47}. Además, de los pacientes deprimidos con dolor moderado a intenso, el 38% desarrollaba incapacidad, persistiendo ésta, al menos, seis meses en más de la mitad de ellos⁴¹. Las consecuencias de estas limitaciones en las actividades cotidianas y de la incapacidad pueden conducir a la pérdida de días de trabajo, con la consiguiente pérdida de productividad o incluso pérdida del empleo^{37,42,48,49}.

Efectos de los síntomas somáticos dolorosos en el tratamiento de la depresión

En general, los pacientes que presentan síntomas somáticos comórbidos con la depresión son difíciles de tratar. De hecho, el 95% de los pacientes con tratamientos refractarios para la depresión presentó síntomas somáticos, estando relacionado este hecho con la intensidad⁵⁰ y el número de síntomas somáticos⁵¹. Así, se ha comprobado que la intensidad de los síntomas dolorosos en estado basal podía predecir la respuesta del tratamiento antidepressivo, puesto que aquellos pacientes que comunicaron tener dolor moderado o intenso al inicio tuvieron una respuesta 2 y 4 veces inferior, respectivamente, al resto de los sujetos tratados con antidepressivos después de 3 meses de tratamiento⁷.

Los síntomas somáticos dolorosos tienen también un papel destacado en las tasas de remisión de los antidepressivos. Así, se ha demostrado que en aquellos pacientes deprimidos con presencia de síntomas somáticos dolorosos el tiempo de remisión aumenta en 6 semanas⁵⁰ y que el tratamiento con antidepressivos eficaces en el tratamiento de los síntomas somáticos dolorosos permiten alcanzar mayores tasas de remisión⁵².

Otro factor importante en el tratamiento de la depresión es la presencia de síntomas depresivos residuales, incluidos los síntomas somáticos dolorosos, después del tratamiento con antidepressivos, pues están muy relacionados con las ta-

sas altas de recaídas. En este sentido, Paykel et al⁵³ observaron que el 76% de los pacientes estudiados con síntomas residuales recayó, frente al 25% de los pacientes sin ellos que también lo hizo. Además, los pacientes con síntomas depresivos residuales recayeron 3 veces más rápido que aquellos que no los tenían. Por último, en aquellos pacientes que remitieron con el tratamiento con síntomas residuales se observó que a largo plazo tenían más síntomas depresivos y menos funcionalidad para sus actividades⁵⁴.

CONCLUSIONES

Los resultados presentados en esta revisión demuestran claramente la eficacia de duloxetina en el tratamiento, no sólo de los síntomas psicológicos y/o emocionales de la depresión sino también de los síntomas somáticos dolorosos asociados a ésta. Esta eficacia se basa en el mecanismo de acción farmacológico de duloxetina, que inhibe tanto la recaptación de serotonina como la de noradrenalina. Además, una cualidad importante de duloxetina es que los beneficios en el tratamiento de los síntomas dolorosos son independientes de la mejoría de la depresión, estando este beneficio asociado a una mayor tasa de remisión de la depresión y a una menor tasa de recaídas, a la mejoría de la calidad de vida de los pacientes y a un menor uso de los recursos sanitarios.

En definitiva, parece que el uso de duloxetina, asociado a una intervención psicoterápica de apoyo cuando ésta sea posible y en el marco de una consulta orientada a la atención holista del paciente, podría darnos, sin un consumo relevante de tiempo, el beneficio que tanto tiempo llevamos buscando: una intervención cómoda, efectiva, fácil y completa para un problema que, con frecuencia, nos desborda y desespera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rakel RE. Depression. *Prim Care*. 1999;26:211-24.
2. Greden JF. The burden of recurrent depression: causes, consequences, and future prospects. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 22:5-9.
3. Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
4. 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;341:1329-35.
5. Stahl SM. Does depression hurt? *J Clin Psychiatry*. 2002;63:273-4.
6. Fava M. Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:305-7.
7. 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;66:17-22.
8. Caballero L, Aragonés E, García-Campayo J, Rodríguez-Artalejo F, Ayuso-Mateos JL, Polavieja M-J, et al. Cross-sectional study of the prevalence, characteristics, and attribution of somatic symptoms in patients with major depressive disorder seeking primary health care in Spain. *Psychosomatics*. En prensa 2008.
9. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003;163:2433-45.
10. Bymaster FP, Lee TC, Knadler MP, Detke MJ, Iyengar S. The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and clinical results in depression. *Curr Pharm Des*. 2005;11:1475-93.

