

TRABAJO DE FIN DE GRADO

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA

Autora: Cristina Lara Díaz

Tutor: Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez

Sevilla, 2020-2021



D. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez, Doctor en Medicina y Cirugía y Profesor Titular de Medicina Bucal del Departamento de Estomatología de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA: Que el presente trabajo titulado “ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA NEURALGIA DEL TRIGÉMINO”, ha sido realizado por D^a. Cristina Lara Díaz, bajo mi tutela y dirección, cumpliendo según mi criterio, todos los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como Trabajo Fin de Grado.

Y para que as conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Sevilla a 31 de Mayo de 2021.

Fdo.: Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez

Código Seguro De Verificación	w8jRkW07QogtqK66XD08MA==	Fecha	25/05/2021
Firmado Por	ANGEL MARTINEZ-SAHUQUILLO MARQUEZ		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/w8jRkW07QogtqK66XD08MA==	Página	1/1





Facultad de Odontología



Dña. Cristina Lara Díaz con DNI 77874042K alumna del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Sevilla), autora del Trabajo Fin de Grado titulado: "ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE LA NEURALGIA DEL TRIGÉMINO"

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso

2020-2021 es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

Sevilla, 31 de Mayo de 2021

AGRADECIMIENTOS

Darle las gracias a mi familia la cual me ha apoyado en todas y cada una de las decisiones que he tomado a lo largo de mi corta vida, fuesen buenas o malas, pero sin duda por apoyarme en la decisión de querer estudiar Odontología ya que de esta experiencia no solo me llevo una profesión la cual me apasiona sino también he conocido la amistad verdadera (Juan José Vilches Barrera) y el amor puro (Daniel Socarrás Guzmán)

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTO	1
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4-10
Nervio .trigémino	4
Neuralgia del trigémino	5
➤ Clasificación	6-7
➤ Diagnóstico	8-10
PLANTEAMIENTOS DEL PROBLEMA	11-12
MATERIALES Y MÉTODOS	13-14
RESULTADOS	15-17
DISCUSIÓN	18-27
CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29-30

RESUMEN

La neuralgia del Trigémino (NT) es una condición clínica caracterizada por dolor facial paroxístico, episódico, lancinante, generalmente unilateral, de corta duración (de varios segundos a minutos), con una incidencia anual entre 4-13%. Es considerada, por lo tanto, uno de los síndromes de dolor facial más graves que altera la calidad de vida de los perjudicados.

Es crucial una historia completa para un buen diagnóstico. El tratamiento de primera elección es el farmacológico. Cuando este falla (intolerancia o no responden), debe considerarse el tratamiento quirúrgico.

Este trabajo revisa todas las opciones farmacológicas para el tratamiento de la NT clásica, basado en la evidencia actual. Tras una exhaustiva revisión, la carbamazepina era y es el tratamiento de primera elección, sin embargo, debido a los efectos secundarios e interacciones farmacológicas se sugiere la oportunidad de desarrollar un fármaco mejor tolerado.

ABSTRACT

Trigeminal neuralgia (TN) is a clinical condition characterized by paroxysmal, episodic, lancinating facial pain, usually unilateral, of short duration (from several seconds to minutes), with an annual incidence between 4-13%. It is therefore considered one of the most severe facial pain syndromes that alters the quality of life of those affected.

A complete history is crucial for a good diagnosis. The first choice treatment is pharmacological. When this fails (intolerance or non-response), surgical treatment should be considered.

This work reviews all the pharmacological options for the treatment of classic TN, based on current evidence. After an exhaustive review, carbamazepine was and is the treatment of first choice, however, due to side effects and drug interactions, the opportunity to develop a better tolerated drug is suggested.

INTRODUCCIÓN

El nervio trigémino (V par craneal) es un nervio compuesto por fibras motoras y sensitivas y es el principal encargado de la inervación de:

Piel, mucosa oral, mucosa nasal, músculos masticatorios, córneas, dientes, lengua y recubrimientos meníngeos¹.

Este nervio está formado por tres ramas:

1. Rama Oftálmica
2. Rama Maxilar
3. Rama Mandibular



1. Rama Oftálmica

La rama oftálmica comienza su recorrido desde la zona anterior del ganglio Gasser hasta alcanzar la órbita pasando por la pared del seno cavernoso y la fisura orbital. Esta rama es solamente sensitiva para la piel de la frente, nariz, ojo, párpados y mucosa de la membrana nasal y senos paranasales¹.

