

Alternativas emergentes

en la farmacoterapia de la neuralgia del trigémino

Emerging alternatives in the pharmacotherapy of trigeminal neuralgia

Luis Francisco Llerena Freire, MD^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8383-4099>, Daysi Jhomara Acurio Chingo, MD² <https://orcid.org/0000-0003-1277-7485>, Liliana Carolina Zambrano Saldarriaga, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-0702-0018>, Lorena Monserrat Izurieta Mera, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0001-9417-1721>, Verónica Cristina Gordon Escalante, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-3559-1125>, Adriana Ximena Zurita Villacres, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0001-6077-6570>, Alexandra Tatiana Andrade Sanguil, MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-2792-2198>, Felipe José Jaramillo Bucheli, MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-2041-752X>, Shirley Julissa Sinchiguano Velasco, MD² <https://orcid.org/0000-0001-6644-7372>

¹Médico Residente Servicio de Traumatología. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Hospital General Ambato (IESS). República del Ecuador.

²Médico General. Hospital Básico Pelileo. República del Ecuador.

³Médico Rural. Centro de Salud Archidona tipo B. República del Ecuador.

⁴Médico rural. Huambalo centro de salud tipo B. República del Ecuador.

⁵Médico Residente de Emergencia. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Hospital General Ambato (IESS). República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Luis Francisco Llerena Freire, Médico Residente Servicio de Traumatología. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Hospital General Ambato (IESS). República del Ecuador. Teléfono: 0998963913. Email: pancho_llerena@hotmail.com

Resumen

La neuralgia del trigémino (NT) es un síndrome caracterizado por crisis paroxísticas recurrentes de dolor neuropático en el área de inervación somatosensitiva del nervio trigémino. La NT es notoria por su tratamiento complejo, donde el fracaso terapéutico y la refractariedad son frecuentes. Aproximadamente 2% de los pacientes fracasan en su primer ensayo con farmacoterapia. Además, se estima que hasta 50% de los pacientes tienen mal control del dolor con carbamazepina—el *gold standard* farmacoterapéutico para la NT—luego de 5-10 años de tratamiento; y aproximadamente 27% se interrumpe el tratamiento mucho antes debido a efectos adversos intolerables. El resto de las alternativas farmacológicas, al igual que el tratamiento quirúrgico, no escapa a esta tendencia al fracaso terapéutico, con alta frecuencia de recurrencia o disminución sólo parcial de los síntomas. Estas implicaciones han propulsado el desarrollo e investigación de nuevas opciones para el abordaje terapéutico de la NT. La evaluación de las nuevas herramientas farmacoterapéuticas podría ser especialmente importante, en tanto que el tratamiento farmacológico suele ser el primer paso en el manejo de estos casos. El arsenal farmacoterapéutico para la NT incluye varios medicamentos antiepilépticos, como la lamotrigina, topiramato, levetiracetam, gabapentina y pregabalina; y varios neuromoduladores de distintas clases farmacológicas, incluyendo la pimizida, baclofen, tizanidina, tocainida, ropivacaína, lidocaína, sumatriptán, vixotrigina, toxina botulínica y dióxido de carbono. No obstante, es aún abundante el territorio por explorar en este campo de investigación clínica. Además, esto representa una oportunidad valiosa para el enriquecimiento de los conocimientos sobre la fisiopatología y farmacología del dolor, los cuales podrían extrapolarse al manejo clínico de otras enfermedades con dolor de difícil tratamiento. En esta revisión se discuten las alternativas emergentes en la farmacoterapia de la NT.

Palabras clave: neuralgia del trigémino, farmacoterapia, dolor, fármacos antiepilépticos, neuromoduladores.

