

**Boletín del Comité Provincial de Medicamentos****Comité Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Neuquén****Nuevos antidepresivos. El caso de la Duloxetina ¿Mejor que el placebo?**

Febrero 2025

Contacto: [biotecnologiasneuquen@gmail.com](mailto:biotecnologiasneuquen@gmail.com)

**Se analiza una reciente revisión sistemática y meta-análisis de todos los estudios publicados sobre Duloxetina en adultos con depresión mayor. Se describe su eficacia clínica y su perfil de seguridad, lo que demuestra que no parece tener mucho que ofrecer. Se identifican elementos comunes con otros “medicamentos me-too”. No se recomienda su inclusión.**

**La Depresión Mayor:**

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad mental crónica, recurrente y debilitante. Es la principal causa de deterioro en el bienestar psicológico en el mundo y una de las principales causas de carga de enfermedad, con una tendencia en aumento. A nivel mundial los años de vida vividos con discapacidad por depresión se han incrementado 36,5% en los últimos 10 años<sup>1</sup>. Su origen es multicausal y diversas corrientes priorizan las causas biológicas, psicológicas y sociales. Desde una perspectiva psicosociológica se atribuyen un gran peso al papel que desempeñan factores de naturaleza social, como los acontecimientos vitales estresantes y los recursos de afrontamiento, el apoyo social, la alienación y la autoestima<sup>2</sup>. Desde un paradigma biologicista se centra la atención en desbalances de neurotransmisores, componentes genéticos y anatómicos<sup>3</sup>. En la Depresión mayor, el tratamiento farmacológico es una parte fundamental del abordaje, según las guías de práctica clínica<sup>4</sup>.

**Los antidepresivos:**

Entre los medicamentos conocidos como antidepresivos existen diversas familias y tipos. Han pasado 50 años desde que se articuló la hipótesis de las monoaminas sobre la depresión, y poco más de 50 años desde que se descubrió el primer tratamiento farmacológico para el TDM. Se han desarrollado y aprobado varias clases de fármacos farmacológicos a base de monoaminas para el tratamiento del TDM; sin embargo, hay un inicio tardío antes de lograr la remisión de los síntomas depresivos, las tasas de remisión son bajas y existen efectos adversos<sup>5</sup>. Los medicamentos antidepresivos que se emplean actualmente para tratar el TDM presentan una serie de limitaciones, incluida la intolerancia (aproximadamente el 50% de los pacientes interrumpen el tratamiento dentro de los 3 meses debido a efectos secundarios o falta de eficacia) y una bastante baja probabilidad de remisión (entre un 35% al 45%)<sup>6</sup>.

En las últimas décadas se han autorizado nuevos fármacos antidepresivos, muchos de los cuales cuentan con grandes campañas de marketing pero escasa evidencia científica que demuestre su eficacia y seguridad comparativa contra otros antidepresivos disponibles. Muchos incluso, se comparan únicamente contra placebo, lo cuál resulta éticamente cuestionable y aporta poca información para la toma de decisiones sanitarias.

**La Duloxetina:**

Este fármaco es un derivado de la Fluoxetina. El clorhidrato de duloxetina es un inhibidor de la recaptación dual de serotonina y norepinefrina y ha sido autorizado por la Food and Drug

Administration (FDA) en EE.UU. para trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno de ansiedad generalizada, neuropatía diabética dolorosa, fibromialgia y dolor musculoesquelético crónico. Cuenta con autorización de ANMAT para su comercialización en Argentina.

### **Evidencias sobre la eficacia y seguridad comparativa de la Duloxetina:**

Una revisión sistemática previa realizada por la colaboración Cochrane concluía que “La duloxetina no parece proporcionar una ventaja significativa en eficacia por sobre otros agentes antidepresivos para el tratamiento de la fase aguda de la depresión mayor. No se encontró ninguna diferencia en cuanto a la eficacia, aunque la duloxetina fue peor que algunos ISRS y que los antidepresivos más nuevos en cuanto a la aceptabilidad y la tolerabilidad.

Lamentablemente, sólo se encontraron pruebas que comparaban la duloxetina con un pequeño grupo de otros agentes antidepresivos activos y sólo se encontraron unos pocos ensayos por comparación (en algunos casos sólo se recuperó un ensayo). Este hecho limita el poder estadístico de esta revisión para detectar diferencias moderadas, pero clínicamente significativas, entre los fármacos”<sup>7</sup>.

