



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

# Lacosamida y fenitoína como tratamientos del dolor en la neuralgia del trigémino

Albert Muñoz Vendrell



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

TESIS DOCTORAL

# Lacosamida y fenitoína como tratamientos del dolor en la neuralgia del trigémino

Memoria de tesis doctoral presentada por

**Albert Muñoz Vendrell**

para optar al grado de doctor por la Universidad de Barcelona.

Dirigida por

**Mariano Huerta Villanueva**

Jefe de Sección

Sección de Neurología

Hospital de Viladecans

Tutorizada por

**Sergio Martínez Yélamos**

Jefe de Sección.

Servicio de Neurología.

Hospital Universitari de Bellvitge.

Profesor Asociado Universitat de Barcelona.

Programa de Doctorado Medicina e Investigación Traslacional

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Barcelona.

Noviembre 2023



# AGRADECIMIENTOS

La realización de esta tesis no hubiera sido posible sin la existencia de muchas personas. Me considero muy afortunado del gran apoyo que he recibido tanto de carácter estratégico, técnico y ejecutivo como inspirador y emocional. Quiero agradecerlos a todos y cada uno de vosotros lo mucho que, consciente o involuntariamente, me habéis aportado.

A Mariano Huerta, director de la presente tesis, por su incombustible energía, su metódico trabajo y supervisión, su afable y ameno trato y su imprescindible ayuda, que me ha permitido llegar a donde estoy tanto en el ámbito investigador como asistencial.

A Sergio Martínez Yélamos, tutor de la presente tesis, por su siempre acertado consejo, su confianza absoluta en mí, su involuntaria capacidad de inspiración y su entusiasmo contagioso con la neurología, que ha convertido mi carrera en el más apasionante de los trabajos.

A Jacint Sala, compañero y amigo, quien creyó en mi proyecto antes que nadie y me ayudó con los diseños y estadística. A Silvia Teixidor, por su dedicación, por tantas horas de bases de datos siendo aún residentes, y por su confianza desde siempre. A Raquel Tena, quien mostró una fe ciega en mí, defendió nuestro proyecto en todos los congresos posibles, y demostró una capacidad de trabajo y esfuerzo envidiable. Por supuesto, a Sergio Campoy, mi apoyo y confidente a lo largo de todo el camino, por su ayuda técnica con la estadística, por defenderme siempre y por convertir nuestra labor en una aventura amena y entretenida.

A Núria González, por convertirme a la cefalea de una forma tan sutil, mágica y persistente que ya nunca más ha dejado de apasionarme. A Jesús Porta, por contagiar su amable y competente hacer y por transmitirme el arte que supone la neurología. A Patricia Pozo, Edoardo Caronna, Alicia Alpuente, Marta Torres y el resto del equipo de Vall d'Hebrón, por acogerme como a uno más, por enseñarme tanto sobre migraña y cefalea, por su afabilidad y confianza, y por ser unos referentes e inspiradores investigadores y compañeros.

A Antonio Martínez Yélamos, por haber apostado por mí ya desde residente y a lo largo del recorrido. A Pablo Arroyo, por haber sido y seguir siendo siempre un modelo y salvavidas, por enseñarme a ser riguroso y a la vez hacer del hospital un lugar agradable y divertido. A Valentina Vélez, por ser para mí el mejor ejemplo y fuente infinita de inspiración. A Neus Mongay, Ariadna Gifreu y Eduard Portell, sin cuya ayuda y amistad nunca hubiera

sobrevivido a este camino. También a mi antiguo profesor Amadeu Peris, el primero que me introdujo en lo que significa el método científico y me abrió los ojos al apasionante mundo de la ciencia.

A todo el resto de mis compañeros y amigos, de todos y cada uno de los cuáles he aprendido mucho, quienes han hecho del entorno de trabajo un patio de recreo permanente donde siempre sentirse a gusto y en casa.

A todos los pacientes involucrados, cuya colaboración ha permitido la realización de estos estudios, por permitirnos día a día aprender más sobre las enfermedades neurológicas y su tratamiento, y que nos lleva lenta pero persistentemente hacia el progreso y el perfeccionamiento de la atención médica.

A mis padres, quiénes han permitido que todo sea posible y me han dado los medios, confianza y consejo para llegar donde sea. A mi hermano, quién ha confiado tan intensa y ciegamente en mí desde que tengo memoria y me ha contagiado su amigabilidad. A toda mi familia, por estar siempre ahí. Y a Carla, quién me da toda la fuerza y hace que todo tenga sentido.

# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1. HISTORIA.....	11
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	14
1.3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA .....	15
1.4. DIAGNÓSTICO .....	18
1.4.1. Cuadro clínico.....	18
1.4.2. Criterios diagnósticos .....	20
1.4.3. Pruebas de imagen .....	22
1.4.4. Otras pruebas complementarias.....	24
1.4.5. Algoritmo diagnóstico .....	25
1.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	28
1.6. TRATAMIENTO MÉDICO .....	32
1.6.1. Tratamiento de mantenimiento.....	32
1.6.2. Tratamiento de rescate .....	40
1.6.3. Farmacodinámica de los bloqueadores de los canales de sodio.....	46
1.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....	48
1.7.1. Descompresión microvascular .....	48
1.7.2. Técnicas ablativas percutáneas .....	49
1.7.3. Cirugía estereotáctica.....	49
2. HIPÓTESIS .....	51
3. OBJETIVOS.....	52
4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS.....	53
5. DISCUSIÓN.....	70
6. CONCLUSIONES .....	81
7. BIBLIOGRAFÍA .....	82

# ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

## TABLAS

Tabla 1. Ventajas y desventajas de las distintas secuencias de resonancia magnética para la visualización del nervio trigémino. Adaptado de (Zeng et al., 2021). .....	23
Tabla 2. Principales diagnósticos diferenciales en la neuralgia del trigémino. Adaptado de (Maarbjerg et al., 2017). .....	31
Tabla 3. Principales ensayos clínicos que evalúan tratamientos farmacológicos para la neuralgia del trigémino. Adaptado y ampliado de (Bendtsen et al., 2020). .....	37
Tabla 4. Ensayos clínicos doble ciego cruzados que evalúan fármacos para las exacerbaciones agudas de neuralgia del trigémino. Adaptado de (Moore et al., 2019). .....	42
Tabla 5. Estudios que evalúan el uso de fenitoína intravenosa para las exacerbaciones agudas de neuralgia del trigémino. ....	43
Tabla 6. Estudios evaluando los bloqueos anestésicos para el tratamiento del dolor en la neuralgia del trigémino. ....	45
Tabla 7. Resumen de resultados de ensayos de intervención única en las distintas técnicas quirúrgicas para la neuralgia del trigémino. Adaptado de (Bendtsen et al., 2019a). ....	50
Tabla 8. Complicaciones reportadas en los estudios incluidos en las distintas técnicas quirúrgicas para la neuralgia del trigémino. Adaptado de (Bendtsen et al., 2019a) .....	50
Tabla 9. Diferencias en alivio del dolor, efectos adversos y tiempo medio de estancia en urgencias para los distintos grupos de dosis de fenitoína (500mg y 1000mg) y lacosamida (100mg y 200mg).....	74

## FIGURAS

Figura 1. Retrato de Johannes Laurentis Bausch. Extraído de (Eboli et al., 2009). ....	12
Figura 2. Evaluación de los reflejos trigeminales. Izquierda, dibujo esquemático de las divisiones oftálmica (V1), maxilar (V2) y mandibular (V3); sitios de estimulación en los nervios supraorbitario (V1), infraorbitario (V2) y mentoniano (V3); y registro de los músculos orbicular de los ojos (A) y masetero (B). Derecha, reflejo de parpadeo temprano (R1) y tardío (R2) (V1-A), y reflejo inhibitorio maseterino temprano (SP1) y tardío (SP2) (V2-B y V3-B). La calibración es de 10 ms/100 $\mu$ V. Extraído de (Cruccu, 2017). Original de (Cruccu, Biasiotta, Galeotti, Iannetti, Truini, et al., 2006).....	25

Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la neuralgia del trigémino (NT). Adaptado de (Cruccu, 2017).....	27
Figura 4. Propuesta de algoritmo terapéutico incluyendo lacosamida para el tratamiento médico de la neuralgia del trigémino (NT).....	77
Figura 5. Propuesta de algoritmo terapéutico incluyendo lacosamida para el tratamiento de rescate en urgencias en caso de exacerbación de la neuralgia del trigémino (NT). Modificado de (Moore et al., 2019).....	77

# ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Bloqueo AV: bloqueo auriculoventricular

BTX: toxina botulínica

CBZ: carbamazepina

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EPN: escala de puntuación numérica

Escala SF-12: 12-Item Short-Form Health Survey

ESL: eslicarbazepina

EVA: escala visual analógica

GBP: gabapentina

HTA: hipertensión arterial

ICHD-III: The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition

ICOP: International Clasificación of Orofacial Pain

IHS: International Headache Society

LCR: líquido cefalorraquídeo

LTG: lamotrigina

NMDA: N-metil-D-aspartato

NT: neuralgia del trigémino

OXC: oxcarbazepina

RM: resonancia magnética

SUNA: cefalea unilateral neuralgiforme de corta duración asociada síntomas autonómicos

SUNCT: cefalea unilateral neuralgiforme de corta duración asociada a inyección conjuntival y lagrimeo

VGSCs: canales de sodio dependientes del voltaje

## Tesis en formato de compendio de publicaciones

La tesis consta de 2 artículos:

**Muñoz-Vendrell A**, Teixidor S, Sala-Padró J, Campoy S, Huerta-Villanueva M. Intravenous lacosamide and phenytoin for the treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 144 cases. *Cephalalgia*. 2022 Sep;42(10):1031-1038. doi: 10.1177/03331024221092435.

Quartil: 1, Factor de impacto: 6.075.

**Muñoz-Vendrell A**, Tena-Cucala R, Campoy S, García-Parra B, Prat J, Martínez-Yélamos S, Huerta-Villanueva M. Oral lacosamide for the treatment of refractory trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 86 cases. *Headache*. 2023 Apr;63(4):559-564.

Quartil: 1, Factor de impacto: 5.0.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. HISTORIA

La neuralgia del trigémino fue descrita por primera vez como una entidad clínica en 1756 por Nicholas Andre con el nombre de “tic douloureux” (Brown et al., 1999). Sin embargo, no fue hasta el siglo XIX cuando se acuñó el término de “neuralgia del trigémino” gracias a los trabajos de John Fothergill y Charles Bell (Patel & Liu, 2016).

Aunque es posible que otros estudiosos hayan indagado sobre esta afección anteriormente, el paso de los siglos y la historia han difuminado el recuerdo de esos eruditos.

En la antigua Grecia, Hipócrates (460-370 a.C.), conocido como el padre de la medicina moderna, no describió específicamente la neuralgia del trigémino, pero sí mencionó dolores faciales que podrían incluir esta entidad, así como otras formas de cefalea, como la migraña, en su obra "Aforismos médicos". El detalle es breve, pues como se lee en el aforismo 60, Hipócrates escribió: "Cuando el dolor de cabeza comienza en la sien y se extiende al ojo y al oído del mismo lado, se llama cefalea hemicraneal" (Eboli et al., 2009).

Siglos más tarde, también Galeno (129-216 d.C.) mencionó el dolor facial en su obra "De locis affectis", mientras que Areteo de Capadocia (30-90 d.C.) describió el dolor facial y la sensación de ardor en su obra "De causis et signis acutorum et diuturnorum morborum". Sin embargo, ninguna de las descripciones en estas obras ha sido claramente relacionada con lo que actualmente conocemos como neuralgia del trigémino.

Un caso destacado en la historia de la neuralgia del trigémino es el de Johannes Laurentius Bausch (1605-1665), considerado "el primer caso auténtico de neuralgia del trigémino". Bausch, un médico alemán del siglo XVIII, hizo importantes contribuciones a la comprensión de esta enfermedad, ya que él mismo la padeció durante cuatro años. Además, fue fundador y presidente de la Academia Imperial Leopoldina de Ciencias Naturales, la sociedad científica más antigua del mundo, que ha publicado regularmente trabajos desde 1670 hasta la actualidad (Jedlitschka, 2008). Tras su fallecimiento en 1671, sus estudiantes Johannes Michael Fehr y Elias Schmidt publicaron un elogio sobre su vida y su enfermedad. En él relataron: "Johannes Laurentius Bausch sufrió durante cuatro años (desde 1660) un dolor persistente, agudo y punzante en su maxilar derecho. La intensidad del dolor variaba,

a veces era leve, otras veces se ocultaba en lo profundo de sus tejidos o incluso desaparecía. Sin embargo, el 5 de noviembre de 1664, el dolor se volvió tan intenso que nuestro apreciado maestro quedó postrado. De repente, como un destello deslumbrante, el dolor se extendió a sus mandíbulas y a su cerebro. Prácticamente no podía hablar y era incapaz de comer alimentos sólidos. [...] Con la llegada del otoño, surgieron nuevas esperanzas de recuperación. Sin embargo, el dolor regresó y empeoró. Su salud empezó a deteriorarse. El 15 de diciembre de 1665, sufrió un ictus que afectó el lado izquierdo de su cuerpo y falleció a las dos de la tarde del mismo día" (Lewy, 1938).



Figura 1. Retrato de Johannes Laurentis Bausch. Extraído de (Eboli et al., 2009).

En el siglo XVII, John Locke (1632-1704), filósofo y médico inglés, escribió cartas al Dr. John Mapletoft en las que describió el caso de su paciente, la Condesa de Northumberland, quien experimentaba dolores insoportables en la cara y la mandíbula que no mejoraron incluso después de la extracción de algunas muelas sospechosas. Estos dolores se desencadenaban por el tacto facial o la masticación, y alternaban entre períodos de remisión y períodos de dolor extremo, generalmente de corta duración (Pearce, 1993).

Se atribuye a Nicholas André (1704-s. XVIII), cirujano francés, la primera descripción clínica de esta entidad, a la que llamó "tic douloureux" y relacionó con un tipo de convulsión. Atendió a cinco pacientes con esta afección, y la describió detalladamente en sus escritos. André creía que la causa del problema era un proceso local que irritaba el nervio, generando

descargas dolorosas, y llegó a aplicar sustancias cáusticas sobre el nervio infraorbitario de algunos de sus pacientes cada varios días hasta lograr su destrucción (Cole et al., 2005).

John Fothergill (1712-1780), médico escocés, relató en 1773 su experiencia con 14 pacientes, postulando que la neuralgia del trigémino era más común en personas de edad avanzada, especialmente mujeres, y atribuyó el problema a algún tipo de cáncer en lugar de a un trastorno convulsivo, en contraste con las ideas previas sobre el tema (Eboli et al., 2009).

Con base en todos estos conocimientos previos, Charles Bell (1774-1842) caracterizó alrededor de 1820 las funciones diferenciadas de los nervios trigémino y facial, y asignó el "tic douloureux" como una condición inherente al nervio trigémino, lo que finalmente llevó a la denominación de esta entidad como "neuralgia del trigémino" (Patel & Liu, 2016).

En conclusión, la neuralgia del trigémino ha sido reconocida como una entidad clínica desde hace más de 250 años, aunque su denominación ha variado a lo largo del tiempo. Desde la antigua Grecia hasta la época moderna, médicos, filósofos y pacientes han descrito dolores faciales intensos y punzantes que podrían haber sido casos de neuralgia del trigémino. El trabajo de médicos como Bausch, Fothergill, Bell y André, entre otros, contribuyó a establecer la identidad de esta enfermedad y sentó las bases para su tratamiento.

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Según los estudios epidemiológicos disponibles, la neuralgia del trigémino es una enfermedad rara, con una prevalencia estimada del 0.03 al 0.3% y una incidencia aproximada de 4 a 13 casos por cada 100.000 habitantes a nivel mundial (De Toledo et al., 2016; MacDonald, 2000). Los casos familiares son aún más infrecuentes, representando aproximadamente el 1-2% del total de casos (Araya et al., 2020).

Esta enfermedad afecta principalmente a personas mayores de 40 años, con una edad promedio de 53 a 57 años, y se ha observado un aumento en la incidencia con la edad (De Toledo et al., 2016; Koopman et al., 2009). Es más común en mujeres que en hombres, con una proporción aproximada de 3:1 (De Toledo et al., 2016). Aunque no se conoce la causa de esta disparidad de género, se han propuesto varias hipótesis, como la disminución del volumen del nervio trigémino en mujeres, la influencia de las hormonas sexuales y diferencias en la expresión génica (Houshi et al., 2022). Se ha observado un ligero aumento de la incidencia estacional durante el invierno y la primavera (Koopman et al., 2009), y no se ha encontrado evidencia clara de diferencias geográficas en su incidencia. El dolor suele remitir durante el sueño y ser más intenso por la mañana (Knezevic et al., 2023).

Se ha descrito una asociación entre la neuralgia del trigémino y varias condiciones clínicas, algunas con una fisiopatología interrelacionada que explica su relación causal, y otras con vínculos menos conocidos. La asociación más estudiada es la que existe entre la neuralgia del trigémino y la esclerosis múltiple, con una prevalencia estimada de hasta el 3.4% en pacientes con esclerosis múltiple, lo que representa entre 10 y 100 veces más que en la población general según un meta-análisis reciente (Houshi et al., 2022). Estos pacientes suelen ser diagnosticados a una edad más temprana que los afectados por la neuralgia del trigémino clásica, pero mayor que la edad de inicio de la esclerosis múltiple (Cruccu et al., 2009), y tienen una mayor probabilidad de presentar afectación bilateral (Nurmikko & Eldridge, 2001). También existe una relación entre la neuralgia del trigémino y la presencia de patología cerebral como tumores cerebrales y malformaciones vasculares, que con frecuencia actúan como factores etiológicos (Love, 2001). Otras asociaciones menos estudiadas incluyen enfermedades sistémicas como el lupus, la esclerodermia y enfermedades del tejido conectivo, así como la hipertensión arterial (Pan et al., 2011) y la diabetes mellitus (Xu et al., 2016).

## 1.3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Según la Clasificación Internacional de Cefaleas (“Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition,” 2018) y la Clasificación Internacional del Dolor Orofacial (“International Classification of Orofacial Pain, 1st Edition (ICOP),” 2020) , la neuralgia del trigémino se clasifica según su etiología en:

1. **Neuralgia del trigémino clásica:** aquella que se desarrolla sin otra causa aparente que la compresión neurovascular. Se debe de haber demostrado un contacto neurovascular mediante RM o durante la intervención quirúrgica que produzca cambios morfológicos en la raíz del nervio, generalmente atrofia o desplazamiento.
2. **Neuralgia del trigémino secundaria:** aquella que se ocasiona por un trastorno subyacente. Las causas más frecuentes incluyen tumores del ángulo pontocerebeloso, anomalías arteriovenosas y esclerosis múltiple. Se estima que alrededor del 15% de todos los casos de neuralgia del trigémino están relacionados con una causa secundaria.
3. **Neuralgia del trigémino idiopática:** aquella en la que no se evidencian alteraciones electrofisiológicas ni en la RM. Se ha de haber descartado, por tanto, la presencia de compresión neurovascular y de patologías subyacentes que justifiquen el cuadro.

En el caso de la neuralgia del trigémino clásica, la compresión neurovascular provoca una alteración funcional del nervio, constituyendo esta la causa fundamental del problema. Lo más frecuente es que una rama arterial de la arteria basilar, habitualmente la arteria cerebelosa superior, comprima la rama sensitiva del nervio trigémino a nivel de su raíz, justo antes de entrar en la protuberancia. Por los estudios realizados, parece que un simple contacto neurovascular no debería justificar el trastorno, y para atribuir la neuralgia a la compresión es necesario demostrar una alteración anatómica del nervio, habitualmente en forma de distorsión, atrofia o alteración de señal en resonancia magnética (Cruccu et al., 2020).

La región más vulnerable a la compresión es la raíz del nervio, justo antes de que entre en la protuberancia. En esta transición, el nervio pierde su capa de mielina periférica sostenida por las células de Schwann para ser reemplazada por mielina central generada por la oligodendrogía. Se ha demostrado que la compresión a este nivel induce un proceso de desmielinización focal, lo que lleva a una disfunción del axón que es incapaz de bombear adecuadamente el sodio al exterior. Como resultado, las fibras aferentes desmielinizadas se

vuelven hiperexcitables, generando impulsos ectópicos que producen descargas de dolor espontáneo y favoreciendo la transmisión efáptica entre fibras desmielinizadas A $\beta$  y A $\delta$ , lo que explica la aparición de descargas de dolor tras estímulos táctiles normalmente inocuos (Bendtsen et al., 2020).

Algunos pacientes con neuralgia del trigémino también experimentan un dolor continuo de fondo concomitante, cuya fisiopatología probablemente sea diferente. Este tipo de dolor generalmente responde peor al tratamiento médico con bloqueantes de los canales de sodio y suele presentarse en pacientes con neuralgia de larga evolución. Se han propuesto diversos mecanismos para explicar esto, incluido el daño crónico en la raíz del nervio y los mecanismos de sensibilización central. Las características neuropáticas de este tipo de dolor sugieren una alteración de las fibras C, que son fibras sensitivas no mielinizadas, similar a otras entidades de dolor neuropático. La pérdida progresiva de estas fibras podría generar una actividad anormal espontánea en las neuronas de segundo orden a nivel central como resultado de la denervación distal, así como una reducción de los mecanismos inhibidores descendentes (Bendtsen et al., 2020; Cruccu et al., 2020).

En los casos de neuralgia del trigémino secundaria a tumores que producen una compresión local, el mecanismo fisiopatológico es similar al de la compresión neurovascular. Sin embargo, la lesión o infiltración tumoral sobre el trigémino puede provocar además una degeneración axonal del nervio, resultando en una hipoestesia o dolor persistente en determinadas localizaciones de su territorio de inervación, siendo este dato un signo clínico clave para sospechar etiologías secundarias.

En cuanto a la neuralgia del trigémino en esclerosis múltiple, se cree que la existencia de una placa desmielinizante inflamatoria en el fascículo intrapontino del nervio produce la misma desmielinización focal que desencadena el mecanismo fisiopatológico de la hiperexcitabilidad y el dolor. Sin embargo, varios autores han asociado también la incidencia de neuralgia en estos pacientes con la existencia de contacto neurovascular, lo que ha llevado a la proposición de un mecanismo dual de desmielinización inflamatoria y mecánica con un efecto sinérgico (Truini et al., 2016). Además, la neuralgia del trigémino en la esclerosis múltiple también se ha asociado a la presencia de lesiones centrales más profundas, incluyendo el tracto y núcleo trigeminal ipsilateral, así como el hipotálamo y la ínsula contralaterales, por lo que la modulación del dolor a nivel central probablemente también juegue un papel importante en su fisiopatología (Fröhlich et al., 2018). En general, se trata de una entidad compleja y

multifactorial que involucra varios procesos biológicos y neuroinflamatorios que aún no se comprenden completamente.

En el contexto de la neuralgia del trigémino idiopática aún queda mucho elucidar, pues son escasos los estudios fisiopatológicos en este grupo de pacientes. Se han propuesto diversas hipótesis, que incluyen la aparición de mutaciones de ganancia de función de los canales iónicos dependientes de voltaje neuronal, la inflamación neural idiopática o la presencia de lesiones inespecíficas en el tronco cerebral (Bendtsen et al., 2020; Tohyama et al., 2020).

## 1.4. DIAGNÓSTICO

### 1.4.1. Cuadro clínico

La neuralgia del trigémino se caracteriza por episodios recurrentes de dolor facial intenso y paroxístico. El dolor se localiza en una o más de las tres ramas del nervio trigémino, sin irradiación más allá de su territorio de inervación, y puede ser desencadenado por estímulos leves como el tacto, la masticación o incluso el viento en la cara. El dolor se describe comúnmente como una sensación de choque eléctrico, como un disparo, punzante o quemante, y su duración suele ser de pocos segundos, aunque en ocasiones puede llegar a dos minutos. En un estudio exploratorio en que se analizaron 192 ataques (sólo en V1), la duración media fue de 6.5 segundos, con un rango de 2 a 32 segundos (J. Pareja et al., 2005). Los episodios pueden ocurrir entre 1 y 50 veces al día, alternando períodos de remisión de varios meses con exacerbaciones que pueden presentar centenares de crisis diarias. Además del dolor facial, algunos pacientes pueden experimentar síntomas autonómicos como lagrimeo o secreción nasal.

Existe un subgrupo de pacientes, entre el 14 y 50% según las series, que presentan un dolor continuo concomitante en la misma distribución que el dolor paroxístico. Este dolor puede ser sordo, pulsátil o quemante en calidad, de menor intensidad que el dolor paroxístico, y de duración mucho mayor de incluso horas o días. Característicamente existe una mayor asociación de síntomas sensitivos en estos pacientes, y la respuesta al tratamiento médico con bloqueantes de los canales de sodio suele ser menor, traduciendo probablemente una fisiopatología diferente en la que se implican mecanismos centrales más allá de las descargas ectópicas asociadas a la desmielinización focal (Bendtsen et al., 2020; Maarbjerg et al., 2014a).

Las ramas más frecuentemente afectadas son la maxilar (V2), la mandibular (V3) o ambas (V2+V3), y existe una mayor prevalencia de afectación en el lado derecho que en el izquierdo (con una ratio aproximada de 3:2). Se ha propuesto que esto podría deberse a una mayor estrechez del foramen redondo y oval derechos a nivel poblacional (Neto et al., 2005), aunque otras teorías sugieren asimetría en la vascularización “normal” del tronco cerebral, sin ninguna evidencia sólida que permita elucidar esta curiosidad (Cruccu, Biasiotta, Galeotti, Iannetti, Innocenti, et al., 2006). La afectación bilateral es poco común (menos del 1%) y se considera un signo de alarma de posibles etiologías secundarias, siendo más frecuente en pacientes con esclerosis múltiple (hasta un 18%) (Di Stefano et al., 2019; Maarbjerg et al., 2014b; Svedung Wettervik et al., 2023).

Durante los ataques de neuralgia del trigémino, hasta el 30% de los casos pueden presentar síntomas autonómicos, principalmente lagrimeo, inyección conjuntival y congestión nasal. Además, algunos pacientes pueden experimentar alteraciones sensitivas como hiperestesia, hipoestesia o alodinia, que pueden ocurrir en aproximadamente el 30% de los casos y deben considerarse como señales de alerta de una posible causa subyacente (Maarbjerg et al., 2014b).

#### 1.4.1.1. Neuralgia de ramas terminales del trigémino

Mención aparte merecen las neuralgias de las ramas terminales del trigémino. Estas neuralgias se han descrito en diversas series de casos, y algunas de ellas se incluyeron en ediciones previas de la Clasificación Internacional de Cefaleas (2ª edición, (“Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders: 2nd Edition.” 2004), específicamente, la neuralgia del supraorbitario, la neuralgia nasociliar y aquellas englobadas en la categoría de 'otras neuralgias de las ramas terminales'. Sin embargo, posteriormente, fueron eliminadas en la 3ª Edición de la Clasificación Internacional de Cefaleas como entidades separadas, aunque su existencia ha sido ampliamente descrita y reconocida. Actualmente, se han descrito las siguientes neuralgias de las ramas terminales del trigémino:

- **Neuralgia del supraorbitario:** limitada a la región de la muesca supraorbitaria y la porción central y medial de la frente (J. A. Pareja & Caminero, 2006).
- **Neuralgia del supratroclear:** limitada a la porción más medial de la frente (J. A. Pareja et al., 2017).
- **Neuralgia del infratroclear:** limitada a la porción medial del párpado superior, la porción supero-lateral de la nariz y la carúncula lagrimal. Es la única de las neuralgias de ramas terminales del trigémino en la que parece que predomina el dolor paroxístico sobre el dolor continuo (Latorre et al., 2023; J. A. Pareja et al., 2015).
- **Neuralgia del nasal externo:** limitada a la aleta nasal y la punta de la nariz (García-Moreno et al., 2015).
- **Neuralgia lacrimal:** limitada al párpado superior lateral y una pequeña área cutánea adyacente al canto externo del ojo (J. A. Pareja & Cuadrado, 2013).
- **Neuralgia del infraorbitario:** limitada a la piel del párpado inferior, el lado de la nariz, la parte móvil del tabique nasal, el pómulo anterior y el labio superior

(“Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders: 2nd Edition.,” 2004; López Mesonero et al., 2014).