Abstract

Trigeminal neuralgia (TN) is a syndrome characterized by recurrent paroxysms of neuropathic pain in the area of somatosensitive innervation of the trigeminal nerve. TN is notorious for its complex treatment, where therapeutic failure and resistance are frequent. Approximately 2% of patients fail to improve in their first pharmacotherapeutic trial. Moreover, up to 50% of the patients display poor control of the pain with carbamazepine—the pharmacological *gold standard* for TN—after 5-10 years of treatment, and approximately 27% interrupt their treatment earlier due to intolerable adverse effects. Other pharmacological alternatives, much like surgical management, are not exempt from this tendency towards therapeutic failure, with high frequency of recurrence or only partial symptom improvement. These implications have propelled the development and research of new options for the treatment for TN. Assessment of these new pharmacotherapeutic tools may be especially important, as drug treatment is often the first step in the management of this condition. The pharmacological armamentarium for TN includes various antiepileptic drugs such as lamotrigine, topiramate, levetiracetam, gabapentin, and pregabalin; as well as several neuromodulators from different pharmacological classes, such as pimizide, baclofen, tizanidine, tocainide, ropivacaine, lidocaine, sumatriptan, vixotrigine, botulinum toxin, and carbon dioxide. Nevertheless, there is yet abundant territory to be explored in this field of clinical research. Furthermore, this represents a valuable opportunity for enriching knowledge on the pathophysiology and pharmacology of pain, which may be extrapolated to the clinical management of other pain disorders with difficult treatment. This review discusses emergent alternatives in the pharmacotherapy of TN.

Keywords: trigeminal neuralgia, pharmacotherapy, pain, antiepileptic drugs, neuromodulators.

La neuralgia del trigémino (NT) es un síndrome caracterizado por crisis paroxísticas recurrentes de dolor neuropático en el área de inervación somatosensitiva del nervio trigémino¹. La prevalencia de la NT es de 0,015% en la población general, y constituye una causa importante de dolor facial². La NT es 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres, y es usualmente diagnosticada entre la cuarta y séptima década de la vida³. Además de la edad avanzada, la presencia de hipertensión arterial y la aterosclerosis parecen asociarse con mayor riesgo de NT⁴. Asimismo, esta entidad parece mostrar una incidencia más elevada en los pacientes con diagnósticos de migraña o esclerosis múltiple⁵.

La NT es notoria por su tratamiento complejo y difícil. Aproximadamente 2% de los pacientes fracasan en su primer ensayo con farmacoterapia. Se estima que hasta 50% de los pacientes tienen mal control del dolor con carbamazepina—el *gold standard* farmacoterapéutico para la NT—luego de 5-10 años de tratamiento; y aproximadamente 27% se interrumpe el tratamiento mucho antes debido a efectos adversos intolerables⁶. El resto de las alternativas farmacológicas, al igual que el tratamiento quirúrgico, no escapa a esta tendencia al fracaso terapéutico, con alta frecuencia de recurrencia o disminución sólo parcial de los síntomas⁷.

Este panorama se torna especialmente preocupante al considerar la pesada carga económica que la NT significa para los pacientes y los sistemas de salud, estimada en miles de dólares por año⁸. La NT también se refleja de manera negativa en la calidad de vida de los pacientes⁹, deteriorando significativamente la salud mental y la autonomía de los individuos¹⁰. Estas implicaciones han propulsado el desarrollo e investigación de nuevas opciones para el abordaje terapéutico de la NT. La evaluación de las nuevas herramientas farmacoterapéuticas podría ser especialmente importante, en tanto el tratamiento farmacológico suele ser el primer paso en el manejo de estos casos. En esta revisión se discuten las alternativas emergentes en la farmacoterapia de la NT.

Enfoque terapéutico actual de la neuralgia del trigémino

En la actualidad, se encuentran disponibles múltiples opciones para el tratamiento médico-quirúrgico de la NT. La recomendación general es iniciar con farmacoterapia y considerar la cirugía en los pacientes refractarios al tratamiento médico¹¹. Notoriamente, hasta la fecha no se dispone de estudios controlados que comparen directamente el tratamiento médico vs cirugía¹²; por lo cual esta orientación es guiada fundamentalmente por la evaluación de la relación riesgo-beneficio. La evaluación de las ventajas y desventajas de estas dos grandes modalidades de tratamiento constituye uno de los principales objetos de investigación a futuro en relación a la NT.

La carbamazepina y oxcarbazepina componen la primera línea de tratamiento farmacológico para la NT. Su mecanismo de acción involucra el bloqueo de canales de sodio sensibles al voltaje, con estabilización de membranas neurales hiperexcitables, e inhibición de disparos repetitivos¹³. La carbamazepina ha mostrado eficacia de manera consistente, con

