

Revisión de la efectividad de los tratamientos farmacéuticos para la neuralgia del trigémino en pacientes con esclerosis múltiple

Autores: Martínez González, Elena (Graduada en Fisioterapia); Galán Buznego, Manuel (Graduado en Fisioterapia).
Público: Fisioterapia, médicos rehabilitadores, enfermería. **Materia:** Farmacología. **Idioma:** Español.

Título: Revisión de la efectividad de los tratamientos farmacéuticos para la neuralgia del trigémino en pacientes con esclerosis múltiple.

Resumen

La neuralgia del trigémino es una enfermedad que afecta al nervio trigémino o quinto par craneal. Los pacientes con esclerosis múltiple tienen un riesgo aproximadamente veinte veces mayor que la población general de sufrir esta patología. A pesar de ello, aún no existe un tratamiento farmacológico claramente eficaz para atajarlo, aunque sí se han publicado estudios con diversas alternativas. Este trabajo pretende aportar una revisión de las más relevantes para que se ofrezcan los tratamientos más adecuados a estos pacientes en concordancia con la evidencia actual.

Palabras clave: esclerosis múltiple, neuralgia, trigémino, farmacología.

Title: Review of the effectiveness of pharmaceutical treatments for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis.

Abstract

Trigeminal neuralgia is a disease that affects trigeminal nerve or fifth cranial nerve. Patients with multiple sclerosis have a risk approximately twenty times greater than the general population suffering this pathology. In spite of this, there is still no clearly effective pharmacological treatment to relieve it, although some studies with different alternatives have been published. This work aims to provide a review of the most relevant studies so the most appropriate treatments could be offered to these patients in accordance with current evidence.

Keywords: multiple sclerosis, neuralgia, trigeminal, pharmacology.

Recibido 2018-02-19; Aceptado 2018-02-27; Publicado 2018-03-25; Código PD: 093095

MARCO CONCEPTUAL

La neuralgia del trigémino (NT), también llamado “tic douloureux”, es una enfermedad que afecta al nervio trigémino o quinto par craneal. El nervio trigémino es el responsable de la transmisión de la sensibilidad de los impulsos nerviosos del tacto, dolor, presión y temperatura hacia el cerebro desde la cara, la mandíbula, las encías, la frente y alrededor de los ojos ¹. La enfermedad es más común en mujeres que en hombres, y en raras ocasiones afecta a los más jóvenes de 50 años. A menudo se divide en dos tipos, clásica y sintomática, como se recoge en La Sociedad Internacional de Dolor de Cabeza (Headache Classification Subcommittee of the International Headache 2004). La neuralgia del trigémino clásica (CNT) tiene como causa única el contacto entre la raíz nerviosa trigeminal y un vaso sanguíneo (Zakrzewska and McMillan 2011). La neuralgia del trigémino se llama sintomática (SNT) cuando es ocasionada por un tumor o por Esclerosis Múltiple (EM) ².

La EM es una enfermedad crónica que afecta al sistema nervioso central, y que es la primera causa de discapacidad por lesión neurológica en adultos jóvenes. El dolor es frecuente en los pacientes con esta patología y, aunque no es tenido en cuenta en numerosas ocasiones, recientemente se le ha reconocido como un factor que puede afectar seriamente la calidad de vida en los sujetos con esta enfermedad ³. Además, los pacientes con EM tienen un mayor riesgo de padecer NT: la prevalencia de casos de NT entre pacientes de EM va del 1,9% al 4,9%. ^{4,5}, lo que es aproximadamente 20 veces más que en la población general ⁶. Esta patología ha sido atribuida tradicionalmente a una placa de desmielinización que afecta a la zona de entrada en el puente de la raíz trigeminal ⁷⁻⁹. Sin embargo, los estudios de Dr. Truini et al en 2016, permitieron comprobar que en muchos pacientes con EM coexistía como causa concurrente una compresión neurovascular ¹⁰.