2. Rama Maxilar

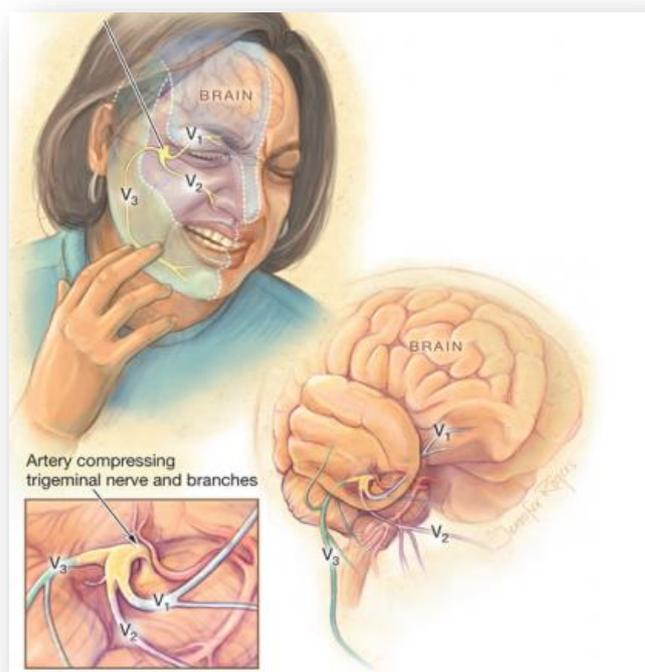
Rama sensitiva que inerva la piel de la parte superior de la cara, membranas mucosas de la nasofaringe, amígdalas, paladar blando y duro, seno maxilar, labio superior, lateral de la nariz, encía maxilar y dientes del maxilar superior¹.

3. Rama Mandibular

Rama con fibras motoras y sensitivas. Las fibras motoras inervan los músculos masticatorios, los músculos tensores del paladar y el tensor del tímpano. Por otro lado, las fibras sensitivas inervan la zona inferior de la cara, la región auricular, la piel de la región del temporal, mejillas, labio inferior, lengua, maxilar inferior, dientes del maxilar inferior, ATM, meato auditivo externo y la membrana de la mucosa de la mejilla¹.

Neuralgia del Trigémino

La neuralgia del Trigémino (NT) es una condición clínica caracterizada por dolor facial paroxístico, episódico, lancinante, generalmente unilateral, de corta duración (de varios segundos a minutos) y que afecta a 4-13 de cada 100.000 pacientes¹. Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a mujeres de entre 50 años². Se describe como una descarga eléctrica que frecuentemente



se desencadena por un estímulo sensorial (zona gatillo) en partes específicas de la cara. Los pacientes afectados pueden identificar el dolor al masticar, al lavarse los dientes, al afeitarse, al hablar¹.

En cuanto al territorio de distribución, pueden verse afectadas cualquiera de las tres ramas que forman el nervio trigémino. La afectación más frecuente suelen ser de la rama maxilar y mandibular y con el tiempo, la enfermedad puede evolucionar afectando otra/otras rama/ramas.

El dolor suele ser de afectación unilateral, siendo más común el lado derecho que el izquierdo. Existen, aunque son muy infrecuentes, casos de bilateralidad donde el dolor va alternando de un lado a otro.

La causa de la Neuralgia del Trigémino sigue sin estar del todo clara pero podemos afirmar que la mayoría de los casos son provocados por la compresión de la raíz del nervio.

Clasificación

Según la Sociedad Internacional de Dolor de Cabeza³, la NT puede clasificarse en dos tipos:

- La primaria, clásica o idiopática suelen ser las más frecuentes (80-90%)
- La secundaria o sintomática

Existen diferentes teorías que tratan de explicar la fisiopatología de la neuralgia idiopática.

La hipótesis más aceptada habla de la compresión de la raíz dorsal del trigémino a su entrada en el tronco encefálico provocada por elementos vasculares.

