

Utilidad de los antidepresivos en el tratamiento del dolor crónico. Aspectos conceptuales

Usefulness of antidepressants in the treatment of chronic pain. Conceptual aspects

ENRIC ÀLVAREZ

Catedrático de Psiquiatría jubilado de la Universitat Autònoma de Barcelona; Director del Servicio de Psiquiatría del Hospital de Sant Pau (1995-2021). Barcelona, España

RESUMEN

La prescripción de antidepresivos en el tratamiento del dolor crónico es una práctica extendida en la actividad asistencial. Sin embargo, el nivel de evidencia científica que lo soporta es escasa y de calidad insuficiente. En este artículo se revisan las bases neurobiológicas que sustentan la indicación de antidepresivos en el tratamiento del dolor crónico, sus relaciones con las bases neuroquímicas de la depresión y las interrelaciones entre ambas patologías. Finalmente se examinan los originales y estudios de tipo metaanálisis o pool análisis que sustentan esta indicación clínica para determinado perfil de fármacos antidepresivos.

Palabras clave: Dolor. Antidepresivos. Depresión.

ABSTRACT

The prescription of antidepressants for the treatment of chronic pain is a widespread practice in healthcare. However, the level of scientific evidence supporting this is scarce and of insufficient quality. This article reviews the neurobiological bases that support the prescription of antidepressants for the treatment of chronic pain, their relationships with the neurochemical bases of depression, and the interrelationships between both conditions. Finally, the original articles and meta-analysis or pooled analyses that support this clinical indication for a specific profile of antidepressant drugs are examined.

Keywords: Pain. Antidepressants. Depression.

Correspondencia:

Enric Àlvarez

E-mail: enriquealvarezmartinez@gmail.com

Recibido: 20-03-2025

Aceptado: 27-03-2025

DOI: 10.24875/DOL.M25000001

Disponible en internet: 06-03-2025

DOLOR. 2025;40(1):23-28

www.dolor.es

INTRODUCCIÓN: DEPRESIÓN Y DOLOR

El dolor crónico es un problema de salud pública con un impacto significativo en la calidad de vida de las personas. En muchos casos, se asocia con trastornos del ánimo como la depresión generando factores de confusión que dificultan el tratamiento.

La depresión es una enfermedad que afecta a un 10,5 % de la población española en algún momento de su vida, con una incidencia anual del 4 %¹. Dicho de otra forma, cuando examinamos por primera vez a un paciente, el riesgo de que presente además un episodio depresivo no es desdeñable. Por otra parte, la comorbilidad de la depresión con los diagnósticos médicos más prevalentes es alta; siendo sin duda la de mayor entidad asociada al dolor crónico, generalmente reumático, que puede llegar al 100 %². Sin embargo, la relevancia de esta coincidencia, por otra parte, bien conocida por los clínicos, puede más bien confundir que aclarar la intencionalidad de indicar antidepresivos para el tratamiento del dolor crónico. Por ello resulta imprescindible comentar brevemente la clínica de la depresión y las disfunciones neuroquímicas que subyacen. Intentaremos exponer el concepto de depresión y la disminución del umbral al dolor que acompaña a cualquier episodio de la enfermedad. A la vez, comentaremos los aspectos más relevantes de los mecanismos neuroquímicos que regulan la anti-nocicepción a nivel del sistema nervioso central. Como observará el lector, los puntos de coincidencia entre la neurobiología del dolor y la de la depresión no son desdeñables.

BASES Y CORRELACIONES NEUROBIOLÓGICAS DE LA DEPRESIÓN Y EL DOLOR

La depresión es un trastorno episódico, recurrente y en algunos casos de evolución crónica. El inicio es más frecuente en la tercera década de la vida, pero puede presentarse a cualquier edad. Se caracteriza por unos síntomas nucleares cuyo breve estudio clínico correlacionado con las disfunciones neuroquímicas que subyacen, nos ayudará a comprender adecuadamente la enfermedad. No debe confundirse con un episodio depresivo un humor hipotímico secundario a la persistencia del dolor, cuya mejoría por cualquier vía redundará en la recuperación del estado de ánimo.