La NT provoca un tipo de dolor agudo y recurrente para el que los analgésicos típicos y los opioides no se presentan como útiles. No se ha encontrado ninguna referencia sobre medicación basada en la etiología de la enfermedad. Aunque

la NT sea muy diferente a la epilepsia, ambas comparten la característica de la descarga neural paroxística, por lo que los fármacos que estabilizan las membranas neurales o potencian el ácido gamma aminobutírico (GABA), pueden ser capaces de atenuar la transmisión de esa descarga ¹¹. Por eso, una vez disponibles los fármacos antiepilépticos, se hicieron ensayos positivos con fenitoína en 1940, sin embargo, sus efectos adversos hicieron que su uso se sustituyera por los considerados en la actualidad como los fármacos más aconsejables en NT, Carbamacepina y Oxcarbazepina ¹², ya que estos agentes bloquean los canales de sodio, reduciendo la frecuencia del potencial de acción. Sin embargo, la tolerancia de los pacientes de EM a estos fármacos es muy pobre, debido a sus efectos secundarios que agravan los que ya padecen como consecuencia de su enfermedad: mareos, ataxia, somnolencia, fatiga, cefalea o diplopía ¹³. Debido a esto, muchos pacientes son intervenidos quirúrgicamente para resolver el problema.

Otros agentes se han descrito como efectivos en pacientes con NT. La gabapentina ha emergido como un tratamiento de primera línea para algunos casos, porque a pesar de contar con menos eficacia que la carbamacepina, tiene la ventaja de la ausencia de efectos adversos importantes o de interacciones con otros fármacos, lo cual es factor muy importante especialmente en pacientes con múltiples comorbilidades ^{14, 15}. Tanto la gabapentina como el baclofén pueden usarse como segundo medicamento para tratar la NT y pueden administrarse en combinación con otros anticonvulsivos ¹⁶.

También se han usado en estos casos otros fármacos antiepilépticos, los cuales han demostrado diversa eficacia, como son el topiramato, clonazepam, fenitoína, lamotrigina y ácido valproico. Los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina o la nortriptilina se han usado para tratar el dolor que el paciente describe como constante, quemante o sordo.

Otros fármacos utilizados, aunque con menos frecuencia, para el tratamiento de la neuralgia del trigémino son corticosteroides (potentes antiinflamatorios), mexiletine (antiarrítmico, también bloqueantes de los canales de sodio) y el misoprostol (un derivado metilado de la PGE1).

MARCO METODOLÓGICO

- a. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica de los distintos fármacos usados para el tratamiento de la NT en pacientes con EM, así como la eficacia que se ha demostrado de los mismos en estudios relevantes publicados. De esta forma se quiere comprobar que su utilización tiene la suficiente justificación y respaldo de la comunidad científica.
- b. Para ello, se buscarán artículos relacionados con cada uno de los fármacos habitualmente empleados para el tratamiento de NT en las principales bases de datos, según consideración de la autora: MEDLINE, EMBASE y la librería Cochrane. Las palabras clave empleadas fueron: “multiple sclerosis”, “pharmacological” y “trigeminal neuralgia”, así como sus sinónimos “tic douloureux”, “facial pain” o “trigeminal neuropathy” añadiendo a continuación el fármaco para el que se buscaba la información. Se seleccionaron todos los artículos publicados sin restricción de fecha, puesto que gran parte de la literatura hallada sobre el tema tiene varios años. Los fármacos analizados fueron: Carbamacepina, Oxcarbazepina, Lamotrigina, Fenitoína, Gabapentina, Baclofeno, Ácido Valproico, Topiramato y Misoprostol.

RESULTADOS

Carbamacepina.

