



Duloxetina: un antidepresivo con numerosas posibilidades terapéuticas

Duloxetine: an antidepressive with many therapeutic possibilities

Pilar Sierra San Miguel

Servicio de Psiquiatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe,
Departamento de Medicina. Universidad de Valencia, Valencia, España

Resumen

La duloxetina es un antidepresivo de acción dual que forma parte del grupo farmacológico de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Su mecanismo de acción lo convierte en un fármaco indicado en el tratamiento de entidades clínicas que coexisten con frecuencia y que comparten vías fisiopatológicas como el trastorno depresivo mayor, el trastorno de ansiedad generalizada, el dolor neuropático, la fibromialgia o el dolor musculoesquelético. También está indicada en otras enfermedades que merman la calidad de vida como la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia o la incontinencia urinaria por estrés. Todo ello con un perfil de efectos secundarios favorable. Este trabajo revisa las evidencias en torno a la utilización de duloxetina en estas enfermedades y su uso en poblaciones especiales.

Palabras clave: Duloxetina. Trastorno depresivo mayor. Trastorno de ansiedad generalizada. Dolor. Fibromialgia.

Abstract

Duloxetine is a dual action antidepressant included in the pharmacological class of serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors. Its mechanism of action makes it a drug indicated for the treatment of clinical conditions than frequently coexist and share pathophysiological pathways such as major depressive disorder, generalized anxiety disorder, diabetic peripheral neuropathic pain, fibromyalgia, or chronic musculoskeletal pain. It is also indicated in other diseases that reduce quality of life such as chemotherapy induced peripheral neuropathy or stress urinary incontinence. All this with a favorable side effect profile. In this review, we will elucidate current evidences on the use of duloxetine in the treatment of these diseases and its use in special populations.

Keywords: Duloxetine. Major depressive disorder. Generalized anxiety disorder. Pain. Fibromyalgia.

Autor de correspondencia:
Pilar Sierra San Miguel
E-mail: s Sierra_pil@gva.es

Fecha de recepción: 09-05-2022
Fecha de aceptación: 17-05-2022
DOI: 10.24875/KRANION.M22000032

Disponible en internet: 20-06-2022
Kranion. 2022;17(Supl.1):10-4
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

La depresión y el dolor son procesos graves e incapacitantes que configuran dos de los principales problemas de salud pública^{1,2}. Entre todos los trastornos físicos y mentales, la depresión es una de las enfermedades que generan un mayor número de bajas laborales y costes asociados³. A su vez, estudios recientes inciden en la elevada prevalencia del dolor y en sus importantes limitaciones asociadas a la vida diaria de los pacientes, tanto a nivel personal como sociofamiliar⁴. Ante la frecuente comorbilidad entre diagnósticos de la esfera psiquiátrica y el dolor, numerosos estudios investigan la causa de esta asociación y sus posibilidades terapéuticas^{5,6}. La relación parece ser bidireccional: el dolor puede acentuar los síntomas ansiosos o depresivos, así como modularlos o predisponer a ellos; mientras que la depresión con frecuencia se acompaña de sintomatología física como cefalea, dolor abdominal o dolor musculoesquelético.

La duloxetina es un antidepresivo con efecto dual que actúa como un inhibidor potente de la recaptación de serotonina y noradrenalina, además de producir un débil bloqueo en la recaptación de dopamina. Este mecanismo de acción es el responsable de su eficacia en una amplia gama de síntomas, tanto aquellos relacionados con los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo, como con la sintomatología algica, e independientemente de la presencia de ansiedad o depresión⁷. En el caso del tratamiento de la depresión mayor, la eficacia de la duloxetina estaría relacionada con su efecto sobre el sistema monoaminérgico en el sistema nervioso central, mientras que en el dolor la duloxetina actuaría sobre las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas descendentes inhibitorias de este⁶.