- **Neuralgia del auriculotemporal:** limitada a la región temporal del cuero cabelludo, la articulación temporomandibular y las regiones parotídea y auricular (Ruiz et al., 2016).
- **Neuropatía del mentoniano:** limitada al labio inferior, barbilla y el tejido blando de la encía. Se ha relacionado con procesos neoplásicos subyacentes (Furukawa, 1988; Santos-Lasaosa et al., 2020).

En general, estas neuralgias de ramas terminales presentan ciertas diferencias en las características del dolor en comparación con la neuralgia del trigémino típica. El patrón del dolor suele ser menos paroxístico, con un menor componente de descargas, y generalmente predomina un dolor continuo de tipo neuropático (Latorre et al., 2023). Asocian hipersensibilidad a la presión sobre la emergencia o el trayecto del nervio afecto. El alivio completo mediante el bloqueo anestésico selectivo de la rama afectada constituye una excelente herramienta tanto para el diagnóstico como para el tratamiento, y en muchas ocasiones puede obviar la necesidad de utilizar fármacos. En caso necesario, se suele optar por gabapentina o carbamazepina.

#### 1.4.2. Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos de la neuralgia del trigémino según la Clasificación Internacional de Cefaleas (“Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition,” 2018) y la Clasificación Internacional del Dolor Orofacial (“International Classification of Orofacial Pain, 1st Edition (ICOP),” 2020) permiten el diagnóstico clínico de esta entidad, y se muestran a continuación:

Descripción: La neuralgia del trigémino es un dolor unilateral similar a una descarga eléctrica breve, de aparición y desaparición repentinas, limitado a la distribución de una o más ramas de la división del nervio trigémino y desencadenado por estímulos inocuos. Puede desarrollarse sin motivo aparente o estar causado por otro trastorno

diagnosticado. Además, podría presentar dolor continuo concomitante de intensidad moderada dentro de las distribuciones de las ramas nerviosas afectadas.

Términos utilizados con anterioridad: tic douloureux; neuralgia del trigémino primaria.

Criterios de diagnóstico:

A. Paroxismos recurrentes de dolor facial unilateral en las distribuciones de una o más ramas de la división del nervio trigémino, sin irradiación<sup>1</sup>, y que cumple los criterios B y C.

B. El dolor presenta todas las características siguientes:

1. Duración de entre una fracción de segundo hasta dos minutos<sup>2</sup>.
2. Intensidad grave<sup>3</sup>.
3. Sensación de descarga eléctrica o dolor fulgurante, punzante o agudo.

C. Desencadenada por estímulos inocuos dentro de la distribución del trigémino afectada<sup>4</sup>.

D. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

Notas:

1. En unos pocos pacientes el dolor puede irradiarse a otra división, pero se mantiene dentro de los dermatomas del trigémino.
2. La duración puede variar con el tiempo de manera que los paroxismos sean más prolongados. Una minoría de pacientes referirá ataques que en su mayoría duran >2 minutos.
3. El dolor puede intensificarse conforme avanza el tiempo.
4. Algunos ataques pueden o parecen ser espontáneos, pero deben existir antecedentes de dolor provocado por un estímulo inocuo para cumplir este criterio. Lo ideal es que el médico tratante procure confirmar el historial para reproducir el fenómeno desencadenante. Sin embargo, esto no siempre es posible por la negativa del paciente, por una localización anatómica incómoda del desencadenante y/o por otros factores.

Extraído de (“Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition,” 2018).

Dentro de esta clasificación, se reconocen tres entidades según su etiología: neuralgia del trigémino clásica, secundaria o idiopática. Por supuesto, el diagnóstico de estas ya requiere la

integración de pruebas complementarias o de neuroimagen más allá de la evaluación clínica. Cada una de las formas clásica e idiopática se dividen en 2 sub-clasificaciones en función del tipo de dolor: estrictamente paroxística o con dolor continuo, en función de si existe o no dolor concomitante continuo entre los ataques. Las formas secundarias se subdividen en función de la causa subyacente en neuralgia del trigémino atribuida a esclerosis múltiple, atribuida a lesión ocupante de espacio y atribuida a otras causas.

### 1.4.3. Pruebas de imagen

Como se ha mencionado previamente, el diagnóstico fundamental de la neuralgia del trigémino es clínico, pero precisa la realización de pruebas de imagen para descartar causas secundarias y establecer la existencia o no de una compresión neurovascular.

La resonancia magnética es la prueba de imagen preferida debido a su alta sensibilidad para estudiar las estructuras nerviosas y cerebrales involucradas, así como su capacidad para detectar causas secundarias.

Para demostrar la compresión neurovascular que define a la neuralgia del trigémino clásica es necesaria la utilización de resonancia magnética de 1.5 o 3 Tesla, preferiblemente esta última para una mayor resolución. Se recomiendan secuencias de cortes finos en el tronco encefálico y la salida de los pares craneales. Las secuencias 3D T2 de alta resolución espacial, como el equilibrio impulsado, DRIVE; la interferencia constructiva en estado estable, CISS; la imagen rápida empleando estado estable, FIESTA; y el eco de gradiente recuperado rápido con degradación de espoleta ponderado en T1, SPGR, proporcionan un excelente contraste entre el líquido cefalorraquídeo (hiperintenso) y las estructuras neurovasculares (hipointensas). La angiografía por resonancia magnética (MRA) de tiempo de vuelo (TOF) en 3D proporciona una buena visualización de las arterias en hiperintensidad en contraste con el líquido cefalorraquídeo en hipointensidad. La secuencia en 3D potenciada en T1 tras la administración de gadolinio permite la visualización de los nervios en señal intermedia en relación con el líquido cefalorraquídeo, y muestra tanto las arterias como las venas en hiperintensidad (Bendtsen et al., 2019a; Zeng et al., 2021). La siguiente tabla muestra las ventajas y desventajas de algunas de estas secuencias:

Secuencias	Segmentos	Ventajas	Inconvenientes
<b>3D TOF MRA</b>	Raíz del nervio	Muestra claramente la relación entre nervio y arteria	Mala visualización de los vasos de flujo lento
<b>3D FIESTA</b>	Raíz del nervio	El líquido cefalorraquídeo hiperintenso está claramente contrastado con los nervios y vasos hipointensos	Baja resolución de contraste entre los tejidos blandos y duros, lo que resulta en una mala visualización de las ramas periféricas dentro de la mandíbula
	Segmentos periféricos	Las imágenes con cortes submilimétrico se adquieren en muy poco tiempo, lo que reduce los artefactos de movimiento y permite visualizar estructuras más pequeñas	
<b>SPGR</b>	Segmentos periféricos	Los nervios hiperintensos están claramente contrastados con el tejido óseo muy hipointenso.	
<b>T2 STIR</b>	Segmentos periféricos	Visualiza cambios estructurales de las ramas del trigémino causados por lesiones inflamatorias del hueso o tejido blando. Los cambios inflamatorios que afectan a la médula ósea y los tejidos blandos se caracterizan por un aumento de la intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T2 y STIR	

Tabla 1. Ventajas y desventajas de las distintas secuencias de resonancia magnética para la visualización del nervio trigémino. Adaptado de (Zeng et al., 2021).

En resumen, la elección de secuencias de RM para investigar la compresión neurovascular es adaptable y acorde con las preferencias del radiólogo. Sin embargo, siempre debería incluir secuencias de alta resolución y cortes fines a nivel de la raíz y trayecto del trigémino, preferiblemente con una RM de 3 Tesla. Es recomendable, además, que el radiólogo evalúe las imágenes sin conocer la lateralidad clínica de la afección.

La resonancia magnética estándar de menor resolución pero que cubre todo el cerebro puede ser útil para descartar lesiones estructurales o la presencia de lesiones desmielinizantes

diseminadas, habitualmente con secuencias potenciadas en T2, FLAIR y T1. La realización de secuencias de angiografía aumenta la sensibilidad para detectar malformaciones vasculares (Bendtsen et al., 2020).

#### 1.4.4. Otras pruebas complementarias

Además de las pruebas de neuroimagen, existen pruebas neurofisiológicas que pueden ayudar a evaluar la funcionalidad del nervio trigémino. Estas pruebas son útiles para determinar si hay algún daño en el nervio, lo que podría deberse a una neuralgia secundaria o a una neuropatía trigeminal. Su uso es especialmente relevante en los casos en que la resonancia magnética está contraindicada o cuando esta no muestra ninguna anormalidad, pero los síntomas clínicos sugieren la presencia de una causa subyacente que pueda estar imitando una neuralgia del trigémino idiopática. Fundamentalmente, se dispone de las siguientes técnicas (Bendtsen et al., 2019a):

1. **Estudio de los reflejos trigeminales:** estas pruebas evalúan la integridad periférica del nervio trigémino mediante la estimulación de puntos a lo largo de las ramas del nervio y la recopilación de señales mediante electrodos de superficie. Se analizan los reflejos trigeminales: el reflejo palpebral (V1), y el reflejo inhibitorio masetero (V2 y V3). Se estimulan puntos a nivel del nervio supraorbitario (V1), infraorbitario (V2) y mentoniano (V3) y se recoge la señal a nivel de los músculos orbicular de los ojos y masetero. Estas técnicas suelen aportar un resultado normal en los casos de neuralgia del trigémino clásica o idiopática, y suelen estar alteradas cuando existen causas secundarias (Cruccu, Biasiotta, Galeotti, Iannetti, Truini, et al., 2006). La siguiente figura muestra un esquema de la realización de estas pruebas neurofisiológicas.

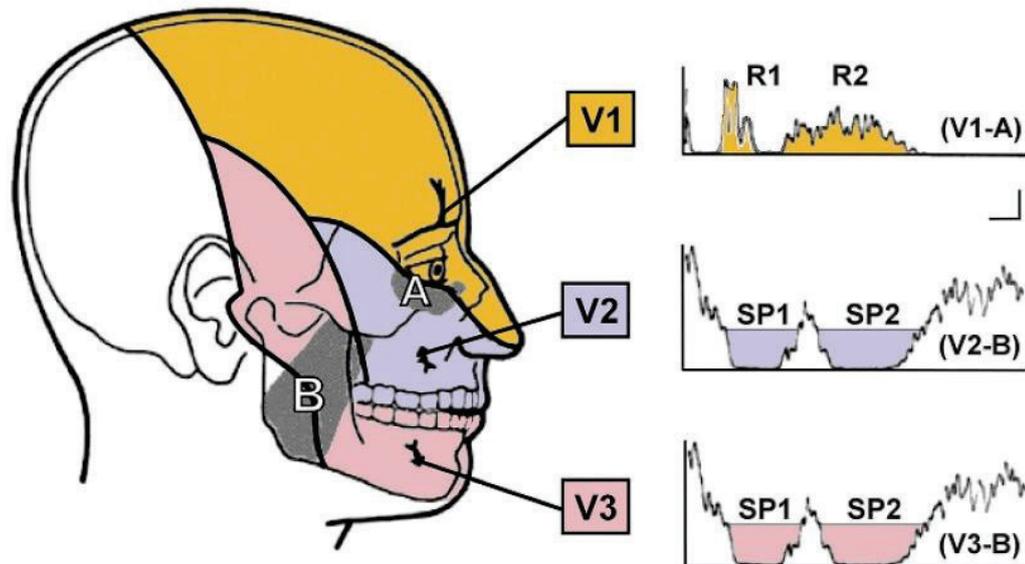


Figura 2. Evaluación de los reflejos trigeminales. Izquierda, dibujo esquemático de las divisiones oftálmica (V1), maxilar (V2) y mandibular (V3); sitios de estimulación en los nervios supraorbitario (V1), infraorbitario (V2) y mentoniano (V3); y registro de los músculos orbicular de los ojos (A) y masetero (B). Derecha, reflejo de parpadeo temprano (R1) y tardío (R2) (V1-A), y reflejo inhibitorio maseterino temprano (SP1) y tardío (SP2) (V2-B y V3-B). La calibración es de 10 ms/100  $\mu$ V. Extraído de (Cruccu, 2017). Original de (Cruccu, Biasiotta, Galeotti, Iannetti, Truini, et al., 2006).

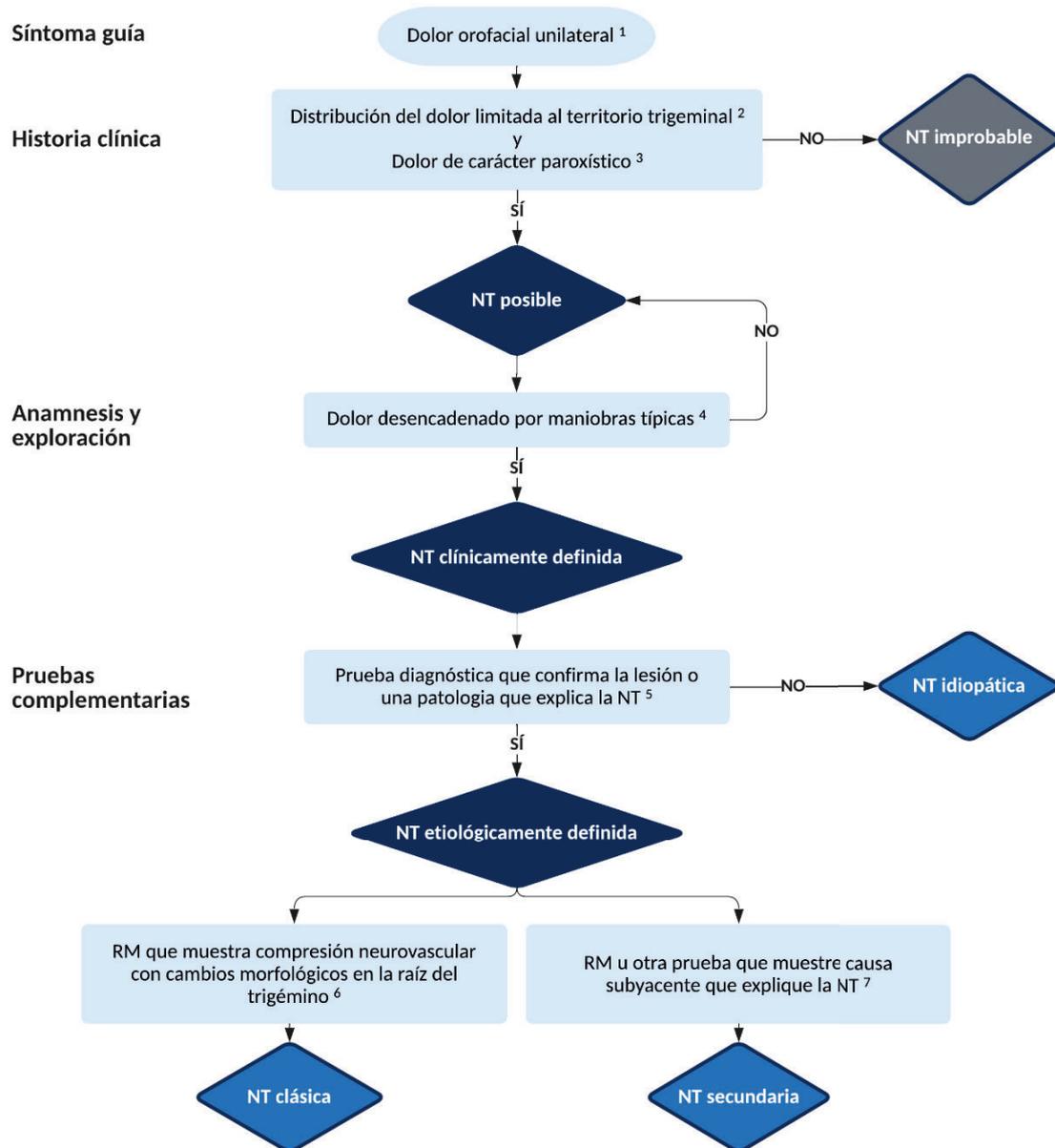
2. **Potenciales evocados:** estas pruebas evalúan la integridad de las vías trigeminales mediante el estímulo periférico a nivel del infraorbitario hasta la detección de potenciales registrados a través de la calota craneal. Esto permite evaluar la raíz del trigémino, el segmento intrapontino, el núcleo trigeminal y las vías trigémino-corticales. Estos potenciales pueden encontrarse alterados tanto en neuralgias secundarias como en la neuralgia clásica e idiopática, y pueden ser útiles para objetivar anomalías funcionales en pacientes con neuralgia del trigémino, así como para determinadas monitorizaciones intraoperatorias (Cruccu, 2017).
3. **Electromiografía (EMG):** esta técnica evalúa la actividad eléctrica del músculo masetero mediante el uso de una aguja. Puede objetivar denervación aguda o de larga evolución secundaria a una neuropatía de las ramas motoras del trigémino.

#### 1.4.5. Algoritmo diagnóstico

El proceso diagnóstico de la neuralgia del trigémino tiene que pasar necesariamente por una evaluación clínica completa, que incluya una anamnesis y una exploración física adecuadas.

Tras el establecimiento del diagnóstico clínico, será necesaria una evaluación mediante resonancia magnética (y en caso de contraindicación con pruebas neurofisiológicas) para llegar a un diagnóstico etiológico.

Se propone un algoritmo diagnóstico en la siguiente figura:



1. La afectación bilateral es muy infrecuente, y aunque puede existir sobre todo en pacientes con esclerosis múltiple, la presencia de dolor simultáneo bilateral es anecdótica.
2. El dolor se limita a la región de inervación del trigémino, por lo que no se extiende al tercio posterior del cráneo, la parte posterior del oído externo y el ángulo de la mandíbula.

3. El dolor paroxístico es el más frecuente y definitorio, pero puede existir dolor concomitante continuo.
4. Algunas de las maniobras típicas son el estímulo mecánico, movimientos bucales o faciales, o algunas actividades como afeitarse o maquillarse. La existencia de zonas gatillo concretas y la aparición de descargas junto con pequeñas contracciones musculares ayudan a diferenciarlo de la alodinia.
5. La RM cerebral puede identificar causas subyacentes como tumores del ángulo pontocerebeloso o esclerosis múltiple. Otros estudios pueden incluir la neurofisiología de los reflejos trigeminales o los potenciales evocados trigeminales (en pacientes que no se puedan someter a RM).
6. Se requerirán técnicas de RM avanzada con cortes finos para poder demostrar la compresión neurovascular con cambios morfológicos en la raíz del trigémino.

Figura 3. Algoritmo diagnóstico de la neuralgia del trigémino (NT). Adaptado de (Cruccu, 2017).

## 1.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen una serie de datos clínicos atípicos sobre los que se debe indagar a la hora de evaluar a un paciente con sospecha de neuralgia del trigémino. Estas “banderas rojas” alertan al clínico sobre un posible diagnóstico alternativo, lo que puede suscitar la solicitud de estudios diagnósticos adicionales. Para ello, la anamnesis y la exploración física resultarán elementos clave, pues permitirán detectar la gran mayoría de estos datos singulares.

En primer lugar, por definición, el dolor en la neuralgia del trigémino debe estar limitado a su área de inervación. Por lo tanto, la afectación fuera del territorio trigeminal plantea dudas sobre el diagnóstico, como la afectación del tercio posterior del cráneo, el oído externo (excepto el trago) y la región del ángulo de la mandíbula (Cruccu et al., 2020). La distribución del dolor en otras regiones adyacentes puede sugerir el diagnóstico de una neuralgia del glosofaríngeo (parte posterior de la lengua, paladar blando, faringe y profundidad del oído), una neuralgia del nervio intermedio (parte más interna del conducto auditivo externo), una neuralgia occipital (región occipital del cráneo) o una neuralgia de ramas terminales del trigémino (afectación exclusiva del territorio mentoniano, infraorbitario, supraorbitario, auriculotemporal, lacrimal u otros).

De forma similar, la presencia de afectación bilateral en una neuralgia del trigémino es infrecuente y deberá plantear dudas diagnósticas. Aunque es algo más común en pacientes con neuralgia del trigémino secundaria a esclerosis múltiple, el dolor bilateral simultáneo debe ser cuidadosamente evaluado y puede requerir una reconsideración del diagnóstico.

Por su fisiopatología, los paroxismos de dolor en la neuralgia del trigémino clásica cuentan necesariamente con un período refractario, relacionado con la hiperpolarización de la neurona sensitiva (Devor et al., 2002). Tras producirse la liberación de sodio por parte del axón, se precisa de un tiempo determinado hasta que pueda volver a “cargarse”. Se ha sugerido un período refractario habitual de entre 30 y 90 segundos, en los que el umbral de excitación aumenta y no se puede reproducir el potencial de acción sin un estímulo eléctrico externo (Kugelberg & Lindblom, 1959). Este fenómeno debe interrogarse específicamente, pues pacientes que presenten crisis recurrentes separadas muy pocos segundos entre ellas deberán hacer sospechar un diagnóstico alternativo. Este dato puede ser útil para diferenciar las neuralgias de la primera rama del trigémino (V1) de los casos de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración (SUNCT o SUNA), en los que no necesariamente existe un período refractario.

Otra característica frecuente en los casos de neuralgia de la primera rama del trigémino (V1) es la presencia de síntomas autonómicos, que en este caso sí comparten con el SUNCT o SUNA. Se ha propuesto que hasta un tercio de los casos de neuralgia del trigémino pueden asociar síntomas autonómicos. Sin embargo, aunque de entrada puedan ser indistinguibles, en estudios que evalúan síntomas autonómicos objetivos se ha observado una menor intensidad y cantidad de síntomas en pacientes con neuralgia del trigémino (que mostraban habitualmente un leve lagrimeo) en comparación con pacientes con SUNCT (con clara inyección conjuntival, ptosis y rinorrea)(J. A. Pareja et al., 2002).

En la evaluación de los antecedentes, habrá que considerar la historia de herpes zóster en la región trigeminal afecta, los traumatismos faciales o craneales y las cirugías o procedimientos dentales en la zona. Cualquiera de estos antecedentes, en el contexto clínico adecuado, podría explicar la existencia de una neuropatía trigeminal con dolor neuropático asociado, que podría asemejarse al de una neuralgia (Maarbjerg et al., 2017).

Además de la historia clínica, la exploración física también desempeña un papel fundamental en el establecimiento de un diagnóstico diferencial. La presencia de zonas gatillo específicas y pequeñas contracciones musculares que acompañan a los ataques de dolor puede respaldar el diagnóstico de neuralgia del trigémino. Por el contrario, la existencia de un déficit sensitivo a la exploración, si bien puede existir hasta en el 30% de los pacientes con neuralgia del trigémino primaria, debe alertar sobre la posible existencia de una neuropatía trigeminal o una neuralgia secundaria, ambas definidas por la existencia de una causa subyacente. Asimismo, la alteración del reflejo corneal o el reflejo maseterino sugieren la existencia de una neuropatía asociada. Por supuesto, el hallazgo de cualquier otra focalidad en la exploración neurológica deberá suscitar la búsqueda de otras enfermedades neurológicas coexistentes.

Además de lo mencionado, en el diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta otras cefaleas primarias, cefaleas secundarias y trastornos odontogénicos que pueden compartir algunas características. La siguiente tabla presenta los principales diagnósticos a considerar:

### **Cefaleas y dolores faciales primarios**

<b>Neuralgias de ramas terminales del trigémino</b>	Limitado al territorio de inervación de la rama afecta. En general el dolor suele ser menos paroxístico y tiene un componente continuo de tipo neuropático.
<b>Neuralgia del glossofaríngeo</b>	Causa dolor neurálgico en la base de la lengua, la faringe y la profundidad del oído. Desencadenado al tragar, toser o estornudar.
<b>Dolor facial persistente idiopático</b>	Puede producir dolor sordo o constante, y puede ser desencadenado por el tacto o factores psicológicos
<b>SUNCT / SUNA</b>	Cefalea unilateral neuralgiforme de corta duración asociada a inyección conjuntival y lagrimeo; o cefalea unilateral neuralgiforme de corta duración asociada síntomas autonómicos. Puede tener maniobras desencadenantes. Puede cambiar de lado, no tiene período refractario.
<b>Hemicránea paroxística</b>	Causa dolor periorbitario o temporal con síntomas autonómicos. Puede tener maniobras desencadenantes. Puede cambiar de lado. Suelen ser crisis más prolongadas, de entre 2 y 30 minutos.
<b>Cefalea en racimos</b>	Cursa dolor periorbitario o temporal con síntomas autonómicos e inquietud. Las crisis duran de 15 a 180min. Puede cambiar de lado.
<b>Cefalea punzante primaria</b>	Cursa con dolor punzante espontáneo en el cráneo y no se acompaña de síntomas autonómicos.
<b>Cefaleas y dolores faciales secundarios</b>	
<b>Neuropatía trigeminal postraumática dolorosa</b>	Puede causar dolor punzante desencadenado por el tacto, pero suele existir dolor constante con exacerbaciones y se define por un antecedente traumático. Suele asociar alteración sensitiva en el territorio afecto.
<b>Neuropatía trigeminal dolorosa atribuida a herpes zoster agudo</b>	Causa dolor constante, quemante y punzante, precedido por una erupción herpética de la región afecta. Suele asociar alteración sensitiva.

<b>Diente fracturado</b>	Puede causar dolor lancinante intraoral desencadenado por la masticación.
<b>Caries o pulpitis</b>	Puede causar dolor desencadenado por alimentos dulces, fríos o calientes. Puede durar de minutos a horas.
<b>Trastornos temporo- mandibulares</b>	Causan dolor unilateral o bilateral sordo alrededor del oído e irradiado a la región masetera, temporal o retromolar. Puede ser intermitente o continuo con exacerbaciones. Suele empeorar con la masticación o al abrir la boca.

Tabla 2. Principales diagnósticos diferenciales en la neuralgia del trigémino. Adaptado de (Maarbjerg et al., 2017).

## 1.6. TRATAMIENTO MÉDICO

### 1.6.1. Tratamiento de mantenimiento

El objetivo del tratamiento de mantenimiento en la neuralgia del trigémino es lograr el control sintomático del dolor y prolongar los períodos de remisión. Como se mencionó previamente, la presentación clínica suele ser similar entre la neuralgia primaria y secundaria, por lo que el estudio de neuroimagen será imprescindible para descartar diagnósticos subyacentes, tales como la esclerosis múltiple o los tumores del sistema nervioso central, que requerirán un tratamiento específico (Maarbjerg et al., 2017).

Existe una evidencia científica limitada respecto al tratamiento farmacológico de la neuralgia del trigémino. La mayoría de ensayos clínicos realizados contaron con muestras pequeñas y los seguimientos fueron a corto plazo. Además, se utilizaron variables sencillas para evaluar el dolor y no se consideraron parámetros relacionados con la calidad de vida (Bendtsen et al., 2019a).