Se buscaron artículos publicados sobre el fármaco considerado como la primera opción terapéutica, la Carbamacepina. Se trata de una droga antiepiléptica, cuyo principal mecanismo de acción es la inactivación de los canales de sodio. Se comenzó a utilizar para la NT en 1962, con un control del dolor aproximado de un 70-80% de los pacientes al inicio del tratamiento ¹⁷.

Se han encontrado 4 estudios sobre CNT ^{18, 19, 20, 21} con control de placebo (Clase I o II), involucrando 147 pacientes, y proporcionando un nivel de evidencia A ²².

Además, en cuanto a los pacientes con EM, existe un estudio exhaustivo publicado en la revista Neurology en el año 1995 de Hooge JP y Redekop WK ²³, con una muestra de 27 personas, de las cuales 10 fueron aliviadas totalmente y otras 10 parcialmente del dolor causado por la NT. Una dosis de 100mg/día se considera suficiente para un alivio satisfactorio del dolor, pudiendo incrementarse hasta el máximo permitido de 1200 mg/día ²⁴.

Sin embargo, su utilización es a menudo complicada por los frecuentes efectos adversos que provoca, por lo que el equilibrio entre beneficios y reacciones adversas juega un papel particularmente importante. Dichas reacciones pueden ser muy relevantes, exacerbando la debilidad del paciente ²⁴, causando incluso su encamamiento, lo cual muchas veces se achaca a un empeoramiento de la enfermedad, y no al medicamento ²⁵.

Oxcarbazepina

El mecanismo de acción de Oxcarbazepina y de MHD se debe principalmente al bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependientes, lo que produce una estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibición de la descarga neuronal repetitiva y reducción de la propagación de impulsos sinápticos. Además, la mayor conductancia de potasio y modulación de los canales de calcio activados por alto voltaje pueden también contribuir a los efectos anticonvulsivantes ²⁶.

La Academia Americana de Neurología (AAN) y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) ²² otorgan a la Oxcarbazepina un nivel de evidencia B en cuanto a su eficacia en el tratamiento de la NT. Existen 3 ensayos clínicos aleatorizados publicados usando doble ciego, involucrando a un total de 130 pacientes, comparando el uso de Carbamazepina y Oxcarbazepina en pacientes con NT ^{27, 28, 29}, con unos resultados similares para ambos fármacos.

En cuanto a casos afectados con EM, sólo hay un caso en las principales bases de datos, publicado por el Dr. Solaro en 2007, en el que la muestra, de 12 pacientes afectados con síntomas dolorosos paroxísticos, incluye 4 pacientes con neuralgia del trigémino. De los 12 pacientes, 9 experimentaron una completa y sostenida recuperación durante el primer mes desde el inicio del tratamiento ³⁰.

Por otro lado, la Oxcarbazepina carece del fuerte efecto inductor sobre el metabolismo hepático, y tiene menos efectos secundarios que la Carbamazepina ³¹, por lo que su uso se ha aconsejado en algunas revisiones ³².

Fenitoína

La búsqueda en PubMed de las palabras claves mencionadas al principio de este trabajo arrojó 6 resultados, fechados en los años 1965, 1972, 1979, 1997, 2000 y 2003. Se trata de uno de los antiepilépticos más empleados, por su efecto sobre los canales de sodio. Como se describe en el material del Máster en Farmacología para Fisioterapeutas de la Universidad de Valencia, al igual que la Carbamazepina y la Lamotrigina, se cree que se fijan a dichos canales, los cuales inician potenciales de acción neuronales. Cada vez que la neurona se activa, el canal del sodio completa un ciclo a través de sus estados activo, inactivo y de reposo. Se cree que estos tres fármacos hacen que el canal permanezca un poco más de tiempo en su estado inactivo.

Fue el primer fármaco empleado en el tratamiento de NT con efectos positivos, pero nunca se han publicado ensayos controlados aleatorizados ²², tan sólo 4 estudios clase III ³³.

