08.REVISIONES AGOSTO SEPTIEMBRE.qxd 21/9/06 15:20 Página 421

Rev. Soc. Esp. Dolor
6: 421-427; 2006

Nuevas perspectivas en el tratamiento del dolor neuropático: duloxetina

J. Pérez-Cajaraville[1], I. Gil-Aldea[2]

Pérez-Cajaraville J., Gial-Aldea I.

New perspectives in the treatment of neuropathic pain: duloxetine.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. DESCRIPCIÓN
3. MECANISMO DE ACCIÓN
4. FARMACOCINÉTICA DE DULOXETINA
   4.1. Farmacocinética en situaciones especiales
5. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
6. CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON DULOXETINA
7. EFECTOS ADVERSOS
8. EFICACIA CLÍNICA: ENSAYOS CLÍNICOS
   8.1. Tratamiento de la depresión mayor
   8.2. Tratamiento de la neuropatía diabética
   8.3. Tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo
   8.4. Tratamiento de la fibromialgia

[1] Unidad de Dolor.
[2] Servicio de Farmacología Clínica

Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona (Navarra).

Recibido: 17/5/2006
Aceptado: 22/5/2006

SUMMARY

Duloxetine is a novel antidepressant agent reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine, with good perspective in the treatment of neuropathic pain. Orally administered duloxetine is well absorbed. Elimination of duloxetine is mainly through hepatic metabolism involving two CYP450 isozymes, CYP1A2 and CYP2D6. Duloxetine may cause some adverse events: nausea, dry mouth or constipation. Normally are mild to moderate and they disappear when the treatment continues. Duloxetine is used for treatment of major depressive disorder and diabetic peripheral neuropathic pain.

Recently it has also been approved for treatment of stress urinary incontinence moderate to severe in women. It has also being studied in several clinical trials for the treatment of other kind of pathology, including fibromyalgia.

Key words: Duloxetine, treatment, neurophatic pain, mayor depressive disorder, stress urinary incontinence, fibromyalgia.

RESUMEN

Duloxetina es un nuevo fármaco antidepresivo, que inhibe selectivamente la recaptación de serotonina y de noradrenalina aporta una nueva perspectiva en el tratamiento del dolor neuropático. Se absorbe de manera adecuada tras la administración oral. Se elimina fundamentalmente mediante metabolismo hepático mediado por las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2 y el CYP2D6. La mayoría de los efectos adversos que produce como náuseas, sequedad de boca y estreñimiento son intensidad de leve a moderada, y por lo general desaparecen con la continuación del tratamiento.

Actualmente, duloxetina está indicado en el tratamiento de la depresión mayor y del dolor neuropático diabético. Más recientemente ha sido aprobado su empleo para el tratamiento en mujeres de la incontinencia urinaria de esfuerzo moderada a grave. Además su eficacia en otras patologías como la fibromialgia continúa siendo estudiada en diversos ensayos clínicos.

Palabras clave: Duloxetina, tratamiento, dolor neuropático, depresión mayor, incontinencia urinaria de esfuerzo, fibromialgia.

08.REVISIONES AGOSTO SEPTIEMBRE.qxd 21/9/06 15:20 Página 422

1. INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático es uno de los síndromes dolorosos más complejos. Es el resultado del daño neurológico (periférico, central o ambos) en una parte del sistema de transmisión nerviosa del dolor. Agrupa a numerosas etiologías, mecanismos fisiopatológicos, topografías y manifestaciones clínicas. El tratamiento farmacológico del dolor neuropático es complicado y en general no se dispone en la práctica clínica actual de fármacos muy eficaces. Los fármacos empleados pertenecen a diferentes grupos farmacológicos, como los antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), antiepilépticos, anestésicos locales, opiáceos, clonidina e incluso tratamientos tópicos. Como tratamientos no farmacológicos se utilizan la fisioterapia, la neuroestimulación eléctrica transcutánea (TENS), estimulación medular, bloqueos nerviosos, algunas intervenciones neuroquirúrgicas e incluso acupuntura (1,2).