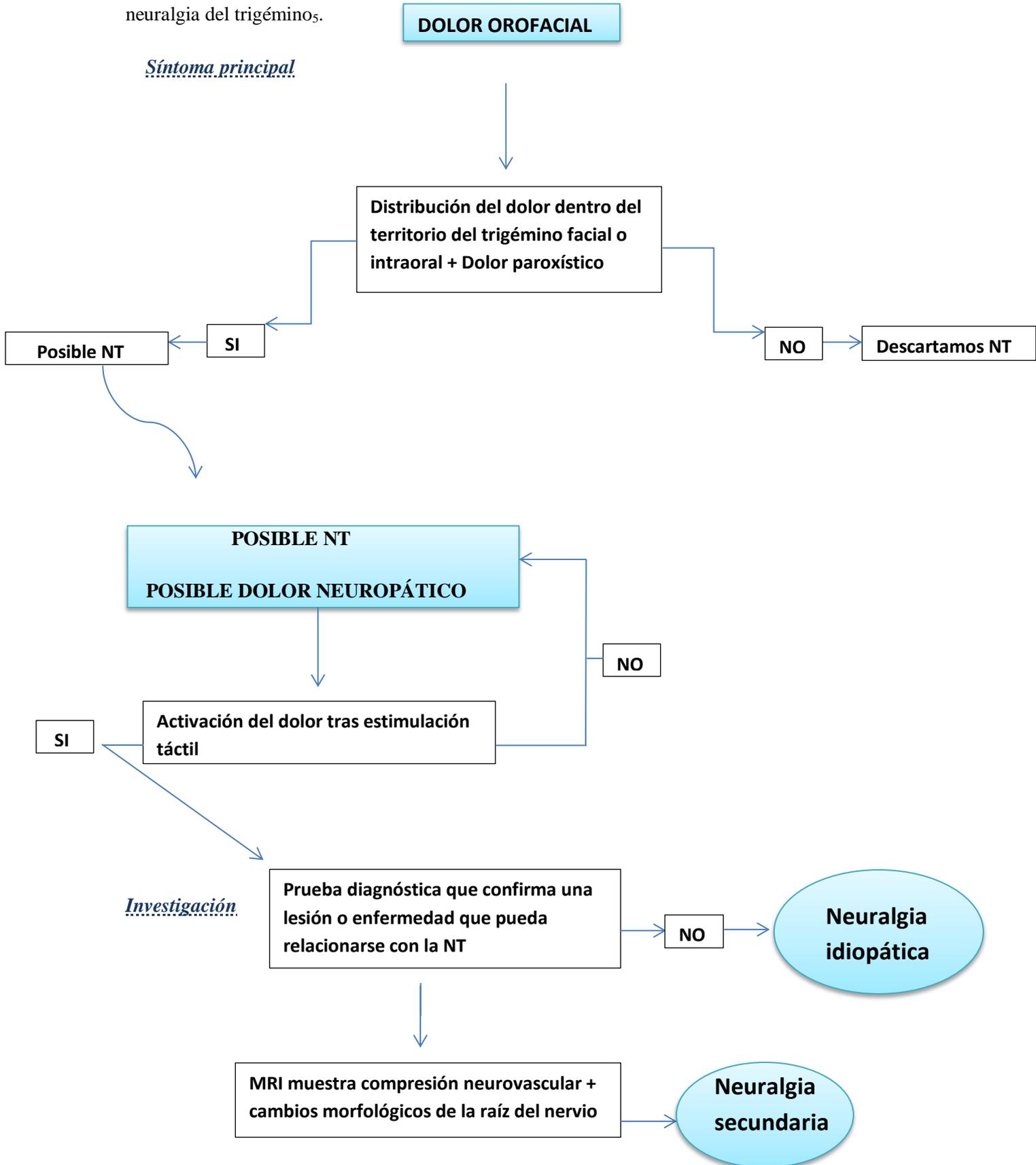
Por otro lado, estudios de Moses, Beaver y Kerr⁴ hablan de desmielinización de la raíz del nervio. Este suceso se debe a la compresión, por elementos vasculares, de la zona posterior de la raíz. En sus investigaciones observaron la existencia de mielina degenerativa e irregular recorriendo el nervio trigémino. Debido a esta desmielinización segmentaria van a existir transmisiones no sinápticas que provocarán el fenómeno denominado “gatillo”⁴.

La última y que posiblemente pueda englobar a la mayoría de las hipótesis sobre la fisiopatología de la NT es la teoría de Fromm et al.¹. Fromm la denomina como “Teoría epileptógena” y en ella, habla de cómo la actividad aumentada de las fibras aferentes primarias debido a la aparición de potenciales de acción ectópicos, junto con el debilitamiento de los mecanismos inhibitorios de los núcleos sensitivos, desencadenaría descargas paroxísticas en respuesta a estímulos sensoriales y como resultado, dolor. Para este tipo de situaciones los fármacos antiepilépticos serían eficaces.

Sin embargo, aunque la evidencia demuestre que la compresión vascular del nervio es la fisiopatología más frecuente, existen casos en los que no se observa compresión vascular del nervio y es por ese motivo, que se sigue denominando neuralgia idiopática¹.

Este trastorno no suele venir acompañado de déficit neurológico, sin embargo, en los casos de neuralgia sintomática si detectamos el deterioro sensorial en la distribución del nervio.

Esquema explicativo del nuevo sistema de clasificación y clasificación de diagnóstico para la neuralgia del trigémino⁵.