Es efectiva en 25-60% de los pacientes con NT ²⁵. No tiene efectos sedantes, pero sí otros efectos adversos similares a los que provoca la Carbamazepina ¹⁷. No se han encontrado datos sobre su efectividad en pacientes con EM, los cuales presentan una especial sensibilidad a sus efectos tóxicos ³⁴, por lo que se recomienda su uso solamente de forma temporal, debido a su toxicidad para el cerebelo.

Lamotrigina

Se trata de un antiepiléptico más reciente, de amplio espectro, cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear los canales de sodio voltaje dependientes, así como a las neuronas hiperexcitadas, e inhibir la liberación patológica del glutamato.

Se han encontrado varios estudios sobre su eficacia, pero todos ellos de clase IV, con una muestra insuficiente. En ellos se valora su eficacia en comparación con placebo ³⁵, con la Carbamazepina ³⁶, también con respecto al placebo en 14 pacientes cuyo dolor no había disminuido con Carbamazepina o Fenitoína ³⁷, y Lunardi et al, en 1997, publicaron un estudio ³⁸ donde valoraban la eficacia de este medicamento en 20 pacientes con NT, 5 de ellos con EM, en los que la reducción del dolor fue total a los 3 y 8 meses. Leandri et al publicaron otro estudio, en este caso con 18 pacientes diagnosticados de EM ³⁹.

En total, se han estudiado 28 casos de NT en pacientes con EM, en 20 de los cuales ha desaparecido completamente el dolor, y en uno de ellos parcialmente ²⁵. Por tanto, no existe suficiente evidencia que apoye o refute el uso de Lamotrigina en los pacientes con NT y EM ²².

Los efectos secundarios descritos, si bien menos acentuados que los otros antiepilépticos, son también importantes: diplopía, ataxia, fatiga, dolor de cabeza y problemas gastrointestinales ¹¹.

Hay que tener cuenta además, que se han reportado amenazas potencialmente mortales tras la prescripción de Lamotrigina, con la aparición del Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica ²⁵.

Gabapentina

Como se documenta en los materiales del Máster en Farmacología para Fisioterapeutas de la Universidad de Valencia, se trata de un fármaco que fue en un principio diseñado para actuar como agonista de los receptores de GABA-A. Y aunque se ha demostrado que no es un agonista GABA-A, es útil como anticonvulsivo, y eficaz contra ataques tónico-clónicos y parciales. Según Vademecum ⁴⁰, reduce la liberación de los monoamino-neurotransmisores y aumenta el recambio de GABA en varias áreas cerebrales.

Entre sus ventajas destaca que produzca efectos adversos relativamente leves (somnolencia, mareos, ataxia y fatiga son los principales), sin provocar reacciones que hagan peligrar la vida, así como que no tenga interacciones farmacológicas, por lo que resulta óptimo como coadyuvante. Se han realizado varios estudios sobre su efectividad en pacientes con NT diagnosticados de EM, como se puede ver en la Tabla 1, dos de ellos en combinación con otros fármacos, Lamotrigina y Carbamacepina, con resultados muy positivos. Sin embargo, debido a la escasa muestra de los estudios publicados, la evidencia de su efectividad no es definitiva ²⁵.

| Año | Estudio | Muestra | Medicación | Eficacia |
|------|------------------------------|---------|-----------------------------|--------------------------------------|
| 1998 | Khan et al ¹⁴ | 7 | Gabapentina | 6 alivio completo, 1 parcial |
| 1998 | Solaro et al ⁴¹ | 6 | Gabapentina | 5 alivio completo |
| 2000 | Solaro et al ⁴² | 11 | Gabapentina + Lamotrigina | 11 alivio completo |
| | | | Gabapentina + Carbamacepina | |
| 2000 | D'Aleo et al ⁴³ | 3 | Gabapentina | 3 alivio parcial durante tratamiento |
| 2002 | Cheshire et al ¹⁵ | 8 | Gabapentina | 2 alivio completo |

Tabla 1. Estudios relacionados encontrados sobre el uso de Gabapentina en pacientes con NT diagnosticados de EM.