De este modo, la duloxetina resulta un tratamiento eficaz en enfermedades clínicas de diferente índole pero que comparten vías fisiopatológicas comunes. Otras indicaciones fuera de ficha técnica incluyen la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia⁸ o la incontinencia urinaria por estrés⁹.

En cuanto a los efectos secundarios, los más frecuentes (como somnolencia, náuseas, sequedad oral o estreñimiento) son leves y mejoran progresivamente con la administración del fármaco. Los efectos secundarios cardiovasculares como hipertensión, taquicardia o isquemia miocárdica son poco relevantes clínicamente y, en general, se considera que la duloxetina tiene un perfil cardiovascular y sexual favorable, así como una influencia mínima en el peso¹⁰.

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia científica del uso de la duloxetina en sus diferentes indicaciones clínicas y en poblaciones especiales.

MECANISMO DE ACCIÓN

La duloxetina es un fármaco inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina que inhibe al trans-

TABLA 1. Indicaciones y usos de duloxetina

Trastorno de ansiedad generalizada
Trastorno depresivo mayor
Dolor neuropático periférico de origen diabético
Fibromialgia
Dolor crónico musculoesquelético
Neuropatías inducidas por la quimioterapia
Dolor crónico posquirúrgico
Incontinencia urinaria por estrés

portador de serotonina de forma ligeramente más potente que al transportador de noradrenalina. Por su parte, la inhibición de este último genera un incremento en los niveles de dopamina en el córtex prefrontal. Además, tiene escasa afinidad por los receptores histaminérgicos H1, alfa-adrenérgicos, dopaminérgicos D2, serotoninérgicos 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2C y opioides¹¹.

Existen algunos datos acerca del efecto específico de la duloxetina. En la depresión se han descrito sesgos atencionales que pueden verse modificados por el tratamiento; en este sentido, algunos estudios encuentran cambios en la conectividad en estado basal de la red neuronal por defecto y en estructuras cerebrales en relación con el tratamiento con este fármaco¹². Es decir, la duloxetina es capaz de producir cambios adaptativos en los circuitos neurales implicados en el procesamiento de las emociones. Además, se ha descubierto que el tratamiento con duloxetina normaliza la conectividad basal estriatal con otras zonas del sistema nervioso central como la corteza prefrontal dorsolateral, la red neuronal por defecto y el cerebelo¹³.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

La duloxetina se absorbe rápidamente tras su administración oral y la concentración plasmática máxima ocurre a las seis horas de la dosis. Tiene una vida media en plasma de 12 horas, por lo que se puede administrar en una única toma diaria. Se metaboliza en el hígado mediante dos isoenzimas del P450, el CYP2D6 y el CYP1A2. Debido a su metabolismo hepático, los pacientes con cirrosis presentan una eliminación hasta tres veces más lenta, con una elevación en los niveles plasmáticos también debida a la reducción de la albúmina, por lo que en estos casos se recomiendan dosis de inicio más bajas¹⁴. Su efecto inhibidor es estable y tiene un efecto más independiente de la dosis que otros antidepresivos, circunstancia que favorece la aparición de sus beneficios terapéuticos con la dosis de inicio, mejorando la tolerabilidad.

TABLA 2. Eficacia de la duloxetina en el trastorno de ansiedad generalizada. Ensayos doble-ciego controlados con placebo

Estudio	N	Tratamiento	Duración	Principales resultados
Strawn et al., 2015 ¹⁷	DUL: 135 PBO: 137	DUL: 30-120 mg/día	10 semanas + periodo abierto de 18 semanas	DUL fue superior a PBO en la semana 10 (PARS) Pacientes 7-17 años
Alaka et al., 2014 ¹⁸	DUL: 151 PBO: 140	DUL: 30-120 mg/día	10 semanas	DUL fue superior a PBO en la semana 10 (HAM-A y SDS) Pacientes > 65 años
Nicolini et al., 2009 ¹⁹	DUL: 242 VLX: 169 PBO: 170	DUL: 20 mg/día 60-120 mg/día VLX: 75-225 mg/día	10 semanas	Reducción de la puntuación en la escala HAM-A en los tres grupos respecto a PBO
Rynn et al., 2008 ²⁰	DUL: 168 PBO: 159	DUL: 60-120 mg/día	10 semanas	Diferencias en respuesta entre el grupo DUL y PBO en la semana 2; sin diferencias en remisión
Hartford et al., 2007 ²¹	DUL: 160 VLX: 164 PBO: 161	DUL: 60-120 mg/día VLX: 75-225 mg/día	10 semanas	Sin diferencias entre los dos fármacos

