

Efectos de duloxetina y amitriptilina en el dolor neuropático: estudio en 180 casos

L. Cánovas¹, G. Illodo², M. Castro¹, L. Mouriz², A. Vázquez-Martínez², J. Centeno², T. Calvo¹

Cánovas L., Illodo G., Castro M., Mouriz L.,
Vázquez-Martínez A., Centeno J., Calvo T.

Effects of duloxetine and amitriptyline in neuropathic pain: study in 180 patients

ABSTRACT

Objective

Evaluation of analgesia efficacy and tolerability of duloxetine versus amitriptyline in neuropathic pain.

Methods

Prospective study in 180 patients during three months. We excluded patients with anxiety or depression. The patients were distributed in three groups: A (30 mg duloxetine at dinner, in the third day 60 mg, increasing 30 mg a week until relief pain); B (60 mg duloxetine at dinner, increasing 30 mg a week until relief pain); C (>60 years: 10 mg amitriptyline and <60 years 25 mg amitriptyline at dinner, increasing 25 mg a week until relief pain). We study: Age, diagnose, duration and severity pain (VAS), analgesia efficacy, time until relief pain, analgesic dose, adverse events (frequency, duration and severity), satisfaction of patient. The patients were evaluated a week, fifteen days, a month and three months. The student t test and binomial model was used for statistical comparison.

¹ Médico Adjunto.

² Médico Residente.

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Dolor.
Complejo Hospitalario Ourense.
Ramón Puga 54, Ourense 32005.
Teléfono: 988385834.

Recibido: 12/03/2007

Aceptado: 24/09/2007

Results

We studied: lumbar radiculopathy (45%), cervical radiculopathy (23%), postherpetic neuralgia (11.5%), trigeminal neuralgia (10%), Complex Regional Pain syndrome I (5%), postsurgical neuropathic pain (5.5%). In A and B groups the pain relief in a week of treatment, in C group after 15 days of treatment. The time until relief pain were: A 5 ± 2 , B 6 ± 1 , C 14 ± 6 days; the analgesic doses were: A 65 ± 24 mg, B 67 ± 22 mg, C 35 ± 32 mg. The frequency of adverse events was more significant in the group amitriptyline (dry mouth, constipation, orthostatic hypotension) versus duloxetine (nausea, somnolence). Adverse events in the patients of the group A were weight. The personal satisfaction was excellent/good in 95.6% patients included in groups A and B, and 78.7% in groups C. Conclusions: Duloxetine and amitriptyline are effective in neuropathic pain. Less time until relief pain and less adverse events with duloxetine. The beginning of treatment with 30 mg duloxetine decrease events adverse.

Key words: duloxetine, amitriptyline, antidepressants, neuropathic pain, adverse events.

RESUMEN

Objetivo

Valoración de la eficacia analgésica y la tolerancia de duloxetina frente a amitriptilina en el tratamiento del dolor neuropático.

Material y Método

Estudio prospectivo en 180 pacientes durante un periodo de 3 meses. Se excluyeron del estudio los pacientes con depresión y ansiedad. Se dividieron, aleatoriamente, en 3 grupos: Grupo A (recibieron 30 mg de duloxetina con la cena, con incremento a los 3 días a 60 mg, y posteriores incrementos semanales de 30 mg hasta alivio del dolor); Grupo B (recibieron 60 mg de duloxetina con la cena, con incrementos semanales de 30 mg hasta alivio del dolor); Grupo C (recibieron 10 mg de amitriptilina los >60 años y 25 mg los

menores, con la cena, con incrementos semanales de 25 mg hasta alivio del dolor). Se valoraron: 1. Edad; 2. Diagnóstico; 3. Duración e intensidad del dolor (EVA); 4. Eficacia analgésica (EVA); 5. Tiempo de alivio del dolor; 6. Dosis media analgésica; 7. Efectos indeseable: incidencia, duración e intensidad; 8. Satisfacción del paciente. Los pacientes fueron evaluados a la semana, 15 días, mes y 3 meses de comenzar el tratamiento. Se utilizaron la t de Student para la comparación de medias y una prueba binomial simple para la comparación de proporciones.