El tratamiento de base recae en los fármacos bloqueadores de los canales de sodio, y en concreto, carbamazepina y oxcarbazepina disponen de evidencia suficiente para ser considerados de primera línea. Actúan inhibiendo los canales de sodio voltaje dependientes, resultando en una estabilización de la hiperexcitabilidad de la membrana neuronal y en la inhibición de las descargas repetitivas. Suelen ser eficaces en la mayoría de pacientes, y el número necesario para tratar para carbamazepina se calculó en 1<sup>7</sup> (Wiffen et al., 2011). Sin embargo, la presencia de efectos adversos es también frecuente, con un número necesario para dañar de 3<sup>4</sup> para efectos adversos leves y de 24 para efectos adversos graves (Cruccu et al., 2008). Se ha reportado que la diferencia entre ambos recae sobre todo en la discontinuación por efectos adversos, siendo globalmente de un 27% para carbamazepina y de un 13% para oxcarbazepina, aunque en esta última hubo un considerable número mayor de discontinuaciones por hiponatremia (Di Stefano et al., 2014).

La carbamazepina se considera eficaz a dosis de entre 200 y 1800 mg al día, repartidos entre 2 y 4 tomas. Sus principales efectos secundarios incluyen mareo, diplopía, ataxia, temblor o aumento de transaminasas. Además, está contraindicada en pacientes con bloqueos de conducción cardíacos y en caso de reacciones alérgicas, en cuyo caso se desaconseja también el uso de oxcarbazepina por la alta tasa de reactividad cruzada. Es también conocida por su

interacción metabólica con otros medicamentos, lo que puede ser problemático en pacientes de mayor edad y comorbilidades.

Por su parte, oxcarbazepina se recomienda en dosis de entre 300 y 2700mg, repartidos entre 2 y 4 tomas. Presenta efectos adversos similares a carbamazepina, con especial relevancia a la sedación y a la hiponatremia relacionada con la dosis, aunque se ha reportado una menor proporción total de efectos adversos y menor capacidad de interacción farmacológica. Los principales ensayos clínicos que evaluaron carbamazepina y oxcarbazepina en la neuralgia del trigémino se muestran en la Tabla 3.

Los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) suponen uno de los pilares del tratamiento de diversos tipos de dolor neuropático. Actúan sobre la subunidad auxiliar  $\alpha 2\delta$  de los canales de calcio voltaje dependientes, lo que resulta en una alteración en el tráfico de calcio en la membrana plasmática y la subsiguiente reducción de la liberación de neurotransmisores y la excitabilidad neuronal, además de otros mecanismos indirectos (Gambeta et al., 2020). Existe una revisión sistemática de 16 ensayos clínicos, todos publicados en chino, que compararon gabapentina con carbamazepina (Yuan et al., 2016). Se han criticado los criterios diagnósticos usados y las dosis y objetivos variables y poco clarificados que se emplearon. Aun así, se reportaron menores efectos adversos con gabapentina, con una eficacia similar, a pesar de que la experiencia clínica sugiere una eficacia menor. Como resultado, se propone su uso como tratamiento alternativo cuando la carbamazepina resulta intolerada, o como tratamiento adyuvante cuando la eficacia de carbamazepina es insuficiente (Bendtsen et al., 2020).

La lamotrigina actúa a diversos niveles de neurotransmisión, tanto en la inhibición de los canales de sodio voltaje dependientes como en la de los canales de calcio de tipo N y P activados por alto voltaje, y aumentando las corrientes repolarizantes de potasio (Gambeta et al., 2020). Entre sus efectos adversos destaca la aparición de erupción cutánea que puede ser grave, por lo que se debe siempre realizar un escalado lento de dosis (iniciar con 25mg al día y subir 25-50mg cada 2 semanas), hecho que limita su uso como tratamiento agudo del dolor. También hay que tener en cuenta que el uso concomitante de carbamazepina induce su metabolismo y reduce el efecto de lamotrigina. En un único ensayo clínico con 14 pacientes se comparó su uso adyuvante con carbamazepina hasta dosis de 400mg al día respecto a carbamazepina con placebo, con resultados positivos (Zakrzewska et al., 1997).

El baclofeno es un fármaco habitualmente usado para la espasticidad, que actúa como agonista de los receptores GABA<sub>B</sub> sobre la subunidad  $\beta$ . Induce analgesia posiblemente por inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores de las terminaciones centrales de los nociceptores primarios de la médula espinal y por estimulación de las señales neuronales inhibitorias en las neuronas postsinápticas (Gambeta et al., 2020). Cuando se aumenta la dosis, puede provocar mareo, sedación, náuseas, debilidad muscular y parestesias. En un ensayo clínico cruzado, 7 de 10 pacientes mejoraron con baclofeno (en 4 de ellos asociado a carbamazepina o fenitoína), mientras que sólo 1 de 10 mejoró con placebo (Fromm et al., 1984).

La toxina botulínica tipo A se ha ensayado para el tratamiento de la neuralgia del trigémino en cuatro ensayos clínicos con 178 pacientes, recogidos en un meta-análisis que apoya su eficacia (Morra et al., 2016), aunque con dosis y puntos de administración variables y metodología cuestionable. Se recomienda un total de entre 25 y 75 UI repartidos por la región trigeminal afecta, en puntos separados unos 15mm, y sólo como tratamiento adyuvante en pacientes farmacorresistentes (Latorre et al., 2023). Los mecanismos que contribuyen a los efectos analgésicos de la toxina botulínica en pacientes con neuralgia del trigémino siguen sin estar claros, pero los datos de estudios preclínicos han señalado que el transporte axonal de toxina desde la periferia hasta el núcleo trigémino espinal es un factor determinante, inhibiendo a ese nivel la liberación de varios transmisores relacionados con el dolor como el glutamato, la sustancia P y el CGRP (Gambeta et al., 2020).

Estudio y año	Diseño	Pacientes	Duración	Eficacia	Efectos adversos
<b>Carbamazepina</b>					
(Killian, 1968)	ECA, doble ciego, cruzado, unicéntrico	24 CBZ a dosis adaptable vs 18 placebo	3 meses	Respuesta en todos los tratados con CBZ, ninguna o mínima respuesta en pacientes del grupo placebo	13% en el grupo de CBZ (erupción, leucopenia y alteración hepática), placebo no reportado
(Campbell et al., 1966)	ECA, doble ciego, cruzado, multicéntrico	70 aleatorizados a dos períodos cruzados de 2 semanas de hasta CBZ 800mg	2 meses	Intensidad y número de paroxismos de dolor mejoraron significativamente en grupo CBZ respecto placebo	35 (50%) en el grupo de CBZ (mareo e inestabilidad), 17 (24%) en placebo
(NICOL, 1969)	ECA, doble ciego, unicéntrico	44 aleatorizados a CBZ hasta 2400mg o placebo, cambiaban de brazo si el tratamiento fallaba	4 años	27 (73%) buena respuesta a CBZ, 6 (25%) buena respuesta a placebo	Número total no reportado. 27% mareo, 19% inestabilidad, 14% molestias estomacales, 11% estreñimiento y 11% temblor
<b>Oxcarbazepina</b>					
(Liebel et al., 2001)	ECA, multicéntrico	48 aleatorizados a CBZ 750mg o OXC 500mg	Dudoso	95% de pacientes con CBZ y 100% con OXC tuvieron reducción de >50% de ataques	En ambos grupos lo más frecuente fue cansancio y mareo

<b>Gabapentina</b>					
(Yuan et al., 2016)	ECA, múltiples estudios unicéntricos	Meta-análisis de 14 ECA con 1156 pacientes aleatorizados a GBP hasta 3400mg vs CBZ hasta 2400mg	4-10 semanas	Respuesta similar a GBP respecto CBZ (OR 1.6 [1.2, - 2.2])	26% en el grupo de GBP (vértigo, somnolencia, náusea, fatiga), 48% en el grupo de CBZ (vértigo, somnolencia, náusea, fatiga)
<b>Lamotrigina</b>					
(Zakrzewska et al., 1997)	ECA, doble ciego, cruzado, multicéntrico	14 aleatorizados a LTG hasta 400mg o placebo como add-on, períodos de 2 semanas	31 días	11 (85%) tuvieron mayor eficacia con LTG que placebo	7 (54%) en el grupo de LTG (mareo, estreñimiento, somnolencia, náusea, diplopía, vómitos), 7 (50%) en el grupo de placebo (estreñimiento)
<b>Baclofeno</b>					
(Fromm et al., 1984)	ECA, doble ciego, cruzado, + fase abierta	10 pacientes, 6 de ellos en monoterapia y 4 como adyuvante.  50 pacientes en fase abierta	2 semanas  Fase abierta hasta 5 años	7/10 (70%) redujeron frecuencia de ataques con baclofeno, 1/10 (10%) con placebo.  37/50 (74%) mejoraron con baclofeno en fase abierta. El	1/10 en el ECA suspendió tratamiento por mareo  6/50 en la fase abierta (mareo, náusea, vómitos)

				doble en adyuvancia con CBZ que en monoterapia	
<b>Toxina botulínica tipo A</b>					
(Morra et al., 2016)	ECA, doble ciego, múltiples estudios unicéntricos	Meta-análisis de 4 ECA con 178 pacientes aleatorizados a BTX 25-100UI o placebo	8-12 semanas	72 (77%) respondieron a BTX, 21 (26%) respondieron a placebo (RR 2.9 [1.9-4.7])	14% asimetría facial transitoria y 7% edema o hematoma con BTX, 4% edema o hematoma con placebo

ECA: ensayo clínico aleatorizado; CBZ: carbamazepina; OXC: oxcarbazepina; ESL: eslicarbazepina; GBP: gabapentina; LTG: lamotrigina; BTX: toxina botulínica.

Tabla 3. Principales ensayos clínicos que evalúan tratamientos farmacológicos para la neuralgia del trigémino. Adaptado y ampliado de (Bendtsen et al., 2020).

Otros fármacos propuestos en pequeños estudios incluyen:

1. **Pimozida:** se trata de un antagonista dopaminérgico que se comparó con carbamazepina en un ensayo clínico doble ciego cruzado con 48 pacientes, en el que se consideró superior en términos de respuesta al tratamiento (100% de respuesta a pimozida vs 56% a carbamazepina)(Lechin et al., 1989). Sin embargos, su uso clínico se ha reducido debido a los potenciales efectos adversos que incluyen sedación, arritmia, efectos anticolinérgicos y extrapiramidales.
2. **Tizanidina:** en un estudio que comparó tizanidina con carbamazepina en 12 pacientes (6 por grupo), solo se observó mejoría en 1 paciente con tizanidina, y se informaron varios efectos adversos (Vilming et al., 1986).
3. **Pregabalina:** en un estudio abierto con 53 pacientes, se demostró una eficacia del 50-74% a dosis de 150-600 mg al día (Obermann et al., 2008). Dos estudios observacionales también mostraron cierto efecto tanto en monoterapia (n=36) como en tratamiento adyuvante (n=29) durante 12 semanas (Pérez, Navarro, et al., 2009; Pérez, Saldaña, et al., 2009). Sin embargo, se ha cuestionado si se incluyeron también pacientes con dolor facial atípico (Di Stefano & Truini, 2017).
4. **Fenitoína:** a pesar de ser un fármaco bloqueador de los canales del sodio, y de tratarse del primer fármaco empleado para el tratamiento del dolor en la neuralgia del trigémino en 1942, no existen ensayos clínicos que hayan demostrado su eficacia en esta afección. En comparación con la carbamazepina, la fenitoína tiene una afinidad tres veces mayor por los canales despolarizados, pero la carbamazepina se une a ellos a una velocidad cinco veces mayor (Mantegazza et al., 2010). Se reserva su uso para casos refractarios, y su presentación intravenosa aporta una opción para el tratamiento de las exacerbaciones agudas, como se abordará más adelante.
5. **Topiramato:** en una pequeña serie de casos, un 75% de los pacientes reportaron mejoría del dolor, siendo los efectos adversos más frecuentes mareo, somnolencia y pérdida de peso (Domingues et al., 2007).
6. **Levetiracetam:** en una serie de casos pequeña y prospectiva de 10 pacientes a lo largo de 10 semanas, se reportó una mejoría del 50-90% (Jorns et al., 2009), y en otra serie de 23 pacientes con neuralgia del trigémino refractaria, se observó una reducción del 62% en el número de ataques diarios (Mitsikostas et al., 2010).

A pesar del amplio arsenal terapéutico propuesto para el control sintomático de la neuralgia del trigémino, como se ha detallado anteriormente, existe escasa evidencia que apoye el uso de la mayoría de estos tratamientos. Por lo tanto, el tratamiento de primera línea se limita a carbamazepina y oxcarbazepina, y en casos de ineficacia e intolerancia, se debe personalizar el tratamiento según el criterio individual del especialista tratante.

En los últimos años, se han desarrollado nuevos fármacos que actúan bloqueando los canales de sodio y podrían suponer alternativas viables para el tratamiento de la neuralgia del trigémino:

1. **Eslicarbazepina:** se trata del metabolito activo de oxcarbazepina y actúa inactivando los canales de sodio de una forma lenta. Esto ha permitido un mecanismo de acción similar con una menor incidencia de efectos adversos y una dosificación más conveniente (una vez al día), que permitió la extensión de su uso sobre todo en epilepsia. En 2018, un estudio retrospectivo con 18 pacientes reportó por primera vez su potencial eficacia en la reducción de la intensidad y frecuencia del dolor en la neuralgia del trigémino, con un 61% de efectos adversos leves que en solo en 4 casos llevaron a la interrupción del tratamiento (Sanchez-Larsen et al., 2018).
2. **Vixotrigina:** se trata de un bloqueador selectivo de los canales de sodio Nav1.7 sobre las otras isoformas Nav tanto en estado de reposo como despolarizado, y se ha formulado que podría tener un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad en comparación con la carbamazepina (Gambeta et al., 2020). En un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo de fase 2 que incluyó a 67 pacientes con neuralgia del trigémino, la vixotrigina se administró durante 3 semanas, pero se registraron 23 abandonos debido a la falta de eficacia. Tras esta fase abierta, 29 participantes restantes se aleatorizaron para recibir vixotrigina o placebo, y no se encontraron diferencias entre los grupos en la proporción de pacientes considerados como fallo del tratamiento (Zakrzewska et al., 2017). Se planea un ensayo en fase 3 (SURGE-1) que aún no ha comenzado el reclutamiento (ClinicalTrials.gov, Identifier #NCT03070132).
3. **Lacosamida:** de forma similar a eslicarbazepina, lacosamida reduce la disponibilidad de los canales de sodio voltaje-dependientes potenciando la inactivación lenta. Sin embargo, la lacosamida muestra una mayor interacción con los canales de sodio en el estado de reposo y de inactivación rápida (Hebeisen et al., 2015). Este fármaco

antiepiléptico ha demostrado recientemente su efectividad en el tratamiento del dolor neuropático (Alcántara-Montero & Sánchez-Carnerero, 2016; Gómez-Argüelles et al., 2014), y también se ha sugerido su utilidad como tratamiento adyuvante en la neuralgia del trigémino en pequeñas series de casos (Adamo et al., 2020; Belliston, 2019; Joshi & Cohen, 2012)).

4. **Anticuerpos contra el CGRP:** estos fármacos han demostrado gran eficacia y excelente tolerabilidad, suponiendo una auténtica nueva era para el tratamiento de la migraña (Charles & Pozo-Rosich, 2019). Se había sugerido su posible utilidad en la neuralgia del trigémino, pero un reciente ensayo clínico doble ciego con 93 pacientes no ha mostrado diferencias en el control de la intensidad del dolor con erenumab en comparación con el placebo (Schott Andersen et al., 2022).

Es importante destacar que la mayoría de los ensayos y estudios destinados a evaluar la eficacia de todos estos fármacos en el control del dolor en la neuralgia del trigémino se han centrado principalmente en la intensidad y frecuencia de los paroxismos de dolor. La presencia de dolor continuo concomitante, que puede afectar a aproximadamente un tercio de los pacientes, a menudo se ha excluido de los estudios. Debido a la fisiopatología diferente de este tipo de dolor, se ha informado de una menor respuesta a los tratamientos descritos. Se cree que fármacos como los gabapentinoides o los antidepresivos (duloxetina, inhibidores de la recaptación de serotonina, etc.) podrían desempeñar un papel importante en su tratamiento, aunque no hay evidencia publicada al respecto. Se necesitarán futuros ensayos destinados a evaluar el tratamiento de este dolor continuo para obtener más información al respecto.

### 1.6.2. Tratamiento de rescate

La neuralgia del trigémino se caracteriza por un patrón temporal de dolor fluctuante en el tiempo, con alternancia de períodos de remisión y períodos de aumento en intensidad y frecuencia de los paroxismos de dolor. Esto lleva a que los pacientes con exacerbaciones agudas de dolor debido a su neuralgia del trigémino acudan con frecuencia a servicios de urgencias. La falta de evidencia para tratamientos de rescate constituye un problema grave tanto para los pacientes como para los médicos tratantes.

La mayoría de las guías clínicas coinciden en el manejo inicial en caso de atención hospitalaria de pacientes con exacerbaciones. Se recomienda ajustar el tratamiento de base a dosis óptimas y llevar a cabo una rehidratación general, pues es frecuente la deshidratación como consecuencia de la incapacidad para beber o tragar. Sin embargo, no hay tratamientos farmacológicos con evidencia de calidad en esta indicación y, aunque se menciona el uso de lidocaína o fenitoína, no existen recomendaciones específicas. Se desaconseja el uso de opioides en el tratamiento de las crisis debido a su falta de eficacia (Bendtsen et al., 2019a, 2020; Latorre et al., 2023; Maarbjerg et al., 2017).

Se ha estudiado la administración tópica e intravenosa de lidocaína en varios ensayos abiertos y estudios observacionales. Existen 3 ensayos clínicos evaluando el uso de lidocaína en spray nasal (Kanai, Suzuki, et al., 2006), la aplicación tópica en la mucosa oral (Niki et al., 2014) y la infusión intravenosa (Stavropoulou et al., 2014). Sin embargo, estos estudios presentan muestras pequeñas y su metodología ha sido cuestionada debido a la posible falta de aleatorización, falta de doble ciego y resultados incompletos (Moore et al., 2019). Estos trabajos se encuentran resumidos en la Tabla 4. En el ensayo con lidocaína intravenosa en 20 pacientes, el efecto adverso más frecuente fue la somnolencia en el 33% de los casos, y no se reportaron efectos adversos graves. Sin embargo, se han informado eventos graves con el uso de anestésicos intravenosos, sobre todo a nivel de la conducción cardíaca, por lo que su uso en la práctica clínica suele estar limitado a casos muy refractarios y solo en presencia de profesionales con experiencia, con estricta monitorización cardiovascular.

Existe un ensayo clínico cruzado con sumatriptán subcutáneo en el que se asignó aleatoriamente a 24 pacientes para recibir 3mg del fármaco o placebo. Se observó una reducción significativa del dolor (escala analógica visual de 8'3 a 2'4 en el grupo de sumatriptán, en comparación con 8'5 a 8'1 en el grupo de placebo), con una persistencia media de su eficacia de 7'9 horas. Como efectos adversos se reportaron aumento de la presión arterial (n=2), fatiga (n=5) y náuseas (n=2) (Kanai, Saito, et al., 2006).

Estudio y año	Fármaco, posología y dosis	N	Eficacia	Efectos adversos	Nivel de evidencia; riesgo de sesgo
(Kanai, Suzuki, et al., 2006)	<b>Lidocaína</b> , spray nasal, 0.2ml al 8%	25	EVA 8.0 a 1.5 (lidocaína), EVA 7.9 a 7.6 (placebo). Duración 4.3h.	Irritación local (15), amargor (1)	II, dudoso
(Niki et al., 2014)	<b>Lidocaína</b> , tópica en mucosa oral, 0.2ml al 8%	24	EPN 5 a 1 (lidocaína) EPN 5 sin cambio (placebo). Duración 2.8h.	Hipoestesia (9 lidocaína, 5 placebo), amargor (1)	II, dudoso
(Stavropoulou et al., 2014)	<b>Lidocaína</b> , intravenosa, 5mg/kg en 60min	20	EVA ↓ 76% (lidocaína), 40.1% (placebo). A las 24h: ↓ 52% (lidocaína), ↑ 4% (placebo).	Somnolencia leve (33%)	II, bajo riesgo
(Kanai, Saito, et al., 2006)	<b>Sumatriptan</b> , subcutáneo, 3mg	24	EVA 8.3 a 2.4 (sumatriptan), 8.5 a 8.1 (placebo). Duración 7.9h.	HTA leve (2), fatiga (5), náuseas (2)	II, dudoso

ECA: ensayo clínico aleatorizado; EVA: escala visual analógica; EPN: escala de puntuación numérica; HTA: hipertensión arterial.

Tabla 4. Ensayos clínicos doble ciego cruzados que evalúan fármacos para las exacerbaciones agudas de neuralgia del trigémino. Adaptado de (Moore et al., 2019).

El tratamiento con fenitoína intravenosa se ha estudiado en diversas series de casos (Cheshire, 2001a; Schnell et al., 2020a; Tate et al., 2011a; Vargas & Thomas, 2015a), y aunque la metodología de los estudios no permite establecer un nivel de evidencia elevado, se recomienda en las guías clínicas como tratamiento para las exacerbaciones agudas de la neuralgia del trigémino debido a la falta de alternativas. Cabe destacar un reciente estudio prospectivo realizado en 2022 con 15 pacientes informó que el 60% de ellos respondieron al tratamiento con una infusión de 20 mg/kg de fenitoína en 14 minutos, con una persistencia de la respuesta al dolor a las 24h y a los 7 días, aunque con un 100% de efectos adversos, siendo los más frecuentes la hipotensión (n=13) y el mareo (n=11) (Andersen et al., 2022). La siguiente tabla resume los estudios de fenitoína intravenosa para las exacerbaciones de neuralgia del trigémino:

Estudio y año	Diseño	N	Dosis	Efectividad	Efectos adversos (más frecuentes)
(Tate et al., 2011b)	Reporte de un caso	1	15mg/kg en 2 dosis separadas 4 horas	EPN de 10 a 2 en la 1ª infusión, y a 1 en la 2ª infusión	No
(Cheshire, 2001b)	Serie retrospectiva	3	14mg/kg a lo largo de 20-180 min	Alivio inmediato (no cuantificado) en los 3 casos	Mareo leve, acúfeno, ataxia
(Vargas & Thomas, 2015b)	Reporte de un caso	1	15mg/kg en 30 min	EVA de 10 a 2	No especificado
(Schnell et al., 2020b)	Serie retrospectiva	39	10-20mg/kg en 60 min de media	Alivio del dolor en 89'2%	15'4% casos: nistagmo, disartria, ataxia, hipotensión y mareo.
(Andersen et al., 2022)	Serie prospectiva	15	20mg/kg en 14 min	Alivio en 60% (reducción EPN $\geq$ 50% a las 24h)	100% casos: hipotensión, mareo, náuseas y ataxia.

EPN: escala de puntuación numérica; EVA: escala visual analógica.

Tabla 5. Estudios que evalúan el uso de fenitoína intravenosa para las exacerbaciones agudas de neuralgia del trigémino

El sulfato de magnesio es un bloqueador natural del receptor NMDA. Cuando existe dolor intenso, el ion Mg se desplaza y el receptor NMDA facilita la entrada de calcio, potenciando la señal nociceptiva y contribuyendo a la sensibilización central. Existe el reporte de un caso (infusión de 30mg/kg durante 30 minutos)(Soleimanpour et al., 2014) y el de una pequeña serie de 9 pacientes (combinación de 20mg/kg durante 1 hora con 100mg de lidocaína)(Arai et al., 2013) que aportan una débil evidencia para el uso de sulfato de magnesio intravenoso como tratamiento del dolor agudo. Su ventaja es el bajo coste y la mínima incidencia de efectos adversos(Moore et al., 2019).

En series aisladas se ha ensayado también el valproato, que fue eficaz en 9 de 20 pacientes con buena tolerancia (Peiris et al., 1980), y el levetiracetam, reportado como eficaz en 4 de 10 pacientes con dosis de más de 4000mg/día (Jorns et al., 2009) y con una reducción del 62'4% en el número de crisis diarias en una serie de 23 pacientes (Mitsikostas et al., 2010).

Existe un interés creciente por el uso de los bloqueos anestésicos en el control del dolor facial, y recientemente se han ensayado varias estrategias en pacientes con neuralgia del trigémino refractaria, especialmente cuando la cirugía está contraindicada. Aunque no existen ensayos clínicos comparados contra placebo, se han publicado diversas series de casos y ensayos abiertos. Se resumen en la siguiente tabla:

Estudio y año	Nervios bloqueados	Fármaco	N	Resultados
(Goto et al., 1999)	Infraorbitario	Tetracaína 4% + bupivacaína 0'5%	3	Eficacia hasta 3 meses 2/3 hipoestesia durante 1 semana
(Han et al., 2007)	Trigémico	Lidocaína 10%	35	12/35 (34'4%) respondedores 11/35 ausencia de dolor 4/35 hipoestesia facial hasta 6 meses
(Stani et al., 2015)	Supraorbitario, infraorbitario o dentario inferior	Lidocaína 2% asociada al tratamiento médico	13	Mayor eficacia al asociar bloqueo (n=7) respecto al tratamiento médico aislado (n=6) Efecto prolongado entre 30-90 días
(Perloff & Chung, 2018)	Supraorbitario, infraorbitario, mentoniano o auriculotemporal	Lidocaína 2% + bupivacaína 0'25%	9	Efecto inmediato 9/9 (100%) en alivio del dolor >50% Efecto prolongado 6/9 (66'7%) de 1 a 8 meses
(Seo et al., 2020)	Supraorbitario, infraorbitario, mentoniano y nervios alveolares	Bupivacaína 0'5%	21	Efecto a las 2 semanas en 21/21 (reducción del dolor del 78%), efecto a las 4 semanas en 12/21, efecto a las 6 semanas en 2/21.
(Jacques et al., 2022)	Trigémico	Levobupivacaína 0'5%, corticoide 1ml, clonidina 1ug/kg	21	Mejoría SF-12 (calidad de vida) en 9/21 pacientes, con una duración media de 15 ±59 días.

(Balta, 2021)	Supraorbitario, infraorbitario o mentoniano	Lidocaína 2%, triamcinolona 10mg	72	Reducción >50% EVA del 79% en mes 1, 33% en mes 3, 24% en mes 6.
(Ertlav, 2022)	Supraorbitario, supratroclear, maxilar y mandibular	Bupivacaína 0'5%, dexametasona 4-8mg	31	Alivio del dolor >50% en 24/31 casos, con una duración media de 7'5 meses
(Almeida, 2010)	Puntos gatillos	Ropivacaína 2% + CBZ oral	24	Asociación del bloqueo ropivacaína + CBZ oral mostró superioridad en la reducción de la intensidad del dolor al mes 6 y la reducción de la dosis de CBZ respecto al grupo tratado sólo con CBZ.

EVA: escala visual analógica; CBZ: carbamazepina.

Tabla 6. Estudios evaluando los bloqueos anestésicos para el tratamiento del dolor en la neuralgia del trigémino.

En resumen, dada la escasa evidencia de calidad respecto a los tratamientos de rescate en las exacerbaciones agudas de la neuralgia del trigémino, no existe un tratamiento de elección y las opciones son limitadas. El uso de lidocaína intravenosa es controvertido debido a su perfil de seguridad. El uso de sumatriptan se ve limitado por la falta de evidencia sólida y la corta duración de su efecto. Los bloqueos anestésicos no cuentan con una indicación clara debido a la heterogeneidad de los estudios. Por lo tanto, en la práctica clínica comúnmente se recurre a la fenitoína intravenosa, y debido a su similitud farmacodinámica y a la ausencia de alternativas válidas, a la lacosamida. Se presume que esta última tiene un perfil de seguridad mejorado en base a la evidencia disponible en su uso para la epilepsia, tanto en su infusión intravenosa en urgencias como en el caso de mantener el tratamiento oral al alta. No obstante, la evidencia sobre su uso como tratamiento de rescate en la neuralgia del trigémino es escasa, como se mencionó previamente, con la excepción de un reporte de un caso (García-Escrivá et al., 2012a).