11. 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;25:871-80.
12. 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;63:225-31.
13. 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;24:389-99.
14. 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;36:383-90.
15. 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;63:308-15.
16. 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;14:457-70.
17. 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.
18. Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB. Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:1237-44.
19. Hirschfeld RM, Mallinckrodt C, Lee TC, Detke MJ. Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine. *Depress Anxiety*. 2005;21:170-7.
20. Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Detke MJ. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. *Depress Anxiety*. 2003;18:53-61.
21. Fields HL, Basbaum AL. Central nervous system mechanisms of pain. En: Wall P, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. New York: Churchill Livingstone; 2008. p. 243-57.
22. Griffin RS, Woolf CJ. The pathophysiologic basis of drug therapy. En: Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Galanter JM, Armstrong AW, Arnaout RA, et al, editors. *Principles of pharmacology*. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 229-46.
23. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002;66:355-474.
24. Ren K, Dubner R. Descending modulation in persistent pain: an update. *Pain*. 2002;100:1-6.
25. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2005;39:43-53.
26. Brecht S, Courteuisse C, Debieve C, Croenlein J, Desai D, Raskin J, et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1707-16.
27. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116:109-18.
28. 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;65:521-30.
29. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6:346-56.
30. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67:1411-20.
31. Kessler D, Benneth O, Lewis G, Sharp D. Detection of depression and anxiety in primary care: follow up study. *BMJ*. 2002;325:1016-7.
32. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:39-47.
33. Kirmayer LJ, Robbins JM, Dworkin M, Yaffe MJ. Somatization and the recognition of depression and anxiety in primary care. *Am J Psychiatry*. 1993;150:34-41.
34. Magruder-Habib K, Zung WW, Feussner JR. Improving physicians recognition and treatment of depression in general medical care. Results from a randomized clinical trial. *Med Care*. 1990;28:239-50.
35. Bao Y, Sturm R, Croghan TW. A national study of the effect of chronic pain on the use of health care by depressed persons. *Psychiatr Serv*. 2003;54:693-7.
36. Fifer SK, Buesching DP, Henke CJ, Potter LP, Mathias SD, Schonfeld WH, et al. Functional status and somatization as predictors of medical offset in anxious and depressed patients. *Value Health*. 2003;6:40-50.
37. Greenberg PE, Leong SA, Birnbaum HG, Robinson RL. The economic burden of depression with painful symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 7:17-23.
38. Luber MP, Meyers BS, Williams-Russo PG, Hollenberg JP, DiDomenico TN, Charlson ME, et al. Depression and service utilization in elderly primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9:169-76.
39. Gameroff MJ, Olsson M. Major depressive disorder, somatic pain, and health care costs in an urban primary care practice. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1232-9.
40. Ohayon MM. Specific characteristics of the pain/depression association in the general population. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 12:5-9.
41. García-Campayo J, Ayuso-Mateos JL, Caballero L, Romera I, Aragonés E, Rodríguez-Artalejo F, et al. Relationship of somatic symptoms with depression severity, quality of life and health resources utilization, in patients with major depressive disorder seeking primary health care in Spain. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. En prensa 2008.
42. Currie SR, Wang J. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain*. 2004;107:54-60.
43. Muñoz RA, McBride ME, Brnabic AJ, López CJ, Hetem LA, Secin R, et al. Major depressive disorder in Latin America: the relationship between depression severity, painful somatic symptoms, and quality of life. *J Affect Disord*. 2005;86:93-8.
44. Von Korff M, Ormel J, Katon W, Lin EH. Disability and depression among high utilizers of health care. A longitudinal analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:91-100.
45. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain*. 1992;50:133-49.
46. Emptage NP, Sturm R, Robinson RL. Depression and comorbid pain as predictors of disability, employment, insurance status, and health care costs. *Psychiatr Serv*. 2005;56:468-74.
47. Mossey JM, Gallagher RM. The longitudinal occurrence and impact of comorbid chronic pain and chronic depression over two years in continuing care retirement community residents. *Pain Med*. 2004;5:335-48.
48. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, Brugha T, De Graaf R, Alonso J. Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *J Affect Disord*. 2006;92:185-93.
49. Druss BG, Marcus SC, Rosenheck RA, Olsson M, Tanielian T, Pinus HA. Understanding disability in mental and general medical conditions. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1485-91.
50. Karp JF, Scott J, Houck P, Reynolds CF III, Kupfer DJ, Frank E. Pain predicts longer time to remission during treatment of recurrent depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:591-7.
51. Papakostas GI, Petersen T, Denninger J, Sonawalla SB, Mahal Y, Alpert JE, et al. Somatic symptoms in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res*. 2003;118:39-45.
52. Fava M. The role of the serotonergic and noradrenergic neurotransmitter systems in the treatment of psychological and physical symptoms of depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 13:26-9.
53. 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;25:1171-80.
54. Kennedy N, Paykel ES. Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *J Affect Disord*. 2004;80:135-44.