Diagnóstico

El diagnóstico de la neuralgia del trigémino se basa principalmente en una buena anamnesis, es decir, conseguir toda la información posible sobre el dolor, en donde se incluye:

- ✓ Inicio del dolor, duración, extensión, gravedad y frecuencia.
- ✓ La localización del dolor y radiación
- ✓ Factores de alivio
- ✓ Factores de agravamiento
- ✓ Otros aspectos como bruxismo, apretamiento, el flujo salival o el gusto
- ✓ Presencia de fibromialgia o migrañas
- ✓ Efecto que provoca el dolor en la vida diaria del paciente
- ✓ Historial médico
- ✓ Historial psicológico

Tras la anamnesis es fundamental una exhaustiva exploración física, comenzando desde la región de la cabeza y cuello e incluyendo la inspección de la piel tratando de localizar lesiones cutáneas⁶. Durante el examen físico debemos centrarnos en los músculos de la masticación, el cuello y la cabeza buscando puntos de gatillo, sensibilidad y movimientos de la articulación temporomandibular incluyendo el crepitante.

En el examen intraoral, exploramos los tejidos duros y blandos. Debemos, también, examinar los dientes buscando alguna posible patología dental.

Por último, ante la sospecha clínica de Neuralgia del trigémino y para concluir un buen diagnóstico debemos realizar una imagen de resonancia magnética (MRI) de cabeza con y sin realce de contraste para así poder descartar una enfermedad sintomática⁶.

Al ser un trastorno caracterizado por un dolor agudo y repetitivo a lo largo de una o más ramas del nervio trigémino, el cual normalmente se desencadena por la masticación o manipulación de las encías, las personas con estos síntomas suelen acudir en primer lugar al dentista recibiendo tratamiento dental (posiblemente injustificado) antes de ser derivados al neurólogo o neurocirujano.

Uno de los padres fundadores de la neurocirugía alemana, Fedor Krause, en 1896 ya habló sobre las dificultades para distinguir el dolor de la neuralgia del trigémino y el dolor odontogénico. Krause hablaba de cómo la mayoría de las personas con NT, en el inicio de la sintomatología, les extraían todos los dientes de la región afectada (rama afectada) siendo un tratamiento erróneo. Krause concluyó que mediante un examen minucioso, un experto puede reconocer fácilmente, si el dolor viene de un diente o no.

Se sabe bastante poco sobre la tasa de pacientes que acuden inicialmente al dentista cuando comienzan con los primeros síntomas de NT, solo se encuentra, en la literatura internacional, una serie de Zúrich (1983) que aborda esta cuestión. Se llegó a la conclusión de que el 73% de los pacientes que pedían cita para neurocirugía por NT habían recibido una evaluación dental previa y donde el 48% de ellos habían sido sometido a al menos una extracción dental. Este patrón se conoce desde hace mucho tiempo, comenzó hace tres décadas, en Europa Occidental, con una evaluación sistemática y hasta día de hoy no ha habido mucho avance.

En conclusión, para mejorar los presentes y futuros diagnósticos de los pacientes con NT, neurocirujanos y dentistas deben tener una buena cooperación entre ellos con un patrón fiable de remisiones mutuas, evitando así tratamientos innecesarios.

Por lo tanto, debemos hacer diagnóstico diferencial con la odontalgia atípica y de síndromes de dolor odontogénico primario, así como síndrome del diente agrietado o pulpitis.

Existen otros trastornos con los que, también, hay que hacer diagnóstico diferencial, tales como:

- Sinusitis
- Dolor en senos nasales
- Dolores de cabeza primarios
- Dolor músculo-facial y articular
- Migraña

Dependiendo de la distribución predominante del dolor, es necesario tener en cuenta:

- Herpes zoster
- Enfermedad orbitaria
- Arteritis del temporal
- Tumores intracraneales

➤ Tabla 1

Resumen de los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta:

Afectación del nervio trigémino	-Tumores -Placas de esclerosis múltiple -Herpes Zoster
Síndrome de dolor del trigémino por desaferentación	-Dolor orofacial atípico, Dolor neuropático del trigémino
Enfermedad Dental	-Enfermedad musculo-facial y articular -Enfermedad de la articulación temporomandibular
Enfermedad vascular	-Arteritis del temporal -Migrañas
Otros	-Otros tipos de dolor de cabeza -Dolor referido de orbitas y senos nasales -Causas psicógenas