### 1.6.3. Farmacodinámica de los bloqueadores de los canales de sodio

Hay evidencia acumulativa de que los canales de sodio dependientes del voltaje (VGSCs) desempeñan un papel crucial en la generación de actividad ectópica en las fibras aferentes del trigémino. Los estudios sugieren una desregulación en los VGSCs, que incluye una sobreexpresión de Nav1.3 y una subexpresión de Nav1.7, tanto en estudios en animales como en estudios clínicos (Liu et al., 2019; Siqueira et al., 2009). Por este motivo, los VGSCs se han considerado la diana terapéutica principal para el control del dolor en la neuralgia del trigémino, siendo la carbamazepina el fármaco de mayor relevancia, pues es el único medicamento aprobado para el tratamiento de la neuralgia del trigémino y el que cuenta con la mayor evidencia clínica.

La carbamazepina bloquea los VGSCs, lo que resulta en la inhibición de los potenciales de acción, la reducción de la transmisión sináptica y la estabilización del potencial de membrana en las neuronas hiperexcitables. Este efecto se logra de manera dependiente del uso y del voltaje porque la carbamazepina se une a los canales inactivados con mayor afinidad que a los canales en estado abierto o en reposo (Kuo et al., 1997). Al unirse a estos canales, se modifica la propiedad de su compuerta y el canal se estabiliza en su estado inactivado para evitar la entrada de iones de sodio (Gambeta et al., 2020).

Aunque los metabolitos de la carbamazepina y la oxcarbazepina son muy similares, las vías metabólicas son bastante diferentes. La carbamazepina se metaboliza a través de procesos de oxidación por el citocromo P450 y conduce a su autoinducción, provocando como resultado cambios en la eliminación con el tiempo. Por otro lado, la oxcarbazepina se metaboliza mediante enzimas citosólicas, lo que presenta un menor potencial de interacciones con otros medicamentos, incluso a pesar de tener una vida media más prolongada.

La lamotrigina y la fenitoína también son comparables a la carbamazepina, ya que inducen un bloqueo dependiente del voltaje y dependiente de la frecuencia de los VGSCs. La fenitoína se considera un bloqueador débil de los VGSCs en potenciales de membrana hiperpolarizados, pero su acción inhibitoria se ve considerablemente potenciada por la despolarización sostenida de la membrana y durante la actividad de los canales a alta frecuencia. En comparación con la carbamazepina, tiene una afinidad tres veces mayor por los canales despolarizados, pero la carbamazepina se une a ellos a una velocidad cinco veces más rápida (Mantegazza et al., 2010). En contraste con la carbamazepina y la fenitoína, se

han propuesto varios mecanismos adicionales para la lamotrigina, que incluyen la inhibición de los canales de calcio de alto voltaje de tipo N y P y el aumento de las corrientes de repolarización de potasio (Gambeta et al., 2020).

La eslicarbazepina es el metabolito activo de la oxcarbazepina. Se ha demostrado que interactúa de manera selectiva con el estado inactivo de los VGSCs a través de una inactivación lenta alterada, a diferencia de los efectos en la inactivación rápida asociados con la carbamazepina y la oxcarbazepina. Esto se traduce en un perfil de seguridad mejorado, un menor potencial para afectar a las enzimas del citocromo P450 y una vida media de eliminación más larga de 20 a 24 horas, lo que permite una dosificación diaria única. También se ha demostrado que la eslicarbazepina no provoca una regulación paradójica de las corrientes de sodio, como se describe con carbamazepina, lo que indica un potencial para disminuir de manera más efectiva la actividad neuronal (Bialer & Soares- da- Silva, 2012).

El lacosamida también actúa mediante la inactivación lenta de los VGSC (Errington et al., 2008), lo que supone un novedoso mecanismo de acción, ya que otros medicamentos antiepilépticos que bloquean los VGSC (como la carbamazepina, la fenitoína, la lamotrigina y la oxcarbazepina) actúan sobre la inactivación rápida. Tanto la eslicarbazepina como la lacosamida reducen la disponibilidad de los VGSC mediante la inactivación lenta, pero la lacosamida ha demostrado una mayor interacción con los VGSC en estado de reposo y con la compuerta de inactivación rápida (Hebeisen et al., 2015), lo que sugiere un efecto final ligeramente distinto en comparación con los otros bloqueadores de VGSC (Niespodziany et al., 2013). Además, y a diferencia de eslicarbazepina, cuenta con una presentación intravenosa, lo que amplifica y acelera su biodisponibilidad.

## 1.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La decisión de indicar un tratamiento quirúrgico en la neuralgia del trigémino no está avalada por ningún estudio rigurosamente enfocado a este punto. Según las guías, se recomienda siempre agotar las opciones de tratamiento médico con carbamazepina u oxcarbazepina, y en lo posible, combinarlos con gabapentina, pregabalina, baclofeno o lamotrigina. En caso de falta de control del dolor o intolerancia a estos tratamientos, la opción quirúrgica podría considerarse razonable (Bendtsen et al., 2019a, 2020).

Las técnicas quirúrgicas disponibles se basan en tres métodos de intervención sobre el nervio trigémino: descompresión microvascular, técnicas ablativas percutáneas y cirugía estereotáctica. Si bien no existe una indicación absoluta para la selección de una u otra técnica, las características clínicas de la neuralgia, su etiología, la edad y las comorbilidades del paciente pueden orientar hacia una elección adecuada (Bick & Eskandar, 2017).

### 1.7.1. Descompresión microvascular

La descompresión microvascular es la técnica con más evidencia de eficacia, y a día de hoy sigue siendo la técnica de elección en la neuralgia clásica, donde se ha demostrado una compresión neurovascular. Este procedimiento no destructivo implica la liberación del nervio trigémino del contacto con los vasos sanguíneos implicados mediante una cirugía abierta de la fosa posterior, provocando como resultado un alivio inmediato de las descargas paroxísticas de dolor. Estudios comparativos han demostrado una mayor eficacia sostenida en comparación con las otras técnicas, con un 77% (rango 62-89%) de pacientes libres de dolor sin medicación a lo largo del seguimiento (68-88% a 1-2 años y 61-80% a 4-5 años)(Bendtsen et al., 2019a). Aunque las complicaciones asociadas son de baja incidencia, pueden ser moderadas (parálisis de pares craneales 4%, pérdida auditiva 1'8% o hipoestesia facial 3%) o graves (ictus 0'6%, anestesia dolorosa 0'02%, meningitis 0'4% o muerte 0'3%)(Bendtsen et al., 2020; Bick & Eskandar, 2017).

En casos de neuralgia idiopática, donde no se ha demostrado compresión neurovascular por resonancia, la indicación de descompresión microvascular es más controvertida. Aunque existen estudios que respaldan su eficacia, las tasas de éxito son menores que en pacientes con neuralgia clásica (Bendtsen et al., 2020). Por lo tanto, las recomendaciones actuales

sugieren considerar técnicas ablativas si no se evidencia contacto neurovascular (Bendtsen et al., 2019b; Bick & Eskandar, 2017).

### 1.7.2. Técnicas ablativas percutáneas

Son las técnicas de elección en pacientes con neuralgia idiopática y en casos en que la cirugía abierta de fosa posterior esté contraindicada debido a la edad o comorbilidades. Se trata de tratamientos destructivos que implican la introducción de una cánula a través del foramen oval y la posterior lesión controlada del ganglio o raíz del trigémino mediante diferentes métodos, como la termo-coagulación por radiofrecuencia, la compresión con globo o la inyección de glicerol. El alivio del dolor suele ser inmediato con estas técnicas. Los análisis globales han reportado que, con un seguimiento de 3 a 11 años, el 68% (rango 55-80%) de los pacientes (n = 755) permanece libre de dolor después de la compresión con balón, el 58% (26-82%) (n = 4533) después de la termo-coagulación por radiofrecuencia y el 28% (19-58%) (n = 289) después de la inyección de glicerol. Las complicaciones más comunes incluyen hipoestesia facial (19%), hipoestesia corneal (5%) y debilidad motora trigeminal (5%), las cuales suelen ser transitorios en el caso de la compresión con balón y la inyección de glicerol, pero pueden ser más graves y duraderas tras la termo-coagulación por radiofrecuencia. La meningitis (0,7%) y la anestesia dolorosa (0,5%) son complicaciones raras pero graves (Bendtsen et al., 2019b, 2020; Cruccu et al., 2020; Pollock, 2012).

### 1.7.3. Cirugía estereotáctica

La radiocirugía estereotáctica, como es el “gamma-knife”, es la única técnica no invasiva pero destructiva que dirige un haz de radiación focalizado hacia la zona de entrada de la raíz trigémino para lograr un efecto similar a las técnicas ablativas percutáneas. A diferencia de las técnicas previamente descritas, el alivio del dolor tras la cirugía estereotáctica no es inmediato y suele ocurrir entre 6 y 8 semanas tras la intervención. Se han reportado tasas de eficacia del 30-66% (n = 1168) tras 4-5 años de la cirugía con “gamma-knife”, con una incidencia de hipoestesia facial del 16% y una presencia casi nula de anestesia dolorosa. Se estima un 34% de casos sin alivio del dolor tras 1 año, que requerirán intervenciones repetidas (Bendtsen et al., 2019a; Cruccu et al., 2020).

En la Tabla 7 y en la Tabla 8 se pueden observar los datos de eficacia y complicaciones de cada técnica recogidos en ensayos abiertos.

Técnica	Nº estudios	N	Media/mediana seguimiento (años)	Pacientes libres de dolor al final del seguimiento (%)
Descompresión microvascular	21	5149	3-10'9	62-89
Gamma-knife	8	1168	3'1-5'6	30-66
Termocoagulación por radiofrecuencia	7	4533	3-9'3	26-82
Compresión con balón	5	755	4'2-10'7	55-80
Inyección de glicerol	3	289	4'5-8	19-58

Tabla 7. Resumen de resultados de ensayos de intervención única en las distintas técnicas quirúrgicas para la neuralgia del trigémino. Adaptado de (Bendtsen et al., 2019a).

Técnica	N	Mortalidad	Hematoma cerebelar	Sordera	Hipoestesia facial	Hipoestesia corneal	Debilidad trigeminal	Anestesia dolorosa	Queratitis	Parálisis de pares craneales	Fuga de LCR	Meningitis
Descompresión microvascular	5149	15	32	95	147	17		1		211	101	20
Gamma-knife	1168	0			184				3	2		
Termo-coagulación por radiofrecuencia	4533	0		6	853	300	280	2 9	5 5	36	5	1
Compresión con balón	755	0			110	5	34	1	1	12		43
Inyección de glicerol	289	0		1	115	19	5	2				

Tabla 8. Complicaciones reportadas en los estudios incluidos en las distintas técnicas quirúrgicas para la neuralgia del trigémino. Adaptado de (Bendtsen et al., 2019a)

## 2. HIPÓTESIS

La presente tesis se enfoca en evaluar dos hipótesis principales:

1. Los fármacos endovenosos que actúan como bloqueadores de los canales de sodio fenitoína y lacosamida son tratamientos eficaces y seguros para el control de las exacerbaciones agudas de la neuralgia del trigémino.
2. La lacosamida oral tiene un buen perfil de eficacia y tolerancia como tratamiento de la neuralgia del trigémino, cuando ha fracasado el tratamiento de primera línea con carbamazepina u oxcarbazepina.

La tesis se ha diseñado para investigar y proporcionar datos preliminares en apoyo a estas hipótesis, lo que permitirá el diseño de estudios de mayor calidad, prospectivos o ensayos clínicos, y en última instancia mejorar el tratamiento de la neuralgia del trigémino.

### 3. OBJETIVOS

Objetivos generales:

1. Evaluar la efectividad y seguridad de fenitoína y lacosamida en presentación intravenosa como tratamiento de rescate para el dolor agudo de las exacerbaciones de neuralgia del trigémino en pacientes que acuden a urgencias.
2. Analizar la efectividad y el perfil de efectos adversos de la lacosamida oral como tratamiento de mantenimiento en pacientes con neuralgia del trigémino que no han respondido a los tratamientos de primera línea.

Objetivos específicos:

1. Evaluar la proporción de alivio del dolor tras la infusión de fenitoína o lacosamida intravenosas como tratamiento de rescate en pacientes que acudieron a urgencias por dolor agudo en relación a la neuralgia del trigémino.
2. Evaluar la presencia de efectos adversos inmediatos tras la infusión de fenitoína o lacosamida intravenosas como tratamiento de rescate en pacientes que acudieron a urgencias por dolor agudo en relación a la neuralgia del trigémino.
3. Comparar las proporciones de alivio del dolor y de efectos adversos entre fenitoína y lacosamida intravenosas tras su infusión como tratamiento de rescate en pacientes que acudieron a urgencias por dolor agudo en relación a la neuralgia del trigémino, así como comparar distintas variables clínicas tras el alta.
4. Evaluar el alivio del dolor tras la prescripción de lacosamida oral como tratamiento de mantenimiento en pacientes con neuralgia del trigémino que han fracasado a los tratamientos de primera línea (carbamazepina u oxcarbazepina).
5. Evaluar la aparición de efectos adversos tras la prescripción de lacosamida oral como tratamiento de mantenimiento en pacientes con neuralgia del trigémino que han fracasado a los tratamientos de primera línea (carbamazepina u oxcarbazepina).
6. Comparar las variables demográficas y clínicas entre pacientes respondedores al tratamiento con lacosamida y aquellos que no respondieron, tras su prescripción como tratamiento de mantenimiento en pacientes con neuralgia del trigémino que han fracasado a los tratamientos de primera línea (carbamazepina u oxcarbazepina).

# 4. MATERIAL, MÉTODOS Y RESULTADOS

## Lacosamida intravenosa y fenitoína para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la neuralgia del trigémino: Un análisis retrospectivo de 144 casos.

Intravenous lacosamide and phenytoin for the treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 144 cases.

**Muñoz-Vendrell A**, Teixidor S, Sala-Padró J, Campoy S, Huerta-Villanueva M. Cephalalgia. 2022 Sep;42(10):1031-1038.

### Resumen:

**Antecedentes:** Existe escasa evidencia sobre el uso de tratamientos intravenosos para el dolor en las exacerbaciones agudas de la neuralgia del trigémino. El objetivo de este estudio descriptivo fue evaluar la efectividad y seguridad de la lacosamida y la fenitoína intravenosas en el tratamiento del dolor agudo de la neuralgia del trigémino.

**Métodos:** Se revisaron los pacientes que acudieron a urgencias de un hospital terciario entre 2012 y 2020 por exacerbaciones del dolor de la neuralgia del trigémino y que fueron tratados por primera vez con fenitoína o lacosamida intravenosas. Las variables principales a estudio fueron el alivio del dolor y los efectos adversos durante su estancia en urgencias. Se realizó un análisis comparativo entre ambos grupos de tratamiento.

**Resultados:** Se estudiaron 144 episodios de 121 pacientes (edad media de 61 años, 66.1% mujeres). La etiología de la neuralgia del trigémino fue secundaria en un 9.9%. Se observó alivio del dolor en el 77.8% de los 63 pacientes que recibieron lacosamida, con efectos adversos en un 1.6%. En los 81 pacientes que recibieron fenitoína, se observó alivio del dolor en el 72.8% y efectos adversos leves en el 12.3%. No se encontraron diferencias significativas en el alivio del dolor entre los grupos, pero la proporción de efectos adversos fue significativamente diferente ( $p=0.023$ ). También se detectaron diferencias estadísticamente significativas en las readmisiones en los seis meses siguientes, el tiempo hasta la readmisión y el estado de alivio del dolor en la primera visita de seguimiento.

**Conclusión:** La lacosamida y la fenitoína intravenosas pueden ser tratamientos efectivos y seguros para el dolor agudo en la neuralgia del trigémino. Según nuestra serie, la lacosamida

podría ser mejor tolerada que la fenitoína y conducir a menores readmisiones y alivio sostenido del dolor.

# Intravenous lacosamide and phenytoin for the treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 144 cases

*Cephalalgia*  
42(10) 1031–1038  
© International Headache Society 2022  
  
Article reuse guidelines:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/03331024221092435  
journals.sagepub.com/home/cep  


Albert Muñoz-Vendrell<sup>1</sup> , Silvia Teixidor<sup>1</sup>, Jacint Sala-Padró<sup>2</sup>, Sergio Campoy<sup>1,3</sup> and Mariano Huerta-Villanueva<sup>1,3</sup> 

## Abstract

**Background:** Scant evidence is available on the use of intravenous pain treatment in acute exacerbations of trigeminal neuralgia. The aim of this descriptive study was to evaluate the effectiveness and security of intravenous lacosamide and phenytoin in the treatment of acute trigeminal neuralgia pain.

**Methods:** We reviewed patients who attended the emergency department of a tertiary hospital between 2012 and 2020 for exacerbations of trigeminal neuralgia pain and were treated with either intravenous phenytoin or lacosamide for the first time. Primary endpoints were pain relief and adverse effects during the hospital stay. A comparative analysis between both treatment groups was performed.

**Results:** We studied 144 episodes in 121 patients (median age 61 years, 66.1% women). Trigeminal neuralgia etiology was secondary in 9.9%. Pain relief was observed in 77.8% of 63 patients receiving lacosamide infusions, and adverse effects in 1.6%. Pain relief was observed in 72.8% of 81 phenytoin infusions and adverse effects in 12.3%, all mild. No difference was observed in pain relief between groups, but the proportion of adverse effects was significantly different ( $p = 0.023$ ). Statistically significant differences were also detected in readmissions within six months, time to readmission, and pain relief status at first follow-up visit.

**Conclusion:** Intravenous lacosamide and phenytoin can be effective and safe treatments for acute pain in trigeminal neuralgia. According to our series, lacosamide might be better tolerated than phenytoin and lead to lower readmissions and sustained pain relief.

## Keywords

Trigeminal neuralgia, lacosamide, phenytoin, acute pain, intravenous treatment, neuropathic pain

Date received: 18 January 2022; revised: 3 March 2022; accepted: 17 March 2022

## Introduction

Trigeminal neuralgia (TN) is defined by the third edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD3) (1) and the first edition of the International Classification of Orofacial Pain (ICOP) (2) as paroxysmal, short-lasting, unilateral, electric-shock-like pain, triggered by innocuous stimuli, limited to one or more divisions of the trigeminal nerve. It is categorized as classical TN, in which neurovascular compression is confirmed by magnetic resonance imaging (MRI); secondary TN, caused by multiple sclerosis, space-occupying lesions or other causes; or idiopathic

<sup>1</sup>Neurology Department, Headache Unit, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Neurology Department, Epilepsy Unit, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Neurology Department, Hospital de Viladecans, Viladecans, Barcelona, Spain

### Corresponding author:

Albert Muñoz-Vendrell, Neurology Department, Hospital Universitari de Bellvitge Carrer de la Feixa Llarga S/N 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.

Email: amunoztapp@gmail.com

TN, when no cause is identified (1,3). Despite the number of drugs proposed to treat TN, mainly sodium channel blockers, only carbamazepine and oxcarbazepine offer enough evidence to be considered first-line treatments (4). Nevertheless, pain is refractory in a large number of cases and therapeutic adverse events are common (5).

Pain relapses in TN are a frequent reason for consulting the emergency department, and to date evidence on effective drugs in the acute phase is scant, especially for rapid-acting or intravenous compounds that are preferred when the oral route is not tolerated due to intense pain (6). Only phenytoin or lidocaine are recommended as intravenous drugs in acute exacerbations of pain, but the quality of evidence is low (7,8). To date, only one randomized, double-blind, placebo-controlled trial using intravenous medications in TN exacerbations has been published, supporting the use of intravenous lidocaine for the reduction of pain (9). Other lidocaine preparations have also been studied, including nasal spray (10), eye drops (11), nerve blocks (12), or application to trigger points in the oral mucosa (13), all of which showed low evidence of effectiveness.

Lately, there is a growing interest in new drugs which act by blocking voltage-gated sodium channels (14,15), similar to carbamazepine or phenytoin, but with novel mechanisms of action that may decrease the very common side effects of these drugs (16,17). For instance, lacosamide blocks voltage-gated sodium channels in a slow inactivating manner (18). This compound, initially designed as an antiepileptic drug, has recently shown effectiveness in the treatment of neuropathic pain (19,20) and its effectiveness as an adjunctive treatment in TN has been suggested in small case series (21–23). Its efficacy as intravenous treatment in pain crises has scarcely been studied, but a few cases have been described in which intravenous administration has improved pain in the acute phase (24). Considering the small but mounting evidence of lacosamide in acute TN, our aim was to analyze its use in real-life situations in the emergency room and compare it with the use of phenytoin.

For this purpose, we retrospectively evaluated the effectiveness and safety of intravenous lacosamide and intravenous phenytoin in a series of patients attending a tertiary hospital due to acute exacerbations of TN pain.

## Methods

We retrospectively reviewed consecutive patients who attended the emergency department of a tertiary reference hospital (Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain) between 2012 and 2020, and who were coded in

the system as trigeminal neuralgia. We reviewed clinical records, nurse medication sheets, subsequent emergency admissions and consecutive follow-up visits for at least six months for each patient. Two different neurologists trained in headache and facial pain reviewed the records, splitting the dataset review between them (AM-V and ST).

Patients were included if they met diagnostic criteria for TN according to the International Classification of Headache Disorders, third edition (1), reported facial pain exacerbation as the reason for admission in the emergency room, and received intravenous lacosamide or phenytoin for the first time during their visit to the emergency department. Patients were excluded if they had already received that specific intravenous medication before, or if not all of the required variables had been registered, including a minimum follow-up of six months after discharge.

Variables collected for each patient were: age, gender, TN etiology, time since diagnosis, ongoing treatment, time of admission to the emergency department, treatment choice (lacosamide or phenytoin), dose and start time of infusion, use of adjuvant medication, pain relief status (defined as: no pain reported by the patient, absence of further rescue medication after the infusion, and hospital discharge less than 10 hours after receiving treatment), adverse effects, time to discharge, need for hospital admission, readmissions in the next six months and time to readmission if the treatment was prescribed at discharge, pain relief status at the next follow-up visit if the medication was prescribed at discharge, and time until surgical treatment if ever needed.

Primary endpoints were pain relief (see definition criteria above) and adverse effects in each treatment group. Secondary endpoints were time to discharge after the infusion, need for emergency readmission if the treatment was prescribed at discharge and time to readmission, and improvement of pain control at the next outpatient visit if the treatment was prescribed at discharge. Additionally, a comparative analysis between both treatment groups was performed for demographic and clinical variables and primary and secondary endpoints.

Lacosamide or phenytoin treatment and doses were determined by the attending neurologist, based on clinical criteria and patient comorbidities. Prior systemic and neurological examinations and electrocardiograms were obtained for all patients. Treatment was administered by infusion pump, with continuous electrocardiographic monitoring or serial electrocardiograms. Time of infusion for both drugs was between 15 and 40 minutes depending on doses, as per the hospital emergency protocol.

The study was approved by the Ethical Committee of the Hospital Universitari de Bellvitge with reference EOM028/21. The confidential information of the patients was handled in accordance with Spanish regulations.

### Statistics

Primary and secondary endpoints were assessed using a descriptive analysis. Categorical variables were presented as absolute frequencies. Demographic and clinical variables were presented as median and ranges or mean and standard deviation according to the distribution. For the secondary comparative analysis, chi-squared tests and Student's t-tests were used to describe clinical and sociodemographic differences between groups when the distribution was normal. Otherwise, non-parametric tests were used (Fisher's exact test). Kaplan-Meier survival analyses were performed to study the time to readmission in each group when treatment was prescribed at discharge. All tests were studied with confidence intervals of 95% and a significance level of 5%. Statistical analyses were performed in SPSS v.22 (SPSS Inc, Chicago, USA).

### Results

An initial registry of 896 episodes in a total of 599 patients treated in the emergency department was obtained. After a review of the individual cases, 144 episodes in a total of 121 patients were finally included (see Figure 1). Each episode was a single lacosamide or phenytoin first-time infusion; as such, two different episodes were included for 23 patients—in one episode

they received first-time intravenous phenytoin, and in the other they received first-time intravenous lacosamide.

The median age of the patients was 61 years (range 26–91), and 66.1% were women. TN etiology was secondary in 9.9% (5 multiple sclerosis, 5 tumors and 2 post-surgical). Diagnosis of TN had already been established for 80.2% of the patients at the time of attendance, and the median time since diagnosis was four years. 83.3% of the patients without a previous TN diagnosis received a subsequent MRI, revealing secondary etiologies in 16.7% of patients.

Patients were stratified into two groups based on whether they received lacosamide or phenytoin. Demographic and clinical variables for each group are shown in Table 1. Mean infusion dose was 180 mg for lacosamide (range 50–400) and 757 mg (range 100–1500) for phenytoin. All patients had a follow-up of six months or more, except for one patient who was not subsequently evaluated due to death (caused by a massive medial cerebral artery aneurysmatic hemorrhage, so not attributable to TN or associated medication).

Pain relief was achieved in 49 out of 63 patients who received lacosamide (77.8%), and in 59 out of 81 patients who received phenytoin (72.8%). Immediate adverse effects were detected in one patient in the lacosamide group (1.6%) and 10 patients in the phenytoin group (12.3%). Secondary endpoint results are shown in Table 2.

Reported adverse effects were mild in all cases. In the lacosamide group, the single adverse effect reported was sleepiness, in one patient. In the phenytoin group, 10 patients reported the following adverse effects: dizziness (5), nausea (2), hypotension (2),

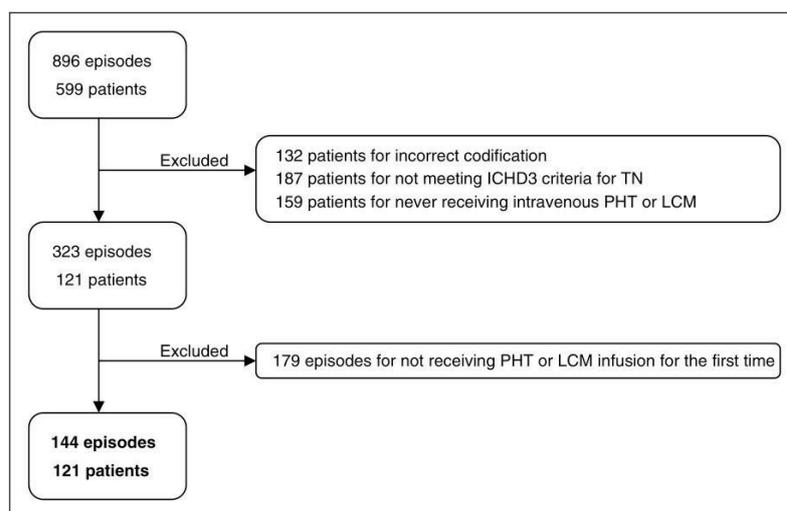


Figure 1. Flowchart for patient inclusion.