Recientemente hemos leído una magnífica editorial del catedrático de Farmacología de la Universidad de Cádiz, J. A. Micó (3), en la que nos comentaba con ilusión la aprobación por la FDA, el pasado 7 de septiembre de 2004, del primer antidepresivo con indicación como fármaco analgésico para el tratamiento de la neuropatía diabética.

El desarrollo de un nuevo fármaco, la duloxetina, antidepresivo, de características duales por su acción inhibidora selectiva de la recaptación de serotonina y de noradrenalina, aporta una nueva perspectiva prometedora en el tratamiento del dolor neuropático.

2. DESCRIPCIÓN

El clorhidrato de duloxetina es un inhibidor selectivo de administración oral. Su denominación química es clorhidrato de (+)-(S)-N-metil-Y-(1-naftiloxi)-2-tiofenopropilamina (Figura I). La fórmula empírica es C18H19NOS•HCl, corresponde a un peso molecular de 333,88.

Sólido de un color que va de blanco a blanco ligeramente pardo, y que es ligeramente soluble en agua. Cada cápsula contiene gránulos con recubrimiento entérico conteniendo clorhidrato de duloxetina equivalentes a 30 o 60 mg de duloxetina base y que están diseñados para prevenir la degradación del fármaco en el medio ácido del estómago. Entre los ingredientes inactivos aparecen hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, esferas de azúcar, talco, citrato de trietilo y mezcla de color blanco DDB8257W.

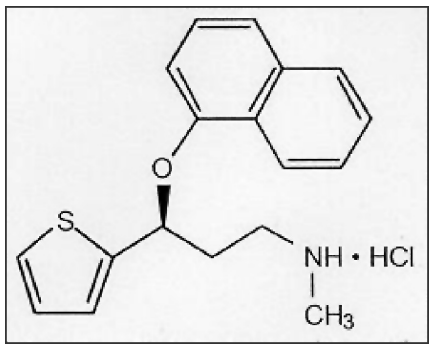

Figura I: Duloxetina.

3. MECANISMO DE ACCIÓN

Duloxetina es un potente inhibidor selectivo que presenta alta afinidad por los transportadores de recaptación noradrenérgicos y serotoninérgicos. No parece modular directamente la función dopaminérgica y carece de actividad significativa por los receptores histaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos.

Según algunos estudios, duloxetina presenta mayor afinidad y ejerce un bloqueo más potente *in vitro* e *in vivo* de los transportadores 5-HT y noradrenérgicos que venlafaxina (4).

Actualmente se encuentra aprobado para el tratamiento de los episodios depresivos mayores y del dolor neuropático periférico de origen diabético en adultos.

4. FARMACOCINÉTICA DE DULOXETINA

Duloxetina se administra como un único enantiómero. Existe una variabilidad interindividual en la farmacocinética de duloxetina de entre un 50 y un 60%, debida en parte al sexo, a la edad, el consumo de tabaco y al metabolismo mediado por el CYP2D6.

Tras la administración oral, duloxetina se absorbe adecuadamente, alcanzando la concentración plasmática máxima (C_{max}) aproximadamente a las 6 horas. Su biodisponibilidad tras la administración oral oscila entre un 32 y un 80%. La administración concomitante con alimentos disminuye la absorción en aproximadamente un 11%, y retrasa la C_{max} de 6 a 10 horas. Estos cambios no tienen relevancia clínica. La fija-

08.REVISIONES AGOSTO SEPTIEMBRE.qxd 21/9/06 15:20 Página 423

ción a proteínas plasmáticas de duloxetina es alta, aproximadamente un 96%, uniéndose tanto a la albúmina como a la alfa-1 glicoproteína ácida.

Duloxetina es metabolizado ampliamente en el hígado por las isoenzimas CYP1A2 y el CYP2D6, dando lugar a metabolitos farmacológicamente inactivos. Posteriormente sufre conjugación.

La semivida de eliminación (t1/2) de duloxetina tras la administración oral es de 12 horas, con variaciones que oscilan de las 8 a las 17 horas. El aclaramiento plasmático de duloxetina tras la administración oral es de 101 l/h, con un rango entre 33 y 261 l/h.