PLANTEAMIENTOS DEL PROBLEMA

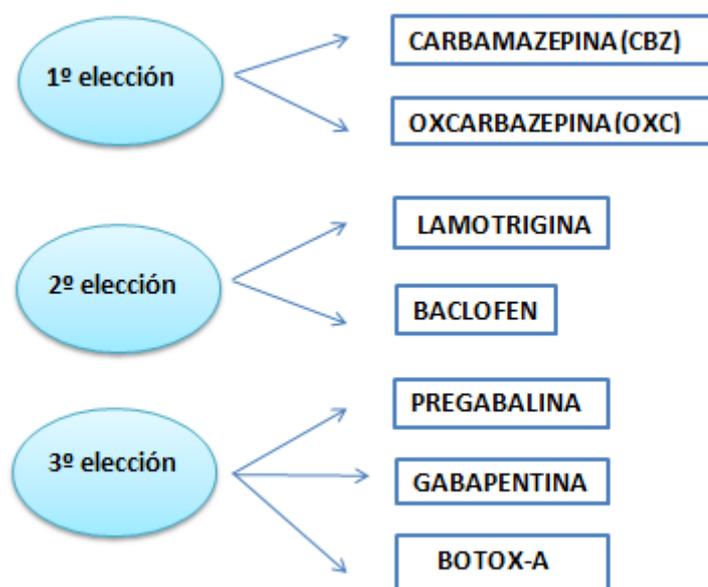
La NT es una entidad muy dolorosa que suele perjudicar la calidad de vida. Con el tiempo, los episodios repetidos se vuelven resistentes al tratamiento, originando síndrome de dolor crónico, afectando a los campos psicológicos y cognitivo, provocando ansiedad y depresión. En este trabajo nos centramos en la actualización del manejo de la neuralgia del trigémino.

La NT se divide en neuralgia clásica y neuralgia sintomática, esta última suele presentar síntomas bilaterales o pérdida sensorial del nervio. Debemos saber distinguirlos ya que las opciones de tratamientos son diferentes.

Para la neuralgia clásica o idiopática existen muchas opciones de tratamiento, siendo la farmacología la principal recomendación y en el caso de que no fuera efectivo considerar procedimientos quirúrgicos. El tratamiento incluye fármacos antiepilépticos como carbamazepina y oxcarbazepina.

En el siguiente esquema resumimos los fármacos de elección que durante años se ha utilizado para minimizar o controlar los dolores en la NT:

Tratamiento Farmacológico ²



Se han considerado, por lo tanto, estos diferentes medicamentos como posibles tratamientos para el control del dolor de la neuralgia del trigémino clásica. Basándose en el nivel de evidencia, la carbamazepina (CBZ) y la oxcarbazepina (OXC) se consideran medicamentos de primera línea².

Sin embargo, existen muchos otros fármacos que muestran eficacia para este trastorno, por lo que haremos una revisión bibliográfica en busca de los fármacos más utilizados y compararemos sus eficacias.

OBJETIVOS

A través de la pregunta “PICO” obtenemos los objetivos:

Pregunta PICO

- Población: pacientes con NT clásica
 - Intervención: Fármacos actualizados más utilizados
 - Comparación: De todos los fármacos más utilizados
 - Resultado: Alivio o reducción del dolor.
-
- Principal
 - Revisar las opciones farmacológicas actualizadas que han demostrado ser eficaces para controlar el dolor en los pacientes con Neuralgia del trigémino clásica.

 - Secundario
 - Dentro de los fármacos más utilizados para el tratamiento de la NT clásica, ¿Es la carbamazepina el tratamiento de 1º elección más recomendado?
 - Para pacientes que les contraindican CBZ/OXC, ¿Son eficaces los tratamientos de segunda elección?

MATERIALES Y MÉTODOS

Tras una exhaustiva investigación sobre la farmacología de la neuralgia del trigémino clásica, La pregunta planteada fue: ¿Es la Carbamazepina el tratamiento farmacológico de 1º elección más efectivo para la neuralgia del Trigémino clásica?

Lo primero fue acudir a diferentes páginas científicas (Pubmed, Scielo y Sciencedirect) para la búsqueda y recopilación de la literatura relevante al tema. Para una búsqueda más específica añadimos una serie de filtros (criterio 1):

- ✓ Intervalo de tiempo: 5-10 años
- ✓ Especie: Humanos
- ✓ Sexo: Mujer y Hombre
- ✓ Años: +19

Los términos buscados fueron: “trigeminal neuralgia”, “pharmacotherapy”, “AND” “carbamazepine”, “treatment options”, “diagnosis”.

COMBINACIÓN DE PALABRAS CLAVES DE BUSQUEDA

	“trigeminal neuralgia AND pharmacotherapy”	“trigeminal neuralgia AND carbamazepine”	“trigeminal neuralgia AND treatment options”	“trigeminal neuralgia”	“trigeminal neuralgia AND diagnosis”
Herramienta de Búsqueda	PUBMED	PUBMED	PUBMED	SCIELO	SCIENCEDIRECT
Resultado de Búsqueda	633	829	465	4	30
Criterio 1	230	90	118	4	16
Criterio 2	3	2	1	1	1

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Criterio 1: Acotación a artículos “texto completo”, “ensayos clínicos en humanos”, “Masculino”, “femenino”, “publicados en los 10 últimos años”, “Adulto 19 + años”, “Edad: 45 + años”.
- Criterio 2: Acotación a artículos que hablen del diagnóstico de la NT y su manejo farmacológico. Se descartaron artículos que hablasen solo de tratamientos de cirugía para controlar el dolor de la NT.