DUL: duloxetina; VLX: venlafaxina; PBO: placebo; PARS: escala de evaluación de la ansiedad pediátrica; HAM-A: escala de Hamilton de ansiedad; SDS: escala de discapacidad de Sheehan.

INDICACIONES Y USOS TERAPÉUTICOS DE LA DULOXETINA

La tabla 1 recoge las indicaciones y usos de duloxetina en la práctica clínica. Se desarrollan a continuación.

Trastorno de ansiedad generalizada

El trastorno de ansiedad generalizada (TAG) es un estado persistente de ansiedad y preocupación excesivas acerca de circunstancias, acontecimientos o conflictos de la vida cotidiana¹⁵. Se caracteriza por la presencia de síntomas como tensión motora, hiperactividad autónoma, expectación aprensiva, vigilancia y alerta que se presentan de manera fluctuante y con un curso crónico.

La FDA (*Food and Drug Administration*) en 2007 y la EMEA (*European Medicines Agency*) en 2008 aprobaron la administración de duloxetina para el tratamiento del TAG¹⁶. La dosis varía entre 30 y 120 mg/día, con un escalado en función de la eficacia y su tolerabilidad.

Ensayos clínicos recientes han analizado la eficacia de este fármaco en pacientes con TAG, sin otra comorbilidad psiquiátrica en los meses previos al estudio, con resultados positivos para la duloxetina. Existen estudios en la misma línea en población pediátrica¹⁷ y geriátrica¹⁸. La tabla 2 muestra las principales características y resultados de estos ensayos.

Además, diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas han evidenciado que el tratamiento a corto plazo del TAG con duloxetina mejora la sintomatología somática asociada a esta dolencia^{2,22}. Así, en 2019 se publicó un metaanálisis de 89 ensayos realizados entre 1994 y 2017 que incluyó 25.441 pacientes que cumplían criterios diagnósticos de TAG. Los pacientes habían recibido de manera aleatoria uno de los 22 fármacos seleccionados para el tratamiento o placebo. Las variables analizadas fueron la eficacia (cambio de puntuación en la escala Hamilton

de ansiedad) y la tolerabilidad. Los fármacos con mayor eficacia respecto al placebo y mejor tolerabilidad fueron, por este orden: duloxetina, pregabalina, venlafaxina y escitalopram²³. Los datos científicos no responden a la pregunta de si el fármaco tiene un efecto específico sobre el TAG o bien la eficacia se relaciona con su efecto sobre el estado de ánimo. En cualquier caso, los resultados de los estudios avalan el uso de duloxetina como opción preferente de tratamiento en pacientes que cumplen criterios de TAG.

Depresión mayor

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un estado de ánimo deprimido o pérdida de la capacidad para experimentar placer durante dos o más semanas junto con síntomas como pérdida de energía, pensamientos de muerte recurrentes, sentimientos de inutilidad y alteración del sueño y el apetito, con afectación del funcionamiento previo¹⁵.

La duloxetina fue aprobada por la FDA en 2004 para el tratamiento del TDM. Numerosos trabajos han demostrado su eficacia a corto y largo plazo en este trastorno a dosis entre 60 y 120 mg/día²⁴. En una revisión sistemática reciente que incluyó 31 estudios y 1.836 pacientes, 26 de estos estudios mostraron una superioridad de la duloxetina en el TDM en comparación con placebo u otros antidepresivos como sertralina, fluvoxamina, venlafaxina, paroxetina, escitalopram, fluoxetina y bupropión⁹, concluyendo también que resultó un fármaco seguro y bien tolerado.

