

# Uso de duloxetina en dolor neuropático periférico diabético

J.A. MICÓ Y C. ALBA-DELGADO

## RESUMEN

Duloxetina es el primer antidepresivo registrado como fármaco analgésico en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica, enfermedad que afecta en la actualidad a un tercio de los pacientes diabéticos. En este sentido, el objetivo del presente trabajo es realizar una revisión crítica del empleo de duloxetina en el tratamiento de la neuropatía diabética, tomando como base las revisiones sistemáticas sobre su uso existentes hasta la fecha y diversos ensayos clínicos. Estos estudios concluyen que 60 mg/día es la dosis que ofrece un mejor índice beneficio/tolerancia en los pacientes con dolor por neuropatía diabética, siendo esta dosis la que aumenta la adherencia al tratamiento. El tratamiento con duloxetina por su mecanismo de acción no sólo reduce el dolor sino que también mejora el estado físico y psíquico de los pacientes.

**Palabras clave:** Duloxetina. Neuropatía diabética. Analgesia. Estudios clínicos.

## ABSTRACT

Duloxetine is the first antidepressant launched as analgesic for the treatment of diabetic peripheral neuropathy, disease that currently affects one third of diabetic patients. In this respect, the objective of present study is to provide an approach to the use of duloxetine in the diabetic neuropathy treatment, based on the systematic reviews to date and several clinical trials. Clinical studies conclude that 60 mg/day dose provides a better benefit/tolerance ratio in the patient, increasing adherence to treatment over long periods. Furthermore, treatment with duloxetine due to its particular mechanisms of action not only reduces pain but also improves physical and mental status of the patients. (DOLOR. 2010;25:221-6)

*Corresponding author: Juan Antonio Micó, [juanantonio.mico@uca.es](mailto:juanantonio.mico@uca.es)*

**Key words:** Duloxetine. Diabetic neuropathy. Analgesia. Clinical trials.

### Dirección para correspondencia:

Juan Antonio Micó  
Departamento de Neurociencias  
Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz  
Pl. Falla, 9  
11003 Cádiz  
E-mail: [juanantonio.mico@uca.es](mailto:juanantonio.mico@uca.es)

---

## INTRODUCCIÓN

---

Según los últimos estudios epidemiológicos llevados a cabo, aproximadamente un tercio de los pacientes diabéticos presentan en algún momento del curso de su enfermedad una polineuropatía diabética simétrica y distal. La aparición de este cuadro es un factor que puede cambiar el pronóstico de la enfermedad de base, al producirse un sustancioso incremento en la comorbilidad.

Hay varias formas reconocidas de atajar este cuadro hasta el momento, pero ninguna de ellas es totalmente satisfactoria. Además de un correcto control de la glucemia, que se da por sentado que se hace, no sólo para prevenir la aparición de la neuropatía, sino también para prevenir otros riesgos como los cardiovasculares, se hace necesario actuar sobre los mecanismos patogénicos de base que producen la neuropatía diabética<sup>1</sup>. Esta actuación no es sencilla, debido, entre otras cosas, a que no conocemos muy bien cuáles son los mecanismos fisiopatológicos que dan lugar a la aparición de la neuropatía diabética. Por ello, en muchos casos el abordaje debe ser sintomático<sup>2</sup>.

No obstante, en los últimos años han aparecido varias alternativas farmacológicas para el tratamiento de la neuropatía diabética. Estas alternativas han supuesto un paso decisivo en el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con neuropatía diabética.

Uno de estos avances ha supuesto el reconocimiento del uso de antidepresivos en el tratamiento del dolor neuropático<sup>3</sup>. Aunque se venía haciendo desde hace más de 40 años, hay que reconocer que los antidepresivos no han recibido la atención terapéutica que se merecen hasta hace más bien poco. Esto ha ocurrido cuando el antidepresivo duloxetina es reconocido por las autoridades responsables del registro de medicamentos como el primer fármaco antidepresivo analgésico con indicación en neuropatía diabética periférica.