un número necesario a tratar (NNT) estimado en 1,7-1,8 y tendiendo a mostrar respuestas buenas o excelentes tras 14 días de tratamiento¹⁴. Sin embargo, la ventana terapéutica de la carbamazepina parece ser relativamente desfavorable, con un número necesario para dañar de 3,4 para efectos adversos menores, y de 24 para eventos adversos mayores¹⁵. Los efectos adversos menores incluyen náuseas, mareo, diplopía, ataxia, hiponatremia y elevación de las transaminasas; los efectos adversos severos incluyen la hipersensibilidad, el síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidad, mielosupresión y lupus eritematoso sistémico¹⁶. Debe tomarse en cuenta que las dosis de carbamazepina necesarias suelen ser significativamente menores en los pacientes con diagnósticos recientes de NT. No obstante, la dosis necesaria se hace progresivamente mayor a medida que la carbamazepina auto-induce su metabolismo. Este es un factor determinante en el fracaso terapéutico a largo plazo en más del 50% de los casos, además de la intolerabilidad de los efectos adversos¹⁷. En contraste, la oxcarbazepina parece mostrar eficacia similar con menor incidencia de efectos adversos¹⁸. Esta molécula es un ceto-análogo de la carbamazepina que se convierte rápidamente en su metabolito activo 10-monohidroxi, reduciendo la toxicidad¹⁹. Sin embargo, no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados en este aspecto, lo cual impide la comparación directa de NNT y NND.

La investigación sobre las alternativas farmacológicas más allá de esta primera línea es escasa y heterogénea, dificultando la formulación de recomendaciones clínicas robustas. En general, estas opciones incluyen dos grandes categorías, otros fármacos antiepilépticos y fármacos neuromoduladores²⁰; los cuales serán discutidos más adelante en este artículo. En cuanto a los procedimientos quirúrgicos propuestos para el tratamiento de la NT, la técnica de preferencia es la descompresión microvascular, aunque también se han propuesto otros procedimientos innovadores como la rizotomía percutánea con radiofrecuencia, la rizotomía percutánea con glicerol, la compresión percutánea con balón y la radiocirugía estereotáctica²¹. En general, estas intervenciones persiguen conseguir mayor eficacia y menor incidencia de efectos adversos, aprovechando el mayor grado de localización y selectividad que ofrece esta aproximación²².

Fármacos antiepilépticos en el tratamiento de la neuralgia del trigémino

El estudio de otros fármacos antiepilépticos para la NT ha sido propulsado principalmente por el éxito parcial de la carbamazepina y oxcarbazepina en este escenario. El más prometedor es la lamotrigina, que actúa a nivel de los canales de sodio sensibles a voltaje, estabiliza las membranas neurales e inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios²³. Esta ha mostrado eficacia satisfactoria tanto como coadyuvante de la carbamazepina como en monoterapia²⁴. Los efectos adversos son menos frecuentes que con los medicamentos de primera línea e incluyen los mareos, náuseas, visión borrosa, ataxia y nefrolitiasis. Sin embargo, el más prominente de estos efectos es un rash cutáneo, que ocurre en 7-10% de los pacientes durante las primeras 4-8 semanas de tratamiento²⁵. Aunque este rash es típicamente auto-resolutivo, puede asociarse con descamación, fiebre y

linfadenopatías, lo cual puede sugerir el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson, y demanda la interrupción del tratamiento²⁶. Aunque la titulación lenta y gradual de las dosis disminuye la incidencia de estos eventos, este proceso puede ser poco práctico o inaceptable para algunos pacientes²⁷.

Varios otros fármacos antiepilépticos se han sugerido para el manejo de la NT, como fenitoína, clonazepam, valproato, gabapentina, pregabalina, topiramato, y levetiracetam. No obstante, han mostrado eficacia muy variable en este sentido²⁸. Además, debido a que la prevalencia de NT incrementa con la edad, su uso implica la contemplación de numerosas consideraciones farmacocinéticas, incluyendo el deterioro de la función renal y hepática, unión errática a proteínas plasmáticas, comorbilidades e interacciones medicamentosas²⁹.

En este contexto, son especialmente promisorios los antiepilépticos de tercera generación. La gabapentina y pregabalina actúan como ligandos moduladores de las subunidades $\alpha 2\delta$ en los canales de calcio voltaje-dependientes³⁰. La gabapentina ha mostrado ser eficaz y segura en el tratamiento de la NT como monoterapia³¹, como coadyuvante a la carbamazepina³², e incluso en formulación tópica coadyuvante³³. La gabapentina además se destaca por carecer interacciones farmacológicas y mostrar efectos adversos relativamente menores como mareos, náuseas, somnolencia, cefalea, diarrea y edema de tobillos³⁴. La pregabalina comparte un perfil farmacocinético y una gama de efectos adversos similar²⁸, y también ha mostrado ser eficaz en los casos refractarios de NT³⁵. La pregabalina podría ser particularmente útil en el manejo de los pacientes ancianos con NT refractaria³⁶.