Baclofeno

Se trata de un agonista selectivo del receptor GABA-B. Deprime la transmisión refleja monosináptica y polisináptica en la médula espinal por estimulación de receptores GABA-B, sin afectar a la transmisión neuromuscular ⁴⁴, por lo que se usa habitualmente como tratamiento para la espasticidad. Los efectos adversos más frecuentes son sedación y náuseas, aunque también pueden aparecer hipotonía muscular, vértigo, debilidad, confusión, cambios de humor, cefalea e insomnio.

Fromm et al demostraron que el Baclofeno inhibe la transmisión sináptica dentro del núcleo espinal del trigémino tanto como carbamazepina ⁴⁵. Varios autores estudiaron su eficacia en distintos grupos de pacientes ^{46, 47, 48}, aunque ninguno de ellos con EM, obteniendo una reducción del dolor importante al inicio del tratamiento, si bien el porcentaje de éxito se reducía pasado el tiempo.

Ácido Valproico

Tan solo se ha encontrado un estudio, Peiris et al ⁴⁹, 1980, que justifique su utilización en SNT. Dicho estudio contaba con una muestra de 20 pacientes, 6 de los cuales tuvieron una resolución completa durante los seis meses que duró el

estudio. Otros 3 pacientes al menos un 50% de ataques en cuanto a frecuencia y severidad. 4 pacientes respondieron bien cuando el ácido Valproico se combinó con otros fármacos. 6 pacientes no tuvieron apenas respuesta al tratamiento, mientras que otro paciente mostró pobre tolerancia al medicamento.

El mecanismo de acción de este fármaco consiste en aumentar los niveles cerebrales de GABA, disminuir los de aminoácidos excitadores y modificar la conductancia del potasio ⁵⁰. Puede producir efectos adversos en el sistema gastrointestinal y, lo que es más relevante para los pacientes de EM, en el sistema nervioso central, provocando temblor, somnolencia, estados agudos de confusión e irritabilidad ⁵¹.

Topiramato

El mecanismo de acción de este antoconvulsivante consiste en bloquear los canales de sodio estado-dependientes en las neuronas, y potenciar la actividad del GABA. La búsqueda de estudios al respecto de la utilización del Topiramato en pacientes con NT arrojó tres resultados.

Zvartau et al, en el año 2000, realizaron un estudio, publicado en *Neurology*, con una muestra de 6 pacientes con EM ⁵², de los cuales 5 tuvieron una resolución completa del dolor, tanto usando el Topiramato como monoterapia, como en combinación con Carbamacepina, y sus efectos se mantuvieron a los 6 meses desde el comienzo del tratamiento. Todos ellos habían sido previamente tratados con Fenitoína, Gabapentina, Misiprostol, Baclofeno o ácido Valproico. Además, ninguno de los pacientes informó de efectos adversos que condujeran a una reducción de la dosis del medicamento.

En 2001, Gilron et al publicaron un artículo con una muestra de 3 pacientes ⁵³, ninguno de ellos con EM, los cuales redujeron el dolor de forma significativa ($p=0.04$).

En ese mismo año 2001, Solaro et al llevaron a cabo un pequeño estudio ⁵⁴ de 4 casos, dos de ellos diagnosticados de EM, con resolución total en 3 de ellos, incluyendo los 2 pacientes de EM, obteniendo el cuarto paciente una resolución parcial. Ninguno de los pacientes reportó efectos secundarios ni interacciones con otros fármacos.