4.1. Farmacocinética en situaciones especiales

• *Edad:* Existen diferencias farmacocinéticas entre mujeres jóvenes y con edades ≥65 años. El área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas (ABC) y la vida media de duloxetina es aproximadamente un 25% superior en las mujeres de edad avanzada. Sin embargo, estas variaciones farmacocinéticas no justifican un ajuste de dosis, aunque sí se recomienda precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada.

• *Insuficiencia renal:* Aunque los datos farmacocinéticos de los que se dispone son escasos, no parece necesario realizar ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 80 ml/min). En los pacientes con enfermedad renal en fase terminal sometidos a diálisis (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), los valores de C_{max} y ABC fueron dos veces superiores a los presentados por los sanos.

• *Insuficiencia hepática:* En casos de insuficiencia hepática moderada, el aclaramiento plasmático aparente de duloxetina fue un 79% más bajo, la vida media terminal aparente fue 2,3 veces mayor y el ABC fue 3,7 veces más alto, en comparación con los sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia hepática leve o grave no se ha estudiado la farmacocinética de duloxetina y sus metabolitos. Por lo general, se recomienda no emplear duloxetina en los casos de enfermedad hepática que produzca insuficiencia hepática.

5. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Duloxetina se administra vía oral y la posología recomendada según la situación clínica a tratar es la siguiente:

Episodios depresivos mayores

La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, independientemente de las comidas. La respuesta terapéutica se observa normalmente tras 2-4 semanas de tratamiento. Una vez obtenida y consolidada la respuesta al tratamiento se recomienda continuarlo durante varios meses, para evitar las recaídas de la enfermedad.

Dolor neuropático periférico diabético

La dosis inicial y de mantenimiento recomendada es de 60 mg una vez al día, independientemente de las comidas, la misma que para el tratamiento de los episodios depresivos mayores.

Debe evaluarse la respuesta al tratamiento transcurridos dos meses desde el inicio del mismo. No es probable que se produzca una respuesta adicional una vez completado dicho período de tiempo. El beneficio terapéutico se debe reevaluar regularmente, normalmente cada 3 meses.

6. CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON DULOXETINA

Debido al riesgo de desarrollo de síndrome serotoninérgico, está contraindicado el uso de duloxetina con los inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminooxidasa (IMAO). Dada la vida media de duloxetina, deben transcurrir al menos cinco días desde la interrupción del tratamiento con duloxetina y el inicio del tratamiento con un IMAO.

El riesgo de síndrome serotoninérgico con los inhibidores selectivos reversibles de la monoaminooxidasa, como moclobemida, es menor. No obstante, no se recomienda tampoco su empleo en combinación con duloxetina.

Tampoco debe emplearse en pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores potentes de la isoenzima CYP1A2, como fluvoxamina o ciprofloxacino, dado que pueden dan lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de duloxetina.

7. EFECTOS ADVERSOS

Las reacciones adversas más frecuentemente aparecidas en pacientes con depresión tratados con duloxeti-

08.REVISIONES AGOSTO SEPTIEMBRE.qxd 21/9/06 15:20 Página 424

na fueron náuseas, sequedad de boca y estreñimiento. La mayoría de las reacciones adversas más frecuentes fueron de una intensidad de leve a moderada, aparecieron al inicio del tratamiento y la mayoría desaparecieron con la continuación del tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con dolor neuropático diabético tratados con duloxetina fueron náuseas, somnolencia, mareos, estreñimiento y fatiga.

Tras suspender el tratamiento bruscamente con duloxetina se han comunicado casos de síntomas de discontinuación, como mareo, náuseas, insomnio, dolor de cabeza y ansiedad. Por esta razón se recomienda, en tratamientos con duración superior a una semana, disminuir la dosis gradualmente durante dos semanas antes de la interrupción del tratamiento. Durante este período es aconsejable reducir la dosis a la mitad o administrarla en días alternos.

Se han observado aumentos clínicamente no significativos de las cifras de ALT, AST, FA y CPK de carácter transitorio y de manera poco frecuente.