El topiramato también parece mostrar eficacia similar a la carbamazepina para el tratamiento de la NT, con menor incidencia de efectos adversos³⁷. La farmacodinámica del topiramato es prominentemente pleiotrópica e involucra el bloqueo de canales de sodio voltaje-dependientes, potenciación de la neurotransmisión GABAérgica, antagonismo de los receptores NMDA, modulación negativa de los canales de calcio tipo L, inhibición de la anhidrasa carbónica e inhibición de la fosforilación de múltiples proteínas de señalización intracelular³⁸. Los efectos adversos son poco frecuentes e incluyen mareos, somnolencia, nefrolitiasis y pérdida de peso. Notablemente, el topiramato parece ser efectivo en dosis relativamente bajas³⁹. Por otro lado, la evidencia disponible sobre el levetiracetam para la NT es favorable en relación a sus efectos adversos y eficacia, aunque los estudios publicados son meramente preliminares^{40,41}. El levetiracetam actúa modulando la neurotransmisión GABAérgica, la señalización intraneuronal mediada por calcio y la actividad de la proteína de vesícula sináptica 2⁴². Además, el levetiracetam muestra un perfil farmacocinético muy favorable, y muy escasos efectos adversos en el sistema nervioso central⁴³. Finalmente, la eslicarbazepina, otro derivado de la familia de la carbamazepina usado para el tratamiento de la epilepsia focal, también ha mostrado efectividad en el abordaje de la NT⁴⁴. El mecanismo de acción de esta molécula involucra el bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependientes⁴⁵. En un estudio abierto, retrospectivo y multicéntrico, la respuesta al tratamiento fue de 88,9%, aunque 71% presentó

efectos adversos significativos⁴⁶. Éstos son similares a los de la carbamazepina y oxcarbazepina, como mareos, cefalea y diplopía, y raramente, somnolencia, ataxia y visión borrosa⁴⁷.

Fármacos neuromoduladores en el tratamiento de la neuralgia del trigémino

Múltiples otros fármacos han sido implementados para el manejo de la NT más allá de los antiepilépticos. La pimozida—un antipsicótico de la familia de las difenilbutilpiperidinas⁴⁸—fue uno de los primeros medicamentos estudiados para este fin, mostrando eficacia superior a la carbamazepina¹⁴. Sin embargo, es raramente usado en la práctica clínica debido a eventos adversos severos como alteraciones motoras extrapiramidales y sedación⁴⁹. El baclofen también ha mostrado eficacia en varios ensayos clínicos, aunque éstos son predominantemente de corta duración y muestras reducidas¹⁴. Esta molécula actúa como agonista de los receptores GABA_B, y frecuentemente se asocia con depresión del sistema nervioso central. El baclofen parece ser más útil en el manejo de otras condiciones neuromusculares, como la espasticidad, al igual que como relajante muscular, que para la NT⁵⁰. De manera similar, la tizanidina, otro relajante muscular, también ha mostrado poca utilidad en el abordaje de la NT, a pesar de ser bien tolerado, y mostrar un mecanismo de acción notoriamente diferente a otras moléculas en este contexto, funcionando como agonista alfa-adrenérgico a nivel central⁵¹.

Varios otros fármacos con actividad inhibitoria de canales de sodio han sido estudiados para el tratamiento de la NT. Entre éstos, la tocainida, utilizada en el tratamiento de las arritmias cardíacas, parece ofrecer sólo resultados modestos con abundantes efectos adversos¹². Otros fármacos similares se han usado como anestésicos locales en las áreas gatillo. La administración local de ropivacaína se ha asociado con menor intensidad del dolor y menor cantidad de paroxismos por días, al igual que mayor calidad de vida, cuando se utiliza en combinación con carbamazepina⁵² o gabapentin³¹; con escasos efectos adversos. La utilización de lidocaína en una modalidad similar también parece ser útil para el tratamiento de la NT, aunque se dispone sólo de evidencia de baja calidad hasta la actualidad⁵³. La lidocaína también se ha estudiado en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de NT en modalidad intravenosa, con disminución significativa de la intensidad del dolor durante las primeras 24 horas de infusión⁵⁴.