El primero de los síntomas nucleares de la depresión es la *mala tolerancia al estrés*. Cualquier pequeño

incidente se percibirá ampliado hasta producir un sufrimiento intolerable. Mantener una conversación o comprar en el supermercado se perciben como una dificultad insalvable. La disfunción que subyace es la disminución de la actividad *serotoninérgica* (5HT) en diferentes áreas del cerebro. El serotoninérgico es uno de los grandes sistemas neuromoduladores presente en todo el sistema nervioso central; en este sentido es el encargado de gestionar la liberación de neurotransmisores excitatorios ante situaciones percibidas como amenazantes por parte del sujeto. Por tanto, la disminución de su actividad supondrá un aumento en el tránsito de catecolaminas y ácido glutámico expresado clínicamente en forma de angustia y malestar.

En segundo lugar, la *mala tolerancia al dolor* con una disminución importante del umbral nociceptivo. Sin duda el síntoma nuclear íntimamente ligado con el tema que nos ocupa por lo que nos extenderemos con más abundancia en las disfunciones que lo causan. En la drástica disminución del umbral al dolor, la alteración combinada de las vías descendentes 5HT y noradrenérgica (NA) a nivel de cordones posteriores medulares será la responsable de una deficiente respuesta endorfinica. Este tema fue investigado ampliamente por diversos autores que establecieron esta relación a principios del actual siglo con un alto nivel de evidencia³⁻⁵. Ya en 2003 Gutiérrez y cols. del grupo de Juan Antonio Micó establecieron que en ratas artríticas, la imipramina era capaz de mejorar los síntomas de dolor mientras la fluvoxamina no lo hacía, es decir un fármaco que incrementa la actividad de 5HT y NA mejora la respuesta anti-nociceptiva, mientras que uno exclusivamente 5HT no lo hace.

Posteriormente a estos primeros hallazgos se pudo establecer y consolidar el concepto de un Sistema Anti-nociceptivo Descendente (SAD) que implicaba las proyecciones del locus coeruleus del sistema NA y las del núcleo del rafo del sistema 5HT. El SAD es además bidireccional presentando una respuesta ascendente instantánea ante un estímulo doloroso proyectándolo al tálamo que modula a su vez la nocicepción⁶. Los mismos autores preclínicos insisten en explorar concienzudamente la gestión terapéutica de ambos sistemas como diana terapéutica de primera línea en el tratamiento del dolor.

Otros estudios más recientes en el ámbito preclínico no han hecho sino confirmar la relevancia de los dos sistemas cuya integridad parece imprescindible para que se produzca una respuesta endorfinica adecuada^{7,8}. Una aproximación neuroquirúrgica con-

firma asimismo esta premisa: la aplicación de la estimulación cerebral profunda (DBS) cuya utilidad en el tratamiento de la depresión resistente en humanos ha sido demostrada⁹, también se ha evidenciado como útil en el tratamiento del dolor en modelos experimentales por el grupo, una vez más, de Juan Antonio Micó^{10,11}.

Finalmente, en relación a estas coincidencias neurobiológicas que implican al dolor y la depresión, merece la pena comentar las sugerencias que desde la preclínica nos llegan acerca del último antidepresivo introducido en el mercado: la vortioxetina. Se trata de un antidepresivo multimodal. Produce un incremento en la liberación de 5HT, NA y dopamina (DA) por lo que ha llamado la atención de diversos grupos dedicados al estudio experimental del dolor. El efecto analgésico de la vortioxetina ha sido estudiado empleando tres modelos experimentales de dolor demostrando a este nivel, un efecto analgésico significativo a dosis de 10 y 20 mg por kilo sin afectar la motilidad de los animales de experimentación, lo cual demuestra que la acción es particularmente analgésica. La destrucción mediante toxinas específicas de las vías 5HT y NA, antagonizan el efecto de la vortioxetina lo cual sugiere claramente que su actividad analgésica está mediatizada por estos dos sistemas¹². La robustez de estos resultados se confirma en un estudio réplica parcial del anterior¹³.

La *alteración de los ritmos circadianos* mediatiza la desestructuración de la arquitectura del sueño, por lo que independientemente de las horas que el paciente duerma nunca se encontrará descansado. La eficiencia del sueño en la depresión siempre está profundamente alterada. Del mismo modo se afectan los ritmos en la producción de cortisol y otras hormonas induciendo unos ritmos atencionales y de rendimiento bajos y desplazados hacia el final de la jornada. Este grupo de síntomas está relacionado con la disminución, de hecho, casi supresión, de la producción de melatonina combinada en mayor o menor grado con el déficit 5HT comentado anteriormente.