Finalmente, tras añadir los filtros (criterio 1) a los diferentes resultados de búsquedas, obtengo un número más reducido de artículos. Es en este punto cuando vamos a seleccionar los artículos que van a ser utilizados en la discusión de este trabajo. Una vez leídos, excluimos aquellos que no hablen del diagnóstico de la neuralgia del trigémino clásica y de los que hablen de tratamientos quirúrgicos, centrándonos en una buena diagnosis para diferenciar los dos tipos de neuralgia y sus opciones farmacológicas (criterio 2). Tras estos dos criterios, se obtienen 8 artículos relevantes a este trabajo.

RESULTADOS

➤ Tabla 2

Artículo (autor año)	Revista	Tipo de investigación	Breve resumen del artículo
Alcántara Montero, A; Sánchez Carnerero Semergen, medicina de familia 2015	Actualización en el manejo de la neuralgia del trigémico	Casos/controles	Este artículo revisa las opciones terapéuticas médicas y quirúrgicas para el tratamiento de la neuralgia del trigémico, basado en la actualidad
Girija Prasad Rath Springer Singapur 2019	Handbook of Trigeminal Neuralgia	Revisión sistemática	Los primeros nueve capítulos de este manual se centran en todos los problemas de la NT destacando la etiopatogenia y todas las terapias disponibles.
Khalid W. Al-Quliti Neurociencias, 20 2015	Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia	Ensayo clínico	Esta revista nos compara todas las opciones farmacológicas (actualizadas) para el tratamiento de la NT con casos específicos.
Giorgio Cruccu, MD CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology 2017	Trigeminal Neuralgia	Ensayo clínico	Este artículo habla de que el diagnóstico de NT con o sin dolor continuo concomitante, debe basarse únicamente en motivos clínicos. Habla de la CBZ y OXC como tratamientos de primera elección y los compara en diferentes experimentos con personas afectadas.

<p>G.R. Boto Neurocirugía 2010</p>	<p>Trigeminal neuralgia</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>La NT continúa siendo una enfermedad desconocida y mal manejada por muchos de los especialistas encargados de la misma. En este trabajo se resumen las principales características anatomo-clínicas, fisiopatológicas y terapéuticas de esta entidad.</p>
<p>Sameer Shaikh Hashim Bin Yaacob Rusdi Bin Abd Rahman Revista de la Asociación Médica China 2010</p>	<p>Lamotrigine for trigeminal neuralgia: Efficacy and safety in comparison with carbamazepine</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>El estudio fue una comparación intervencionista y cruzada. A 21 pacientes con NT se les administró LTG en comparación a CBZ. La eficacia de los medicamentos involucrados se determinó mediante la escala analógica visual (EVA) y la calificación verbal. escala (VRS)</p>
<p>Giulia Di Stefano 2014</p>	<p>Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>En este artículo se confirmó que CBZ y OXC eran eficaz en una gran mayoría de pacientes, pero los efectos secundarios provocaron la suspensión del tratamiento en un alto % de pacientes. Estos resultados sugieren la oportunidad</p>

			de desarrollar un fármaco mejor tolerado.
L. Bendtsen, G. Di Stefanof, A. Donnetg, P. K. Eideh 2019	European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia	Revisión sistemática	Se realizó una revisión sistemática de la literatura de la NT y se desarrollaron recomendaciones basadas en GRADE, cuando fue posible; si no, se entregó una declaración de buenas prácticas.

DISCUSION

Carbamazepina (CBZ)

La CBZ es un fármaco que actúa inhibiendo los canales de sodio voltaje-dependientes y potenciando el gamma aminobutírico γ (principal neurotransmisor inhibitor en el SNC) con el objetivo de reducir la excitabilidad de las membranas neurales y así controlar el dolor neuropático.

En pacientes recién diagnosticados de neuralgia del trigémino la dosis inicial estándar es de 100-200mg/12h la cual se irá aumentando (unos 100 mg aprox) γ hasta alcanzar un buen control del dolor o por la imposibilidad de continuar por los efectos secundarios.

La dosis total máxima es de 1200 mg/24h mientras que la de mantenimiento es de 300-800 mg/24h. Una vez controlado el dolor (en un alrededor del 75% de los casos) γ la dosis de CBZ va reduciéndose hasta una posible remisión.

Los efectos secundarios más comunes son tales como mareos, vómitos, desarrollo de problemas de memoria, sedación... mientras que con menor frecuencia pero mayor gravedad, la CBZ puede inducir a una Leucoplasia, erupción alérgica, Síndrome de Stevens-Johnson, anemia, lupus eritematoso sistémico y hepatotoxicidad **por** lo tanto, tras varias semanas después de haber iniciado el tratamiento con CBZ realizar hemograma completo, pruebas de sodio y función hepática para ver el efecto y las posibles complicaciones que se puedan producir γ

Oxcarbazepina (OXC)

La OXC es un cetano-análogo γ de la CBZ. La ventaja de la OXC es que no pasa por el sistema del citocromo hepático, minimizando así los efectos secundarios y las posibles interacciones farmacológicas.