También se han descrito resultados positivos con la combinación de duloxetina y tratamiento antipsicótico en casos de depresión mayor con síntomas psicóticos, objetivándose una mejoría de la sintomatología afectiva y de los síntomas psicóticos tanto positivos como negativos²⁵.

Dolor y depresión

El dolor y la depresión comparten vías relacionadas con dos neurotransmisores. Así, las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas, originadas en los núcleos del rafe y el *locus coeruleus*, se proyectan no solo hacia el sistema límbico que actúa como centro de control de las emociones, sino también hacia las vías descendentes espinales que modulan la percepción del dolor. La depleción de estos neurotransmisores puede generar la ausencia de su efecto inhibitorio fisiológico, de forma que estímulos físicos habitualmente no dolorosos son percibidos como tales²⁶.

Las implicaciones clínicas de la coexistencia de síntomas álgicos y afectivos en un mismo paciente son relevantes. La presencia de dolor retrasa la mejoría de la clínica afectiva y puede traducirse en aislamiento social, dependencia familiar, abandono de prácticas deportivas o de ocio y procesos depresivos secundarios²⁷, mientras que los síntomas depresivos pueden empeorar el dolor²⁸. Por ello resulta de vital importancia tratar de forma conjunta ambos síntomas.

La duloxetina es el único antidepresivo aprobado por la EMEA para el dolor neuropático. El fundamento de esta indicación es el efecto sinérgico en los dos mecanismos inhibitorios antes señalados. La duloxetina es ligeramente más potente como inhibidor del transportador de serotonina que como inhibidor del transportador de noradrenalina, este último, principal mecanismo responsable de su eficacia en el tratamiento de cuadros dolorosos sin depresión, así como de síntomas de dolor físico relacionados con depresión. Dicho efecto sinérgico es el que aumenta su eficacia en estos escenarios.

También se dispone de resultados positivos con duloxetina en otros tipos de dolor como la fibromialgia, caracterizada por dolor generalizado, fatiga, trastornos del sueño y síntomas cognitivos junto con síntomas ansiosodepresivos y una alta heterogeneidad clínica y etiológica²⁹. La duloxetina ha demostrado ser eficaz y segura en esta enfermedad³⁰. También es una de las opciones terapéuticas en el dolor neuropático diabético periférico, el dolor musculoesquelético crónico, el dolor crónico posquirúrgico³¹, el dolor lumbar crónico y el asociado a artrosis³². Asimismo, la duloxetina ha demostrado eficacia en la neuropatía periférica dolorosa por quimioterapia⁸. En cuanto a la dosis, en pacientes con dolor crónico se recomienda llegar hasta los 120 mg/día.

Otras indicaciones

Otro cuadro donde se ha investigado la utilidad de la duloxetina es la incontinencia urinaria por estrés. Se caracteriza por la pérdida de orina no intencional relacionada con la tos, esfuerzos o estornudos debido al aumento de la presión intraabdominal y vesical al vencer la resistencia uretral. Existe posiblemente una conexión entre ansiedad, depresión y esta entidad, ya que las dos

primeras pueden actuar como factores predictores de su aparición⁹. En su fisiopatología participan las vías serotoninérgicas, ya que la serotonina induce el cierre del esfínter uretral por inhibición del reflejo miccional. La duloxetina potencia el efecto del glutamato, estimulando los nervios motores pudendos que modulan la función uretral, al bloquear la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Finalmente, se han observado efectos beneficiosos a corto plazo en el control de la incontinencia urinaria en hombres tras cirugía prostática³³.