La *disfunción cognitiva* está siempre presente muy centrada en las funciones ejecutivas (planificación y gestión del tiempo) y se relaciona con la reducción de la actividad catecolaminérgica muy centrada en el sistema NA.

Finalmente, la práctica *imposibilidad de sentir placer* tiene como base la disminución de la actividad dopaminérgica (DA). La anhedonia y la pérdida de los intereses tanto sociofamiliares como intelectuales o sexuales caracterizan por encima de todo a la enfermedad depresiva.

La relación entre los síntomas nucleares de la depresión y los sistemas de neurotransmisión clásicos catecolaminérgicos e indolaminérgicos está resumida conceptualmente en la tabla I, así como la revisión que permite profundizar en el tema¹⁴.

Ante un paciente que consulta por un dolor crónico es conveniente incluir en la exploración clínica algunas preguntas en relación a la posibilidad de que presente una enfermedad depresiva. Tal como hemos descrito, las quejas somáticas son una constante en estos pacientes debido a la drástica reducción del umbral al dolor. La mejoría, incluso la remisión completa de los síntomas que suele darse al implementar un tratamiento adecuado incluirá el supuesto dolor crónico sea cual sea el antidepresivo prescrito. Sin embargo, es probable que en un paciente de edad avanzada coincida con dolor derivado de artrosis que se verá muy amplificado por las disfunciones neuroquímicas que suponen el episodio depresivo. Al final de esta revisión insistiremos en este aspecto ya que es crucial en relación a las expectativas del médico y el paciente en relación al tratamiento que se va a prescribir.

EVIDENCIAS SOBRE LA UTILIDAD DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Los estudios preclínicos acreditan la escasa utilidad de los antidepresivos selectivos serotoninérgicos⁵ (ISRS) en el tratamiento del dolor corroborados por la ausencia de evidencia clínica sobre tal actividad. Seguiremos insistiendo que los selectivos 5HT son eficaces en la depresión y por tanto la mejoría de los síntomas somáticos debe encuadrarse en la resolución favorable de la sintomatología afectiva, no específicamente del dolor. En pacientes sin patología depresiva no poseen ningún efecto analgésico. Por contra, los antidepresivos con un efecto dual, es decir, que incrementan la actividad de los sistemas 5HT y NA pueden presentar una actividad clínica mejorando la respuesta anti nociceptiva del sistema nervioso.

Uno de los fármacos más utilizados en clínica es la amitriptilina, tricíclico de acción 5HT cuyo principal metabolito desmetilado la nortriptilina posee una importante actividad NA. Aunque se ha comunicado su utilidad en el tratamiento coadyuvante de distintos tipos de dolor, la evidencia de su utilidad es escasa. Un metaanálisis de la Cochrane Library¹⁵ estudia los 21 artículos sobre el tema recomendando que si se

Tabla 1. Cambios químicos en la depresión, consecuencias y correlaciones con la sintomatología convencionalmente descrita en el episodio de la enfermedad

Cambio químico	Síntoma nuclear	Repercusión	Síntomas
Hipofunción 5HT Serotonina	Baja tolerancia al dolor	Molestias físicas habituales se "sufren" amplificadas e insoportables: cefaleas, lumbalgias, distensión abdominal.	Somatizaciones, síntomas hipocondríacos
	Baja resistencia al estrés	Todo se ve difícil y complejo, incapaz de tomar decisiones, "todo se hace una montaña". Angustia intensa no modificable. Desesperanza ante situaciones convencionales.	Pesimismo ante el futuro Angustia Tristeza Sentimientos de culpa
Melatonina	Alteración en los ritmos circadianos (sueño y su estructura, cortisol y temperatura)	Acortamiento latencia REM, aumento densidad REM, disminución sueño lento (profundo): baja eficiencia del sueño. Alteración ciclo cortisol	Insomnio, despertar precoz, sensación de no "haber descansado". Hipersomnia. Encontrarse peor por la mañana (cambios diurnos).
Hipofunción catecolaminérgica Dopamina	Dificultad para experimentar sensaciones placenteras	Falta de refuerzo positivo con pérdida progresiva de intereses familiares, laborales, lúdicos y sexuales. Progresivo desinterés en la vida. Anorexia.	Perdida de intereses. Desinterés en seguir vivo, ideas de muerte. Devaluación de la autoestima, ideas de culpa. Devaluación de la autoimagen, ideas de ruina.
Noradrenalina	Poca activación general del SNC Disfunción cognitiva	Sensación de poca vitalidad general. Menor activación del SNC Atención, concentración, activación disminuidas.	Inhibición, fatigabilidad, cansancio, pesadez de extremidades. Quejas en el rendimiento intelectual general.