La dosis inicial estándar es de 150 mg/16h e irá aumentándose de 300 mg en 300 mg cada tres días hasta conseguir un adecuado control del dolor. La dosis total máxima es de 1800 mg/24h y la de mantenimiento es de 300-600 mg/12h γ .

Los efectos secundarios más comunes son somnolencia, mareos, náuseas, ataxia, fatiga, nistagmo, visión borrosa, mientras que los efectos secundarios más graves que podemos encontrar al utilizar OXC son S. Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrolisis epidérmica tóxica, anafilaxia, supresión de la médula ósea, pensamientos suicidas, angioedema y Hiponatremia

Lamotrigina (LTG)

La LTG es un fármaco con mecanismo de acción bimodal, es decir, por un lado se encarga de inhibir la liberación del neurotransmisor excitador glutamato mediante la inhibición de los canales de sodio voltaje-dependientes y por otro lado, es antagonista de los receptores neuro excitatorios de NMDA ⁷. El glutamato es el principal aminoácido excitatorio del SNC contribuyendo al dolor crónico. La LTG, al encargarse de su inhibición es efectiva para el control del dolor crónico, sobretodo de origen neuropático.

La dosis inicial estándar es de 25 mg/12h e irá aumentando hasta la dosis de mantenimiento de 200-400 mg/24h en dos dosis ². Para conseguir un buen control del dolor, la dosis adecuada suele oscilar de entre 100-400 mg/24h.

Los efectos secundarios más comunes son tales como mareos, vértigo, dolor de cabeza, ataxia y somnolencia. En un pequeño porcentaje de casos (7-10%), durante los primeros meses tras inicial el tratamiento, acuden con erupción cutánea y que remite con el paso del tiempo sin necesidad de retirar el medicamento. Por último, con menor frecuencia, pacientes bajo el tratamiento de LTG pueden desarrollar el Síndrome de Steven-Johnson.

Baclofeno

El baclofeno es un relajante muscular esquelético ². Este activa a los receptores GABAB con el fin de deprimir la neurotransmisión excitatoria, considerándose, por lo tanto, un fármaco eficaz para el control del dolor neuropático. El baclofeno suele ser un tratamiento complementario de la CBZ aunque también puede utilizarse solo. Cuando se utilice junto a la CBZ, reducir la dosis de CBZ.

La dosis inicial estándar es de 10 mg/24h que podría aumentarse cada tres días a 10-20 mg/24 h ². La dosis máxima es de 60-80 mg/24h distribuyéndola en cuatro veces al día. Si este actúa como tratamiento complementario de la CBZ, reducimos la dosis de CBZ a 500 mg/24h ².

Los efectos secundarios más comunes son tales como mareos, náuseas, estreñimiento, somnolencia, fatiga e hipotensión.

Gabapentina

La Gabapentina es un agonista del receptor GABA que actúa sobre los canales de calcio presinápticos de las neuronas para inhibir la liberación de neurotransmisores excitatorios², y por esto, se ha considerado eficaz para el tratamiento del dolor neuropático.

La dosis inicial es de 100 mg al día que irá aumentando gradualmente de 300 mg en 300 mg cada dos o tres días (esto dependerá de la tolerancia de cada caso). La dosis efectiva es 100-900 mg, 3 veces al día².

Los efectos secundarios más comunes son tales como edemas periféricos, fatiga, somnolencia, mareos, náuseas, ataxia y visión borrosa. Dentro de los efectos secundarios más graves, está la hiperlipidemia. Sin embargo, la gabapentina tiene muchas ventajas, como por ejemplo, una administración más rápida y sin interacciones farmacológicas.

Pregabalina

La pregabalina es un fármaco análogo del GABA que actúa interactuando con la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio activados por voltaje ². Está estructuralmente relacionado con la gabapentina.

La dosis inicial es de 75 mg antes de dormir. La dosis efectiva para aliviar el dolor neuropático es de 75-300 mg, 2 veces al día².

Los efectos secundarios más comunes de este fármaco son Somnolencia, mareos, visión borrosa, náuseas, ataxia, edemas periféricos y fatiga, mientras que los más graves son S. de Stevens-Johnson y pensamientos suicidas.