### **Que encuentra esta nueva revisión sistemática:**

Los autores de la nueva Revisión sistemática recientemente publicada identificaron, incluyeron y analizaron 28 ensayos clínicos controlados con placebo que aleatorizaron un total de 7872 participantes adultos con depresión mayor. El seguimiento de todos los estudios era muy corto, midiendo resultados a las 6 a 16 semanas, mientras la mayoría de los pacientes se medica por al menos 2 años<sup>8</sup>. El meta-análisis y análisis secuencial de los ensayos demostró que la duloxetina versus placebo reduce los síntomas depresivos y aumenta la calidad de vida con un efecto estadísticamente significativo, pero los tamaños del efecto estuvieron por debajo del umbral mínimo de diferencia clínicamente significativa que se había acordado previamente, y que era el objetivo de la revisión. Como bien interpreta la Fundación Femeba sobre el análisis de esta revisión, duloxetina parece reducir las puntuaciones de los síntomas depresivos y mejorar las puntuaciones de la calidad de vida a corto plazo comparado contra placebo, pero los tamaños del efecto son mínimos y de dudosa importancia para el paciente. Los efectos a corto y largo plazo de la duloxetina sobre los riesgos de eventos adversos graves y tendencias suicidas son inciertos. La duloxetina aumenta los riesgos de varios eventos adversos a corto plazo. Se requieren evaluaciones sistemáticas de los beneficios y daños durante períodos más prolongados<sup>9</sup>.

Duloxetina no parece ser mejor que el placebo en depresión; Los especialistas acordaron que lo mínimo en la escala de Hamilton para que se considere un beneficio clínicamente relevante era que el tratamiento mejore 3 puntos o más en el score total, y lo redujo solo en 1,8 puntos; Este es el resultado combinando de todos los ensayos clínicos publicados hasta ahora. Los autores encontraron que hay que darle duloxetina a 6 pacientes para que uno desarrolle náuseas (NND o número necesario para dañar), a 13 pacientes para que uno desarrolle boca seca, a 17 pacientes para que uno desarrolle somnolencia, a 19 pacientes para que uno desarrolle síndrome de abstinencia, a 20 pacientes para que uno desarrolle sudoración, a 21 pacientes para que uno desarrolle mareos y a 21 pacientes para que uno desarrolle constipación.

### **Diferencias estadísticamente significativas o clínicamente significativas:**

Cuando se comparan dos intervenciones debe establecerse previamente cuales son las mínimas diferencias clínicas esperadas que se tomarán como punto de corte para determinar

si una de ellas es superior a la otra. En este caso, para la eficacia los autores de todos los estudios utilizaban la escala de depresión de Hamilton y una escala de calidad de vida. Los expertos consensuaron que la mínima diferencia clínicamente significativa sería de 3 puntos en la escala de Hamilton, y encontraron solo una diferencia de 1,8 puntos comparado con placebo. Para la calidad de vida (escala QLDS), que era otro de los puntos finales de eficacia, se estableció la mínima diferencia clínicamente significativa en 4,14 puntos, encontrando el meta-análisis solo una mejora de 3,79 puntos comparando contra el placebo.

### **La importancia del tiempo para tomar decisiones:**

En Estados Unidos los pacientes a los que se prescriben antidepresivos los continúan recibiendo durante muchos años y esta duración del tratamiento se viene prolongando cada vez más en los últimos años. El 25,5% de los pacientes reciben antidepresivos por más de 10 años, el 19% por 5-10 años, el 23,7% por 2 a 5 años, el 26% entre 2 meses y 2 años, y un 5,8% por menos de 2 meses. En contraste, los estudios controlados de antidepresivos tienen un seguimiento muy breve. Entre 52 estudios publicados, el promedio de seguimiento era de 8 semanas y la mediana de seguimiento era de 11 semanas<sup>10</sup>.

### **¿Duloxetina, otro medicamento me-too?**

Muchos de los nuevos fármacos comercializados son modificaciones mínimas a moléculas ya conocidas que no vienen a aportar ningún beneficio clínico relevante para los pacientes, y se los conoce como medicamentos me-too (yo-también). Estos no realizan ningún aporte a los pacientes ni a la salud pública, pero permiten a los fabricantes enriquecerse mediante estrategias de marketing que buscan posicionarlos como opciones equivalentes o superiores a los disponibles<sup>11</sup>. En muchos casos, cuando un fármaco está por perder o ya ha perdido su patente, con lo que aparecerán en el mercado competidores genéricos reduciendo las ganancias del laboratorio, éste genera un fármaco me-too, como se ha descrito en múltiples casos como por ejemplo del omeprazol con es-omeprazol, loratadina con des-loratadina, Talidomida con Lenalidomide, entre otros. Estos casos tienen en común el contraste entre una fuerte inversión en marketing y publicidad por la nueva molécula frente a nulos o mínimos esfuerzos por realizar estudios bien diseñados comparativos con la vieja molécula.

### **Necesidad de selección crítica de medicamentos:**

La OMS recomienda fuertemente seleccionar del mercado farmacéutico aquellos medicamentos que cumplan con evidencias científicas de efectividad, seguridad y conveniencia. Si bien por un lado existe un alto porcentaje de renovación del mercado farmacéutico, diversos especialistas coinciden en que más de la mitad de los nuevos fármacos comercializados no aportan “nada nuevo”, mientras que uno de cada seis nuevos medicamentos presentan más riesgos que beneficio por lo cual resultan inaceptables<sup>12 13</sup>.