**Table 1.** Demographic and clinical variables for each treatment group.

	Lacosamide	Phenytoin	p
N	63	81	
Age in years [median (range)]	63 (28–92)	60 (26–91)	0.959
Women [n (%)]	37 (58.7)	57 (70.4)	0.146
Secondary etiology [n (%)]	7 (11.1)	8 (9.9)	
Previous TN diagnosis [n (%)]	55 (87.3)	63 (77.8)	0.141
Time since TN diagnosis in years [median (IQR)]	3 (7)	1.5 (6)	
Previous TN surgery [n (%)]	7 (11.1)	17 (21)	0.115
Subsequent TN surgery [n (%)]	21/63 (33.3)	28/80 (35.0) <sup>a</sup>	0.835
Time to TN surgery (days) [mean ± SD]	318.6 ± 496.1	454.61 ± 642.6	0.424
Ongoing treatment with CBZ, OXC or ESL [n (%)]	44 (69.8)	45 (55.6)	0.080
Adjuvant treatment received [n (%)] <sup>b</sup>	40 (63.5)	55 (67.9)	0.580
Opiates [n (%)]	15 (23.8)	20 (24.7)	0.903
Others [n (%)]	25 (39.7)	35 (43.2)	0.670
Dose (mg) [mean (range)]	180 (50–400)	757 (100–1500)	
Prescribed treatment at discharge [n (%)]	36 (57.1)	19 (23.5)	0.000

CBZ, carbamazepine; ESL, eslicarbazepine; IQR, interquartile range; mg, milligrams, OXC, oxcarbazepine; SD, standard deviation; TN, trigeminal neuralgia.

<sup>a</sup>One patient was lost to follow-up and was not included.

<sup>b</sup>Adjuvant treatment was considered if the patient received one or more of the following medications: dexketoprofen, metamizole, paracetamol, sumatriptan, tramadol, fentanyl, morphine, pethidine, diazepam or clonazepam. We sub-analyzed opioids separately (patients who received at least one of tramadol, fentanyl, morphine, or pethidine).

**Table 2.** Primary and secondary endpoints.

	Lacosamide	Phenytoin	p
Primary endpoints			
Pain relief [n (%)]	49 (77.8)	59 (72.8)	0.497
Adverse effects [n (%)]	1 (1.6)	10 (12.3)	<b>0.023<sup>a</sup></b>
Secondary endpoints			
Time to discharge (min) [mean ± SD]	477.4 ± 640.4	479.2 ± 592.1	0.986
Readmission in 6 months if prescribed treatment [n (%)]	9/36 (25.0)	13/19 (68.4)	<b>0.002</b>
Time to readmission if prescribed treatment (days) [mean ± SD]	146.8 ± 63.6	74.58 ± 79.0	<b>0.001</b>
Pain relief status at first follow-up visit if prescribed treatment [n (%)]	22/36 (61.1)	3/18 (16.7) <sup>b</sup>	<b>0.003</b>

Statistically significant differences in each variable between groups are marked in bold.

<sup>a</sup>Because of a low number of cases in one group, a non-parametric test (Fisher's exact test) was used.

<sup>b</sup>One patient was lost to follow-up and was not included.

min, minutes; SD, standard deviation.

infusion pain (2), cutaneous rash (2), paresthesia (1) and itchiness (1); 6 patients presented more than one symptom. No difference in dosage was detected in patients who presented adverse events (850 mg for phenytoin [range 500–1000] and 200 mg for the single lacosamide infusion) when compared to those who did not (744 mg [range 100–1500] for phenytoin and 179.8 mg [range 50–400] for lacosamide). In a similar manner, the proportion of patients who received adjuvant medication was not different in this subgroup of patients with adverse effects (72.7%) compared to those without (65.4%) ( $p=0.242$ ); and neither the concomitance of ongoing treatment with carbamazepine or derivatives (62.4% for patients without adverse

events, 54.5% for patients with adverse events,  $p=0.266$ ).

A secondary analysis was performed to compare both treatment groups. Demographic variables and clinical characteristics of TN did not differ between groups. Pain relief was similar but the proportion of adverse effects was significantly higher in the phenytoin group (1 of 63 patients with lacosamide vs 10 of 81 patients with phenytoin,  $p=0.023$ ). Statistically significant differences were also found when comparing the secondary endpoints of readmissions in the following six months if the treatment was prescribed at discharge (25% for lacosamide vs 68.4% for phenytoin,  $p=0.002$ ), time to readmission if the treatment was

prescribed at discharge (147 days for lacosamide vs 75 days for phenytoin,  $p=0.001$ ), and proportion of pain relief at the next follow-up visit if the treatment was prescribed at discharge (61.1% for lacosamide vs 16.7% for phenytoin,  $p=0.003$ ). Time to readmission if the treatment was prescribed in each group is presented in Figure 2.

## Discussion

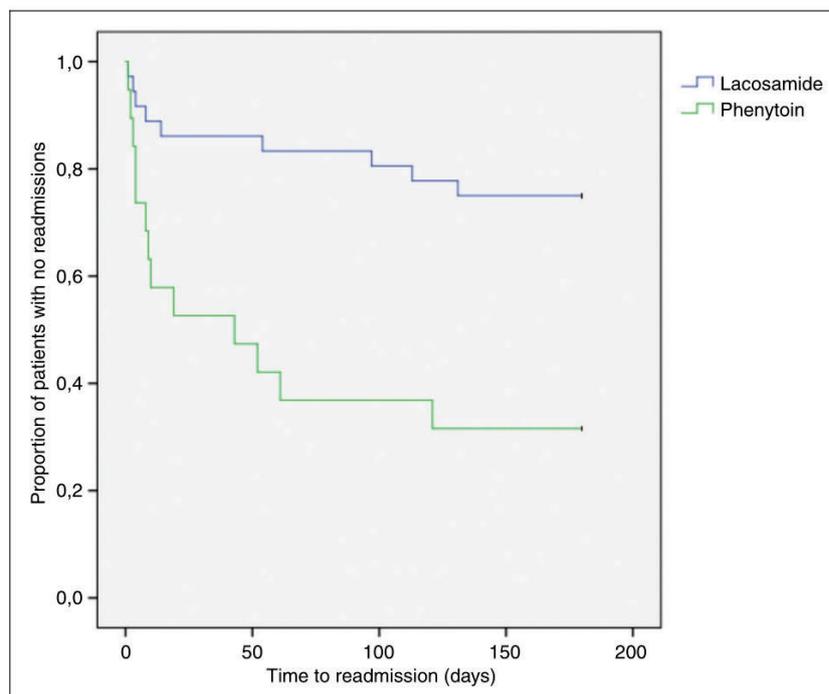
Treatment of acute pain exacerbations in TN is still controversial. Although many antiepileptic or anesthetic drugs have been proposed, evidence-based studies are scarce, and many neurologists prescribe treatments based mostly on their own clinical experience (7). In this study, retrospective analysis shows how lacosamide and phenytoin administered intravenously as a rescue situation can be effective and safe options in controlling pain.

Phenytoin or fosphenytoin has been proposed as a treatment for neuropathic pain for years, and its intravenous preparation has aroused special interest (25). Nonetheless, only small case series have been published in patients with TN (26–28). A retrospective series of cases has been published recently, in which 65

intravenous phenytoin infusions in 39 patients were effective as acute rescue treatment in 89.2% of cases (29), 15.4% of whom reported mild adverse effects. These results are consistent with our study.

As for lacosamide, its potential effect in alleviating neuropathic pain, its intravenous preparation and its generally good tolerance have made it a modern and attractive option for the treatment of TN pain. However, few studies have evaluated its real effectiveness and safety: only small case series on oral lacosamide in adjunctive treatment (21–23) and one case report on intravenous administration have been published (24).

Our study suggests that both lacosamide and phenytoin are useful options for acute pain exacerbations in TN, with similar effectiveness rates of around 75%. It is important to highlight that most patients in both groups were already receiving regular treatment with carbamazepine or one of its derivatives, so our series comprised cases of refractory TN. This reinforces the potential role of these treatments as rescue medications in refractory cases when the standard oral treatments fail to work properly. We should point out that more patients in the lacosamide group were receiving ongoing treatment with carbamazepine or derivatives than



**Figure 2.** Kaplan-Meier analysis of differences in time to readmission in each group.

in the phenytoin group (70% vs 55% respectively, difference not statistically significant), which might have conferred better outcomes for the follow-up variables in the lacosamide group.

It should be remarked 23 patients received both drugs at two different emergency admissions. Specifically, 19 of these 23 patients first received phenytoin and 4 received lacosamide, with pain relief proportions of 78.9% and 100%, respectively. Of those who did not respond to phenytoin, 50% responded at their second admission to a lacosamide infusion. Curiously, among patients who responded to the first treatment, only half of them responded when changing drug at their second admission (50% pain relief with lacosamide after phenytoin and 40% pain relief with phenytoin after lacosamide). This fact led us to suggest not changing the rescue medication chosen if it was effective at its first infusion.

Adverse events in our series were relatively rare, and those reported for phenytoin were mild and in line with previous series (29). No adverse effects other than sleepiness in one patient were reported for lacosamide. However, it must not be forgotten that potential severe complications have been described, specially related to atrioventricular blocks (30), the risk of which can be multiplied when associated with other sodium channel blockers.

A potential bias in our study is that only immediate adverse events were registered, so perhaps not all possible delayed reactions occurring after patient discharge were obtained, and as such, the proportion of adverse effects could have been underestimated. In fact, previous incidence studies suggest approximately 25% of patients treated with lacosamide reported dizziness, though its time of onset is usually after three months of initiation (31). Another source of bias may be dosing. There is no established dose for these drugs in the treatment of TN, so large differences were recorded between infusions in each group, making it difficult to stratify cases by dosing for a controlled analysis (see doses for each group in Table 1). However, in our sample, higher doses were not related with the presence of adverse events, as mean treatment doses were similar when comparing patients who reported adverse reactions and those who did not. Also, no difference was found in the proportion of adjuvant medication received or in the proportion of ongoing treatment with carbamazepine or derivatives between these groups, thus not suggesting a synergic effect of drugs that could lead to the adverse event.

Other limitations for this study are intrinsic to a retrospective analysis. We attempted to control for the possibility of a diagnostic bias by reviewing each

clinical record and checking that the case met the diagnostic criteria. Furthermore, most patients had received a previous diagnosis of TN before their emergency admission. Similarly, time to discharge is associated with multiple confounders, such as workload in the emergency department. We tried to control this by measuring time from drug infusion and not from arrival, assuming that the immeasurable confounders will be similarly present in both groups.

It is also difficult to quantify pain in a retrospective manner, as no specific pain scales or questionnaires were used. To minimize this bias, we defined pain relief based on the available objective data, including hospital discharge within less than 10 hours, time to discharge after infusion, and need for further treatment.

Finally, a difference emerged in treatment prescription at discharge between treatments. Lacosamide was prescribed in 57% of cases, while phenytoin was only prescribed in 24%. This constitutes a notable size difference between groups when analyzing readmissions in patients who were prescribed treatment (36 for lacosamide vs 19 for phenytoin); however, this difference does not affect our primary endpoints, as these relate only to the emergency episode and not the follow-up. In spite of this, a survival analysis was performed in both groups, and the proportion of patients with no readmissions at the six month follow-up was significantly higher for lacosamide. This is probably due to the better long-term tolerance of lacosamide fostering better adherence.

To summarize, we provide evidence of the potential role of lacosamide and phenytoin in trigeminal neuralgia exacerbations. Our results pave the way for further prospective studies or randomized controlled trials, which are needed to confirm these findings and our main hypothesis. In this line, and according to our results, a therapeutic proposal could begin by applying 150 to 200 mg of lacosamide or 750 to 1000 mg of phenytoin in a 30 to 40 minutes infusion, depending on patient weight and comorbidities, with continuous cardiac monitoring and a strict surveillance of adverse effects and pain control. Regarding our results, lacosamide should be preferred over phenytoin due to a better adverse effect profile.

## Conclusion

Intravenous lacosamide and phenytoin can be effective, safe treatments for acute pain in trigeminal neuralgia. According to our series, lacosamide might be better tolerated than phenytoin.

### Article highlights

- Intravenous lacosamide and phenytoin can be effective and safe treatments for acute pain in trigeminal neuralgia.
- Lacosamide can be an effective option as intravenous treatment of pain in trigeminal neuralgia, with low proportion of adverse effects.

### Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Ethical Committee of the Hospital Universitari de Bellvitge with reference EOM028/21. The confidential information of the patients was handled in accordance with Spanish regulations.

### Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during this study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Acknowledgements

I would like to express my deep gratitude to the authors. My recognition also extends to all the rest of the team in the neurology department for their continuous, excellent work. I would also like to thank all the patients who participated in this study. We thank CERCA Programme / Generalitat de Catalunya for institutional support.

### Authors' contributions

AM-V contributed to the collection, analysis and interpretation of data and the writing of the report; ST to the collection and analysis of the data; JS-P to the analysis and interpretation of data and the correction of the report; SC to the analysis and interpretation of data and the correction of the report; MH-V to the correction of the report. All authors read and approved the final manuscript.

### Declaration of conflicting interests

AM-V, ST, JS-P and SC received honoraria for participating on advisory boards and for collaborations as consultants and scientific communications; they also received research support as well as funding for travel and congress-attending expenses from Teva, Lilly, Roche, UCB, Bial, Chiesi, Allergan, Esai, Zambon, Kern Pharma, Pfizer, Biogen Idec, Novartis, TEVA, Merck, Neuraxpharm, Genzyme, Sanofi, Bayer, Almirall and Celgene. MH-V has received honoraria for participating on advisory boards and for collaborations as consultant, scientific communications, speaker, research support as well as funding for travel and congress-attending expenses for Abbie-Allergan, Novartis, Lilly, Almirall, Chiesi, Esai, Kern Pharma, TEVA and Zambon. His research group has received research grants from Abbie-Allergan; and has received funding for clinical trials from Lilly, Novartis, TEVA. In relation with this paper the authors have nothing to disclose.

### Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

### ORCID iDs

Albert Muñoz-Vendrell  <https://orcid.org/0000-0001-8221-865X>

Mariano Huerta-Villanueva  <https://orcid.org/0000-0003-0181-5335>

### References

1. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38: 1–211.
2. The Orofacial Pain Classification Committee. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). *Cephalalgia* 2020; 40: 129–221.
3. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, et al. Trigeminal neuralgia – Diagnosis and treatment. *Cephalalgia* 2017; 37: 648–657.
4. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, et al. Practice Parameter: The diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008; 71: 1183–1190.
5. Cruccu G. Trigeminal neuralgia. *CONTINUUM* 2017; 23: 396–420.
6. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008; 15: 1013–1028.
7. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol* 2019; 26: 831–849.
8. Moore D, Chong MS, Shetty A, et al. A systematic review of rescue analgesic strategies in acute exacerbations of primary trigeminal neuralgia. *Br J Anaesth* 2019; 123: e385–e396.
9. Stavropoulou E, Argyra E, Zis P, et al. The effect of intravenous lidocaine on trigeminal neuralgia: a randomized double blind placebo controlled trial. *ISRN Pain* 2014; 2014: 1–5.
10. Kanai A, Suzuki A, Kobayashi M, et al. Intranasal lidocaine 8% spray for second-division trigeminal neuralgia. *Br J Anaesth* 2006; 97: 559–563.

11. Spaziante R, Cappabianca P, Saini M, et al. Treatment of trigeminal neuralgia by ophthalmic anesthetic. *J Neurosurg* 1992; 77: 159–160.
12. Baykal M and Kaplan M. Effects of oral carbamazepine with 2% lidocaine on maxillary and mandibular nerve blocks in trigeminal neuralgia. *Duzce Med J* 2010; 12: 19–23.
13. Niki Y, Kanai A, Hoshi K, et al. Immediate analgesic effect of 8% lidocaine applied to the oral mucosa in patients with trigeminal neuralgia. *Pain Med* 2014; 15: 826–831.
14. Zakrzewska JM, Palmer J, Ettlin DA, 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* 2013; 14: 402.
15. Gambeta E, Chichorro JG and Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Molecular Pain* 2020; 16: 174480692090189.
16. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. In: Wiffen PJ (ed) *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2011.
17. Patocka J, Wu Q, Nepovimova E, et al. Phenytoin – An anti-seizure drug: Overview of its chemistry, pharmacology and toxicology. *Food Chem Toxicol* 2020; 142: 111393.
18. Rogawski MA, Tofighty A, White HS, et al. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res* 2015; 110: 189–205.
19. Gómez-Argüelles JM, Bermejo PE, Lara M, et al. Effectiveness of lacosamide in the treatment of refractory neuropathic pain: An open observational trial. *Revista de Neurologia* 2014; 59: 289–293.
20. Alcántara-Montero A and Sánchez-Carnerero CI. Lacosamide and neuropathic pain, a review. *Revista de Neurologia* 2016; 62: 223–229.
21. Joshi S and Cohen J. Lacosamide as adjunctive therapy for refractory trigeminal neuralgia. *Neurology* 2012; 78: P03.224.
22. Belliston S. Lacosamide Efficacy in Trigeminal Neuralgia and Other Neuropathic Pain Syndromes: A Case Series. AAN 71st Annual Meeting, Philadelphia. *Neurology* 2019; 92: P5.2–098.
23. Adamo D, Coppola N, Pecoraro G, et al. Lacosamide in trigeminal neuralgia: report of a case refractory to first- and second-generation anticonvulsants. *Cranio* 2020; 1–5. Online ahead of print.
24. García-Escrivá A, López-Hernández N and Gil-Cortés C. Treatment of neuropathic pain with lacosamide. *Revista de Neurologia* 2012; 54: 167–172.
25. Keppel Hesselink J and Schatman M. Phenytoin and carbamazepine in trigeminal neuralgia: marketing-based versus evidence-based treatment. *J Pain Res* 2017; 10: 1663–1666.
26. Tate R, Rubin LM and Krajewski KC. Treatment of refractory trigeminal neuralgia with intravenous phenytoin. *Am J Health-System Pharma* 2011; 68: 2059–2061.
27. Cheshire WP. Fosphenytoin. *J Pain Symptom Man* 2001; 21: 506–510.
28. Vargas A and Thomas K. Intravenous fosphenytoin for acute exacerbation of trigeminal neuralgia: case report and literature review. *Therap Ad Neurologic Dis* 2015; 8: 187–188.
29. Schnell S, Marrodan M, Acosta JN, et al. Trigeminal neuralgia crisis – intravenous phenytoin as acute rescue treatment. *Headache* 2020; 60: 2247–2253.
30. Marin-Gracia M, Cantero-Lozano D, Garces-Anton E, et al. [Lacosamide associated with high-degree block in a patient with trigeminal neuralgia]. *Revista de Neurologia* 2018; 66: 189–192.
31. Li J, Sun M and Wang X. The adverse-effect profile of lacosamide. *Exp Op Drug Safety* 2020; 19: 131–138.

## **Lacosamida oral para el tratamiento de la neuralgia del trigémino refractaria: Un análisis retrospectivo de 86 casos.**

Oral lacosamide for the treatment of refractory trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 86 cases.

**Muñoz-Vendrell A**, Tena-Cucala R, Campoy S, García-Parra B, Prat J, Martínez-Yélamos S, Huerta-Villanueva M.

Headache. 2023 Apr;63(4):559-564.

### Resumen:

**Antecedentes y objetivos:** El tratamiento de primera línea para la neuralgia del trigémino (NT) se limita a la carbamazepina y oxcarbazepina, y en casos refractarios, las alternativas son escasas. Se ha sugerido que la lacosamida podría ser una opción válida. En este estudio, describimos una serie de pacientes que recibieron lacosamida oral como tratamiento para la NT después de fracasar al tratamiento de primera línea.

**Métodos:** En este estudio retrospectivo descriptivo de cohorte, incluimos a pacientes con NT refractaria que acudieron a un centro terciario entre 2015 y 2021 y se les prescribió lacosamida oral después de fallar al tratamiento de primera línea. Las variables principales a estudio fueron el alivio del dolor y los efectos adversos. Además, analizamos de forma secundaria otras variables clínicas y comparamos a los pacientes que respondieron con aquellos que no lo hicieron en busca de posibles factores predictores de respuesta.

**Resultados:** Se incluyeron 86 pacientes (edad media: 62 [DE 15.6] años; 54/86 [63%] mujeres). La etiología de la NT fue secundaria en 16/86 (19%) pacientes. El dolor concomitante continuo estuvo presente en 29/86 (34%) pacientes. El número medio de tratamientos previos fue de 2.7 [DE 1.5]. El alivio del dolor se logró en 57/86 (66%) casos, con 28/86 (33%) pacientes con efectos adversos, todos ellos leves. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que respondieron y los que no lo hicieron, pero sutiles diferencias clínicas sugirieron posibles factores predictores de respuesta.

**Conclusión:** La lacosamida podría ser un tratamiento efectivo y relativamente seguro para el dolor refractario en pacientes con NT después de fallar al tratamiento de primera línea.

## RESEARCH SUBMISSIONS

# Oral lacosamide for the treatment of refractory trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 86 cases

Albert Muñoz-Vendrell MD<sup>1,2</sup>  | Raquel Tena-Cucala MD<sup>1</sup>  | Sergio Campoy MD<sup>1,3</sup>  |  
 Belia García-Parra MD<sup>4</sup> | Joan Prat MD<sup>1</sup> | Sergio Martínez-Yélamos MD, PhD<sup>2</sup>  |  
 Mariano Huerta-Villanueva MD, PhD<sup>1,3</sup> 

<sup>1</sup>Neurology Service, Headache Unit, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Neurology Service, Multiple Sclerosis Unit, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Neurology Department, Hospital de Viladecans-IDIBELL, Viladecans, Barcelona, Spain

<sup>4</sup>Neurology Service, Neurophysiology Department, Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

## Correspondence

Albert Muñoz-Vendrell, Neurology Department, Hospital Universitari de Bellvitge, Carrer de la Feixa Llarga S/N, L'Hospitalet de Llobregat 08907, Barcelona, Spain.  
 Email: amunoz@bellvitgehospital.cat

## Abstract

**Background and Objectives:** First-line treatment for trigeminal neuralgia (TN) is limited to carbamazepine and oxcarbazepine, and in refractory cases, alternatives are scarce. Lacosamide has been suggested as a valid option. In this study, we describe a series of patients who received oral lacosamide as treatment for TN after first-line drug failure.

**Methods:** In this retrospective descriptive cohort study, we included patients with refractory TN who attended a tertiary center between 2015 and 2021 and were prescribed oral lacosamide after first-line treatment failure. The primary endpoints were pain relief and adverse effects. We secondarily analyzed clinical outcomes and compared responders versus nonresponders in the search for potential predictors of response.

**Results:** Eighty-six patients were included (mean age: 62 [SD 15.6] years; 54/86 [63%] female). The TN etiology was secondary in 16/86 (19%) patients. Concomitant continuous pain was present in 29/86 (34%) patients. The mean number of previous treatments was 2.7 [SD 1.5]. Pain relief was achieved in 57/86 (66%) cases, with 28/86 (33%) patients presenting adverse effects, all of which were mild. No statistically significant differences were observed between responders and nonresponders, but subtle clinical differences suggested potential predictors of response.

**Conclusion:** Lacosamide may be an effective and relatively safe treatment for refractory pain in TN patients after first-line treatment failure.

## KEYWORDS

lacosamide, neuropathic pain, trigeminal neuralgia

## INTRODUCTION

Sustained pain control in trigeminal neuralgia (TN) remains a challenging goal for neurologists and pain physicians. Carbamazepine, one of the first oral sodium channel blockers, was approved as a

first-line symptomatic treatment for TN after its first clinical trials in 1966.<sup>1,2</sup> Since then, only one of its derivatives, oxcarbazepine, has yielded enough scientific evidence to be also considered as the first choice.<sup>3</sup> Despite the proven efficacy of carbamazepine and its long medical experience, its use is mainly limited due to the significant

**Abbreviations:** AVB, atrioventricular block; IQR, interquartile range; MRI, magnetic resonance imaging; TN, trigeminal neuralgia.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2023 The Authors. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Headache Society.

occurrence of adverse events leading to treatment interruption or dose reduction to an unsatisfactory level, or in the rare cases of refractoriness to carbamazepine or oxcarbazepine.<sup>4,5</sup>

Many drugs have been assessed as potential monotherapy alternatives or as adjunctive treatments, including baclofen, lamotrigine, gabapentin, pimozone, lidocaine, phenytoin, and onabotulinumtoxinA injections. Nevertheless, none of these therapies have reached a sufficient level of evidence due to a low number of patients and inconsistent results<sup>6</sup>; thus, they are not recommended as treatments of choice in clinical guidelines, and their prescription is only resorted to after first-line treatment failure, either as a switch or an add-on treatment at the discretion of the treating physician.<sup>5,7</sup>

Recently, there has been a growing interest in new drugs that act by blocking voltage-gated sodium channels,<sup>8,9</sup> similar to carbamazepine or oxcarbazepine, but with novel mechanisms of action that may decrease the very common side effects of these drugs.<sup>10</sup> For instance, lacosamide blocks voltage-gated sodium channels in a slow inactivating manner<sup>11</sup> and has recently shown efficacy in the treatment of neuropathic pain.<sup>12,13</sup> Its potential effectiveness as an intravenous treatment for acute pain exacerbations of TN has recently been described in a retrospective study of 63 cases,<sup>14</sup> but only small case series have suggested its use as an oral adjunctive therapy in refractory TN.<sup>15-17</sup> Nevertheless, and given the absence of alternatives after first-line treatments have failed, many neurologists prescribe lacosamide off-label, trying to help these patients with refractory TN. Considering the small but mounting evidence of lacosamide as a symptomatic treatment in TN, we hypothesized that lacosamide may be an effective and safe option, so our aim was to analyze its use in real-life patient follow-up once first-line treatments had failed and to search for potential predictors of response.

For this purpose, we retrospectively evaluated the effectiveness and safety of oral lacosamide in a series of patients with refractory TN followed at a tertiary hospital.

## METHODS

In this retrospective descriptive cohort study, we reviewed consecutive patients who had attended a tertiary reference hospital (Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain) between 2015 and 2021 and who were coded in the system as having TN. We reviewed clinical records and all the available follow-up visits. Three different neurologists trained in headache and facial pain reviewed the records. This is the primary analysis of these data, which were collected following the pre-planned protocol for this study.

Patients were included if they met the diagnostic criteria for TN according to the International Classification of Headache Disorders, 3rd edition,<sup>18</sup> and were prescribed oral lacosamide for the symptomatic treatment of TN pain at any time during their follow-up due to first-line intolerance or refractoriness. Patients were excluded if lacosamide was prescribed for any reason other than TN or if not all required variables, including a minimum follow-up of 3 months after discharge, had been registered.

The variables collected for each patient were age, sex, TN etiology, magnetic resonance imaging (MRI) data, time since diagnosis, pain distribution and characteristics, initial and maintenance lacosamide dose, information about previous and concomitant treatments, clinical response reported by the patient at each visit, and follow-up data regarding treatment adherence, admissions, and eventual surgeries.

Three patients did not have pain territory data in the clinical records, only laterality data. These three cases were excluded when evaluating the distribution of pain territory but were included in the rest of the analyses. There were no other missing data.

Primary endpoints were pain relief and adverse effects during the treatment. Due to the difficulty of quantifying pain retrospectively, we standardized the definition of pain relief by establishing the most available objective criteria: pain relief reported by the patient in the clinical records and treatment maintenance without the need to associate new treatments or emergency admissions for at least 3 months (except treatment suspension due to clinical improvement). Secondary endpoints were the absence of pain status (defined as a complete absence of pain reported by the patient anytime during the first 3 months of treatment), the proportion of treatment suspension and the reasons, admissions to the emergency room in the next 6 months, and subsequent surgical treatment if ever needed. Furthermore, with the aim of identifying potential predictors of response, we compared demographic and clinical characteristics between responders and nonresponders. Patients with concomitant use of carbamazepine or oxcarbazepine were also compared to those without.