Duloxetina es un fármaco analgésico que tiene una acción dual sobre las monoaminas serotonina y noradrenalina. En concreto, en referencia a su mecanismo de acción, duloxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Estas dos monoaminas y sus receptores, así como sus vías nerviosas, participan en el sistema inhibitorio descendente de la transmisión nociceptiva, un sistema que conocemos se afecta en la neuropatía diabética periférica.

---

## DULOXETINA EN DOLOR NEUROPÁTICO DIABÉTICO: EFICACIA Y SEGURIDAD. ESTUDIOS SISTEMÁTICOS

---

Actualmente existen varios estudios clínicos que se han ido publicando desde la introducción de duloxetina en la terapéutica de dolor producido por neuropatía diabética y que permiten hacernos un juicio clínico de valor sobre la utilidad de este antidepresivo en estos cuadros dolorosos.

Existen, además, algunas revisiones sistemáticas sobre su uso, entre las que destacaríamos la publicada por Cochrane en 2009<sup>4</sup>. En este estudio sistemático se revisaron seis ensayos clínicos de buena garantía metodológica que incluyeron un total de 2.200 pacientes. Como principal y más sobresaliente conclusión se dice en este estudio que duloxetina posee evidencia de eficacia aliviando la neuropatía diabética dolorosa a las dosis de 60 y 120 mg/día, pero que no resulta efectiva a dosis de 20 mg/día.

Otro estudio previo, también sistemático, publicado por Sultan, et al. en 2008<sup>5</sup>, arrojó resultados similares. Concretamente, este estudio ofrece un número necesario a tratar (NNT) de 6 para un 50% de alivio a la semana 12 de tratamiento. Un punto superior a los 5 puntos del NNT que se menciona en el trabajo de Lunn, et al.<sup>4</sup>. Probablemente, el mayor número de pacientes tratados con el tiempo hace que la tendencia a rebajar el NNT sea mayor.

---

## DULOXETINA EN DOLOR NEUROPÁTICO DIABÉTICO: EFICACIA Y SEGURIDAD. ESTUDIOS CLÍNICOS DESTACADOS

---

En los últimos años se han publicado varios estudios en relación con la eficacia y seguridad de duloxetina en dolor neuropático diabético que permiten hacernos una idea objetiva de su utilidad en la clínica de esta enfermedad.

El primer estudio publicado fue un estudio de registro<sup>6</sup>. Estos estudios son de un alto rigor metodológico y permiten extraer conclusiones en relación con eficacia y seguridad. Estos estudios posteriormente son o bien refrendados o modificados de acuerdo con la extensión de la prescripción del fármaco, una vez registrado, a una mayor población de pacientes.

En este primer estudio, se investigó la eficacia de duloxetina en dolor neuropático diabético producido

por diabetes tipo 1 o 2. En total, 457 pacientes fueron incluidos. Los pacientes fueron divididos en grupos que recibieron 20, 60 o 120 mg/día de duloxetina, en un estudio aleatorizado multicéntrico y doble ciego frente a placebo. El diagnóstico de neuropatía se hizo mediante el *Michigan Neuropathy Screening Instrument*. La observación de los pacientes fue semanal sobre el dolor existente en las últimas 24 h. Las dosis que resultaron eficaces fueron las de 60 y 120 mg, no ocurriendo lo mismo con 20 mg, que resultó inefectiva. En este estudio el alivio de los pacientes sobre su dolor se manifestó desde la primera semana de tratamiento y se extendió durante las 12 semanas que duró el ensayo.

Posterior a este estudio se publicó otro, aunque en el mismo año, por Raskin, et al.<sup>7</sup>, confirmando los resultados obtenidos por Goldstein. El estudio fue asimismo aleatorizado, multicéntrico, paralelo y doble ciego. Este grupo reclutó 348 pacientes con dolor por neuropatía diabética, y también en ellos la dosis de 60 mg/día resultó efectiva y bien tolerada globalmente.