Resultados

La edad de los pacientes se encontraba, en un intervalo, entre 42-86 años. Los cuadros dolorosos estudiados fueron: Radiculopatía lumbar (45%), radiculopatía cervical (23%), neuralgia postherpética (11.5%), neuralgia del trigémino (10%), síndrome de dolor regional complejo tipo I (5%), y dolor neuropático postcirugía (5.5%). El tiempo de alivio del dolor fue: A 5 ± 2 días, B 6 ± 1 días, C 14 ± 6 días; las dosis medias analgésicas fueron: A 65 ± 24 mg, B 67 ± 22 mg, C 35 ± 32 mg. La incidencia de efectos indeseables fue significativamente superior en el grupo amitriptilina (sequedad de boca, estreñimiento e hipotensión ortostática) frente a duloxetina (náuseas, somnolencia). En los pacientes del Grupo A, los efectos indeseables fueron de intensidad leve. La satisfacción personal fue excelente/buena en el 95.6% de las pacientes de los grupos A y B y en el 78,7% de las pacientes del grupo C.

Conclusiones

Ambos fármacos son eficaces en el tratamiento del dolor neuropático. Duloxetina tiene como ventajas, un menor tiempo de inicio del efecto analgésico y una menor incidencia de efectos indeseables. Los efectos indeseables de duloxetina se minimizan significativamente comenzando con la dosis de 30mg.

Palabras claves: duloxetina, amitriptilina, antidepresivos, dolor neuropático, efectos indeseables.

Los neurotransmisores, noradrenalina y serotonina, han sido implicados como moduladores, de las vías descendentes, inhibitoras de la transmisión dolorosa (4,5). En estados de dolor patológico, este mecanismo endógeno, inhibitorio del dolor, sufre una disfunción, lo que puede contribuir a una sensibilización central e hiperexcitabilidad espinal y supraespinal, que es característica del dolor neuropático (6).

En este sentido, los antidepresivos inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina, han sido utilizados con éxito en el tratamiento de estos cuadros dolorosos (7). Amitriptilina, antidepresivo tricíclico, ha demostrado su efecto analgésico en varios cuadros de dolor neuropático (8-10). Duloxetina, antidepresivo de acción dual, inhibe de forma simultánea y desde las concentraciones más bajas, la recaptación de noradrenalina y serotonina (7.5/0.8, r: 9) (11,12), de forma muy parecida a los tricíclicos. Sin embargo, a diferencia de los tricíclicos, no es capaz de bloquear otros receptores para neurotransmisores muscarínicos colinérgicos, histamínicos del subtipo 1 y α adrenérgicos, que son los responsables de los efectos clásicos indeseables de estos fármacos. Duloxetina ha resultado eficaz en el alivio del dolor neuropático periférico diabético, en varios ensayos clínicos, con una incidencia inferior de efectos indeseables. En comparación con placebo, dosis de 60 a 120 mg de duloxetina han aliviado el dolor de forma significativa ($p < 0.001$) (13) y en relación con terapia habitual 60 mg de duloxetina han tenido una incidencia significativamente inferior ($p < 0.05$) de efectos indeseables que venlafaxina, gabapentina o amitriptilina (14).

El objetivo de este estudio fue valorar la eficacia analgésica y la tolerabilidad de duloxetina, frente a amitriptilina, en otros cuadros de dolor neuropático, diferentes al dolor neuropático periférico diabético, con el fin de valorar su incorporación al arsenal terapéutico de este síndrome doloroso tan complejo.

INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático es un síndrome doloroso complejo que agrupa a numerosas enfermedades, mecanismos fisiopatológicos, topografías y manifestaciones clínicas (1), siendo muy frecuente en la práctica clínica, se calcula que un 6% de la población sufre dolor neuropático (2). Puede definirse como un dolor anormal, producido en alguna parte del cuerpo, en donde los impulsos nerviosos aferentes, a nivel del SNC o periférico han sido completa o parcialmente interrumpidos (3).

MATERIAL Y MÉTODOS

Tras la aprobación del comité ético del hospital y el consentimiento por parte de los pacientes, se realizó un estudio prospectivo, randomizado, en 180 pacientes, diagnosticados de dolor neuropático, durante un periodo de 3 meses. Se excluyeron del estudio los pacientes con ansiedad generalizada y depresión y aquellos con dolor neuropático periférico diabético. Se dividieron, aleatoriamente, en 3 grupos (Tabla I):

TABLA I. Protocolo de inicio del tratamiento.

Grupos	Fármaco
Grupo A	Duloxetina 30 mg, a los 3 días 60 mg día
Grupo B	Duloxetina 60 mg día
Grupo C	Amitriptilina 10 o 25 mg día

Grupo A (n=60; recibieron 30 mg de duloxetina con la cena, con incremento a los 3 días a 60 mg, y posteriores incrementos semanales de 30 mg hasta alivio del dolor o intolerancia).

Grupo B (n=60; recibieron 60 mg de duloxetina con la cena, con incrementos semanales de 30 mg, hasta alivio del dolor o intolerancia).

Grupo C (n=60; recibieron 10mg de amitriptilina con la noche, si la edad era mayor o igual a 60 años y 25 mg si estaban por debajo de esa edad, con incrementos semanales de 25 mg hasta alivio del dolor o intolerancia).

Las variables estudiadas fueron:

1. Edad.
2. Diagnóstico.
3. Duración e intensidad del dolor (la intensidad de dolor fue medida con la Escala Analógica visual, EVA, donde 0 se correspondió con "ausencia de dolor" y 10 con el "peor dolor posible").
4. Eficacia analgésica (EVA).
5. Tiempo de alivio del dolor.
6. Dosis media analgésica.
7. Efectos indeseables: Incidencia (%), Duración (días) e Intensidad (leve, moderada, severa).
8. Satisfacción del paciente.

Los pacientes fueron evaluados a la semana, 15 días, mes y 3 meses de comenzar el tratamiento. El estudio estadístico se realizó mediante el programa SPSS 14.0 para Windows, se trabajó con una fiabilidad del 95%. Se utilizaron la t de Student para la comparación de medias y una prueba binomial simple para la comparación de proporciones.

TABLA II. EVA basal y en sucesivas revisiones.

EVA	Primera visita	7 días	15 días	Mes	3 Meses
Grupo A	8.5±1.3	3.2±2.4	2.1±0.9	1.6±0.9	1.6±0.86
Grupo B	8.6±1.24	3.7±2.3*	1.98±1.1*	1.5±0.88	1.5±0.99
Grupo C	8.7±1.1	6.4±2.6	4.7±1.6	1.9±1.2	1.5±0.7

* EVA significativamente inferior en los grupos tratados con duloxetina, frente al tratado con amitriptilina ($p < 0.05$).

RESULTADOS

La edad media, en años, de los pacientes del estudio fue A: 54 ± 22 , B: 59 ± 27 y C: 60 ± 29 , con un intervalo de edades entre 42 y 86 años. No hubo diferencias significativas en la duración del dolor de los tres grupos: A 32 ± 11 días, B: 34 ± 12 días y C: 30 ± 16 días.

Los cuadros dolorosos estudiados fueron: radiculopatía lumbar (45%), radiculopatía cervical (23%), neuralgia postherpética (11.5%), neuralgia del trigémino (10%), síndrome de dolor regional complejo tipo I (5%), y dolor neuropático postcirugía (5.5%). Los EVA de los 3 grupos, en la visita basal y en las sucesivas revisiones, se representan en la Tabla II. En los pacientes tratados con duloxetina se observó, en la primera y segunda revisión, una reducción del dolor significativamente superior ($p < 0.05$) respecto a los tratados con amitriptilina. El cuadro doloroso no influyó en estos resultados (Tabla III). Al mes y a los tres meses ambos fármacos aliviaron el dolor de forma significativa.