Misoprostol

Es un derivado de PGE1 que bloquea la secreción ácida gástrica por efecto agonista sobre los receptores prostaglandínicos de las células parietales gástricas ⁵⁵. Cuando en 1995 comenzó la investigación sobre su utilización en pacientes de EM con NT, a través de un estudio realizado por Reder y Arnason ⁵⁶, el razonamiento fue que el Misoprostol puede inhibir las funciones de los linfocitos T, y así disminuir su actividad inflamatoria en la placas de EM aumentando los niveles intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) ⁵⁷. Desde entonces otros dos artículos ^{57, 58} se han publicado de Clase IV, ambos con buenos resultados.

En conjunto, los tres estudios se realizaron con pacientes con EM y NT, involucrando a un total de 28 personas, todos ellos tras haber probado tratamientos con otros fármacos que no dieron resultado. 22 de los 28 pacientes obtuvieron una resolución completa, mientras que 4 de ellos tuvieron efectos adversos.

DISCUSIÓN

La NT en pacientes con EM es uno de los síntomas que más pueden perjudicar la calidad de vida de estos pacientes, provocando problemas a la hora de comer, beber, afeitarse, hablar y, por tanto, de socializar.

La medicación elegida en primer lugar para su tratamiento es la Carbamacepina (nivel A de evidencia), seguida de la Oxcarbazepina (nivel B) ²². Ambos fármacos han demostrado su eficacia para controlar el dolor en pacientes con NT, si bien los efectos secundarios que provocan, especialmente los que atañen al sistema nervioso central, en pacientes con EM, pueden hacer aconsejable emplear otras alternativas, o la combinación con otros fármacos como la Gabapentina. Esto permite pautar unas dosis más bajas de ambos medicamentos, disminuyendo así las reacciones adversas.

Se desconocen las causas por las que no se han realizado más estudios con fármacos que han obtenido buenos resultados en pequeños ensayos como Misoprostol, Topiramato o Lamotrigina, y llama la atención más aún por el hecho de que en los últimos años la incidencia de EM a nivel mundial ha ido aumentando de forma importante y, sin embargo, esos estudios con fármacos alternativos a los de primera elección son anteriores a 2003, sin que haya ninguna novedad

desde entonces. Dado el impacto de su aparición en los pacientes con EM, no se debería escatimar en recursos para su adecuado manejo.

Sin embargo, en la actualidad, ante la falta de muestras más amplias y debido también a la complejidad de desarrollar estudios con grupos de control debido a consideraciones éticas, es muy difícil extraer conclusiones que apoyen o rebatan el uso de estos fármacos⁵⁹.

En base a los efectos adversos ocasionados a los pacientes, es recomendable no pautar, o hacerlo al menos de modo temporal, ni Fenitoína, ni Ácido Valproico, y usar la dosis más baja posible que resulte eficaz de los fármacos más habituales, Carbamacepina y Oxcarbazepina, puesto que puede ocasionar un empeoramiento importante de la enfermedad.

CONCLUSIONES

La ausencia de estudios con amplias muestras que ofrezcan resultados concluyentes hace que se desconozca cuál es la medicación más eficaz en cada caso para los pacientes con EM que padecen NT. Los únicos fármacos con evidencia A o B son la Carbamacepina y la Oxcarbazepina, sin embargo, sus efectos secundarios pueden aconsejar el empleo de otros medicamentos con una evidencia limitada. Debido a ello, la intervención quirúrgica puede ser una alternativa interesante en los casos en los que la terapia farmacológica no haya dado resultado, siempre y cuando el estado del paciente lo permita.