Raskin, et al. publican, posteriormente<sup>8,9</sup>, sendos estudios que confirman resultados previos. En el primer estudio, tras una administración doble ciego de duloxetina comparándose a placebo durante 13 semanas, los pacientes que respondieron fueron aleatoriamente asignados a duloxetina u otros tratamientos (gabapentina, venlafaxina o amitriptilina) durante 52 semanas adicionales, en un estudio abierto. Se prestó en este estudio especial atención a los efectos adversos, concluyéndose que los pacientes con duloxetina presentaron mayor porcentaje de náuseas comparado con mayor presencia de edemas periféricos, dolor en las extremidades y somnolencia en los otros grupos. En el estudio anterior<sup>8</sup> se investigó la eficacia y seguridad de duloxetina a 60 y 120 mg/día en 449 pacientes en un diseño abierto a 6 meses. Se evidenció una buena tolerancia para el fármaco, mejor a la dosis de 60 mg/día que a la de 120 mg/día. La frecuencia cardíaca se incrementó muy ligeramente, la presión arterial sistólica no se vio afectada, y la diastólica aumentó sólo también muy ligeramente en un 5,5% de los pacientes tratados con 60 mg/día y un 5,4% en el grupo tratado con 120 mg/día. No se observaron alteraciones del espacio QT en el electrocardiograma.

Una de las entidades clínicas que suele ser comórbida con el dolor neuropático de origen diabético, pero también con cualquier otro tipo de neuropatía y con el dolor crónico en general, es la depresión. En efecto, dolor crónico neuropático y depresión suelen

coexistir a lo largo del curso de la enfermedad, y han sido muchos y muy variados los estudios clínicos y epidemiológicos publicados al respecto<sup>10</sup>. De tal importancia resulta esta comorbilidad, que desde los orígenes del uso de antidepresivos para el tratamiento del dolor crónico se ha cuestionado si su efecto analgésico podría ser motivo de un alivio en la esfera afectiva del paciente con dolor crónico. Aunque hay suficientes estudios que avalan una independencia clara y neta del efecto analgésico de los antidepresivos, era recomendable, frente al uso extendido de duloxetina en el tratamiento del dolor neuropático diabético, realizar un estudio doble ciego en este tipo de pacientes donde previamente se descartara de forma sistemática la comorbilidad psiquiátrica, concretamente la presencia de depresión.

Wernicke, et al.<sup>11</sup> realizaron ese estudio donde sistemáticamente se descartó la existencia de depresión en pacientes con dolor crónico por neuropatía diabética periférica. Se administraron dosis de 60 mg 1/día y 60 mg 2/día en un estudio doble ciego. El parámetro de evaluación fue la existencia de dolor y su intensidad en 24 h. Este estudio dejó claro, en primer lugar, la no existencia de diferencias significativas entre la dosis de 60 mg 1/día y 60 mg 2/día. En segundo lugar y de forma manifiesta, la eficacia analgésica de duloxetina con ambas dosis fue evidente desde la primera semana de tratamiento.

Este último resultado, es decir, la eficacia en la primera semana de tratamiento frente al dolor neuropático de origen diabético es muy determinante en la definición del efecto analgésico de duloxetina. En efecto, para que cualquier antidepresivo produzca un «inicio» de mejora en la esfera afectiva de un paciente con depresión, hace falta entre 3-4 semanas de tratamiento con dosis efectivas<sup>12</sup>. Con algunos de ellos es posible ver eficacia terapéutica a las semana 2. Pero, desde luego, con ningún antidepresivo comercializado hasta el presente se han conseguido respuestas en 1 semana. Este hecho deja claro, por lo tanto, que la eficacia analgésica de duloxetina como analgésico antineuropático es completamente diferente y no se relaciona con su efecto antidepresivo.

El efecto analgésico de duloxetina tiene un mecanismo de acción similar a su acción antidepresiva, es decir, la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, pero para que se produzca el efecto antidepresivo hacen falta otros fenómenos adaptativos temporales que, por lo que se conoce hasta este momento, son innecesarios para la acción analgésica. Muy recientemente<sup>13</sup> ha podido ser demostrado

experimentalmente que duloxetina es capaz de bloquear los canales de sodio neuronales, concretamente la subclase Nav1.7, y, como es conocido, estos canales están implicados claramente en la fisiopatología de las neuropatías dolorosas. Aunque es pronto para decirlo, hasta que más publicaciones se produzcan en este sentido, puede ser que duloxetina añadida a su conocida acción sobre monoaminas un mecanismo particular sobre los canales iónicos, particularmente los del sodio, para ejercer su efecto neto como analgésico en neuropatías. Este hecho no sería de extrañar, puesto que amitriptilina posee también esta doble acción, es decir, acción sobre monoaminas y acción sobre los canales de sodio.