The lacosamide dose was determined by the attending neurologist based on clinical criteria and patient comorbidities. Prior systemic and neurological examinations and electrocardiograms were obtained for all patients. Serial blood tests, including serum ions, hepatic function, and complete blood count, were performed during the follow-up. Follow-up visits were scheduled every 1 to 6 months, depending on the patient's requirements.

The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitari de Bellvitge with reference EOM022/22. Exemption of informed consent was approved. The confidential information of the patients was handled in accordance with Spanish regulations.

## Statistics

Primary and secondary endpoints were assessed using descriptive analysis. Categorical variables are presented as absolute frequencies. Demographic and clinical variables are presented as medians and interquartile ranges or means and standard deviations according to the distribution. For exploratory analyses of associations, categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher exact test, and continuous variables were compared using the two-independent-samples two-tailed Student *t* test or the Mann-Whitney *U* test, as appropriate, according to the distribution. All tests were studied with confidence intervals of 95% and a

significance level of  $p < 0.05$ . Statistical analyses were performed in SPSS v.20 (SPSS Inc., Chicago, USA).

No statistical power calculation was conducted prior to the study. The sample size was based on the available data from our center.

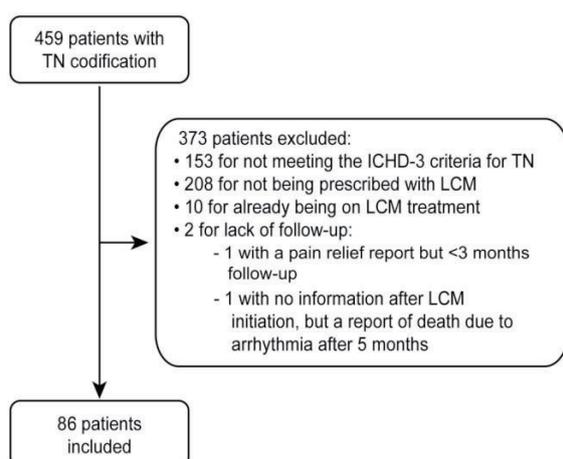
## RESULTS

An initial registry of 459 patients with TN codification was obtained. After a review of the individual cases, a total of 86 patients were included. The flowchart for patient inclusion is shown in Figure 1.

The mean age of the patients was  $62 \pm 15.6$  years, and 63% were female. The TN etiology was secondary in 16/86 (19%) cases (6 multiple sclerosis; 6 tumors; and 4 postsurgical [after surgery for 1 skull base tumor, 1 facial hemangioma, 1 temporomandibular joint, and 1 thyroid orbitopathy]). The median time since TN diagnosis was 4.6 years (interquartile range [IQR]: 7.1). The TN characteristics are shown in Table 1. All patients had a follow-up of 3 months or more, with a total median follow-up of 4.0 years (IQR: 3.8).

All of the patients had previously tried carbamazepine or oxcarbazepine. The mean number of previous treatments was  $2.7 \pm 1.5$ . A total of 46/86 (54%) patients continued on carbamazepine or oxcarbazepine as concomitant treatment, and 12/86 patients (14%) were treated with lacosamide as monotherapy. Detailed data about previous and concomitant treatments are shown in Table 2. The median initial daily lacosamide dose was 100 mg (range: 50–400), and the median maintenance daily dose was 200 mg (range: 50–600).

Pain relief was achieved in 57 out of 86 patients who started lacosamide (66%). Adverse effects were reported in 28/86 patients (33%), as detailed in Table 3. These complications were mild in all cases, and only 8/86 patients (9%) had to suspend lacosamide for this reason. The secondary endpoint results are shown in Figure 2.



**FIGURE 1** Flowchart for patient inclusion. ICHD-3, International Classification of Headache Disorders, 3rd edition; LCM, lacosamide; TN, trigeminal neuralgia.

The absence of pain was reported in 29/86 patients (34%). During the follow-up, 38/86 patients (44%) suspended lacosamide treatment (of these, 13/38 [34%] were due to clinical improvement, 17/38 [45%] were due to inefficacy, and 8/38 [21%] were due to intolerance). No statistically significant differences in demographical and clinical data were observed between responders and non-responders (see Table 1), except for bilateral pain distribution, for which the three patients were all nonresponders.

Patients who started lacosamide with concomitant use of carbamazepine or oxcarbazepine (46/86, 54%) were compared with those without concomitant use of carbamazepine or oxcarbazepine (40/86, 47%). No significant differences were observed in the proportion of pain relief (67% for concomitant vs. 65% for non-concomitant,  $p=0.824$ ) or in adverse effects (35% for concomitant vs. 30% for non-concomitant,  $p=0.653$ ).

## DISCUSSION

Treatment options for refractory TN are scarce and have a low level of evidence. Lacosamide has recently emerged as a potential alternative due to its similar mechanism of action to carbamazepine. To date, this is the largest series of patients treated with lacosamide after first-line treatment failure, in which pain relief was achieved in 66% of 86 patients, with a relatively low proportion of mild adverse effects (33%).

Pain relief during the first 3 months was accomplished in almost two-thirds of the patients. This proportion might seem low compared to the results for carbamazepine and oxcarbazepine in previous series,<sup>4</sup> but this cohort's patients presented refractory TN and had already failed to respond to first-line treatments, which differed from the clinical characteristics of naïve patients receiving carbamazepine. Even so, one-third of the patients reported a complete absence of pain at some point during this initial period, and 13 patients even discontinued lacosamide due to pain improvement.

Adverse effects were reported in one-third of patients, which is similar to previous reports from naïve patients receiving oxcarbazepine and considerably lower than those from naïve patients receiving carbamazepine (30% and 44%, respectively).<sup>4</sup> Most of these adverse effects involved dizziness, somnolence, and instability (82% of adverse effects reported), which could be considered minor side effects, and they led to treatment discontinuation in only eight patients. It is important to note that two patients were detected as having cardiac side effects, including bradycardia and first-degree atrioventricular block (AVB). Moreover, we found a death report for one of the excluded patients due to lack of follow-up, and although this was a 95-year-old woman with multiple ongoing treatments, including carbamazepine, her death was attributed to an AVB occurring 5 months after lacosamide initiation. This rare but serious complication has been reported before with lacosamide,<sup>19</sup> so awareness is necessary regarding its use, with previous electrocardiography obtention and close monitoring being mandatory.

TABLE 1 Demographical and clinical data listed according to patient response.

	Total (n = 86)	Responders (n = 57)	Nonresponders (n = 29)	p
Age in years (mean [SD])	62.0 ± 15.6	63.6 ± 15.1	58.8 ± 16.3	0.196
Female (n [%])	54 (63)	34 (60)	20 (69)	0.482
Secondary etiology (n [%])	16 (19)	9 (16)	7 (24)	0.387
Laterality (n [%])				
Left	49 (57)	35 (61)	15 (48)	0.260
Right	34 (40)	22 (39)	12 (41)	0.819
Bilateral	3 (4)	0	3 (10)	0.036
Territory (n [%])				
V1	7 (8)	4 (7)	3 (11)	0.683
V2	20 (24)	15 (27)	5 (18)	0.423
V3	19 (23)	12 (22)	7 (25)	0.786
V1+V2	8 (10)	5 (9)	3 (11)	>0.999
V2+V3	21 (25)	14 (26)	7 (25)	>0.999
V1+V2+V3	8 (10)	5 (9)	3 (11)	>0.999
Presence of concomitant continuous pain (n [%])	29 (34)	16 (28)	12 (41)	0.232
MRI data (n [%])				
Brain MRI	72 (84)	48 (84)	24 (83)	>0.999
Specific brainstem sequences	36 (42)	24 (42)	12 (41)	>0.999
Neurovascular contact with morphologic changes	16 (19)	13 (23)	3 (10)	0.242
Time since TN diagnosis (median [IQR])	4.6 (7)	4.6 (8)	4 (9)	0.390
Previous TN surgery (n [%])	27 (31)	17 (30)	10 (35)	0.806
Number of previous treatments (mean [SD])	2.7 ± 1.5	2.5 ± 1.3	2.9 ± 1.7	0.326
LCM maintenance dose (mg) (median [IQR])	200 (100)	200 (150)	200 (100)	0.592

Abbreviations: IQR, interquartile range; LCM, lacosamide; MRI, magnetic resonance imaging; SD, standard deviation; TN, trigeminal neuralgia.

TABLE 2 Previous and concomitant treatments.

Medication (n [%])	Previous to LCM (n = 86)	Adjuvant with LCM (n = 74/86)
Carbamazepine	84 (98)	42 (49)
Oxcarbazepine	13 (15)	6 (7)
Eslicarbazepine	13 (15)	9 (11)
Baclofen	26 (30)	17 (20)
Gabapentin	29 (34)	11 (13)
Pregabalin	21 (24)	6 (7)
Phenytoin	13 (15)	8 (9)
Amitriptyline	16 (19)	14 (16)
Lamotrigine	8 (9)	5 (6)
Duloxetine	7 (8)	6 (7)
Topiramate	7 (8)	3 (4)
None	0	12 (14)

Abbreviation: LCM, lacosamide.

Nonsignificant differences were observed between responders and nonresponders; however, some potential predictors of response should be considered when assessing the TN characteristics of each

arm. First, a major proportion of secondary TN was observed in nonresponders (24% vs. 16%,  $p=0.387$ ), which is consistent with previous reports suggesting a lower treatment response in this group of patients.<sup>4,5</sup> In fact, when separately assessing primary and secondary forms, we found pain relief in 9/16 (56%) of secondary TN patients compared to 48/70 (84%) in the primary TN arm ( $p=0.387$ ). Second, the presence of concomitant continuous pain seems to be more prevalent in nonresponders (41% vs. 28%,  $p=0.232$ ), and this is in line with the previously reported low response to medical and surgical treatment of this group of patients,<sup>3,20,21</sup> which can occur in up to 50% of cases of TN<sup>20</sup> and is related to a different physiopathological basis, probably involving atrophy of the trigeminal nerve root and abnormal function of unmyelinated C fibers, and leading to the development of central mechanisms of pain.<sup>3,22-26</sup> Last, a major proportion of patients with evident neurovascular contact producing morphologic changes on the MRI were observed in the responder arm (23% vs. 10%,  $p=0.242$ ), while none of the three cases of bilateral pain distribution responded to the treatment. These data pave the way to identifying the optimal patient profile for lacosamide use, which is likely to be a patient with classic TN and unilateral pure paroxysmal pain.

Another uncertainty in the use of lacosamide, as with other "second-line" treatments, is whether to use it as an alternative

TABLE 3 Reported adverse effects (n [%]).

Any adverse effect	28/86
Dizziness	16 (19)
Somnolence	4 (5)
Instability	3 (4)
Inattention	2 (2)
Insomnia	1 (1)
Diplopia	1 (1)
Rash	1 (1)
Itchiness	1 (1)
Bradycardia	1 (1)
First-degree atrioventricular block (AVB)	1 (1)
Tremor	1 (1)
Nausea	1 (1)

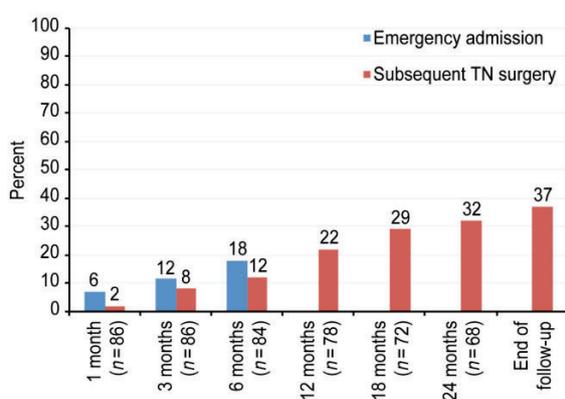


FIGURE 2 Secondary endpoints: Proportion of patients with admissions to the emergency room and subsequent TN surgery during the follow-up. TN, trigeminal neuralgia. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

treatment to carbamazepine or as an add-on therapy. In the present cohort, no differences in pain relief or adverse effects were detected when comparing patients treated concomitantly with carbamazepine or oxcarbazepine to those without it, so there is still no evidence by which to tip the balance at this time. Further prospective studies are needed to draw clearer conclusions and better control for covariates, such as dose adjustments and reasons for treatment change.

In our series, a higher proportion of left-sided TN was observed (57%, vs. 40% on the right side). This finding is in contrast with previously published reports describing a slight right-sided dominance,<sup>4,27,28</sup> though the pathophysiological origin of this phenomenon remains unknown.<sup>29</sup> Given the relatively small sample of patients in our cohort, we are forced to assume this difference is due to chance, and we hope that larger patient populations will be evaluated in order to resolve this phenomenon.

This study has several limitations, most of which are intrinsic to a retrospective analysis. An attempt to control diagnostic bias implied a manual review of each clinical record and assurance of meeting diagnostic criteria. The dosing was also diverse among all patients

(because there is no established dose) and was selected at the discretion of the treating physician, thus not allowing a proper comparison of the response related to a particular lacosamide dose. Finally, it is difficult to quantify pain in a retrospective manner, so we tried to standardize its assessment by establishing objective criteria, such as patient reports noted in the clinical reports and the lack of any need for further treatment or emergency admission for the next 3 months. The lack of prospective pain assessment (ideally with pain scales or diaries) remains a limitation and calls for caution in interpreting these results. Further prospective studies are necessary to minimize these biases and confirm the hypothesis of the present article.

To conclude, this study suggests that treatment with oral lacosamide can also be a valid alternative for patients with TN who fail first-line treatments, apart from its potential previously reported use as an intravenous rescue medication.<sup>14</sup> These findings encourage further clinical research in the pursuit of treatment options for refractory TN.

## CONCLUSION

Lacosamide may be an effective and relatively safe treatment for refractory pain in TN after first-line treatment failure. Further prospective studies are needed.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

*Study concept and design:* Albert Muñoz-Vendrell. *Acquisition of data:* Albert Muñoz-Vendrell, Raquel Tena-Cucala, Sergio Campoy. *Analysis and interpretation of data:* Albert Muñoz-Vendrell, Raquel Tena-Cucala, Sergio Campoy, Belia García-Parra, Joan Prat, Sergio Martínez-Yélamos, Mariano Huerta-Villanueva. *Drafting of the manuscript:* Albert Muñoz-Vendrell, Raquel Tena-Cucala, Sergio Campoy, Belia García-Parra, Joan Prat, Sergio Martínez-Yélamos, Mariano Huerta-Villanueva. *Revising it for intellectual content:* Albert Muñoz-Vendrell, Raquel Tena-Cucala, Sergio Campoy, Belia García-Parra, Joan Prat, Sergio Martínez-Yélamos, Mariano Huerta-Villanueva. *Final approval of the completed manuscript:* Albert Muñoz-Vendrell, Raquel Tena-Cucala, Sergio Campoy, Belia García-Parra, Joan Prat, Sergio Martínez-Yélamos, Mariano Huerta-Villanueva.

## ACKNOWLEDGMENTS

We would like to gratefully recognize the labor of the whole team in our neurology department for their continual, excellent work. We also thank all the patients who participated in this study. We thank CERCA Programme/Generalitat de Catalunya for institutional support.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

**Dr. Muñoz-Vendrell, Dr. Tena-Cucala, Dr. Campoy, Dr. García-Parra, Dr. Prat, and Dr. Martínez-Yélamos** received honoraria for participating on advisory boards and for collaborations as consultants and scientific communications; they also received research

support as well as funding for travel and congress-attending expenses from Teva, Lilly, Roche, UCB, Bial, Chiesi, Allergan, Esai, Zambon, Kern Pharma, Pfizer, Janssen, Biogen Idec, BMS, Novartis, TEVA, Merck, Neuraxpharm, Genzyme, Sanofi, Bayer, Almirall, and/or Celgene. Dr. Huerta-Villanueva received honoraria for participating on advisory boards and for collaborations as a consultant, scientific communications, speaker, and research support as well as funding for travel and congress-attending expenses for Abbie-Allergan, Novartis, Lilly, Almirall, Chiesi, Esai, Kern Pharma, TEVA and Zambon. His research group has received research grants from Abbie-Allergan, and has received funding for clinical trials from Lilly, Novartis, and TEVA. In relation to this paper, the authors have nothing to disclose.

#### DATA AVAILABILITY STATEMENT

The datasets used and/or analyzed during this study are available from the corresponding author on reasonable request.

#### ORCID

Albert Muñoz-Vendrell  <https://orcid.org/0000-0001-8221-865X>

Raquel Tena-Cucala  <https://orcid.org/0000-0002-2179-0297>

Sergio Campoy  <https://orcid.org/0000-0002-8135-4139>

Sergio Martínez-Yélamos  <https://orcid.org/0000-0001-9889-2040>

<https://orcid.org/0000-0001-9889-2040>

Mariano Huerta-Villanueva  <https://orcid.org/0000-0003-0181-5335>

<https://orcid.org/0000-0003-0181-5335>

#### REFERENCES

- Campbell FG, Graham JG, Zilka KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1966;29(3):265-267.
- Davis EH. Clinical trials of tegretol in trigeminal neuralgia. *Headache*. 1969;9(1):77-82.
- Cruccu G. Trigeminal neuralgia. *Continuum Lifelong Learn Neurol*. 2017;23(2):396-420. <http://journals.lww.com/00132979-201704000-00008>
- di Stefano G, de Stefano G, Leone C, et al. Real-world effectiveness and tolerability of carbamazepine and oxcarbazepine in 354 patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Pain*. 2021;25(5):1064-1071.
- Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, et al. European academy of neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2019;26(6):831-849.
- Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB, et al. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):784-796.
- Latorre G, González-García N, García-Ull J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neuralgia del trigémino: documento de consenso del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2022.
- Zakrzewska JM, Palmer J, Ettl DA, 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*. 2013;14(1):402. doi:10.1186/1745-6215-14-402
- Gambeta E, Chichorro JG, Zamponi GW. Trigeminal neuralgia: an overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Mol Pain [Internet]*. 2020;16:174480692090189. doi:10.1177/1744806920901890
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. In: Wiffen PJ, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2011. doi:10.1002/14651858.CD005451.pub2
- Rogawski MA, Tofighty A, White HS, Matagne A, Wolff C. Current understanding of the mechanism of action of the antiepileptic drug lacosamide. *Epilepsy Res*. 2015;110:189-205.
- Gómez-Argüelles JM, Bermejo PE, Lara M, et al. Effectiveness of lacosamide in the treatment of refractory neuropathic pain: an open observational trial. *Rev Neurol*. 2014;59(7):289-293.
- Alcántara-Montero A, Sánchez-Carnerero CI. Lacosamide and neuropathic pain, a review. *Rev Neurol*. 2016;62(5):223-229.
- Muñoz-Vendrell A, Teixidor S, Sala-Padró J, Campoy S, Huerta-Villanueva M. Intravenous lacosamide and phenytoin for the treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia: a retrospective analysis of 144 cases. *Cephalalgia*. 2022;42(10):1031-1038.
- Joshi S, Cohen J. Lacosamide as adjunctive therapy for refractory trigeminal neuralgia (P03.224). *Neurology*. 2012;78(suppl. 1):P03.224.
- Belliston S. Lacosamide efficacy in trigeminal neuralgia and other neuropathic pain syndromes: a case series (P5.2-098). *Neurology*. 2019;92(suppl. 15).
- Adamo D, Coppola N, Pecoraro G, Nicolò M, Mignogna MD. Lacosamide in trigeminal neuralgia: report of a case refractory to first- and second-generation anticonvulsants. *Cranio*. 2020;1-5.
- Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
- Marin-Gracia M, Cantero-Lozano D, Garces-Anton E, et al. Lacosamide associated with high-degree block in a patient with trigeminal neuralgia. *Rev Neurol*. 2018;66(6):189-192.
- Maarbjerg S, di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia—diagnosis and treatment. *Cephalalgia*. 2017;37(7):648-657.
- Miller JP, Magill ST, Acar F, Burchiel KJ. Predictors of long-term success after microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *J Neurosurg*. 2009;110(4):620-626.
- Burchiel KJ. A new classification for facial pain. *Neurosurgery*. 2003;53(5):1164-1167.
- Obermann M, Yoon MS, Ese D, et al. Impaired trigeminal nociceptive processing in patients with trigeminal neuralgia. *Neurology*. 2007;69(9):835-841.
- Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia—evidence for different subtypes. *Headache*. 2014;54(7):1173-1183.
- di Stefano G, de Stefano G, Leone C, et al. Concomitant continuous pain in patients with trigeminal neuralgia is associated with trigeminal nerve root atrophy. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1502-1510.
- de Stefano G, Leone C, di Pietro G, et al. Unravelling the role of unmyelinated nerve fibres in trigeminal neuralgia with concomitant continuous pain. *Clin Neurophysiol*. 2022;142:52-58.
- Maarbjerg S, Gozalov A, Olesen J, Bendtsen L. Trigeminal neuralgia—a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache*. 2014;54(10):1574-1582.
- Rasmussen P. Facial pain III. A prospective study of the localization of facial pain in 1052 patients. *Acta Neurochir*. 1991;108(1-2):53-63.
- Obermann M. Pain lateralization in trigeminal neuralgia. *Anesth Pain Med*. 2012;2(1):46-47.

**How to cite this article:** Muñoz-Vendrell A, Tena-Cucala R, Campoy S, et al. Oral lacosamide for the treatment of refractory trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 86 cases. *Headache*. 2023;63:559-564. doi:10.1111/head.14505

## 5. DISCUSIÓN

El estándar de tratamiento de la neuralgia del trigémino apenas ha cambiado en las últimas décadas. Aunque se han desarrollado novedosas técnicas quirúrgicas y se ha mejorado la precisión y experiencia en las intervenciones, el tratamiento médico sigue limitado a los fármacos clásicos.

Los ensayos clínicos que llevaron a la indicación de la carbamazepina como tratamiento de primera línea datan de los años 60 (Campbell et al., 1966; Davis, 1969), cuando la metodología de la investigación probablemente no era tan estricta como en la actualidad. Desde entonces, solo la oxcarbazepina, uno de sus derivados, ha logrado suficiente evidencia para ser considerada también de primera línea (Cruccu, 2017; Liebel et al., 2001). No se han realizado ensayos clínicos de calidad y diseño moderno que comparen estos tratamientos con otras alternativas. Aunque existen pequeños ensayos con gabapentina (Yuan et al., 2016), lamotrigina (Zakrzewska et al., 1997) y baclofeno (Fromm et al., 1984), muchos de ellos datan del siglo XX, y las muestras eran francamente pequeñas, lo que cuestiona sus metodologías.

En el área de la epilepsia, donde se utilizan fármacos con mecanismos de acción similares, sí que se ha producido una modernización del tratamiento. Sustancias como fenitoína, carbamazepina o fenobarbital han caído en desuso (excepto en pacientes estables con estos tratamientos desde hace décadas) y han sido reemplazadas por alternativas más modernas con una farmacodinamia similar pero un mejor perfil de tolerabilidad, como levetiracetam o lacosamida. Esto ha sido posible gracias a la amplia realización de estudios comparativos que han proporcionado evidencia sólida sobre la superioridad de los nuevos tratamientos. Por ejemplo, la lacosamida ha demostrado causar menores efectos adversos que la fenitoína, con una efectividad similar en el control de la epilepsia (Kwon et al., 2019; Panda et al., 2021; Schaidle et al., 2021).

Tanto la carbamazepina como la oxcarbazepina son tratamientos habitualmente eficaces para la neuralgia del trigémino, por lo que se podría considerar que la necesidad de tratamiento médico sintomático ya está cubierta en estos pacientes. Sin embargo, la tasa de intolerancia a estos fármacos no es despreciable, y en estos casos o cuando la respuesta es insuficiente, la falta de alternativas con evidencia sólida de su efectividad supone un problema en el manejo terapéutico (Di Stefano et al., 2021).

Aún más relevante es el problema de las exacerbaciones del dolor. Cuando la intensidad y frecuencia de las crisis neurálgicas aumenta, muchos pacientes acuden a urgencias con la esperanza de recibir algún tratamiento de rescate que controle su dolor. Desafortunadamente, los fármacos comúnmente utilizados en la neuralgia del trigémino, incluida la carbamazepina y la oxcarbazepina, solo están disponibles en presentación oral, lo que no es ideal cuando se busca un efecto rápido y, si es posible, evitando la ingesta oral (que puede desencadenar más dolor).

Existen pequeños ensayos clínicos con lidocaína tópica e intravenosa como tratamiento de rescate en la neuralgia del trigémino (Kanai, Suzuki, et al., 2006; Niki et al., 2014; Stavropoulou et al., 2014). Lamentablemente, aunque se logró una eficacia considerable, la duración del efecto fue corta, y el temor a efectos adversos a nivel cardiovascular ha limitado su uso en la práctica clínica real. Además, la posible falta de aleatorización, el no tener doble ciego y la existencia de resultados incompletos han llevado a cuestionar la metodología de estos ensayos (Moore et al., 2019).

La idea de utilizar bloqueantes de los canales de sodio con presentación intravenosa como tratamiento de rescate para las exacerbaciones agudas de dolor suponía una opción atractiva. Inicialmente, solo la fenitoína disponía de tal presentación, lo que llevó a investigar su uso en la neuralgia del trigémino, y aunque nunca se diseñó un ensayo clínico al respecto, sí se han publicado varias series que respaldan su uso (Andersen et al., 2022; Cheshire, 2001a; Schnell et al., 2020a; Tate et al., 2011a; Vargas & Thomas, 2015a), con una efectividad del alrededor del 60% en cuanto al alivio del dolor. Esto ha llevado al punto de recomendar su uso intravenoso de rescate en las guías de práctica clínica, dada la falta de alternativas. Desde 2008, el uso de lacosamida fue aprobado para el tratamiento de la epilepsia, y con los años se ha posicionado como una alternativa preferible a la fenitoína debido a su menor tasa de efectos adversos (Kwon et al., 2019; Panda et al., 2021; Schaidle et al., 2021). Sin embargo, su uso en la neuralgia del trigémino nunca fue evaluado, excepto por un reporte de un caso que planteó esta alternativa (García-Escrivá et al., 2012b). Además, y a diferencia de los bloqueos anestésicos, con estos fármacos existe la posibilidad de la continuación del tratamiento al alta, en su presentación oral.

En el presente trabajo, los dos estudios incluidos han proporcionado evidencia sobre la efectividad de lacosamida en la neuralgia del trigémino:

1. En la primera publicación, se demostró la efectividad de la lacosamida intravenosa para aliviar el dolor durante una exacerbación aguda de la neuralgia en una serie de 63 pacientes. Se logró un alivio del dolor en el 77.8% de los pacientes tratados con lacosamida intravenosa, y se observó una mínima presencia de efectos adversos (1.6%). Esta efectividad fue comparable con la cohorte de pacientes que recibió fenitoína, compuesta por 81 pacientes, donde se obtuvo una tasa de alivio del dolor del 72.8% ( $p=0.497$  en comparación con lacosamida). Sin embargo, se observó una mayor proporción de efectos adversos en el grupo de pacientes tratados con fenitoína (12.3%,  $p=0.023$ ) (Muñoz-Vendrell et al., 2022).
2. En el segundo trabajo, se analizó exclusivamente el uso de lacosamida oral como tratamiento de mantenimiento. En este caso, se observó un porcentaje de alivio del dolor del 66%, con un 33% de efectos adversos, todos ellos considerados leves. Aunque este porcentaje puede parecer inferior al reportado en series de vida real con carbamazepina y oxcarbazepina (Di Stefano et al., 2021), se debe considerar el contexto específico de estos pacientes refractarios, que ya habían probado carbamazepina u oxcarbazepina y habían fracasado por intolerancia o ineficacia (Muñoz-Vendrell et al., 2023).