inicia un tratamiento con amitriptilina solo se continúe si el paciente muestra un efecto terapéutico consistente ya que la tolerabilidad es la propia de los antidepresivos tricíclicos. Se trata de efectos secundarios molestos debidos a su actividad anticolinérgica, anti adrenérgica y anti dopaminérgica. La calidad de la evidencia es baja y se lamentan (como no) de que nunca se efectuará un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con un adecuado número de sujetos, ya que se trata de un fármaco sin interés comercial. Sin embargo, es un antidepresivo que cuenta con el soporte de numerosos clínicos que confían en sus bondades y, por tanto, tomando en cuenta la información disponible a día de hoy solo resta recomendar tomar en consideración siempre el grado de evidencia y los efectos adversos cuando pensemos en su prescripción. Su indicación como antidepresivo es actualmente residual ya que la eficiencia en términos de actividad terapéutica versus tolerabilidad es sin duda, de las peores.

Después de la aparición de diversos fármacos selectivos serotoninérgicos (ISRS) que aportaron un buen nivel de eficacia antidepresiva con escasos efectos adversos, la duloxetina fue el primer medicamento selectivo con acción dual sobre NA y 5HT y por tanto con perspectivas de utilidad en el tratamiento del dolor. El hecho de pertenecer al grupo de fármacos selectivos hace referencia al escaso efecto sobre receptores post sinápticos por lo que no produce ningún efecto secundario relacionado con esta actividad, al contrario que los tricíclicos como la mencionada amitriptilina. La venlafaxina que irrumpió anteriormente en el mercado posee un escaso efecto NA a pesar de considerarse también dual y su reputación como analgésico es escasa.

La información sobre la utilidad de la duloxetina en el tratamiento del dolor es abundante y adecuada, probablemente por ser un fármaco relativamente moderno sujeto a los requerimientos más exigentes de las agencias reguladoras. De hecho, en Estados

Unidos poseía desde el primer día de su comercialización la indicación en dolor neuropático y fibromialgia además de su indicación principal en depresión. Nos ceñiremos a los análisis conjuntos tipo metaanálisis o pool análisis ya que reflejan la efectividad del medicamento desde una perspectiva global. En un metaanálisis¹⁶ que incluye siete ensayos clínicos aleatorizados y controlados, la duloxetina demuestra su eficacia y efectividad en el tratamiento de la fibromialgia con un buen nivel de tolerabilidad a dosis de 60 mg al día, aunque se ha demostrado su máxima eficacia a dosis de 120 mg diarios.

Así mismo, otro metaanálisis en este caso sobre el dolor musculoesquelético evidencia su utilidad en los padecimientos de esta naturaleza¹⁷. Se incluyen 13 artículos que alcanzan, según los autores, el nivel de calidad de prueba científica adecuada. En la mayoría de ellos no se descartan los pacientes con un diagnóstico positivo de trastorno afectivo, lo cual señalan acertadamente como un inconveniente, ya que es un factor de confusión importante. Recordemos que todos los antidepresivos mejoran los síntomas somáticos de la propia depresión.

Un ensayo clínico reciente de fase cuatro y de perfil naturalístico, compara la efectividad de la duloxetina con la de la pregabalina y el milnacipran¹⁸ en el tratamiento de la fibromialgia. La duloxetina resulta significativamente mejor que los otros dos fármacos. Este estudio posee el interés del amplio seguimiento de casi un año y la evaluación a través de escalas de calidad de vida especialmente importante en esta enfermedad de evolución tan crónica. Sin embargo, en este tipo de estudios no controlados ni aleatorizados los resultados deben considerarse con cautela.