El tiempo de aparición del efecto analgésico y las dosis medias de fármaco consumidas en los diferentes grupos, se representan en la Tabla IV. El alivio del dolor se inició más precozmente en los pacientes tratados con duloxetina ($p < 0.05$), respecto a los tratados con amitriptilina.

La incidencia de efectos indeseables, la duración y la intensidad de los mismos fue superior en el grupo amitriptilina, frente a duloxetina (Tablas V, VI, VII), inferior en todos los casos al 15%. En los pacientes del grupo A, la incidencia de efectos indeseables fue significativamente inferior y de intensidad leve en todos los casos. Un paciente del grupo B fue retirado del estudio por una reacción alérgica (edemas generalizados) a las 48h de inicio del consumo del fármaco. Ningún otro paciente se retiró del estudio. Los efectos indeseables se consideraron dosis dependiente.

La satisfacción personal fue excelente/buena en el 95.6% de los pacientes de los grupos A y B y en el 78,6 % de los pacientes del grupo C.

TABLA III. EVA según diagnóstico y fármaco.

DIAGNÓSTICO/FÁRMACO (n)	VISITA BASAL	7 DÍAS	15 DÍAS	MES	3 MESES
Radiculopatía					
Duloxetina (64)	7.99±2.3	3.1±1.1*	2.1±1.6	1.7±1.1	1.6±1.34
Amitriptilina (58)	8.1± 1.5	5.9±2.4	3.9±1.5	1.6±1.4	1.5±0.9
NPH					
Duloxetina (10)	8.7±1.2	3.2±1.5*	2.7±1.5	1.8±1.3	1.8±0.9
Amitriptilina (11)	8.8±1.4	6.2±1.9	3.8±1.7	1.5±1.2	1.6±0.8
N. Trigémino					
Duloxetina (10)	8.3±1.9	4.7±1.3*	2.9±1.7	1.6±1.1	1.7±0.7
Amitriptilina (8)	8.2±2.1	6.9±1.6	4±1.4	1.5±1.2	1.5±0.5
SDRC					
Duloxetina (5)	8.1±2.2	3.6±1.5*	1.9±1.5	1.5±0.3	1.6±0.5
Amitriptilina (4)	8±1.3	6.2±1.3	3.8±1.3	1.6±0.6	1.7±0.5
DN Postcirugía					
Duloxetina (5)	8±1.4	3.7±1.8*	1.9±1.6	1.5±0.9	1.5±0.7
Amitriptilina (5)	8.2±1.5	6.1±2.3	4.1±1.6	1.7±0.8	1.5±0.9

* p<0.05. Valores expresados en media ± desviación estándar.

TABLA IV. Tiempo de alivio del dolor y dosis medias analgésicas.

Grupos	Tº Alivio Dolor	Dosis analgésicas
Grupo A	5±2 días	65±24 mg
Grupo B	6±1 día	67±22 mg
Grupo C	14±6 días*	35±32 mg

* p<0.05. Valores expresados en media ± desviación estándar.

Tabla VI. Duración media de los efectos indeseables en los tres grupos.

Grupos	Grupo A Duración (días)	Grupo B Duración (días)	Grupo C Duración (días)
Náuseas	5±1	6±2	6±3
Hipotensión ortostática	0	0	7±4*
Somnolencia	8±5	12±6	18±12*
Sequedad de Boca	5±3	8±3	68±9*
Estreñimiento	6±4	7±4	8±5

*p<0.05. Valores expresados en media ± desviación estándar.

TABLA V. Incidencia de efectos indeseables.