La respuesta analgésica a los antidepresivos en dolor neuropático no es uniforme; en realidad, esto ocurre con los antidepresivos, pero también con cualquier otro tipo de tratamiento farmacológico de las neuropatías dolorosas, por lo tanto, es conveniente dirimir qué tipo de paciente, qué perfil de paciente es el que mejor responde a un tratamiento determinado.

En este sentido, Ziegler, et al.<sup>14</sup> llevaron a cabo un estudio clínico en el que administraron 60 mg de duloxetina diariamente o dos tomas de 60 mg/día a pacientes con dolor neuropático diabético. Observaron una eficacia neta de duloxetina. Pero al realizar la tipificación del perfil de paciente que mejor responde a duloxetina, no observaron diferencias en cuestión de edad, tipo de diabetes (diabetes tipo 1 o tipo 2), duración de la diabetes o duración de las neuropatías, pero sí observaron que duloxetina fue más eficaz en el subgrupo que tenía más dolor; concretamente, aquel grupo con un dolor inicial mayor, por lo que este factor podría ser considerado *a priori* como una variable predictiva de respuesta a la acción analgésica de duloxetina en pacientes con dolor crónico neuropático diabético.

En el tratamiento del dolor neuropático de origen diabético es indispensable, en primer lugar, tratar la enfermedad de base, pero al mismo tiempo reducir la intensidad y la duración del dolor. No obstante, teniendo en mente estos dos parámetros como medida de eficacia, no es menos cierto que es necesario evaluar en estos pacientes otros parámetros que podríamos llamar «parámetros funcionales globales». Es decir, el fármaco puede mejorar el dolor, pero es necesario conocer también si esta reducción se acompaña de una mayor o al menos la restauración de la funcionalidad vital de los pacientes.

Estos parámetros han sido abordados en algunos estudios realizados con duloxetina. Así, por ejemplo, Armstrong, et al.<sup>15</sup> y Wernicke, et al.<sup>16</sup> realizan sendos

estudios donde, tratando a los pacientes 13 semanas en el primer caso y 12 semanas en el segundo, el primero con 60 mg/día y el segundo con 20, 60 y 120 mg/día (datos estos últimos recogidos de estudios clínicos anteriores realizados por el autor *pooled data and analysis*), llegan a conclusiones similares: duloxetina mejora no sólo el dolor sino también parámetros funcionales vitales medidos por escalas de calidad de vida como el *short-form 36* (SF-36), el *Brief Pain Inventory* o el *EuroQol 5D Health Questionnaire* (EQ-5D), que pusieron en evidencia una mejoría en la vitalidad, en el funcionamiento físico y psíquico de los pacientes. Es de destacar que en el primer estudio se observó como efecto indeseable más relevante la aparición de astenia (5,6% de los pacientes tratados, 110 pacientes recibieron tratamiento con duloxetina). No se observaron cambios relevantes en cuanto a la incidencia de otros efectos adversos tales como cambios en el perfil lipídico, tensión arterial, peso o trastornos electrocardiográficos.

Estos últimos parámetros, todos ellos de gran importancia en un paciente diabético, han sido evaluados en relación con el tratamiento con duloxetina<sup>17</sup>. Analizando datos agrupados (*pooled data*) de tres ensayos clínicos similares con un total de 1.024 pacientes tratados inicialmente con 60 mg/día o 120 mg/día en dos tomas o placebo durante 12 semanas, y posteriormente una nueva aleatorización de 867 pacientes para recibir 60 mg/día y continuar el tratamiento durante 52 semanas, observaron mínimos cambios en el peso, en el sentido de la disminución, en el tratamiento a corto plazo y una tendencia a la ganancia de peso en la fase de continuación. Este efecto fue similar al que se obtuvo con otros tratamientos farmacológicos prescritos para el dolor de la neuropatía diabética. En el grupo de duloxetina se observó un ligero incremento en la glucosa plasmática, tanto a corto como a largo plazo, sin cambios en la hemoglobina glucosilada.