Duloxetina puede afectar la resistencia uretral. En ensayos clínicos controlados con placebo se ha observado un 1% de casos de retención urinaria en hombres.

En pacientes con dolor neuropático diabético tratados con duloxetina se ha observado aumento de las cifras de glucemia estadísticamente no significativos.

Se han comunicado casos de comportamientos e ideación suicida durante el tratamiento con duloxetina o justo después de la interrupción del tratamiento.

En aquellos pacientes con antecedentes de manía o diagnóstico de trastorno bipolar y/o convulsiones, duloxetina debe emplearse con precaución.

Se han descrito casos de midriasis asociadas al tratamiento con duloxetina. Por esta razón debe tenerse cuidado cuando se prescriba duloxetina a pacientes con presión intraocular elevada o con riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo estrecho.

En pacientes con hipertensión y/u otros trastornos cardíacos conocidos, se recomienda un seguimiento clínico adecuado de la presión arterial.

Se han comunicado casos de hiponatremia, fundamentalmente en pacientes de edad avanzada, con la administración de duloxetina.

8. EFICACIA CLÍNICA: ENSAYOS CLÍNICOS

La eficacia y seguridad de duloxetina en el tratamiento de diversas patologías ha sido estudiada en varios ensayos clínicos. En el momento actual, su uso se encuentra aprobado en nuestro país para el tratamiento de la depresión mayor y del dolor neuropático diabético. Recientemente fue aprobada por la Agencia Europea para la Evaluación del Medicamento (EMEA) para el tratamiento en mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo moderado a grave. Un pequeño resumen de los principales ensayos clínicos realizados con duloxetina se presenta a continuación:

8.1. Tratamiento de la depresión mayor

Se han realizado varios ensayos clínicos en pacientes afectos de trastorno depresivo mayor según los criterios diagnósticos del DSM-IV, en los que se comparaba la eficacia y seguridad de duloxetina frente a placebo en el tratamiento del síndrome depresivo. Todos ellos emplearon como medida principal de eficacia la puntuación total en la escala Hamilton "Rating Scale for Depression" HAM-D-17, mostrando duloxetina una mayor mejoría estadísticamente significativa que placebo (5-7).

Los resultados obtenidos en el análisis integrado de los datos de eficacia recogidos en seis ensayos clínicos controlados con placebo y con un fármaco de referencia ISRS, realizado por Swindle et al, mostraron que duloxetina administrada en dosis de 80-120 mg/día era superior que fluoxetina 20 mg/día ($p<0,05$), paroxetina 20 mg/día ($p<0,05$) y placebo ($p<0,001$), empleando como principal medida de eficacia la puntuación global de la HAM-D-17. Duloxetina mostró ser eficaz independientemente de la severidad basal del paciente. Los autores concluyeron que duloxetina (80-120 mg/día) es más eficaz que los ISRS (20 mg/día) en el tratamiento de la depresión mayor en pacientes con o sin exposición previa a los ISRS (8).

Thase et al realizaron un análisis integrado de las tasas de remisión que se obtuvieron en estos mismos estudios. La remisión de la enfermedad fue definida como una puntuación en la escala HAM-D-17 ≤ 7. Las tasas de remisión fueron del 43% con duloxetina, un 38% con los ISRS y un 28% con placebo, del total de pacientes aleatorizados ($p<0,5$ vs placebo respectivamente). En aquellos pacientes que presentaban puntuaciones basales ≥ 19 en la HAM-D-17, las tasas de remisión fueron estadísticamente significativas para el grupo de duloxetina comparado con los ISRS y placebo ($p=0,013$ y $p<0,05$ respectivamente). Estos resultados apuntan a los inhibidores duales de la

08.REVISIONES AGOSTO SEPTIEMBRE.qxd 21/9/06 15:20 Página 425

recaptación de NA y 5-HT como duloxetina como los fármacos de elección en el tratamiento de la depresión mayor (9).