Grupos	Grupo A (%)	Grupo B (%)	Grupo C (%)
Náuseas	5	12	9
Hipotensión ortostática	0	0	16.6*
Somnolencia	4	7	12
Sequedad de Boca	2	8	33.3*
Estreñimiento	3	7	25*

*p<0.05. Valores expresados en %.

Tabla VII. Duración de los efectos indeseables de intensidad moderada o severa.

Grupos	Grupo A Duración (días)	Grupo B Duración (días)
Náuseas	9/2	10/4
Hipotensión ortostática	0	14/3
Somnolencia	5/2	7/3
Sequedad de Boca	4/3	20/8
Estreñimiento	6/4	7/4

Valores expresados en %.

DISCUSIÓN

Los antidepresivos han sido utilizados, como fármacos de primera línea, en el tratamiento de diferentes cuadros de dolor neuropático (15-17).

Aumentan la transmisión de NE y 5HT, en el cerebro y la médula espinal, mediante el bloqueo de su recaptación, por lo que se piensa que sus efectos analgésicos, en las vías medulares y supramedulares, son independientes de los efectos antidepresivos centrales (18). En este sentido, duloxetina y amitriptilina inhiben la recaptación NE/5HT en una proporción similar (11, 12).

Duloxetina normalizó el umbral de dolor en varios modelos preclínicos de dolor neuropático e inflamatorio, y atenuó el comportamiento doloroso en un modelo de dolor persistente (19). También redujo la severidad de síntomas dolorosos en pacientes con depresión (20), fibromialgia (21) y ha sido eficaz en el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético (DNPD) (13,14,17). La FDA ha establecido su seguridad y eficacia en el tratamiento del DNPD, a diferencia de amitriptilina, por motivos de seguridad y tolerabilidad, a pesar de haber demostrado su efecto analgésico en este cuadro doloroso (9,16).

La acción analgésica de duloxetina se evidenció, de forma significativa, desde la primera semana de tratamiento (13), a diferencia de amitriptilina cuyo inicio fue posterior (22).

Podemos considerar su efecto analgésico independiente de su efecto sobre el estado de ánimo, puesto que este se inicia desde los primeros días de tratamiento, y no es necesario un periodo de latencia de 2-3 semanas, como es típico con el efecto antidepresivo (23). Además en este estudio fueron excluidos aquellos pacientes que tenían antecedentes de depresión y trastornos de ansiedad.

La dosis analgésica de duloxetina en este estudio, coincide con la de otros estudios de dolor neuropático (13,14), y aunque la dosis analgésica recomendada es de 60 mg, puesto que no se ha demostrado que dosis mayores incrementen la eficacia analgésica, la gran variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos de duloxetina podría hacer necesario, en ocasiones, incrementar progresivamente la dosis hasta 90 o 120 mg.

Los efectos indeseables de duloxetina fueron menores en cuanto a incidencia, intensidad y duración que los de amitriptilina. Esto fue debido a que duloxetina no es capaz de bloquear otros receptores para neurotransmisores como los muscarínicos, responsables de la sequedad de boca y del estreñi-

miento. Tampoco duloxetina bloquea los receptores histaminérgicos del subtipo 1, con lo que este fármaco, también está desprovisto de la inducción de sedación. Tampoco bloquea receptores adrenérgicos, con lo que la posibilidad de inducir hipotensión ortostática es escasa. Sin embargo duloxetina sí posee los efectos clásicos indeseables de los inhibidores de la recaptación de serotonina, como las náuseas (24).

En nuestro estudio la incidencia de náuseas con duloxetina fue superior a amitriptilina, pero sin diferencias significativas, e inferior a la de otros estudios con duloxetina, resultado que atribuimos a: inicio del tratamiento con dosis bajas de duloxetina, dosis analgésicas utilizadas en el límite inferior a las publicadas y consumo del fármaco con los alimentos (14).

La duración de los efectos secundarios asociados a duloxetina, así como la intensidad de los mismos, coincide con los publicados en otros estudios (17,24-26).