Con una perspectiva más global, Birkinshaw y colaboradores en Reino Unido¹⁹, publicaron muy recientemente un metaanálisis sobre la utilidad de los antidepresivos en general en el tratamiento del dolor crónico. Los ensayos clínicos seleccionados debían cumplir las siguientes condiciones: una duración mínima de tres meses, definir la mejoría en un 50% en la reducción del dolor como buena respuesta, 30% moderada y tomar en cuenta la calidad de vida, la impresión clínica global (como variable pseudo pragmática), calidad del sueño y actividad física. Finalmente identificaron 176 estudios que incluían estas condiciones. La evidencia para los demás antidepresivos la definen como pobre. La duloxetina es el único antidepresivo analizado que reúne pruebas científicas suficientes para considerarlo efectivo en el tratamiento del dolor crónico. Adicionalmente,

recomiendan efectuar estudios que incluyan evaluaciones a largo plazo y sin restricción en el perfil de paciente.

Finalmente comentaremos los datos disponibles sobre la vortioxetina. Tal como comentábamos en el apartado anterior, se trata de un antidepresivo novedoso, con un mecanismo de acción multimodal. Esto significa que mediante distintos mecanismos de acción incrementa 5HT, NA y DA. La primera a través fundamentalmente de antagonizar el transportador de 5HT (SERT) y las dos catecolaminas bloqueando los receptores serotoninérgicos que modulan la liberación de ambas. Cumple pues con creces con las condiciones para que un antidepresivo pueda mejorar la respuesta anti nociceptiva del sistema nervioso central. Aunque son varios los estudios preclínicos que sugieren esta posibilidad^{20,21}, no disponemos de estudios en humanos más allá de un ensayo observacional realizado en España sobre la muy favorable evolución del dolor crónico en pacientes a los que se les ha indicado vortioxetina por su patología depresiva²².

Un dato de interés que debe incentivar el estudio de la vortioxetina es su posible eficacia en una patología como la glosodinia o síndrome de la boca urente (*burning mouth syndrome*)²³. Un ensayo abierto, pero de asignación aleatoria (dato fundamental para tomarlo en consideración) ha comparado la efectividad de varios antidepresivos en el tratamiento de la glosodinia: vortioxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram y duloxetina. La evaluación se efectuó entre otras con una escala analógica visual diseñada a tal efecto. Todos los antidepresivos fueron eficaces pero la vortioxetina fue la de acción más rápida y siguió mejorando seis meses después. Adicionalmente, presentó menos efectos adversos que los demás.

CONCLUSIONES

Datos a tener en cuenta ante la opción de indicar antidepresivos en el tratamiento del dolor crónico:

- Los antidepresivos que han demostrado actividad antiálgica en estudios preclínicos son los que incrementan la actividad tanto 5HT como NA.
- El nivel de evidencia científica de esta indicación en pacientes es moderado y preminente para la duloxetina a dosis convencionales.
- Aunque todos los antidepresivos son eficaces en el tratamiento de la depresión, ante la necesidad de tratarla en pacientes que sufren dolor crónico optaremos por un fármaco con este perfil.

- La amitriptilina a pesar de presentar una actividad neuro farmacológica adecuada, no posee evidencias suficientes para su uso generalizado. Al indicarla debe considerarse siempre el balance efectividad versus tolerabilidad dado su perfil de efectos secundarios típico de un fármaco tricíclico.
- La vortioxetina posee una actividad farmacodinámica prometedora para el tratamiento del dolor crónico según los estudios preclínicos con modelos experimentales de dolor. Sin embargo, no se dispone de ensayos específicos para su indicación generalizada.