Bibliografía

- Dr. S. Giménez. [Internet]. Medicina21. Ciencia, medicina, salud y paciente. [citado 22 de febrero de 2008] Recuperado a partir de https://www.medicina21.com/Articulos/V1228-Diagnostico_y_tratamiento_de_la_neuralgia_del_trigemino.html
- Khan N, Smith MT. Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacology*. 2014; 22(1): 1–22.
- Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain* 2005; 114: 473-81.
- Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology* 1995;45:1294–1296.
- Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology* 2004;63:919–921.
- Schwartzman RJ, Gurusinghe C, Gracely E. Prevalence of complex regional pain syndrome in a cohort of multiple sclerosis patients. *Pain Physician* 2008; 11: 133-6.
- Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 2001;124:2347–2360.
- Cruccu G, Biasiotto A, Di Rezze S, et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain* 2009; 143:186–191.
- Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, Cruccu G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260:351–367.
- Truini A, Prosperini L, Calistri V, Fiorelli M, Pozzilli C, Millefiorini E, Frontoni M, Cortese A, Caramia F, Cruccu G. A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 May 31;86(22):2094-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002720. Epub 2016 May 4.
- Cheshire WP. Trigeminal Neuralgia: Diagnosis and Treatment. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2005, 5:79–85.
- Di Stefano G, La Cesa S, Truini A, Cruccu G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *J Headache Pain* 2014;15:34.
- Vademecum. 2016. Recuperado a partir de: <https://www.vademecum.es/principios-activos-carbamazepina-n03af01>
- Khan OA. Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998;51:611–614.
- Cheshire WP. Defining the role for gabapentin in the treatment of trigeminal neuralgia: a retrospective study. *J Pain* 2002,

3:137–142.

- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. 2009. Recuperado a partir de: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/la_neuralgia_del_trigemino.htm
- Cheshire WP. Trigeminal neuralgia. A guide to drug choice. *CNS Drugs* 7, 98–110 (1997).
- Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1966; 29: 265–267
- Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia. *Arch Neurol* 1968; 19: 129–136
- Nicol CF. A four year double blind study of tegretol in facial pain. *Headache* 1969; 9: 54–57.
- Rockcliff BW, Davis EH. Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1996; 15: 129–136
- Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, Nurmikko T, Zakrzewska JM; American Academy of Neurology Society; European Federation of Neurological Society. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008 Oct;15(10):1013-28. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x. Epub 2008 Aug 21.
- Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology* 45, 1294–1296 (1995).
- Hunter SF, Lim N, Nashville TN (1999) Carbamazepine (CBZ)-induced exacerbation of weakness in severe demyelinating disease. *Neurology* 52 (S2): A135
- Leandri M. Therapy of trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2003 Sep;3(5):661-71. doi: 10.1586/14737175.3.5.661.
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Recuperado de: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/77722/FichaTecnica_77722.html
- Beydoun A. Clinical use of tricyclic anticonvulsants in painful neuropathies and bipolar disorders. *Epilepsy Behav* 2002; 3: S18–S22.
- Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 152S–158S.
- Liebel JT, Menger N, Langohr H. Oxcarbazepine in der Behandlung der Trigeminusneuralgie. *Nervenheilkunde* 2001; 20: 461–465.
- Solaro C, Restivo D, Mancardi GL, Tanganelli P. Oxcarbazepine for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis: a pilot study. *Neurol Sci*. 2007 Jun;28(3):156-8. Epub 2007 Jun 30.
- Dam M, Ostergaard LH. Other Antiepileptic drugs. Oxcarbazepine. In: *Antiepileptic Drugs* Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (Eds). Raven Press, NY, USA, 987–995 (1995).
- Beydoun A, Kutluay E. Oxcarbazepine. *Exp. Opin. Pharmacother*. 3, 59–71 (2002)
- Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2002; 18: 22–27.
- Bruni J. Phenytoin. Toxicity. In: *Antiepileptic Drugs*. Fourth Edition. Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (Eds). Raven Press, NY, USA, 345–350 (1995).
- Titlic M, Jukic I, Tonkic A, Josipovic-Jelic Z, Boschi V, Mihalj M, Punda A. Lamotrigine in the treatment of pain syndromes and neuropathic pain. *Bratisl Lek Listy*. 2008;109(9):421-4.
- Leandri M, Parodi CI, Favale E. Early trigeminal evoked potentials in tumours of the base of the skull and trigeminal neuralgia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988; 71: 114–124.
- Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, et al.: Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Pain* 1997, 73:223–230.
- Lunardi G, Leandri M, Albano C, Cultrera S, Fracassi M, Rubino V, Favale E. Clinical effectiveness of lamotrigine and plasma levels in essential and symptomatic trigeminal neuralgia. *Neurology*. 1997 Jun;48(6):1714-7.
- Leandri M, Lundardi G, Inglese M, Messmer-Uccelli M, Mancardi GL, Gottlieb A, Solaro C. Lamotrigine in trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. *J Neurol*. 2000 Jul;247(7):556-8.
- Vademecum. 2017. Recuperado a partir de: <https://www.vademecum.es/principios-activos-gabapentina-n03ax12>
- Solaro C, Lunardi GL, Capello E, et al. An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1998; 51 (2): 609-11.
- Solaro C, Messmer UM, Uccelli A, et al. Low-dose gabapentin combined with either lamotrigine or carbamazepine can be