DULOXETINA EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES

Uso en población geriátrica

El TDM en las personas mayores es frecuente y se asocia generalmente a discapacidad física, dolor crónico y déficits cognitivos. La duloxetina ha demostrado eficacia en pacientes de edad avanzada con TDM, distimia y mejoría del dolor frente a placebo. Además, se ha descrito una mejoría en el perfil cognitivo, especialmente en el aprendizaje verbal y la memoria en este grupo de pacientes, en estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de ocho semanas³⁴.

Otras ventajas en esta población son la ausencia de efectos hipertensores importantes y las escasas interacciones farmacológicas, siendo especialmente útil en el tratamiento de pacientes polimedicados³⁵.

Embarazo y lactancia

La duloxetina pertenece a la categoría C de riesgo durante el embarazo de la FDA. Se dispone de extensos estudios observacionales que no sugieren un aumento general del riesgo de malformaciones congénitas importantes³⁶. En cuanto al síndrome de adaptación prenatal a antidepresivos, puede aparecer si la madre ha tomado duloxetina poco antes del parto; aunque suele ser leve, la decisión sobre suspenderla o mantenerla en los días previos al parto sigue la línea de otros antidepresivos y dependerá de la semana de gestación, del estado del bebé y del riesgo de recaída al retirar el tratamiento. En resumen, los riesgos descritos sobre el uso de duloxetina durante el embarazo son similares a los descritos para otros antidepresivos, con excepción de la paroxetina, que se asocia a un riesgo adicional de malformaciones cardíacas.

En cuanto a la lactancia, existe poca bibliografía acerca del uso de duloxetina. Se sabe, sin embargo, que se excreta débilmente en la leche materna, de modo que la exposición del lactante a la duloxetina es inferior al 1% de la dosis ajustada al peso de la madre. Aunque no se conocen los efectos sobre el lactante, si el balance riesgo-beneficio se considera favorable podrá continuarse con el tratamiento durante la lactancia³⁷.

CONCLUSIONES

La duloxetina posee un mecanismo de acción dual. Es un potente inhibidor del transportador de serotonina y noradrenalina y bloquea débilmente la recaptación de dopamina. Dicho mecanismo convierte a duloxetina en un fármaco eficaz en ansiedad, depresión y dolor, trastornos que con frecuencia coexisten al compartir aspectos fisiopatológicos y generan un alto grado de discapacidad. La duloxetina presenta un perfil de seguridad y tolerabilidad óptimo en tratamientos a corto y largo plazo.

FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora ha recibido honorarios por su participación en actividades de docencia y consultoría de los siguientes laboratorios: Adamed, Alter, Angelini, Janssen, Lundbeck y Sanofi.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