FINANCIAMIENTO

Ninguno.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

- Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España [Prevalence of mental disorders and associated factors: results from the ESEMeD-Spain study]. *Med Clin (Barc)*. 2006 Apr 1;126(12):445-51.
- Stegmann ME, Ormel J, de Graaf R, Haro JM, de Girolamo G, Demyttenaere K, et al. Functional disability as an explanation of the associations between chronic physical conditions and 12-month major depressive episode. *J Affect Disord*. 2010 Jul;124(1-2):38-44.
- Stahl SM. The psychopharmacology of painful physical symptoms in depression. *J Clin Psychiatry*. 2002 May;63(5):382-3.
- Gallagher RM, Verma S, Mossey J. Chronic pain. Sources of late-life pain and risk factors for disability. *Geriatrics*. 2000 Sep;55(9):40-4, 47.
- Gutiérrez M, Ortega-Alvaro A, Gibert-Rahola J, Micó JA. Interactions of acute morphine with chronic imipramine and fluvoxamine treatment on the antinociceptive effect in arthritic rats. *Neurosci Lett*. 2003 Nov 27;352(1):37-40.
- Moriya S, Yamashita A, Nishi R, Ikoma Y, Yamanaka A, Kuwaki T. Acute nociceptive stimuli rapidly induce the activity of serotonin and noradrenalin neurons in the brain stem of awake mice. *IBRO Rep*. 2019 May 27;7:1-9.
- Aguar DD, Oliveira CDC, Petrocchi JA, Castor MGME, Perez AC, Duarte IDG, et al. Collaborative action between noradrenergic and serotonergic systems in peripheral antinociception in mice. *J Biosci*. 2024;49:66.
- Miffilin KA, Benson C, Thorburn KC, Baker GB, Kerr BJ. Manipulation of neurotransmitter levels has differential effects on formalin-evoked nociceptive behavior in male and female mice. *J Pain*. 2016 Apr;17(4):483-98.
- Puigdemont D, Pérez-Egea R, Portella MJ, Molet J, de Diego-Adeliño J, Gironell A, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus: further evidence in treatment-resistant major depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012 Feb;15(1):121-33.
- Torres-Sanchez S, Perez-Caballero L, Mico JA, Celada P, Berrocoso E. Effect of deep brain stimulation of the ventromedial prefrontal cortex on the noradrenergic system in rats. *Brain Stimul*. 2018 Jan-Feb;11(1):222-30.
- Bravo L, Llorca-Torralla M, Berrocoso E, Micó JA. Monoamines as drug targets in chronic pain: focusing on neuropathic pain. *Front Neurosci*. 2019 Nov 26;13:1268.
- Turan Yücel N, Kandemir Ü, Demir Özkay Ü, Can ÖD. 5-HT1A serotonergic, α -adrenergic and opioidergic receptors mediate the analgesic efficacy of vortioxetine in mice. *Molecules*. 2021 May 28;26(11):3242.
- Inaltekin A, Kivrak Y. Evaluation of the effect of vortioxetine on pain threshold by hot-plate test in mice. *Noro Psikiyatir Ars*. 2021 Nov 15;58(4):274-7.
- Álvarez E. Bases neuroquímicas de la depresión. Un modelo médico de la enfermedad depresiva. *Psiquiatr Biol*. 2016;23(Suppl 1):9-15.
- Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD008242. doi: 10.1002/14651858.CD008242.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 6; (7):CD008242.
- 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 Jan;130(1):71-82.
- Ma X, Zhou S, Sun W, Sun J, Li G, Wang L, et al. Efficacy and safety of duloxetine in chronic musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 May 18;24(1):394.
- Faizan Ejaz K, Wani R, Akbar A, Umaira Khan Q, Ishtiaq H, Amir M, et al. Pain management in fibromyalgia: evaluating the roles of pregabalin, duloxetine, and milnacipran. *Cureus*. 2024 Dec 30;16(12).
- Birkinshaw H, Friedrich C, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, et al. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2024 Oct;28(62):1-155.
- Adamo D, Calabria E, Coppola N, Pecoraro G, Mignogna MD. Vortioxetine as a new frontier in the treatment of chronic neuropathic pain: a review and update. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021 Sep 3;11.
- Turan Yücel N, Kandemir Ü, Üçel U, Demir Özkay Ü, Can ÖD. Catecholaminergic and cholinergic systems mediate beneficial effect of vortioxetine on diabetes-induced neuropathic pain. *Biomedicines*. 2023 Apr 10;11(4):1137.
- Folch Ibáñez J, Vargas Domingo M, Coma Alemany J, Callao Sánchez R, Guitart Vela J. Effectiveness of vortioxetine in patients with major depressive disorder associated with chronic pain: an observational study in a Spanish population. *Pain Ther*. 2024 Jun;13(3):621-35.
- Adamo D, Pecoraro G, Coppola N, Calabria E, Aria M, Mignogna M. Vortioxetine versus other antidepressants in the treatment of burning mouth syndrome: an open-label randomized trial. *Oral Dis*. 2021 May;27(4):1022-41.