El sumatriptán, un agonista de receptores 5HT_{1A/1B/1D} parece mostrar alguna utilidad para el control de la NT. En este escenario, se hipotetiza que este fármaco actúe inhibiendo la vasodilatación e inflamación en la vecindad de la raíz desmielinizada del trigémino⁵⁵. El sumatriptán ha mostrado ser eficaz en el control de la NT tanto en inyección subcutánea como vía oral; aunque efectos adversos severos propios de su uso prolongado como la cefalea por triptanos dificultan su uso a largo plazo^{56,57}. Por otro lado, se encuentra en progreso el desarrollo y evaluación de la vixotrigina, un antagonista selectivo y estado-dependiente de los canales de sodio Nav1.7⁵⁸. Debido a que este canal no se encuentra en el sistema nervioso central, la vixotrigina se asociaría con buena eficacia y menor incidencia de efectos adversos relacionados

con depresión del sistema nervioso central⁵⁹; como ha demostrado en estudios de Fase 1 y Fase 2⁶⁰.

La administración local de toxina botulínica tipo A se ha evaluado en varios ensayos clínicos aleatorizados para la NT. Sus acciones farmacológicas incluyen el antagonismo de los receptores TRPV1 en las fibras nerviosas nociceptivas tipo C, y la inhibición de la liberación de sustancia P y glutamato de los terminales presinápticos de las neuronas sensitivas primarias⁶¹. En el tratamiento de la NT, la aplicación de toxina botulínica intradérmica o submucosa se asocia con menor frecuencia de paroxismos, aunque con efectos adversos como debilidad transitoria de los músculos faciales y edema o hematomas en los sitios de inyección (x). Asimismo, la dosificación óptima para esta alternativa es aún desconocida. Finalmente, la administración intranasal no inhalada de dióxido de carbono se ha estudiado para el control de la NT, que, si bien tolerada, ha ofrecido resultados poco significativos⁶². Se propone que el dióxido de carbono ejercería su efecto antinociceptivo en este contexto mediante la activación de fibras aferentes trigeminales primarias presentes en la mucosa, mediante la inducción de la disminución del pH local⁶³.

Conclusiones

El arsenal terapéutico para la NT se ha expandido de manera importante en años recientes, incluyendo gran multitud de clases farmacológicas y modalidades terapéuticas. No obstante, es aún abundante el trabajo pendiente. Por ejemplo, la respuesta al tratamiento de la NT en el contexto de la esclerosis múltiple podría ser diferente, con mayor utilidad para la lamotrigina⁶⁴; y un rol novel para el misoprostol como analgésico⁶⁵. Más allá de esto, aún no se dispone de ensayos clínicos evaluando el tratamiento de la NT con dolor continuo concomitante, casos en los cuales la monoterapia con antagonistas de los canales de sodio suele ser insuficiente⁶⁶.

La investigación de estas interrogantes permitiría ofrecer un mejor abordaje terapéutico a las distintas variedades de NT como espectro clínico. Además, representa una oportunidad valiosa para el enriquecimiento de los conocimientos sobre la fisiopatología y farmacología del dolor, los cuales podrían extrapolarse al manejo clínico de otras enfermedades con dolor de difícil tratamiento.

Referencias

1. Yadav YR, Nishtha Y, Sonjjay P, Vijay P, Shailendra R, Yatin K. Trigeminal Neuralgia. *Asian J Neurosurg.* 2017;12(4):585–597.
2. Montano N, Conforti G, Di Bonaventura R, Meglio M, Fernandez E, Papacci F. Advances in diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Ther Clin Risk Manag.* 24 de febrero de 2015;11:289-99.
3. De Toledo IP, Conti Réus J, Fernandes M, Porporatti AL, Peres MA, Takaschima A, et al. Prevalence of trigeminal neuralgia. *J Am Dent Assoc.* julio de 2016;147(7):570-576.e2.
4. Duransoy YK, Mete M, Akçay E, Selçuki M. Differences in individual susceptibility affect the development of trigeminal neuralgia. *Neural Regen Res.* 2013;8(14):1337–1342.