La eficacia de duloxetina en el tratamiento de los síntomas somáticos asociados a la depresión mayor se ha evaluado en diferentes estudios. En tres estudios cuyo objetivo principal era evaluar la eficacia de duloxetina en la depresión mayor, Goldstein et al introdujeron además otras medidas, como las Escalas Visuales Analógicas y la escala "Somatic Symptom Inventory". Se observó como duloxetina mejoraba de manera estadísticamente significativa los síntomas dolorosos (10).

Asimismo, Fava et al analizaron los datos de dos ensayos clínicos con duloxetina para evaluar la eficacia en el tratamiento de la depresión mayor empleando en este caso como escalas de medida, además de las dos utilizadas por Goldstein et al, la Escala de Impresión Clínica Global. Se obtuvieron resultados similares, con una mejoría en cuanto a la gravedad del dolor con duloxetina entre un 22,1 y un 41% respecto a la situación basal, frente a una mejoría de entre 5,2 y 18,1% en los tratados con placebo (11).

En cuanto a los síntomas de ansiedad asociados a la depresión, se han analizado los resultados de cuatro ensayos clínicos, empleando los ítems de la escala HAMD o la HAMA (Hamilton Anxiety Rating Scale). Según los resultados obtenidos, duloxetina puede proporcionar un alivio rápido de los síntomas de ansiedad (12).

8.2. Tratamiento de la neuropatía diabética

La eficacia y seguridad de duloxetina en el tratamiento del dolor de la neuropatía diabética periférica se estudió en un ensayo multicéntrico doble-ciego en 457 pacientes con dolor debido a la polineuropatía como consecuencia de la diabetes mellitus tipos 1 y 2 durante 12 semanas de tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 20 mg/día de duloxetina, 60 mg/día, 120 mg/día, repartidos en dos dosis, o placebo. Tanto con las dosis de 60 como con 120 mg/día de duloxetina se obtuvo una mejoría significativa comparado con placebo en la escala "24-h Average Pain Store", comenzando esta mejoría una semana después de iniciar el tratamiento y continuando hasta la semana 12 del mismo. Menos de un 20% de los pacientes abandonaron el tratamiento debido a los efectos adversos. Los autores concluyen, por tanto, que duloxetina a dosis de 60 y 120 mg/día resultó segura y efectiva en el manejo del dolor neuropático periférico de naturaleza diabética (10).

8.3. Tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo

Se ha realizado un metaanálisis a partir de cuatro ensayos clínicos que evaluaban la eficacia de duloxetina (n=985) en dosis de 40 mg dos veces al día, frente a placebo (n=955), en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo femenina (13). Estos estudios incluían un total de 1.913 mujeres con edades comprendidas entre los 22 y los 83 años, con incontinencia urinaria de predominio de esfuerzo. Todos ellos eran ensayos clínicos con diseño ciego, aleatorizados y controlados con placebo, uno de ellos en fase II (n=553) y los otros tres fase III (n=683, n=494 y n=458). La duración del tratamiento fue de 12 semanas (14-17).

Las variables de evaluación principales fueron la frecuencia de los episodios de incontinencia y la puntuación total en el cuestionario de calidad de vida en la incontinencia (I-QOL). Las variables secundarias fueron el intervalo entre cada micción, la mejoría de la calidad de vida (medida con la escala PGI-I de mejoría en la impresión global del paciente) y las puntuaciones en las tres subescalas de la I-QOL.

Se observó una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia de episodios de incontinencia con duloxetina en comparación con placebo, una mejoría en la calidad de vida de la paciente (mejor puntuación en las tres dimensiones del I-QOL y en la puntuación general) e incrementos significativos en los intervalos entre cada micción (13).

Hurley et al realizaron un análisis integrado a partir de los datos de estos cuatro ensayos clínicos, concluyendo que duloxetina a dosis de 40 mg dos veces al día fue segura y bien tolerada. Los acontecimientos adversos fueron en general de intensidad leve a moderada, transitorios, y tuvieron lugar al comienzo de la administración (18).