La autora declara que para este artículo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health.* 2011;11:770.
2. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe-a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15(4):357-76.
3. Organización Mundial de la Salud. Depresión y otros trastornos mentales comunes. Estimaciones sanitarias mundiales (2017) [Internet]. Organización Mundial de la Salud [consultado: 23 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://bit.ly/2Gzn8CJ>
4. Duenas M, Salazar A, Ojeda B, Fernandez-Palacín F, Mico JA, Torres LM, et al. A nationwide study of chronic pain prevalence in the general spanish population: identifying clinical subgroups through cluster analysis. *Pain Med.* 2015;16(4): 811-22.
5. Oluboka OJ, Katzman MA, Habert J, Khullar A, Oakander MA, McIntosh D, et al. Early optimized pharmacological treatment in patients with depression and chronic pain. *CNS Spectr.* 2022;1-40. doi: 10.1017/S1092852922000128. Online ahead of print.
6. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between depression and chronic pain: Neural mechanisms in the brain. *Neural Plast.* 2017;2017:9724371.
7. Szekeres G, Rozsa S, Dome P, Barsony G, Gonda X. A real-world, prospective, multicenter, single-arm observational study of duloxetine in patients with major depressive disorder or generalized anxiety disorder. *Front Psychiatry.* 2021;12:689143.
8. Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S, Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;82(5):787-93.
9. Rodrigues-Amorim D, Olivares JM, Spuch C, Rivera-Baltanas T. A systematic review of efficacy, safety, and tolerability of duloxetine. *Front Psychiatry.* 2020;11:554899.
10. Nelson JC, Lu Pritchett Y, Martynov O, Yu JY, Mallinckrodt CH, Detke MJ. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2006;8(4):212-9.
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(6):871-80.
12. Fu CH, Costa-Freda SG, Sankar A, Adams TM, Rasenick MM, Liu P, et al. Multimodal functional and structural neuroimaging investigation of major depressive disorder following treatment with duloxetine. *BMC Psychiatry.* 2015;15:82.
13. Wang L, An J, Gao HM, Zhang P, Chen C, Li K, et al. Duloxetine effects on striatal resting-state functional connectivity in patients with major depressive disorder. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(11):3338-46.
14. Gupta S, Nihalani N, Masand P. Duloxetine: review of its pharmacology, and therapeutic use in depression and other psychiatric disorders. *Ann Clin Psychiatry.* 2007;19(2):125-32.
15. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
16. Arranz B. Duloxetina y trastorno de ansiedad generalizada, una buena asociación. *Psic Biol.* 2014;21(1):3-8.
17. Strawn JR, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Stroud CE, Cai N, et al. A randomized, placebo-controlled study of duloxetine for the treatment of children and adolescents with generalized anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2015; 54(4):283-93.
18. Alaka KJ, Noble W, Montejo A, Duenas H, Munshi A, Strawn JR, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of older adult patients with generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014;29(9):978-86.
19. Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, et al. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychol Med.* 2009;39(2):267-76.
20. Rynn M, Russell J, Erickson J, Detke MJ, Ball S, Dinkel J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety.* 2008;25(3):182-9.
21. Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22(3):167-74.
22. Li X, Zhu L, Zhou C, Liu J, Du H, Wang C, et al. Efficacy and tolerability of short-term duloxetine treatment in adults with generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194501.
23. Sleet A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;393(10173):768-77.
24. Frampton JE, Plosker GL. Duloxetine: a review of its use in the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2007;21(7):581-609.
25. Zink M, Knopf U, Mase E, Kuwilsky A, Deuschle M. Duloxetine treatment of major depressive episodes in the course of psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry.* 2006;39(3):109-11.
26. Stahl SM. The psychopharmacology of painful physical symptoms in depression. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(5):382-3.
27. Vicente-Herrero MT, López-González AA, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García LM, Terradillos García MJ, Aguilar Jiménez E. Dolor en población laboral y su interferencia en actividades de la vida diaria. *Rev Soc Esp Dolor.* 2016;23(2):64-74.
28. Fava M. Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(4):305-7.
29. Tan AC, Jaaniste T, Champion D. Chronic widespread pain and fibromyalgia syndrome: Life-course risk markers in young people. *Pain Res Manag.* 2019;2019:6584753.
30. Lian YN, Wang Y, Zhang Y, Yang CX. Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2020;130(1):71-82.
31. Bedin A, Caldart Bedin RA, Vieira JE, Ashmawi HA. Duloxetine as an analgesic reduces opioid consumption after spine surgery: A randomized, double-blind, controlled study. *Clin J Pain.* 2017;33(10):865-9.
32. Smith HS, Smith EJ, Smith BR. Duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2012;8:267-77.
33. Kotecha P, Sahai A, Malde S. Use of duloxetine for postprostatectomy stress urinary incontinence: A systematic review. *Eur Urol Focus.* 2021;7(3):618-28.
34. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007; 164(6):900-9.
35. Beyer JL, Johnson KG. Advances in pharmacotherapy of late-life depression. *Curr Psychiatry Rep.* 2018;20(5):34.
36. Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sorensen MJ, Olsen J, Christensen J, et al. Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion - a population-based study. *PLoS One.* 2013;8(8):e72095.
37. Andrade C. The safety of duloxetine during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry.* 2014;75(12):e1423-e1427.