5. Lin K-H, Chen Y-T, Fuh J-L, Wang S-J. Increased risk of trigeminal neuralgia in patients with migraine: A nationwide population-based study. *Cephalalgia.* noviembre de 2016;36(13):1218-27.
6. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid.* 2014;2014:1207.
7. Kang IH, Park BJ, Park CK, Malla HP, Lee SH, Rhee BA. A Clinical Analysis of Secondary Surgery in Trigeminal Neuralgia Patients Who Failed Prior Treatment. *J Korean Neurosurg Soc.* 2016;59(6):637.
8. Sivakanthan S, Van Gompel JJ, Alikhani P, van Loveren H, Chen R, Agazzi S. Surgical Management of Trigeminal Neuralgia: Use and Cost-Effectiveness from an Analysis of the Medicare Claims Database. *Neurosurgery.* Septiembre de 2014;75(3):220-6.
9. Hilgenberg-Sydney PB, Calles BM, Conti PCR, Hilgenberg-Sydney PB, Calles BM, Conti PCR. Quality of life in chronic trigeminal neuralgia patients. *Rev Dor.* septiembre de 2015;16(3):195-7.
10. Zakrzewska JM, Wu J, Mon-Williams M, Phillips N, Pavitt SH. Evaluating the impact of trigeminal neuralgia: PAIN. *Junio de 2017;158(6):1166-74.*
11. Vasappa CK, Kapur S, Krovvidi H. Trigeminal neuralgia. *BJA Educ.* 1 de octubre de 2016;16(10):353-6.
12. Obermann M. Treatment options in trigeminal neuralgia. *Ther Adv Neurol Disord.* Marzo de 2010;3(2):107-15.
13. Tolou-Ghamari Z, Zare M, Habibabadi JM, Najafi MR. A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012. *J Res Med Sci.* 2013;18(Suppl 1):S81–S85.
14. Di Stefano G, Truini A, Cruccu G. Current and Innovative Pharmacological Options to Treat Typical and Atypical Trigeminal Neuralgia. *Drugs.* septiembre de 2018;78(14):1433-42.
15. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jan 19; (1):CD005451.
16. Fricke-Galindo I, Llerena A, Jung-Cook H, López-López M. Carbamazepine adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 3 de julio de 2018;11(7):705-18.
17. Ravis W, Tolbert D, Karim A, Cloyd JC. Pharmacokinetics of IV and Oral Carbamazepine by Renal Function Status (P6.250). *American Academy of Neurology;* 2017;88(16). Disponible en: https://n.neurology.org/content/88/16_Supplement/P6.250.
18. Besi E, Boniface DR, Cregg R, Zakrzewska JM. Comparison of tolerability and adverse symptoms in oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia and neuralgiform headaches using the Liverpool Adverse Events Profile (AEP). *J Headache Pain.* 3 de septiembre de 2015;16(1):81.
19. Bring P, Ensom MHH. Does Oxcarbazepine Warrant Therapeutic Drug Monitoring?: A Critical Review. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(12):767-78.
20. Al-Quliti K. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. *Neurosciences.* 12 de abril de 2015;20(2):107-14.
21. Bick SKB, Eskandar EN. Surgical Treatment of Trigeminal Neuralgia. *Neurosurg Clin N Am.* julio de 2017;28(3):429-38.
22. Almeida A, Lemos, Alegria, Oliveira, Oliveira J, Machado. Pharmacological versus microvascular decompression approaches for the treatment of trigeminal neuralgia: clinical outcomes and direct costs. *J Pain Res.* agosto de 2011;4:233-44.