En el estudio que evaluó la eficacia de lacosamida y fenitoína por vía intravenosa, es relevante destacar que en el grupo de pacientes tratados con lacosamida existía una mayor proporción de pacientes que seguían tratamiento concomitante con carbamazepina (70% en comparación con el 55% en el grupo de fenitoína). Esto podría explicar una mejor respuesta al tratamiento dada la acción sinérgica de ambos fármacos, pero también una mayor susceptibilidad a efectos adversos. Sin embargo, no se observó esta mayor tasa de alivio y los efectos adversos fueron menores.

En el estudio, se constató que 23 pacientes recibieron tanto lacosamida intravenosa como fenitoína intravenosa en diferentes ocasiones por exacerbaciones del dolor, lo que los incluyó en ambos grupos de tratamiento. De estos pacientes, 19 inicialmente recibieron fenitoína y 4 lacosamida, logrando una efectividad del 78.9% y 100%, respectivamente, en términos de alivio del dolor. Es interesante destacar que, entre los pacientes que respondieron favorablemente a la primera infusión, solo la mitad respondió de manera similar a la segunda infusión con el otro fármaco (50% de alivio con lacosamida después de fenitoína y 40% de

alivio con fenitoína después de lacosamida). Estos hallazgos sugieren que no se debería cambiar el fármaco de rescate si ya fue efectivo en la primera ocasión.

En relación a los efectos adversos producidos por lacosamida oral durante el seguimiento (33% de los casos), generalmente fueron leves. La mayoría de los casos reportaron mareo, somnolencia e inestabilidad, representando el 82% de los casos. En el resto de los casos, se informaron de manera aislada efectos como inatención, insomnio, diplopía, erupción cutánea, picor, bradicardia, bloqueo AV de primer grado, temblor y náusea. A pesar de los efectos adversos, la adherencia al tratamiento fue considerablemente buena, con solo un 9.3% de pacientes que suspendieron el fármaco debido a intolerancia y un 19.8% por ineficacia. Además, en el grupo de pacientes que recibieron lacosamida intravenosa en urgencias y se les prescribió el fármaco al alta (57% de los casos), se observó una baja proporción de reconsultas a urgencias en 6 meses (9 de 36, 25%), un tiempo prolongado hasta la reconsulta ( $146.8 \pm 63.6$  días) y una alta proporción de alivio del dolor mantenida en la primera visita sucesiva (22 de 36, 61.1%), que fueron significativamente mejores en comparación con el grupo de fenitoína.

En cuanto a la fenitoína, es importante destacar que, al igual que con la lacosamida intravenosa, solo se registraron los efectos adversos inmediatos notificados en urgencias y no los posibles efectos al alta. A pesar de esto, la prescripción de fenitoína al alta fue menor que con lacosamida (24% frente a 57%, respectivamente), y las variables de efectividad prolongada (reconsultas en 6 meses, tiempo hasta reconsulta y alivio del dolor en el seguimiento) fueron significativamente inferiores en el grupo de fenitoína. Los efectos adversos notificados en urgencias incluyeron mareo (5 casos), náusea (2), hipotensión (2), dolor con la infusión (2), erupción cutánea (2), parestesia (1) y picor (1). Se observó que 6 pacientes presentaron más de un síntoma adverso, y la proporción total de efectos adversos fue significativamente superior en comparación con los pacientes tratados con lacosamida (12.3% frente a 1.6%, respectivamente,  $p=0.023$ ).

En un análisis posterior al estudio de lacosamida y fenitoína en presentación intravenosa en urgencias, se compararon las tasas de alivio del dolor y de efectos adversos de ambos fármacos considerando las dos dosis más frecuentemente administradas: 100mg vs. 200mg en el caso de lacosamida, y 500mg vs. 1000mg en el caso de fenitoína. Se excluyeron los demás casos en los que no se administró una de estas dosis. Además, se compararon las características basales entre cada grupo de dosis (edad, sexo, etiología, tiempo de diagnóstico, cirugías previas, concomitancia con carbamazepina y tratamiento adyuvante en urgencias),

sin encontrarse diferencias significativas. Los datos obtenidos sugieren que las dosis más bajas de ambos tratamientos podrían estar asociadas a una posible menor tasa de efectos adversos manteniendo igual efectividad, además de implicar un menor tiempo de estancia en urgencias con las dosis bajas. Sin embargo, es fundamental interpretar estos datos con extrema cautela debido a que los grupos analizados son heterogéneos y los resultados no alcanzaron significancia estadística, a excepción del tiempo de estancia en urgencias (ver Tabla 9).

Dosis	Fenitoína			Lacosamida		
	500mg	1000mg	p	100mg	200mg	p
<b>Alivio del dolor</b>	24/29 (82.8%)	26/37 (70.3%)	0.265	13/16 (81.2%)	34/43 (79.1%)	1
<b>Efectos adversos</b>	3/29 (10.3%)	7/37 (18.9%)	0.493	0	1/43 (2.3%)	1
<b>Tiempo de estancia en urgencias (min)</b>	310 ±289	561 ±695	0.037	288 ±426	498 ±634	0.061

Tabla 9. Diferencias en alivio del dolor, efectos adversos y tiempo medio de estancia en urgencias para los distintos grupos de dosis de fenitoína (500mg y 1000mg) y lacosamida (100mg y 200mg).

Es crucial tener en cuenta que tanto la lacosamida como otros fármacos que actúan sobre los canales de sodio requieren una vigilancia cuidadosa debido a su potencial efecto a nivel cardíaco. Estos medicamentos pueden prolongar el intervalo PR y dar lugar a bloqueos de conducción auriculoventricular (Nizam et al., 2011; Randazzo et al., 1995). Además, se ha reportado un caso de bloqueo inducido por lacosamida en un paciente con neuralgia del trigémino (Marin-Gracia et al., 2018). En nuestras series, se detectaron dos casos de efectos adversos cardíacos durante el tratamiento con lacosamida oral: un paciente con bradicardia y otro con un bloqueo AV de primer grado, ambos asintomáticos. No se detectaron casos de efectos cardíacos durante la estancia en urgencias de los pacientes tras las infusiones de lacosamida y fenitoína en presentación intravenosa. Sin embargo, es importante resaltar que se registró un caso fuera de los criterios de inclusión en los estudios debido a la falta de seguimiento, en el cual una paciente de 95 años presentó un bloqueo AV de tercer grado y falleció durante el ingreso, ocurrido después de 5 meses de haber iniciado el tratamiento con lacosamida oral para la neuralgia del trigémino, aunque también se encontraba en concomitancia con otros múltiples fármacos, incluida la carbamazepina.

Estos datos subrayan la importancia de una monitorización estricta antes y durante el tratamiento con lacosamida y fenitoína, ya que, aunque las complicaciones a nivel cardíaco son infrecuentes, las consecuencias pueden ser graves para el paciente.

En el estudio con lacosamida oral, se llevó a cabo una comparación de las características clínicas entre los pacientes que respondieron al tratamiento (respondedores) y aquellos que no respondieron (no respondedores) con el objetivo de identificar posibles factores predictores de la respuesta al tratamiento. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, se observaron algunas diferencias que sugieren posibles factores predictores:

1. Se identificó una tendencia hacia una mayor proporción de neuralgias secundarias en el grupo de no respondedores (24% frente a 16%,  $p = 0.387$ ). Esta observación respalda la evidencia previa que indica que los pacientes con neuralgias secundarias tienen una menor respuesta al tratamiento médico (Bendtsen et al., 2019a; Di Stefano et al., 2021). De hecho, al analizar el alivio del dolor por grupos, se observó que el 84% (48/70) de las neuralgias primarias experimentaron alivio del dolor con lacosamida, mientras que solo el 56% (9/16) de las secundarias mejoraron con el tratamiento.
2. La presencia de dolor concomitante continuo fue más frecuente en los no respondedores (41% frente a 28%,  $p = 0.232$ ), lo que también concuerda con estudios previos que muestran una menor respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes (Cruccu, 2017; Maarbjerg et al., 2017; Miller et al., 2009).
3. Los pacientes con neuralgia del trigémino clásica, definida como aquellos con evidencia de un contacto neurovascular evidente que produzca cambios morfológicos en el nervio en la RM, presentaron una mejor respuesta al tratamiento (23% de neuralgias clásicas en los respondedores frente a 10% en los no respondedores,  $p = 0.242$ ). Además, ninguno de los 3 pacientes con neuralgia bilateral respondió al tratamiento.

A partir de estos hallazgos, se puede inferir un perfil de paciente que tendría una mayor probabilidad de responder al tratamiento con lacosamida, siendo aquel con neuralgia del trigémino clásica y dolor unilateral puramente paroxístico.

Existe un dilema sobre si la lacosamida debe prescribirse como una alternativa a la carbamazepina (switch) o como un tratamiento adyuvante (add-on), al igual que ocurre con otros tratamientos considerados de segunda línea para la neuralgia del trigémino. Por ejemplo, la lamotrigina se usa habitualmente en monoterapia en casos de contraindicación o intolerancia a la carbamazepina o sus derivados, mientras que el baclofeno se asocia a estos cuando la respuesta es insuficiente o la subida de dosis está limitada por los efectos adversos. En el caso de la pregabalina y gabapentina, su uso tanto en add-on como en monoterapia depende del caso específico (Latorre et al., 2023). En realidad, la coherencia terapéutica aboga por considerar un cambio de tratamiento (switch) cuando el tratamiento inicial ha sido ineficaz o intolerado, y plantear añadir un tratamiento adyuvante (add-on) cuando la respuesta ha sido subóptima a dosis plenas o cuando no se tolera un aumento de la dosis de carbamazepina en monoterapia.

En nuestra serie, se analizó la diferencia en el alivio del dolor y los efectos adversos en el uso de lacosamida como switch tras carbamazepina (40/86, 47%) y como tratamiento add-on (46/86, 54%). No se encontraron diferencias significativas en la proporción de respuesta al tratamiento entre ambos grupos (67% para el tratamiento concomitante con carbamazepina y 65% para el no concomitante,  $p = 0.824$ ), ni tampoco en los efectos adversos (35% para el tratamiento concomitante y 30% para el no concomitante,  $p = 0.653$ ), por lo que nuestros datos no sugieren diferencias en términos de eficacia y tolerabilidad entre ambos enfoques terapéuticos, y abogamos por escoger uno u otro en base a la experiencia previa con carbamazepina.

En la siguiente figura se propone un algoritmo terapéutico para el tratamiento médico de mantenimiento de la neuralgia del trigémino, incluyendo lacosamida, en función de la respuesta al tratamiento de primera línea.

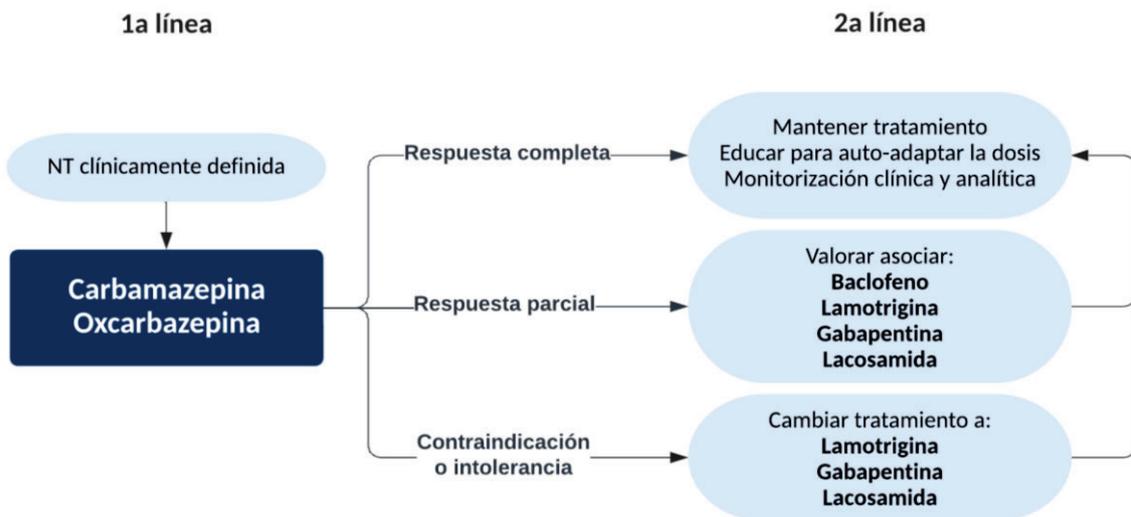
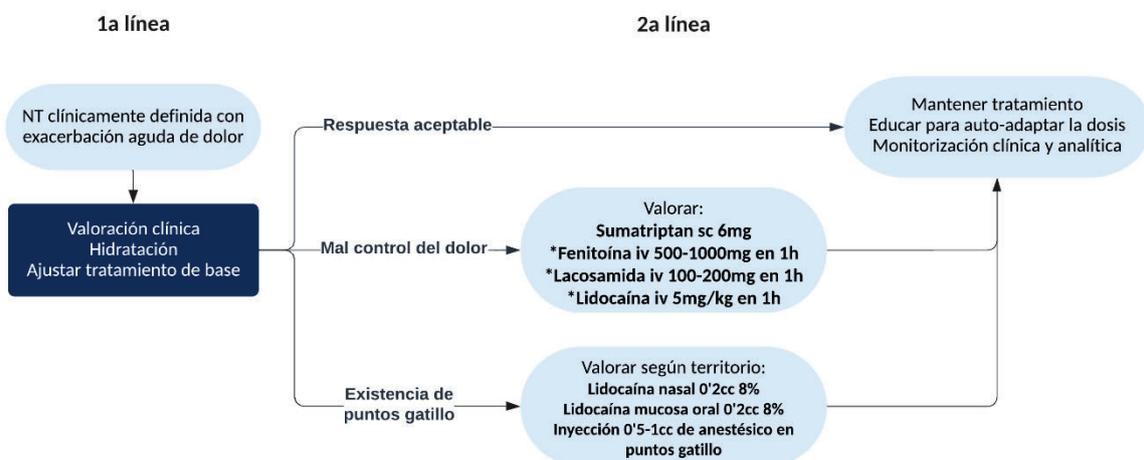


Figura 4. Propuesta de algoritmo terapéutico incluyendo lacosamida para el tratamiento médico de la neuralgia del trigémino (NT).

En el tratamiento de rescate para una exacerbación aguda del dolor en urgencias, actualmente no existe un fármaco considerado como de primera elección. Como se ha mencionado, existen algunas evidencias limitadas con lidocaína o fenitoína intravenosas. La propuesta terapéutica, que también incluye lacosamida, se presenta en la siguiente figura.



\*Requieren estudio ECG previo y monitorización cardiovascular durante el tratamiento.

Figura 5. Propuesta de algoritmo terapéutico incluyendo lacosamida para el tratamiento de rescate en urgencias en caso de exacerbación de la neuralgia del trigémino (NT). Modificado de (Moore et al., 2019).

Los estudios presentados en esta tesis marcan un punto de inflexión en el algoritmo terapéutico de la neuralgia del trigémino al incluir un nuevo fármaco como una opción viable, tanto para el mantenimiento como para el tratamiento agudo de las exacerbaciones, y que además comparte el mecanismo de acción de la carbamazepina al bloquear los canales de

sodio. No obstante, es necesario destacar que la evidencia generada en estos trabajos presenta importantes limitaciones que se detallan a continuación:

1. Tamaño muestral: A pesar de que la mayoría de ensayos clínicos y estudios con fármacos en la neuralgia del trigémino solo incluyen muestras pequeñas, en un estudio de naturaleza observacional y retrospectiva, se necesitaría una muestra considerablemente grande para aumentar la fiabilidad de los resultados. En nuestra cohorte, hemos podido incluir a 86 pacientes tratados con lacosamida oral, 63 pacientes con lacosamida intravenosa y 81 pacientes con fenitoína intravenosa.
2. Evaluación del dolor: La cuantificación del dolor de forma retrospectiva resulta altamente complicada, lo que implica que los resultados de los estudios aquí incluidos deben interpretarse con mucha cautela. Para minimizar este sesgo, se establecieron criterios objetivos para clasificar a todos los pacientes como respondedores o no respondedores. Estos criterios fueron los siguientes (se deben cumplir todos):
  1. Respuesta al tratamiento intravenoso en urgencias: alivio del dolor reportado por el paciente en la historia clínica, sin necesidad de más fármacos de rescate desde la prescripción y con validación del alta de urgencias antes de 10 horas tras haber recibido el tratamiento.
  2. Respuesta al tratamiento con lacosamida oral de mantenimiento: alivio del dolor reportado por el paciente en la historia clínica y mantenimiento del tratamiento sin necesidad de asociar nuevos fármacos y sin consultas a urgencias como consecuencia de la neuralgia en los 3 meses posteriores a la prescripción (excepto la suspensión del tratamiento por mejoría clínica).
3. Efectos adversos: Es importante tener en cuenta que algunos efectos adversos al tratamiento podrían no haber sido representados en la cohorte debido a que no fueron reportados en la historia clínica por parte de los médicos tratantes o los propios pacientes. Además, en el estudio de tratamiento intravenoso en urgencias, solo se consideraron los efectos adversos inmediatos, registrados durante la estancia en urgencias, y no aquellos que pudieran ocurrir después del alta. Esto podría explicar la mayor proporción detectada de efectos adversos en la cohorte de tratamiento oral (con seguimiento prolongado) en comparación con la cohorte de tratamiento intravenoso (33% de efectos adversos con lacosamida oral vs solo 1.6% con lacosamida intravenosa).

4. Dosis: Es importante mencionar que, aunque se dispone de información sobre las dosis administradas de lacosamida y fenitoína en presentación intravenosa, así como la dosis inicial y de mantenimiento de lacosamida oral, los grupos son heterogéneos en cuanto a la distribución de dosis, lo que impidió realizar un análisis de las diferencias relacionadas con las distintas dosis. Tampoco se controló el ritmo de infusión exacto en los tratamientos intravenosos ni la velocidad en el aumento de dosis durante el tratamiento con lacosamida oral. Además, no se cuenta con datos sobre las dosis de los tratamientos concomitantes más allá de los fármacos coadyuvantes, tanto en urgencias como durante el seguimiento, lo que podría influir en la respuesta y tolerancia al tratamiento.
5. Diseño de los estudios: La naturaleza observacional y retrospectiva de estos estudios los hace vulnerables a una gran cantidad de sesgos inherentes a este tipo de diseño. Pueden existir sesgos de selección y prescripción debido al médico tratante o la situación particular de cada paciente, sesgo diagnóstico, factores de confusión y covariables que no se hayan podido controlar adecuadamente, y sesgos de información por la falta de datos en la historia clínica.

De cara a mejorar la calidad de la evidencia generada y confirmar estas hipótesis, será necesario el diseño de posteriores estudios, de carácter prospectivo y preferentemente ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego. Estos estudios podrían permitir una modificación real de las guías clínicas y el algoritmo de tratamiento en base en sus resultados. En el caso del tratamiento oral, podría ser razonable diseñar un ensayo clínico aleatorizado entre carbamazepina (estándar de tratamiento) y lacosamida, o incluso con un planteamiento en que se agregue lacosamida como tratamiento adyuvante a la carbamazepina (carbamazepina + placebo vs. carbamazepina + lacosamida). Más complejo es el caso del tratamiento intravenoso de rescate, donde habría que debatir los aspectos éticos de ofrecer un tratamiento placebo como control a la infusión de lacosamida o fenitoína dentro de un ensayo clínico, dada la ausencia de un “estándar” de tratamiento con evidencia suficiente. Una opción válida podría ser un diseño de ensayo doble ciego cruzado controlado con placebo, donde los pacientes se aleatorizan inicialmente a lacosamida o placebo, y posteriormente cambian al brazo opuesto.

En conclusión, los estudios presentados en esta tesis proponen a lacosamida como una opción terapéutica potencial para incluir en el algoritmo de tratamiento de la neuralgia del trigémino, tanto para el tratamiento de mantenimiento como el de rescate, y refuerzan el

papel de fenitoína como fármaco de rescate en las exacerbaciones agudas. Aunque los datos deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones del nivel de evidencia generado, estos resultados proporcionan un estímulo para el diseño de futuros proyectos de mayor calidad que permitan obtener un nivel más sólido de evidencia y, en última instancia, modernizar el tratamiento médico de la neuralgia del trigémino.

## 6. CONCLUSIONES

Como resultado de la presente tesis se pueden establecer dos conclusiones:

1. Lacosamida y fenitoína en presentación intravenosa pueden ser tratamientos efectivos y seguros para el control del dolor agudo en urgencias en relación a exacerbaciones de la neuralgia del trigémino.
2. El tratamiento con lacosamida oral puede ser una alternativa efectiva y relativamente segura para pacientes con neuralgia del trigémino que han fracasado al tratamiento inicial con carbamazepina u oxcarbazepina.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Adamo, D., Coppola, N., Pecoraro, G., Nicolò, M., & Mignogna, M. D. (2020). Lacosamide in trigeminal neuralgia: report of a case refractory to first- and second-generation anticonvulsants. *Cranio: The Journal of Craniomandibular Practice*, 1–5. <https://doi.org/10.1080/08869634.2020.1804233>
- Alcántara-Montero, A., & Sánchez-Carnerero, C. I. (2016). Lacosamide and neuropathic pain, a review. *Revista de Neurologia*, 62(5), 223–229. <https://doi.org/10.33588/rn.6205.2015498>
- Almeida, A. (2010). Effectiveness of the association between carbamazepine and peripheral analgesic block with ropivacaine for the treatment of trigeminal neuralgia. *Journal of Pain Research*, 201. <https://doi.org/10.2147/JPR.S13154>
- Andersen, A. S. S., Heinskou, T. B., Asghar, M. S., Rossen, B., Noory, N., Smilkov, E. A., Bendtsen, L., & Maarbjerg, S. (2022). Intravenous fosphenytoin as treatment for acute exacerbation of trigeminal neuralgia: A prospective systematic study of 15 patients. *Cephalalgia*, 42(11–12), 1138–1147. <https://doi.org/10.1177/03331024221094536>
- Arai, Y.-C. P., Hatakeyama, N., Nishihara, M., Ikeuchi, M., Kurisuno, M., & Ikemoto, T. (2013). Intravenous lidocaine and magnesium for management of intractable trigeminal neuralgia: a case series of nine patients. *J. Anesth.*, 27(6), 960–962. <https://doi.org/10.1007/s00540-013-1641-5>
- Araya, E. I., Claudino, R. F., Piovesan, E. J., & Chichorro, J. G. (2020). Trigeminal neuralgia: Basic and clinical aspects. *Curr. Neuropharmacol.*, 18(2), 109–119. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666191010094350>
- Balta, S. (2021). Clinical effectiveness of peripheral nerve blocks with lidocaine and corticosteroid in patients with trigeminal neuralgia. *Agri - The Journal of The Turkish Society of Algology*. <https://doi.org/10.14744/agri.2021.26032>
- Belliston, S. (2019). Lacosamide Efficacy in Trigeminal Neuralgia and Other Neuropathic Pain Syndromes: A Case Series (P5.2-098). *Neurology*, 92(15 Supplement).
- Bendtsen, L., Zakrzewska, J. M., Abbott, J., Braschinsky, M., Di Stefano, G., Donnet, A., Eide, P. K., Leal, P. R. L., Maarbjerg, S., May, A., Nurmikko, T., Obermann, M., Jensen,

- T. S., & Cruccu, G. (2019a). European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *European Journal of Neurology*, 26(6), 831–849. <https://doi.org/10.1111/ene.13950>
- Bendtsen, L., Zakrzewska, J. M., Abbott, J., Braschinsky, M., Di Stefano, G., Donnet, A., Eide, P. K., Leal, P. R. L., Maarbjerg, S., May, A., Nurmikko, T., Obermann, M., Jensen, T. S., & Cruccu, G. (2019b). European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *Eur. J. Neurol.*, 26(6), 831–849. <https://doi.org/10.1111/ene.13950>
- Bendtsen, L., Zakrzewska, J. M., Heinskou, T. B., Hodaie, M., Leal, P. R. L., Nurmikko, T., Obermann, M., Cruccu, G., & Maarbjerg, S. (2020). Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *The Lancet Neurology*, 19(9), 784–796. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30233-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30233-7)
- Bialer, M., & Soares- da- Silva, P. (2012). Pharmacokinetics and drug interactions of eslicarbazepine acetate. *Epilepsia*, 53(6), 935–946. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03519.x>
- Bick, S. K. B., & Eskandar, E. N. (2017). Surgical Treatment of Trigeminal Neuralgia. *Neurosurgery Clinics of North America*, 28(3), 429–438. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2017.02.009>
- Brown, J. A., Coursaget, C., Preul, M. C., & Sangvai, D. (1999). Mercury water and cauterizing stones: Nicolas André and tic douloureux. *Journal of Neurosurgery*, 90(5), 977–981. <https://doi.org/10.3171/jns.1999.90.5.0977>
- Campbell, F. G., Graham, J. G., & Zilkha, K. J. (1966). Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 29(3), 265–267. <https://doi.org/10.1136/jnnp.29.3.265>
- Charles, A., & Pozo-Rosich, P. (2019). Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *The Lancet*, 394(10210), 1765–1774. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32504-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32504-8)
- Cheshire, W. P. (2001a). Fosphenytoin. *Journal of Pain and Symptom Management*, 21(6), 506–510. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(01\)00269-X](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(01)00269-X)
- Cheshire, W. P. (2001b). Fosphenytoin. *Journal of Pain and Symptom Management*, 21(6), 506–510. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(01\)00269-X](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(01)00269-X)

- Cole, C. D., Liu, J. K., & Apfelbaum, R. I. (2005). Historical perspectives on the diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgical Focus*, *18*(5), 1–10. <https://doi.org/10.3171/foc.2005.18.5.5>
- Cruccu, G. (2017). Trigeminal Neuralgia. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, *23*(2), 396–420. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000451>
- Cruccu, G., Biasiotta, A., Di Rezze, S., Fiorelli, M., Galeotti, F., Innocenti, P., Mameli, S., Millefiorini, E., & Truini, A. (2009). Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain*, *143*(3), 186–191. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.12.026>
- Cruccu, G., Biasiotta, A., Galeotti, F., Iannetti, G. D., Innocenti, P., Romaniello, A., & Truini, A. (2006). Chapter 14 Diagnosis of trigeminal neuralgia: a new appraisal based on clinical and neurophysiological findings. In *Supplements to Clinical Neurophysiology* (pp. 171–186). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/s1567-424x\(09\)70067-4](https://doi.org/10.1016/s1567-424x(09)70067-4)
- Cruccu, G., Biasiotta, A., Galeotti, F., Iannetti, G. D., Truini, A., & Gronseth, G. (2006). Diagnostic accuracy of trigeminal reflex testing in trigeminal neuralgia. *Neurology*, *66*(1), 139–141. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000191388.64530.8f>
- Cruccu, G., Di Stefano, G., & Truini, A. (2020). Trigeminal neuralgia. *N. Engl. J. Med.*, *383*(8), 754–762. <https://doi.org/10.1056/nejmra1914484>
- Cruccu, G., Gronseth, G., Alksne, J., Argoff, C., Brainin, M., Burchiel, K., Nurmikko, T., & Zakrzewska, J. M. (2008). AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *European Journal of Neurology*, *15*(10), 1013–1028. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02185.x>
- Davis, E. H. (1969). Clinical trials of Tegretol in trigeminal neuralgia. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *9*(1), 77–82. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1969.hed0901077.x>
- De Toledo, I. P., Conti Réus, J., Fernandes, M., Porporatti, A. L., Peres, M. A., Takaschima, A., Linhares, M. N., Guerra, E., & De Luca Canto, G. (2016). Prevalence of trigeminal neuralgia. *J. Am. Dent. Assoc.*, *147*(7), 570-576.e2. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.02.014>