Concluimos que en este estudio, ambos fármacos fueron eficaces en el tratamiento del dolor neuropático. Duloxetina, sin embargo, presentó como ventajas, un menor tiempo de inicio del efecto analgésico y una menor incidencia de efectos indeseables, que se minimizaron, significativamente, con dosis iniciales de 30 mg. El perfil de los efectos secundarios, asociados a duloxetina, fue ventajoso en relación al tipo de pacientes, con edad avanzada y patología previa.

Se puede considerar la duloxetina como un fármaco analgésico, por la precocidad de este efecto, con propiedades antidepresivas, que se puede incorporar al arsenal terapéutico del dolor neuropático, aunque son necesarios más estudios, con un mayor número de pacientes dentro de cada cuadro doloroso.

CORRESPONDENCIA

Luz Cánovas Martínez

Julia Minguillón, 40

Ourense 32002

e-mail: lcanovas@mj.e.telefonica.net.

Teléfono: 609606868

Fax 988239704.

Financiación: Ninguna

Conflictos de interes: No declarados

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Salio A, Porta Etessam J, Berbel García A, García Morales I, de la Peña Mayor P, Vicente Fatela L. Fármacos antiepilépticos y dolor neuropático. *Rev Neurol* 2001; 32: 345-350.
2. A treatment algorithm for neuropathic pain. Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, Melanson M, Sutton I, Major J. *Clinical Therapeutics* 2004;7: 951-979
3. Dickenson AH. Central acute pain mechanisms. *Ann Med* 1995; 27: 223-227.
4. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: Brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984; 7: 309-338.
5. Clark FM, Proudfoot HK. The projections of noradrenergic neurons in the A5 catecholamine cell group to the spinal cord in the rat: anatomical evidence that A5 neurons modulate nociception. *Brain Res* 1993; 616: 200-210.
- 6.Coderre TJ, Katz J. Peripheral and central hyperexcitability: Differential signs and symptoms in persistent pain. *Behav Brain Sci* 1997; 20: 404-419.
7. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: A review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26: 30-36.
8. Watson C, Evans R, Reed K. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982; 32: 671-673.
9. Max M, Lynch S, Muir J, Schoaf S, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-1256.
10. Koper BS. Amitriptyline in the treatment of thalamic pain. *South Med J* 1986; 79: 759-761.
11. Bauer M, Moller HJ, Schneider E. Duloxetine: a new selective and dual-acting antidepressant. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 421-427.
12. Westanmo AD, Gayken J, Haight R. Duloxetine: a balanced and selective norepinephrine and serotonin inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 2481-2490.
13. Raskin J, Pritchett YL, Wang F et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6: 346-356.
14. Raskin J, Smith T, Wong K et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med* 2006; 9: 29-40.
15. Joss JD. Tricyclic antidepressant use in diabetic neuropathy. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 996-1000.
16. Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathic pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-596.
17. Raskin MD, Wang F, Pritchett Y, Goldstein D. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: A 6-month open-label safety study. *Pain Med* 2006; 7: 373-385.
18. Bymaster FP, Lee TC, Knadler MP, Detke MJ, Iyengar S. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1475-1493.
19. Iyengar S, Webster AA, Hemrick-Luecke SK, Xu JY, Simmons RMA. Efficacy of duloxetine, a potent and balanced serotonin-norepinephrine inhibitor in persistent pain models in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 576-584.
20. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, et al. duloxetine 60mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2005; 39: 43-53.
21. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double blind multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2974-2984.
22. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931-1937.
23. 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: 225-231.
24. Wernicke JF, Gahimer J, Yalcin I, Wulster-Radcliffe M, Viktrup L. Safety and adverse event profile of duloxetine. *Expert Opin Drug Saf*, 2005; 4: 987-993.
25. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-118.
26. Perahia DG, Pritchett YL, Desai D, Raskin J. Efficacy of duloxetine in painful symptoms: an analgesic or antidepressant effect?. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 311-317.