23. Kim KJ, Jeun SH, Sung K-W. Lamotrigine, an antiepileptic drug, inhibits 5-HT₃ receptor currents in NCB-20 neuroblastoma cells. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2017;21(2):169-77.
24. Shaikh S, Yaacob HB, Abd Rahman RB. Lamotrigine for trigeminal neuralgia: Efficacy and safety in comparison with carbamazepine. *J Chin Med Assoc*. junio de 2011;74(6):243-9.
25. Wang X, Xiong J, Xu W-H, Yu S, Huang X, Zhang J, et al. Risk of a lamotrigine-related skin rash: Current meta-analysis and postmarketing cohort analysis. *Seizure*. Febrero de 2015;25:52-61.
26. Houser J, Graham A. Rechallenge of lamotrigine after development of rash. *Ment Health Clin*. Septiembre de 2018;8(5):247-9.
27. Saeki H, Yamada K, Morikawa N, Asahina A, Ochiai T, Iijima M. Severe drug eruptions due to lamotrigine in Japan based on data from the relief system of the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. *Allergol Int*. enero de 2017;66(1):156-8.
28. Di Stefano G, Truini A. Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia. *Expert Rev Neurother*. 3 de octubre de 2017;17(10):1003-11.
29. Punyawudho B, Ramsay ER, Brundage RC, Macias FM, Collins JF, Birnbaum AK. Population Pharmacokinetics of Carbamazepine in Elderly Patients: *Ther Drug Monit*. Abril de 2012;34(2):176-81.
30. Houghton KT, Forrest A, Awad A, Atkinson LZ, Stockton S, Harrison PJ, et al. Biological rationale and potential clinical use of gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, insomnia and anxiety: protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 1 de marzo de 2017;7(3):e013433.
31. Lemos L, Flores S, Oliveira P, Almeida A. Gabapentin supplemented with ropivacain block of trigger points improves pain control and quality of life in trigeminal neuralgia patients when compared with gabapentin alone. *Clin J Pain*. enero de 2008;24(1):64-75.
32. Kaur B, Dhir P. Evaluation of the efficacy of carbamazepine and gabapentin in the management of trigeminal neuralgia: A clinical study. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology* 30 (3), 253.
33. Brid T, Sacristán de Lama MP, González N, Baamonde A. Topical Gabapentin as Add-on Therapy for Trigeminal Neuralgia. A Case Report. *Pain Med*. 1 de septiembre de 2017;18(9):1824-6.
34. Quintero GC. Review about gabapentin misuse, interactions, contraindications and side effects. *J Exp Pharmacol*. Febrero de 2017;Volume 9:13-21.
35. Hamasaki T, Yano S, Nakamura K, Yamada K. Pregabalin as a salvage preoperative treatment for refractory trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci*. Enero de 2018;47:240-4.
36. Ando Y, Yamazaki Y, Niimi T, Imura H, Hosoda A, Kawashima M, et al. Treatment of trigeminal neuralgia mainly using pregabalin: A case report. *Japanese Journal of Orofacial pain* 2013; 6(1): 19-23.
37. Wang Q, Bai M. Topiramate versus Carbamazepine for the Treatment of Classical Trigeminal Neuralgia: A Meta-Analysis. *CNS Drugs*. Octubre de 2011;25(10):847-57.
38. Mula M, Cavanna AE, Monaco F. Psychopharmacology of topiramate: from epilepsy to bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2006;2(4):475-488.
39. Domingues RB, Kuster GW, Aquino CCH. Treatment of trigeminal neuralgia with low doses of topiramate. *Arq Neuropsiquiatr*. Septiembre de 2007;65(3B):792-4.
40. Mitsikostas DD, Pantes GV, Avramidis TG, Karageorgiou KE, Gatzonis SD, Stathis PG, et al. An Observational Trial to Investigate the Efficacy and Tolerability of Levetiracetam in Trigeminal Neuralgia: September 2010. *Headache J Head Face Pain*. Septiembre de 2010;50(8):1371-7.
41. Jorns TP, Johnston A, Zakrzewska JM. Pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra) in treatment of patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. junio de 2009;16(6):740-4.
42. Deshpande LS, Delorenzo RJ. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Front Neurol*. 2014;5:11. Published 2014 Jan 31.
43. Kikuyama H, Hanaoka T, Kanazawa T, et al. The Mechanism of Anti-Epileptogenesis by Levetiracetam Treatment is Similar to the Spontaneous Recovery of Idiopathic Generalized Epilepsy during Adolescence. *Psychiatry Investig*. 2017;14(6):844-850.
44. Willems LM, Zöllner JP, Paule E, Schubert-Bast S, Rosenow F, Strzelczyk A. Eslicarbazepine acetate in epilepsies with focal and secondary generalised seizures: systematic review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 4 de marzo de 2018;11(3):309-24.
45. Zaccara G, Giovannelli F, Cincotta M, Carelli A, Verrotti A. Clinical utility of eslicarbazepine: current evidence. *Drug Des Devel Ther*. Febrero de 2015;9:781-9.
46. Sanchez-Larsen A, Sopolana D, Diaz-Maroto I, Perona-Moratalla AB, Gracia-Gil J, García-Muñozguren S, et al. Assessment of efficacy and safety of eslicarbazepine acetate for the treatment of trigeminal neuralgia. *Eur J Pain*. Julio de 2018;22(6):1080-7.
47. Galiana GL, Gauthier AC, Mattson RH. Eslicarbazepine Acetate: A New Improvement on a Classic Drug Family for the Treatment of Partial-Onset Seizures. *Drugs RD*. septiembre de 2017;17(3):329-39.
48. Zhou W, Zhou W, Chen M-K, Chen M-K, Yu H-T, Yu H-T, et al. The antipsychotic drug pimozide inhibits cell growth in prostate cancer through suppression of STAT3 activation. *Int J Oncol*. 1 de enero de 2016;48(1):322-8.
49. Backonja M-M, Serra J. Pharmacologic Management Part 1: Better-Studied Neuropathic Pain Diseases. *Pain Med*. 1 de marzo de 2004;5(suppl_1):S28-47.
50. de Beaupaire R. A Review of the Potential Mechanisms of Action of Baclofen in Alcohol Use Disorder. *Front Psychiatry*. 17 de octubre de 2018;9:506.
51. Zhang J, Yang M, Zhou M, He L, Chen N, Zakrzewska JM. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. *Cochrane Neuromuscular Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. 3 de diciembre de 2013;3(12):CD004029.
52. Lemos L, Fontes R, Flores S, Oliveira P, Almeida A. Effectiveness of the association between carbamazepine and peripheral analgesic block with ropivacaine for the treatment of trigeminal neuralgia. *J Pain Res*. 25 de octubre de 2010;3:201-12.
53. Niki Y, Kanai A, Hoshi K, Okamoto H. Immediate analgesic effect of 8% lidocaine applied to the oral mucosa in patients with trigeminal neuralgia. *Pain Med Malden Mass*. mayo de 2014;15(5):826-31.
54. Stavropoulou E, Argyra E, Zis P, Vadalouca A, Sifaka I. The Effect of Intravenous Lidocaine on Trigeminal Neuralgia: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial. *ISRN Pain*. 2014;2014:853826.
55. Moran J, Neligan A. Treatment resistant trigeminal neuralgia relieved with oral sumatriptan: a case report. *J Med Case Reports*. Diciembre de 2009;3(1):7229.
56. Kanai A, Suzuki A, Osawa S, Hoka S. Sumatriptan alleviates pain in patients with trigeminal neuralgia. *Clin J Pain*. Octubre de 2006;22(8):677-80.