- Devor, M., Amir, R., & Rappaport, Z. H. (2002). Pathophysiology of Trigeminal Neuralgia: The Ignition Hypothesis. *The Clinical Journal of Pain*, 18(1), 4–13. <https://doi.org/10.1097/00002508-200201000-00002>
- Di Stefano, G., De Stefano, G., Leone, C., Di Lionardo, A., Di Pietro, G., Sgro, E., Mollica, C., Cruccu, G., & Truini, A. (2021). Real- world effectiveness and tolerability of carbamazepine and oxcarbazepine in 354 patients with trigeminal neuralgia. *European Journal of Pain*, 25(5), 1064–1071. <https://doi.org/10.1002/ejp.1727>
- Di Stefano, G., La Cesa, S., Truini, A., & Cruccu, G. (2014). 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*, 15(1), 34. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-34>
- Di Stefano, G., Maarbjerg, S., & Truini, A. (2019). Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J. Headache Pain*, 20(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0969-0>
- Di Stefano, G., & Truini, A. (2017). Pharmacological treatment of trigeminal neuralgia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17(10), 1003–1011. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1370375>
- Domingues, R. B., Kuster, G. W., & Aquino, C. C. H. (2007). Treatment of trigeminal neuralgia with low doses of topiramate. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 65(3b), 792–794. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000500011>
- Eboli, P., Stone, J. L., Aydin, S., & Slavin, K. V. (2009). Historical characterization of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*, 64(6), 1183–1187. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000339412.44397.76>
- Errington, A. C., Stöhr, T., Heers, C., & Lees, G. (2008). The Investigational Anticonvulsant Lacosamide Selectively Enhances Slow Inactivation of Voltage-Gated Sodium Channels. *Molecular Pharmacology*, 73(1), 157–169. <https://doi.org/10.1124/mol.107.039867>
- Ertilav, E. (2022). Evaluation of the effectiveness duration of peripheral blocks applied with high concentration local anesthetic and steroid in trigeminal neuralgia. *Agri - The Journal of The Turkish Society of Algology*. <https://doi.org/10.14744/agri.2021.77854>

- Fröhlich, K., Winder, K., Linker, R. A., Engelhorn, T., Dörfler, A., Lee, D.-H., Hilz, M. J., Schwab, S., & Seifert, F. (2018). Supratentorial lesions contribute to trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Cephalalgia*, *38*(7), 1326–1334. <https://doi.org/10.1177/0333102417737788>
- Fromm, G. H., Terrence, C. F., & Chattha, A. S. (1984). Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long-term follow-up. *Ann. Neurol.*, *15*(3), 240–244. <https://doi.org/10.1002/ana.410150306>
- Furukawa, T. (1988). Charles Bell's description of numb chin syndrome. *Neurology*, *38*(2), 331–331. <https://doi.org/10.1212/WNL.38.2.331>
- Gambeta, E., Chichorro, J. G., & Zamponi, G. W. (2020). Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Molecular Pain*, *16*, 174480692090189. <https://doi.org/10.1177/1744806920901890>
- García-Escrivá, A., López-Hernández, N., & Gil-Cortés, C. (2012a). Treatment of neuropathic pain with lacosamide. *Revista de Neurologia*, *54*(3), 167–172. <https://doi.org/10.33588/rn.5403.2011445>
- García-Escrivá, A., López-Hernández, N., & Gil-Cortés, C. (2012b). Treatment of neuropathic pain with lacosamide. *Revista de Neurologia*, *54*(3), 167–172. <https://doi.org/10.33588/rn.5403.2011445>
- García- Moreno, H., Aledo- Serrano, Á., Gimeno- Hernández, J., & Cuadrado, M. (2015). External Nasal Neuralgia: A Neuropathic Pain Within the Territory of the External Nasal Nerve. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *55*(9), 1259–1262. <https://doi.org/10.1111/head.12625>
- Gómez-Argüelles, J. M., Bermejo, P. E., Lara, M., Almajano, J., Aragón, E., García del Carrizo, F., Blanco, M. V., Valenzuela-Rojas, F. J., Colás, J., Sánchez-Del Valle, O., Ceballos, M. Á., Toribio-Díaz, M. E., Latorre-González, G., Costa-Frossard, L., & Morín-Martín, M. del M. (2014). Effectiveness of lacosamide in the treatment of refractory neuropathic pain: An open observational trial. *Revista de Neurologia*, *59*(7), 289–293. <https://doi.org/10.33588/rn.5907.2014293>
- Goto, F., Ishizaki, K., Yoshikawa, D., Obata, H., Arii, H., & Terada, M. (1999). The long lasting effects of peripheral nerve blocks for trigeminal neuralgia using a high

- concentration of tetracaine dissolved in bupivacaine. *Pain*, 79(1), 101–103. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(98\)00156-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(98)00156-0)
- Han, K. R., Kim, C., Chae, Y. J., & Kim, D. W. (2007). Efficacy and safety of high concentration lidocaine for trigeminal nerve block in patients with trigeminal neuralgia. *International Journal of Clinical Practice*, 62(2), 248–254. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01568.x>
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, 38(1), 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. (2004). *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 24 Suppl 1, 9–160. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x>
- Hebeisen, S., Pires, N., Loureiro, A. I., Bonifácio, M. J., Palma, N., Whyment, A., Spanswick, D., & Soares-da-Silva, P. (2015). Eslicarbazepine and the enhancement of slow inactivation of voltage-gated sodium channels: A comparison with carbamazepine, oxcarbazepine and lacosamide. *Neuropharmacology*, 89, 122–135. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.09.008>
- Houshi, S., Tavallaei, M. J., Barzegar, M., Afshari-Safavi, A., Vaheb, S., Mirmosayyeb, O., & Shaygannejad, V. (2022). Prevalence of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 57, 103472. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103472>
- International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP). (2020). *Cephalalgia*, 40(2), 129–221. <https://doi.org/10.1177/0333102419893823>
- Jacques, N., Karoutsos, S., Marais, L., & Nathan-Denizot, N. (2022). Quality of life after trigeminal nerve block in refractory trigeminal neuralgia: A retrospective cohort study and literature review. *Journal of International Medical Research*, 50(10), 030006052211320. <https://doi.org/10.1177/03000605221132027>

- Jedlitschka, K. (2008). The Archive of the German Academy of Sciences Leopoldina in Halle (Saale): more than 350 years of the history of science. *Notes Rec. R. Soc. Lond.*, *62*(2), 237–244. <https://doi.org/10.1098/rsnr.2007.0009>
- Jorns, T. P., Johnston, A., & Zakrzewska, J. M. (2009). Pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra®) in treatment of patients with trigeminal neuralgia. *European Journal of Neurology*, *16*(6), 740–744. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02585.x>
- Joshi, S., & Cohen, J. (2012). Lacosamide as Adjunctive Therapy for Refractory Trigeminal Neuralgia (P03.224). *Neurology*, *78*(1 Supplement).
- Kanai, A., Saito, M., & Hoka, S. (2006). Subcutaneous sumatriptan for refractory trigeminal neuralgia. *Headache*, *46*(4), 574–577. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00405.x>
- Kanai, A., Suzuki, A., Kobayashi, M., & Hoka, S. (2006). Intranasal lidocaine 8% spray for second-division trigeminal neuralgia. *British Journal of Anaesthesia*, *97*(4), 559–563. <https://doi.org/10.1093/bja/ael180>
- Killian, J. M. (1968). Carbamazepine in the Treatment of Neuralgia. *Archives of Neurology*, *19*(2), 129. <https://doi.org/10.1001/archneur.1968.00480020015001>
- Knezevic, N. N., Nader, A., Pirvulescu, I., Pynadath, A., Rahavard, B. B., & Candido, K. D. (2023). Circadian pain patterns in human pain conditions - A systematic review. *Pain Pract.*, *23*(1), 94–109. <https://doi.org/10.1111/papr.13149>
- Koopman, J. S. H. A., Dieleman, J. P., Huygen, F. J., de Mos, M., Martin, C. G. M., & Sturkenboom, M. C. J. M. (2009). Incidence of facial pain in the general population. *Pain*, *147*(1–3), 122–127. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.08.023>
- Kugelberg, E., & Lindblom, U. (1959). The mechanism of the pain in trigeminal neuralgia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, *22*(1), 36–43. <https://doi.org/10.1136/jnnp.22.1.36>
- Kuo, C.-C., Chen, R.-S., Lu, L., & Chen, R.-C. (1997). Carbamazepine Inhibition of Neuronal Na<sup>+</sup> Currents: Quantitative Distinction from Phenytoin and Possible Therapeutic Implications. *Molecular Pharmacology*, *51*(6), 1077–1083. <https://doi.org/10.1124/mol.51.6.1077>

- Kwon, S. J., Barletta, J. F., Hall, S. T., Mangram, A. J., Dzandu, J. K., Abdulhamid, M., & Zach, V. (2019). Lacosamide versus phenytoin for the prevention of early post traumatic seizures. *Journal of Critical Care*, *50*, 50–53. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.010>
- Latorre, G., González-García, N., García-Ull, J., González-Oria, C., Porta-Etessam, J., Molina, F. J., Guerrero-Peral, A. L., Belvís, R., Rodríguez, R., Bescós, A., Irimia, P., & Santos-Lasaosa, S. (2023). Diagnóstico y tratamiento de la neuralgia del trigémino: documento de consenso del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*, *38*, S37–S52. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.09.015>
- Lechin, F., van der Dijs, B., Lechin, M. E., Amat, J., Lechin, A. E., Cabrera, A., Gomez, F., Acosta, E., Arocha, L., Villa, S., & Jimenez, V. (1989). Pimozide Therapy for Trigeminal Neuralgia. *Archives of Neurology*, *46*(9), 960–963. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520450030015>
- Lewy, F. H. (1938). The First Authentic Case of Major Trigeminal Neuralgia: And Some Comments on the History of This Disease. *Annals of Medical History*, *10*(3), 247–250.
- Liebel, J., Menger, N., & Langohr, H. (2001). Oxcarbazepine in der Behandlung der Trigeminusneuralgie. *Nervenheilkunde*, *20*, 461–465.
- Liu, M., Zhong, J., Xia, L., Dou, N., & Li, S. (2019). The expression of voltage-gated sodium channels in trigeminal nerve following chronic constriction injury in rats. *International Journal of Neuroscience*, *129*(10), 955–962. <https://doi.org/10.1080/00207454.2019.1595616>
- López Mesonero, L., Pedraza Hueso, M. I., Herrero Velázquez, S., & Guerrero Peral, A. L. (2014). Neuralgia del infraorbitario: un diagnóstico a considerar en pacientes con dolor malar. *Neurología*, *29*(6), 381–382. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2013.01.003>
- Love, S. (2001). Trigeminal neuralgia: Pathology and pathogenesis. *Brain*, *124*(12), 2347–2360. <https://doi.org/10.1093/brain/124.12.2347>
- Maarbjerg, S., Di Stefano, G., Bendtsen, L., & Cruccu, G. (2017). Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment. *Cephalalgia*, *37*(7), 648–657. <https://doi.org/10.1177/0333102416687280>

- Maarbjerg, S., Gozalov, A., Olesen, J., & Bendtsen, L. (2014a). Concomitant Persistent Pain in Classical Trigeminal Neuralgia - Evidence for Different Subtypes. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *54*(7), 1173–1183. <https://doi.org/10.1111/head.12384>
- Maarbjerg, S., Gozalov, A., Olesen, J., & Bendtsen, L. (2014b). Trigeminal neuralgia-a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache*, *54*(10), 1574–1582. <https://doi.org/10.1111/head.12441>
- MacDonald, B. K. (2000). The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*, *123*(4), 665–676. <https://doi.org/10.1093/brain/123.4.665>
- Mantegazza, M., Curia, G., Biagini, G., Ragsdale, D. S., & Avoli, M. (2010). Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets in epilepsy and other neurological disorders. *The Lancet Neurology*, *9*(4), 413–424. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70059-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70059-4)
- Marin-Gracia, M., Cantero-Lozano, D., Garces-Anton, E., Lopez-Bravo, A., Garrido-Fernandez, A., Navarro-Perez, M. P., Santos-Lasaosa, S., & Garces-Redondo, M. (2018). [Lacosamide associated with high-degree block in a patient with trigeminal neuralgia]. *Revista de Neurologia*, *66*(6), 189–192.
- Miller, J. P., Magill, S. T., Acar, F., & Burchiel, K. J. (2009). Predictors of long-term success after microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Journal of Neurosurgery*, *110*(4), 620–626. <https://doi.org/10.3171/2008.9.17660>
- Mitsikostas, D. D., Pantes, G. V, Avramidis, T. G., Karageorgiou, K. E., Gatzonis, S. D., Stathis, P. G., Fili, V. A., Siatouni, A. D., & Vikelis, M. (2010). An observational trial to investigate the efficacy and tolerability of levetiracetam in trigeminal neuralgia. *Headache*, *50*(8), 1371–1377. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01743.x>
- Moore, D., Chong, M. S., Shetty, A., & Zakrzewska, J. M. (2019). A systematic review of rescue analgesic strategies in acute exacerbations of primary trigeminal neuralgia. *British Journal of Anaesthesia*, *123*(2), e385–e396. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.05.026>
- Morra, M. E., Elgebaly, A., Elmaraezy, A., Khalil, A. M., Altibi, A. M. A., Vu, T. L.-H., Mostafa, M. R., Huy, N. T., & Hirayama, K. (2016). 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*, 17(1).  
<https://doi.org/10.1186/s10194-016-0651-8>
- Muñoz-Vendrell, A., Teixidor, S., Sala-Padró, J., Campoy, S., & Huerta-Villanueva, M. (2022). Intravenous lacosamide and phenytoin for the treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 144 cases. *Cephalalgia*, 42(10), 1031–1038. <https://doi.org/10.1177/03331024221092435>
- Muñoz- Vendrell, A., Tena- Cucala, R., Campoy, S., García- Parra, B., Prat, J., Martínez- Yélamos, S., & Huerta- Villanueva, M. (2023). Oral lacosamide for the treatment of refractory trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 86 cases. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 63(4), 559–564. <https://doi.org/10.1111/head.14505>
- Neto, H. S., Camilli, J. A., & Marques, M. J. (2005). Trigeminal neuralgia is caused by maxillary and mandibular nerve entrapment: greater incidence of right-sided facial symptoms is due to the foramen rotundum and foramen ovale being narrower on the right side of the cranium. *Med. Hypotheses*, 65(6), 1179–1182. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.06.012>
- NICOL, C. F. (1969). A FOUR YEAR DOUBLE-BLIND STUDY OF TEGRETOL(r) IN FACIAL PAIN. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 9(1), 54–57. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1969.hed0901054.x>
- Niespodziany, I., Leclère, N., Vandenplas, C., Foerch, P., & Wolff, C. (2013). Comparative study of lacosamide and classical sodium channel blocking antiepileptic drugs on sodium channel slow inactivation. *Journal of Neuroscience Research*, 91(3), 436–443. <https://doi.org/10.1002/jnr.23136>
- Niki, Y., Kanai, A., Hoshi, K., & Okamoto, H. (2014). Immediate Analgesic Effect of 8% Lidocaine Applied to the Oral Mucosa in Patients with Trigeminal Neuralgia. *Pain Medicine*, 15(5), 826–831. <https://doi.org/10.1111/pme.12349>
- Nizam, A., Mylavaram, K., Thomas, D., Briskin, K., Wu, B., Saluja, D., & Wong, S. (2011). Lacosamide-induced second-degree atrioventricular block in a patient with partial epilepsy. *Epilepsia*, 52(10), e153–e155. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03212.x>

- Nurmikko, T. J., & Eldridge, P. R. (2001). Trigeminal neuralgia—pathophysiology, diagnosis and current treatment. *Br. J. Anaesth.*, *87*(1), 117–132. <https://doi.org/10.1093/bja/87.1.117>
- Obermann, M., Yoon, M., Sensen, K., Maschke, M., Diener, H., & Katsarava, Z. (2008). Efficacy of Pregabalin in the Treatment of Trigeminal Neuralgia. *Cephalalgia*, *28*(2), 174–181. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01483.x>
- Pan, S.-L., Yen, M.-F., Chiu, Y.-H., Chen, L.-S., & Chen, H.-H. (2011). Increased risk of trigeminal neuralgia after hypertension: a population-based study. *Neurology*, *77*(17), 1605–1610. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182343354>
- Panda, P. K., Panda, P., Dawman, L., & Sharawat, I. K. (2021). Efficacy of lacosamide and phenytoin in status epilepticus: A systematic review. *Acta Neurologica Scandinavica*, *144*(4), 366–374. <https://doi.org/10.1111/ane.13469>
- Pareja, J. A., Barón, M., Gili, P., Yangüela, J., Caminero, A. B., Dobato, J. L., Barriga, F. J., Vela, L., & Sánchez-del-Río, M. (2002). Objective assessment of autonomic signs during triggered first division trigeminal neuralgia. *Cephalalgia*, *22*(4), 251–255. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00330.x>
- Pareja, J. A., & Caminero, A. B. (2006). Supraorbital neuralgia. *Current Pain and Headache Reports*, *10*(4), 302–305. <https://doi.org/10.1007/s11916-006-0036-9>
- Pareja, J. A., Casanova, I., Arbex, A., & Cuadrado, M. L. (2015). Infratrochlear neuralgia. *Cephalalgia*, *35*(13), 1202–1207. <https://doi.org/10.1177/0333102415578429>
- Pareja, J. A., & Cuadrado, M.-L. (2013). Lacrimal neuralgia: So far, a missing cranial neuralgia. *Cephalalgia*, *33*(14), 1198–1202. <https://doi.org/10.1177/0333102413488000>
- Pareja, J. A., López- Ruiz, P., Mayo, D., Villar- Quiles, R., Cárcamo, A., Gutiérrez- Viedma, Á., Lastarria, C. P., Romeral, M., Yangüela, J., & Cuadrado, M. (2017). Supratrochlear Neuralgia: A Prospective Case Series of 15 Patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, *57*(9), 1433–1442. <https://doi.org/10.1111/head.13158>
- Pareja, J., Cuadrado, M., Caminero, A., Barriga, F., Barón, M., & Sánchez-del-Río, M. (2005). Duration of Attacks of First Division Trigeminal Neuralgia. *Cephalalgia*, *25*(4), 305–308. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00864.x>

- Patel, S. K., & Liu, J. K. (2016). Overview and History of Trigeminal Neuralgia. *Neurosurgery Clinics of North America*, 27(3), 265–276. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2016.02.002>
- Pearce, J. M. S. (1993). John Locke and the trigeminal neuralgia of the Countess of Northumberland. In *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* (Vol. 56, Issue 1, p. 45).
- Peiris, J. B., Perera, G. L., Devendra, S. V, & Lionel, N. D. (1980). Sodium valproate in trigeminal neuralgia. *Med. J. Aust.*, 2(5), 278. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1980.tb131854.x>
- Pérez, C., Navarro, A., SaldanTa, M., Martínez, S., & Rejas, J. (2009). Patient-Reported Outcomes in Subjects with Painful Trigeminal Neuralgia Receiving Pregabalin: Evidence from Medical Practice in Primary Care Settings. *Cephalalgia*, 29(7), 781–790. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01792.x>
- Pérez, C., Saldaña, M. T., Navarro, A., Martínez, S., & Rejas, J. (2009). Trigeminal Neuralgia Treated With Pregabalin in Family Medicine Settings: Its Effect on Pain Alleviation and Cost Reduction. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 49(5), 582–590. <https://doi.org/10.1177/0091270009333017>
- Perloff, M. D., & Chung, J. S. (2018). Urgent care peripheral nerve blocks for refractory trigeminal neuralgia. *The American Journal of Emergency Medicine*, 36(11), 2058–2060. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.08.019>
- Pollock, B. E. (2012). Surgical Management of Medically Refractory Trigeminal Neuralgia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 12(2), 125–131. <https://doi.org/10.1007/s11910-011-0242-7>
- Randazzo, D. N., Ciccone, A., Schweitzer, P., & Winters, S. L. (1995). Complete atrioventricular block with ventricular asystole following infusion of intravenous phenytoin. *Journal of Electrocardiology*, 28(2), 157–159. [https://doi.org/10.1016/S0022-0736\(05\)80287-0](https://doi.org/10.1016/S0022-0736(05)80287-0)
- Ruiz, M., Porta-Etessam, J., Garcia-Ptacek, S., de la Cruz, C., Cuadrado, M. L., & Guerrero, A. L. (2016). Auriculotemporal Neuralgia: Eight New Cases Report: Table 1. *Pain Medicine*, 17(9), 1744–1748. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw016>

- Sanchez-Larsen, A., Sopelana, D., Diaz-Maroto, I., Perona-Moratalla, A. B., Gracia-Gil, J., García-Muñozguren, S., Palazón-García, E., & Segura, T. (2018). Assessment of efficacy and safety of eslicarbazepine acetate for the treatment of trigeminal neuralgia. *European Journal of Pain*, 22(6), 1080–1087. <https://doi.org/10.1002/ejp.1192>
- Santos-Lasaosa, S., Pozo-Rosich, P., Belvís, R., Latorre-González, G., & González-Oria, C. (2020). *Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnósticoterapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020*. Luzán 5.
- Schaidle, S., Greathouse, K., & McConnell, D. (2021). Safety and efficacy of lacosamide versus phenytoin for refractory seizures in neurosurgical patients. *BMJ Neurology Open*, 3(1), e000144. <https://doi.org/10.1136/bmjno-2021-000144>
- Schnell, S., Marrodan, M., Acosta, J. N., Bonamico, L., & Goicochea, M. T. (2020a). Trigeminal Neuralgia Crisis – Intravenous Phenytoin as Acute Rescue Treatment. *Headache*, 1–7. <https://doi.org/10.1111/head.13963>
- Schnell, S., Marrodan, M., Acosta, J. N., Bonamico, L., & Goicochea, M. T. (2020b). Trigeminal Neuralgia Crisis – Intravenous Phenytoin as Acute Rescue Treatment. *Headache*, 1–7. <https://doi.org/10.1111/head.13963>
- Schott Andersen, A. S., Maarbjerg, S., Noory, N., Heinskou, T. B., Forman, J. L., Cruccu, G., Ashina, M., & Bendtsen, L. (2022). Safety and efficacy of erenumab in patients with trigeminal neuralgia in Denmark: a double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Lancet Neurol*, 21(11), 994–1003. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00294-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00294-0)
- Seo, H. J., Park, C. K., Choi, M. K., Ryu, J., & Park, B. J. (2020). Clinical Outcome of Percutaneous Trigeminal Nerve Block in Elderly Patients in Outpatient Clinics. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 63(6), 814–820. <https://doi.org/10.3340/jkns.2020.0139>
- Siqueira, S. R. D. T., Alves, B., Malpartida, H. M. G., Teixeira, M. J., & Siqueira, J. T. T. (2009). Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia. *Neuroscience*, 164(2), 573–577. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.08.037>

- Soleimanpour, H., Aghamohammadi, D., Ghaffarad, A., Golzari, S. E., Safari, S., & Soleimanpour, M. (2014). Novel treatment in refractory tic douloureux. *Journal of Clinical Anesthesia*, 26(6), 495–496. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2014.03.011>
- Stani, F. Di, Ojango, C., Dugoni, D., Lorenzo, L. Di, Masala, S., Delfini, R., Bruti, G., Simonetti, G., Piovesan, E. J., & Ruggeri, A. G. (2015). Combination of pharmacotherapy and lidocaine analgesic block of the peripheral trigeminal branches for trigeminal neuralgia: a pilot study. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(8), 660–664. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20150077>
- Stavropoulou, E., Argyra, E., Zis, P., Vadalouca, A., & Siafaka, I. (2014). The Effect of Intravenous Lidocaine on Trigeminal Neuralgia: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial. *ISRN Pain*, 2014, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2014/853826>
- Svedung Wettervik, T., Snel, D., Kristiansson, P., Ericson, H., & Abu Hamdeh, S. (2023). Incidence of trigeminal neuralgia: A population-based study in Central Sweden. *Eur. J. Pain*, 27(5), 580–587. <https://doi.org/10.1002/ejp.2081>
- Tate, R., Rubin, L. M., & Krajewski, K. C. (2011a). Treatment of refractory trigeminal neuralgia with intravenous phenytoin. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 68(21), 2059–2061. <https://doi.org/10.2146/ajhp100636>
- Tate, R., Rubin, L. M., & Krajewski, K. C. (2011b). Treatment of refractory trigeminal neuralgia with intravenous phenytoin. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 68(21), 2059–2061. <https://doi.org/10.2146/ajhp100636>
- Tohyama, S., Hung, P. S.-P., Cheng, J. C., Zhang, J. Y., Halawani, A., Mikulis, D. J., Oh, J., & Hodaie, M. (2020). Trigeminal neuralgia associated with a solitary pontine lesion: clinical and neuroimaging definition of a new syndrome. *Pain*, 161(5), 916–925. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001777>
- Truini, A., Prosperini, L., Calistri, V., Fiorelli, M., Pozzilli, C., Millefiorini, E., Frontoni, M., Cortese, A., Caramia, F., & Cruccu, G. (2016). A dual concurrent mechanism explains trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 86(22), 2094–2099. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002720>

- Vargas, A., & Thomas, K. (2015a). Intravenous fosphenytoin for acute exacerbation of trigeminal neuralgia: case report and literature review. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 8(4), 187–188. <https://doi.org/10.1177/1756285615583202>
- Vargas, A., & Thomas, K. (2015b). Intravenous fosphenytoin for acute exacerbation of trigeminal neuralgia: case report and literature review. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 8(4), 187–188. <https://doi.org/10.1177/1756285615583202>
- Vilming, S. T., Lyberg, T., & Lataste, X. (1986). Tizanidine in the Management of Trigeminal Neuralgia. *Cephalalgia*, 6(3), 181–182. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1986.0603181.x>
- Wiffen, P. J., Derry, S., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2011). Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. In P. J. Wiffen (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005451.pub2>
- Xu, Z., Zhang, P., Long, L., He, H., Zhang, J., & Sun, S. (2016). Diabetes mellitus in classical trigeminal neuralgia: A predisposing factor for its development. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 151, 70–72. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2016.10.015>
- Yuan, M., Zhou, H.-Y., Xiao, Z.-L., Wang, W., Li, X.-L., Chen, S.-J., Yin, X.-P., & Xu, L.-J. (2016). Efficacy and safety of gabapentin vs. Carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia: A meta-analysis. *Pain Pract.*, 16(8), 1083–1091. <https://doi.org/10.1111/papr.12406>
- Zakrzewska, J. M., Chaudhry, Z., Nurmikko, T. J., Patton, D. W., & Mullens, L. E. (1997). Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain*, 73(2), 223–230. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(97\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(97)00104-8)
- Zakrzewska, J. M., Palmer, J., Morisset, V., Giblin, G. M., Obermann, M., Ettlin, D. A., Cruccu, G., Bendtsen, L., Estacion, M., Derjean, D., Waxman, S. G., Layton, G., Gunn, K., & Tate, S. (2017). 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. *The Lancet Neurology*, 16(4), 291–300. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30005-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30005-4)

Zeng, C., Zhang, C., Li, Y.-H., Feng, X., Zhang, M.-J., Xiao, R.-H., & Yang, H.-F. (2021). Recent Advances of Magnetic Resonance Neuroimaging in Trigeminal Neuralgia. *Current Pain and Headache Reports*, 25(6), 37. <https://doi.org/10.1007/s11916-021-00957-0>