A nivel europeo, recientemente se describió que solo el 10% de medicamentos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos superan a los fármacos existentes por su efecto sobre desenlaces clínicos, mientras que la agencia alemana para la Calidad y la Eficiencia en el Cuidado de la Salud (IQWiG) revisó los medicamentos incorporados en ese país entre 2011 y 2017, encontrando que la mitad de las nuevas moléculas no aportan beneficios para los pacientes, comparado con los medicamentos con los que ya se contaba<sup>14</sup>. En Argentina, un estudio similar concluyó que los nuevos medicamentos ingresan con precios exorbitantes, pero la mayoría no representa un avance terapéutico significativo. El resultado es un aumento

de riesgos para los pacientes y una sobrecarga para los sistemas de financiación públicos y privados<sup>15</sup>.

### Costos:

En Argentina, un tratamiento con Duloxetina cuesta 4,6 veces más que uno con Fluoxetina<sup>16</sup>.

### Conclusiones:

No se encontraron evidencias científicas sólidas de que la Duloxetina mejore puntos finales clínicamente relevantes en adultos con depresión mayor comparados contra placebo. No logró la mínima mejoría clínica esperada en la escala de depresión de Hamilton ni en la escala de calidad de vida QLDS comparado contra placebo. Duloxetina incrementa el riesgo de eventos adversos. El seguimiento de los estudios publicados es limitado, de solo 6 a 16 semanas, lo que resulta insuficiente para la toma de decisiones con pacientes que son medicados en promedio durante dos o más años.

### Recomendación:

No recomendamos la incorporación de Duloxetina como antidepresivo en el Formulario Terapéutico de Neuquén.

### Bibliografía:

- 
- <sup>1</sup> Global Burden of Disease 2021: mental health messages. *The Lancet Psychiatry*, Volume 11, Issue 8, 573
- <sup>2</sup> Álvaro-Estramiana, J. L., Garrido-Luque, A., & Schweiger-Gallo, I. (2010). Causas sociales de la depresión. Una revisión crítica del modelo atributivo de la depresión. *Revista Internacional De Sociología*, 68(2), 333–348. <https://doi.org/10.3989/ris.2008.06.08>
- <sup>3</sup> Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*. 2012;379(9820):1045-55.
- <sup>4</sup> Depression in adults: treatment and management. NICE guideline [NG222] Published: 29 June 2022. Last reviewed: 19 September 2024. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
- <sup>5</sup> Hillhouse, T. M., & Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 23(1), 1.
- <sup>6</sup> Nemeroff, C. B., Schatzberg, A. F., Goldstein, D. J., Detke, M. J., Mallinckrodt, C., Lu, Y., & Tran, P. V. (2002). Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacology bulletin*, 36(4), 106-132.
- <sup>7</sup> Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, Trespido C, Barbui C. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD006533
- <sup>8</sup> Siddiqui, F., Petersen, J. J., Juul, S., Kamp, C. B., Barbateskovic, M., Moncrieff, J., ... & Jakobsen, J. C. (2025). Beneficial and harmful effects of duloxetine versus placebo, 'active placebo' or no intervention for adults with major depressive disorder: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ open*, 15(2), e082853.
- <sup>9</sup> Fundación Femeba. Efectos beneficiosos y perjudiciales de la duloxetina frente a placebo, "placebo activo" o ninguna intervención en adultos con trastorno depresivo mayor. Revisión sistemática con metanálisis. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar>
- <sup>10</sup> Ward, W., Haslam, A., & Prasad, V. (2025). Antidepressant Trial Duration versus Duration of Real-World Use: A Systematic Analysis. *medRxiv*, 2025-02.
- <sup>11</sup> New drugs: where did we go wrong and what can we do better. *BMJ* 2019;366:l4340
- <sup>12</sup> Editorial Staff. New products and new indications in 2016: a system that favours imitation over the pursuit of real progress. *Prescrire International*. 2017;26(182):136-139
- <sup>13</sup> Hollis A. Me-too drugs: is there a problem? WHO 2004. [http://www.who.int/entity/intellectualproperty/topics/ip/MetooDrugs\\_Hollis1.pdf](http://www.who.int/entity/intellectualproperty/topics/ip/MetooDrugs_Hollis1.pdf)
- <sup>14</sup> van Luijn JCF, Gribnau FWJ, Leufkens HGM. Superior efficacy of new medicines? *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2010;66(5):445-448. Wieseler B. et al.
- <sup>15</sup> Martín Cañás, Héctor Omar Buschiazzi, Martín Alejandro Urtasun. Valor terapéutico y precio de los nuevos fármacos comercializados en Argentina: ¿valen lo que cuestan? *SALUD COLECTIVA*. 2019;15:e1962. doi: 10.18294/sc.2019.1962
- <sup>16</sup> AlfaBeta. Precios de medicamentos en Argentina: Disponible en: <https://www.alfabeta.net/precio/>