useful therapies for trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2000; 44 (1): 45-8.

- D'Aleo G, Rifici C, Sessa E, Di Bella P, Bramanti P. R3 nociceptive reflex in multiple sclerosis patients with paroxysmal symptoms treated with gabapentin. *Funct Neurol*. 2000 Oct-Dec;15(4):205-9.
- Vademecum. 2017. Recuperado a partir de: <https://www.vademecum.es/principios-activos-baclofeno-m03bx01>
- Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS, Glass JD. Baclofen in trigeminal neuralgia: its effect on the spinal trigeminal nucleus: a pilot study. *Arch. Neurol*. 37, 768–771 (1980).
- Fromm GH, Terrence CF, Chattha AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann Neurol* 1984; 15: 240–244.
- Steardo L, Leo A, Marano E. Efficacy of baclofen in trigeminal neuralgia and some other painful conditions. A clinical trial. *Eur. Neurol*. 23, 51–55 (1984).
- Parmar BS, Shah KH, Gandhi IC. Baclofen in trigeminal neuralgia-a clinical trial. *Indian J. Dent. Res*. 1, 109–113 (1989).
- Peiris JB, Perera GL, Devendra SV, Lionel ND. Sodium valproate in trigeminal neuralgia. *Med. J. Aust*. 2, 278 (1980).
- Vademecum. 2016. Recuperado a partir de: <https://www.vademecum.es/principios-activos-valproico+acido-n03ag01>
- Dreifuss FE. Valproic acid. Toxicity. In: *Antiepileptic Drugs*. Fourth Edition. Levy E, Mattson RH, Meldrum BS (Eds). Raven Press, NY, USA, 641–648 (1995).
- Zvartau-Hind M, Din MU, Gilani A, Lisak RP, Khan OA. Topiramate relieves refractory trigeminal neuralgia in MS patients. *Neurology* 55, 1587–1588 (2000).
- Gilron I, Booher SL, Rowan JS, MaxMB. Topiramate in trigeminal neuralgia: a randomized, placebo-controlled multiple crossover pilot study. *Clin. Neuropharmacol*. 24, 109–112 (2001).
- Solaro C, Uccelli MM, Bricchetto G, et al.: Topiramate relieves idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 2001, 21:367–368.
- Vademecum. 2016. Recuperado a partir de: <https://www.vademecum.es/principios-activos-misoprostol-a02bb01>
- Reder AT, Arnason BG. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis relieved by a rostaglandin E analogue. *Neurology* 1995;45:1097–1100.
- DMKG Study Group. Misoprostol in the treatment of trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis. *J Neurol* 2003; 250 (5): 542-5.
- Pfau G, Brinkers M, Treuheit T, Kretschmar M, Sentürk M, Hachenberg T. Misoprostol as a therapeutic option for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Pain Med*. 2012 Oct;13(10):1377-8. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01472.x. Epub 2012 Aug 23.
- Pöllmann W, Feneberg W. Current management of pain associated with multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2008;22(4):291-324.