La diabetes es una enfermedad con gran repercusión en otros sistemas orgánicos que complican el pronóstico. Los pacientes con diabetes es conocido que presentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Por ello, se hace necesario estudiar la repercusión que cualquier fármaco que se administre a estos pacientes pueda tener sobre los principales sistemas afectados por la enfermedad. Una de las repercusiones más importantes de la diabetes es sobre el aparato cardiovascular, es decir, es más probable que los pacientes con diabetes puedan sufrir hipertensión, enfermedad coronaria o infarto de miocardio. Los posibles efectos de duloxetina sobre la tensión arterial han sido investigados en pacientes

diabéticos con y sin predisposición a sufrir un trastorno cardiovascular<sup>18</sup>. Los resultados no demostraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.

Tres últimos estudios merecen finalmente ser comentados en relación con eficacia y seguridad de duloxetina en pacientes con dolor neuropático diabético. El primero está en relación con la eficacia y seguridad en pacientes con edad avanzada. En un estudio con una primera fase de 12 semanas y otra de seguimiento de 52 semanas<sup>19</sup>, se pudo comprobar que duloxetina es eficaz y no resulta en mayores problemas cuando se administra a pacientes por encima de 65 años. Éste es un hecho relevante y que merece ser destacado cuando se trata de un fármaco antidepresivo como duloxetina. En efecto, el tratamiento estándar de las neuropatías ha sido, hasta hace poco, los antidepresivos tricíclicos, concretamente amitriptilina y nortriptilina. Estos dos fármacos tienen un fuerte componente anticolinérgico, y es sabido que los efectos anticolinérgicos de los fármacos es recomendable evitarlos en personas de edad avanzada. En efecto, no es infrecuente la aparición de retención urinaria o trastornos de la esfera cognitiva con estos dos antidepresivos. No ocurre lo mismo con duloxetina, puesto que no posee ningún tipo de afinidad ni actividad intrínseca sobre los receptores para acetilcolina.

Los otros dos estudios tienen que ver con la dosificación de duloxetina en la neuropatía diabética periférica. Una pregunta frecuente con este fármaco es si los pacientes que no responden o responden parcialmente a 60 mg/día de duloxetina responderían a 120 mg/día. En un estudio publicado por Skljarevski, et al.<sup>20</sup> se demuestra que algunos pacientes que no responden o responden parcialmente a la primera de las dosis, podrían responder a 120 mg/día. No obstante, los autores llaman la atención en que, si se lleva a cabo ese incremento en las dosis, podría acontecer la aparición de efectos indeseables de mayor entidad o frecuencia.

Finalmente, un problema importante, no sólo en el tratamiento con duloxetina, sino también con cualquier fármaco analgésico, es la adherencia al tratamiento. Aunque son muchos los factores que pueden influir en este parámetro, lo cierto es que un equilibrio entre eficacia y tolerancia es un buen marcador. En este sentido, en una muestra de 1.351 pacientes seguidos desde octubre de 2004 a diciembre de 2006, los pacientes que habían recibido duloxetina a 60 mg/día fueron los que presentaron una mayor adherencia al tratamiento y un menor costo de cuidados de salud<sup>21</sup>.

Mención aparte merece el estudio de Zhao, et al., publicado recientemente<sup>22</sup>. Estos autores demuestran, estudiando una población de 1.281 pacientes, que aquellos que toman duloxetina tienen menor demanda de analgésicos opioides para el alivio de su dolor. Este dato es importante porque los pacientes con dolor neuropático diabético demandan muy frecuentemente polifarmacia, es decir, la asociación de dos o más fármacos analgésicos. En este sentido, la menor demanda de analgésicos mayores tipo opiáceos sería una medida indirecta de que el techo analgésico obtenido con duloxetina, al menos en lo que se refiere a los pacientes investigados en este estudio, podría ser suficiente para obtener una analgesia aceptable.