57. Kanai A, Saito M, Hoka S. Subcutaneous sumatriptan for refractory trigeminal neuralgia. *Headache*. abril de 2006;46(4):577-82; discussion 583-584.
58. Kanellopoulos AH, Koenig J, Huang H, Pyrski M, Millet Q, Lolignier S, et al. Mapping protein interactions of sodium channel Na_v 1.7 using epitope-tagged gene-targeted mice. *EMBO J*. 1 de febrero de 2018;37(3):427-45.
59. Zakrzewska JM, Palmer J, Ettlin DA, Obermann M, Giblin GMP, Morisset V, et al. Novel design for a phase IIa placebo-controlled, double-blind randomized withdrawal study to evaluate the safety and efficacy of CNV1014802 in patients with trigeminal neuralgia. *Trials*. 23 de noviembre de 2013;14:402.
60. Zakrzewska JM, Palmer J, Morisset V, Giblin GM, Obermann M, Ettlin DA, et al. Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial. *Lancet Neurol*. abril de 2017;16(4):291-300.
61. Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, Khalil AM, Altibi AMA, Vu TL-H, et al. Therapeutic efficacy and safety of Botulinum Toxin A Therapy in Trigeminal Neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain*. 5 de julio de 2016;17(1):63.
62. Jürgens TP, Reetz R, May A. No relevant modulation of TRPV1-mediated trigeminal pain by intranasal carbon dioxide in healthy humans. *J Headache Pain*. 2013;14(1):33.
63. Tzabazis AZ, Niv SH, Manering NA, Klyukin M, Cuellar JM, Bhatnagar A, et al. Trigeminal antihyperalgesic effect of intranasal carbon dioxide. *Life Sci*. 3 de julio de 2010;87(1-2):36-41.
64. Zakrzewska JM, Wu J, Brathwaite TS-L. A Systematic Review of the Management of Trigeminal Neuralgia in Patients with Multiple Sclerosis. *World Neurosurg*. Marzo de 2018;111:291-306.
65. Pfau G, Brinkers M, Treuheit T, Kretzschmar M, Sentürk M, Hachenberg T. Misoprostol as a Therapeutic Option for Trigeminal Neuralgia in Patients with Multiple Sclerosis. *Pain Med*. 1 de octubre de 2012;13(10):1377-8.
66. Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia--a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache*. diciembre de 2014;54(10):1574-82.