8.4. Tratamiento de la fibromialgia

La eficacia y seguridad de duloxetina en el tratamiento de la fibromialgia con o sin síndrome depresivo mayor asociado se ha estudiado en un ensayo multicéntrico doble ciego comparado con placebo en 354 mujeres durante 12 semanas de tratamiento. 118

08.REVISIONES AGOSTO SEPTIEMBRE.qxd 21/9/06 15:20 Página 426

pacientes recibieron 60 mg de duloxetina una vez al día, 116 pacientes 60 mg dos veces al día y 120 recibieron placebo. Ambas dosis de duloxetina resultaron seguras y bien toleradas. Con ambas dosis de duloxetina se consiguieron mejorías significativas (p<0,001) en comparación con placebo en la escala de "Brief Pain Inventory average pain severity store". La disminución del dolor conseguida por duloxetina fue independiente del efecto del fármaco sobre el estado de ánimo y sobre la presencia o no de síndrome depresivo asociado. Sus autores, por tanto, concluyen en base a los resultados obtenidos, que ambas dosis de duloxetina fueron eficaces y seguras en el tratamiento de la fibromialgia en mujeres con o sin síndrome depresivo asociado (19).

En otro estudio multicéntrico, doble ciego controlado con placebo en pacientes diagnosticados de síndrome depresivo con dolor asociado, 141 pacientes recibieron tratamiento con duloxetina 60 mg al día y otros tantos placebo una vez al día. Duloxetina mejoró los síntomas dolorosos que se asocian frecuentemente a la depresión, resultando dicha mejoría independiente del cambio en la severidad de los síntomas depresivos (20).

CORRESPONDENCIA:
Juan Pérez-Cajaraville
Unidad del Dolor
Clínica Universitaria de Navarra
C/ Pío XII
31008 Pamplona
Tel. +34 948 25 54 00
e-mail: jjperezca@unav.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Collins SD, Chessell IP. Emerging therapies for neuropathic pain. ExpOpin Emerg Drugs, 2005; 10(1): 95-108.
2. Martínez-Salio A, Porta-Etessam J, Berbel-García A, et al. Antiepileptic drugs and neuropathic pain. Rev Neurol, 2001; 32(4):345-350.
3. Micó, J. A. La efe. de. a. da fe: los antidepresivos son analgésicos. Rev Soc Esp Dolor, 2005; 12(1):1-2.
4. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, 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):871-880.
5. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. J Psych Res, 2002; 36(6):383-390.
6. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry, 2002; 63(4):308-315.
7. 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(3):225-231.
8. Swindle RW et al. Efficacy of duloxetine treatment: analysis of pooled data from six placebo –and SSRI– controlled trials. Abstract in ECNP, 2004. Utrecht: International.
9. Thase ME, et al. Remission in placebo-controlled trials of duloxetine with an SSRI comparator. Abstract in AEP, 2004. Geneva: International.
10. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain, 2005; 116(1-2):109-118.
11. Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, et al. 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(4):521-530.
12. Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C, et al. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. Depress Anxiety, 2003; 18(2):53-61.
13. Bump R, Hooper C, Koke S, Yalcin I. Worldwide efficacy of duloxetine after 12 weeks and 1 year in women with stress urinary incontinence (SIU): a 4-study meta-analysis. Neurourol Urodyn, 2003; 22(5):337.
14. Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, et al. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. J Urol, 2003; 170(4 Pt 1):1259-1263.
15. Millard RJ, Moore K, Rencken R, et al. Duloxetine vs placebo in the treatment of stress urinary incontinence: a four-continent randomized clinical trial. BJU Int, 2004; 93(3):311-318.
16. Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence. Am J Obstet Gynecol, 2002; 187(1):40-48.
17. Van Kerrebroeck P, Abrams P, Lange R, et al. Duloxe-

08.REVISIONES AGOSTO SEPTIEMBRE.qxd 21/9/06 15:20 Página 427

tine versus placebo in the treatment of European and Canadian women with stress urinary incontinence. BJOG, 2004; 111(3):249-257.

18. Hurley DJ, Turner CL, Yalcin I, et al. Duloxetine for the treatment of stress urinary incontinence in women: an integrated analysis of safety. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006; 125(1):120-128.
19. 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(9):2974-2984.
20. Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, et al. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. J Psychiatr Res, 2005; 39(1):43-53.