---

## CONCLUSIONES

---

Duloxetina es un fármaco analgésico en neuropatía diabética periférica. Es también un antidepresivo, pero su eficacia como analgésico es independiente de esta otra acción, como se demuestra por ofrecer alivio desde la primera semana de tratamiento. La dosis que ofrece un mejor índice beneficio/tolerancia es la dosis de 60 mg/día. Esta misma dosis aumenta la adherencia al tratamiento en periodos prolongados, al tiempo que reduce los costos de cuidados de salud. La eficacia de duloxetina se proyecta más allá de la acción analgésica, puesto que también mejora la funcionalidad de los pacientes al mejorar los índices de calidad de vida. Teniendo en cuenta la población de pacientes a la que va dirigida la terapéutica con duloxetina, pacientes con diabetes complicada en muchos de ellos con manifestaciones metabólicas y cardiovasculares, los estudios llevados a cabo con duloxetina a corto y largo plazo han puesto de manifiesto una elevada seguridad. Los efectos indeseables que se han manifestado con mayor incidencia han sido las náuseas y la astenia. Duloxetina es el primer antidepresivo reconocido y registrado para el tratamiento del dolor neuropático diabético. Su introducción en la terapéutica marca un hito al reconocer la implicación de los mecanismos monoaminérgicos en la fisiopatología de este tipo de dolor neuropático.

---

## AGRADECIMIENTOS

---

Este trabajo se ha realizado gracias a la financiación procedente del Ministerio de Salud; del Grupo G18

CIBERSAM (Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental); del Fondo de Investigación Sanitaria (PI070687 y PI10/01221); de la Junta de Andalucía, Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa (CTS-510 y CTS-4303), y de la Beca predoctoral de Formación de Profesorado Universitario (FPU, AP2007-02397).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tesfaye S. Advances in the management of diabetic peripheral neuropathy. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2009;3(2):136-43.
2. Ziegler D. Management of painful diabetic neuropathy: what is new or in the pipeline for 2007? *Curr Diab Rep*. 2007;7(6):409-15.
3. Micó JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschalié A. Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci*. 2006;27(7):348-54.
4. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD007115.
5. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol*. 2008;8:29.
6. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116(1-2):109-18.
7. 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(5):346-56.
8. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. *Pain Med*. 2006;7(5):373-85.
9. Raskin J, Smith TR, Wong K, et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med*. 2006;9(1):29-40.
10. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*. 2003;163(20):2433-45.
11. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411-20.
12. Katz MM, Koslow SH, Frazer A. Onset of antidepressant activity: reexamining the structure of depression and multiple actions of drugs. *Depress Anxiety*. 1997;4(6):257-67.
13. Wang SY, Calderon J, Kuo Wang G. Block of neuronal Na<sup>+</sup> channels by antidepressant duloxetine in a state-dependent manner. *Anesthesiology*. 2010;113(3):655-65.
14. Ziegler D, Pritchett YL, Wang F, et al. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Care*. 2007;30(3):664-9.
15. Armstrong DG. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evaluation of functional outcomes. *Pain Med*. 2007;8(5):410-8.
16. Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, et al. An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2007;8(6):503-13.
17. Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJ. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care*. 2007;30(1):21-6.
18. Wernicke JF, Prakash A, Kajdasz DK, Houston J. Safety and tolerability of duloxetine treatment of diabetic peripheral neuropathic pain between patients with and without cardiovascular conditions. *Diabetes Complications*. 2009;23(5):349-59.
19. Wasan AD, Ossanna MJ, Raskin J, et al. Safety and efficacy of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in older patients. *Curr Drug Saf*. 2009;4(1):22-9.
20. Skljarevski V, Desai D, Zhang Q, et al. Evaluating the maintenance of effect of duloxetine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(7):623-31.
21. Chen SY, Wu N, Boulanger L, Fraser KA, Zhao Y. The relationship between average daily dose, medication adherence, and health-care costs among diabetic peripheral neuropathic pain patients initiated on duloxetine therapy. *Pain Pract*. 2010. Epub ahead of print.
22. Zhao Y, Wu N, Chen S, Boulanger L, Police RL, Fraser K. Changes in opioid use and healthcare costs among U.S. patients with diabetic peripheral neuropathic pain treated with duloxetine compared with other therapies. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(9):2147-56.