Botox-A

El BTX-A tiene un efecto que aún no está muy claro pero se dice que causa la liberación local de neuropéptidos antinociceptivos como la sustancia P, glutamato y está íntimamente relacionado con el gen de la calcitonina péptido que es inhibidor central y periférico de la sensibilización, por lo que se trata de un mecanismo analgésico

➤ Tabla 3

Tratamiento farmacológico de la NT 1

FÁRMACO	DOSIS INICIAL	DOSIS EFECTIVA	EFFECTOS 2º COMUNES	EFFECTOS 2ºGRAVES
Carbamacepina	100 mg, 2 veces cada 24h	100-200 mg, 3 veces cada 24h	Somnolencia, mareos, náuseas, fatiga, ataxia, visión borrosa, diplopía, alteración de las funciones hepáticas	S. de Stevens-Johnson, hipersensibilidad multiorgánica, pensamientos suicidas, bloqueo auriculoventricular, hepatotoxicidad, supresión de la médula ósea incluyendo anemia aplásica o agranulocitosis.
Oxcarbacepina	300 mg, 2 veces al día	600-1200 mg, 2 veces al día	Somnolencia, mareos, náuseas, ataxia, fatiga, nistagmo, visión borrosa	S. Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrosis epidérmica tóxica, anafilaxia, supresión de la médula ósea, pensamientos suicidas, angioedema, Hiponatremia
Lamotrigina	25 mg al día	50-200 mg, 2 veces al día	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, mareos, ataxia, diplopía,	S. de hipersensibilidad a fármacos, síndrome neuroléptico maligno, angioedema,

			insomnio, cefalea, visión borrosa, ansiedad, temblor, depresión, rinitis, dismenorrea	pensamientos suicidas, Eritema multiforme, S. de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, anemia, leucopenia
Baclofeno	5 mg, 3 veces al día	10-20 mg, 3 veces al día	Somnolencia, mareos, fatiga, debilidad muscular, estreñimiento, hipotensión	Hemorragia gastrointestinal, neumonía, convulsiones por síndrome de abstinencia si se suspende de manera brusca
Pregabalina	75 mg antes de dormir	75-300 mg, 2 veces al día	Somnolencia, mareos, visión borrosa, náuseas, ataxia, edemas periféricos, fatiga	S. de Stevens-Johnson, pensamientos suicidas
Gabapentina	100 mg, 3 veces al día	100-900 mg, 3 veces al día	Edemas periféricos, fatiga, somnolencia, mareos, náuseas, ataxia, visión borrosa	S. de Stevens-Johnson, pensamientos suicidas, Hiperlipidemia

Farmacoterapia de primera elección

En el tratamiento de primera línea de actuación para el control del dolor en pacientes con NT idiopática o clásica se consideran los fármacos. Desde hace décadas hasta el día de hoy, La carbamazepina (CBZ) es el fármaco más utilizado para la NT clásica siendo demostrada, en numerosos estudios, no solo su eficacia sino también su utilidad diagnóstica considerándose por lo tanto grado de recomendación A 1.

La CBZ junto con la OXC son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la NT 6. Ambos inhiben los canales de sodio potasio reduciendo así la excitabilidad de las membranas neuronales, se metabolizan por el sistema del citocromo (CYP) y se excretan en su gran mayoría por la orina.

Ambos son inductores del sistema CYP pudiendo disminuir su vida media tras una administración prolongada (autoinducción) 6. Aun sabiendo que la vida media de la CBZ disminuye a las 12-17h tras tres meses de su administración inicial, se demostró su eficacia con la reducción de la frecuencia e intensidad de los ataques paroxísticos mediante cuatro pruebas controladas aleatorizadas en la que participaron 147 pacientes 6. No se llega a entender completamente el mecanismo concreto de la acción pero se cree que está íntimamente relacionado con la inhibición de los canales de sodio voltaje-dependientes, lo que provocaría la estabilización de la membrana.

La eficacia inicial del fármaco CBZ es del 80% 6 aproximadamente, que irá disminuyendo por su capacidad de autoinducción. Otro de los motivos por el cual se ve dificultada su eficacia es por los efectos secundarios del propio fármaco.

Es crucial hacer un buen seguimiento de todos los pacientes desde el inicio del tratamiento evitando así un posible uso inadecuado del fármaco que provocaría efectos secundarios evitables y el posible abandono del tratamiento por parte del paciente. También tener en cuenta que tiene el potencial de provocar múltiples interacciones farmacológicas

Comenzaron con dosis bajas (100 mg V.O 2 veces/día) 6 y fueron aumentando de 100 mg en 100mg hasta alcanzar una dosis máxima de 1200 mg/día. Los síntomas que más se experimentan son la somnolencia, mareos, fatiga, ataxia, diplopía y alteración de las funciones hepáticas, y con menor frecuencia pero mayor gravedad fueron la supresión de la médula, incluyendo anemia aplásica, erupción alérgica, S. de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Durante el seguimiento incluiremos controles rutinarios de recuentos sanguíneos completos (La incidencia de necrólisis epidérmica tóxica y S. de Stevens-Johnson es mayor en pacientes con

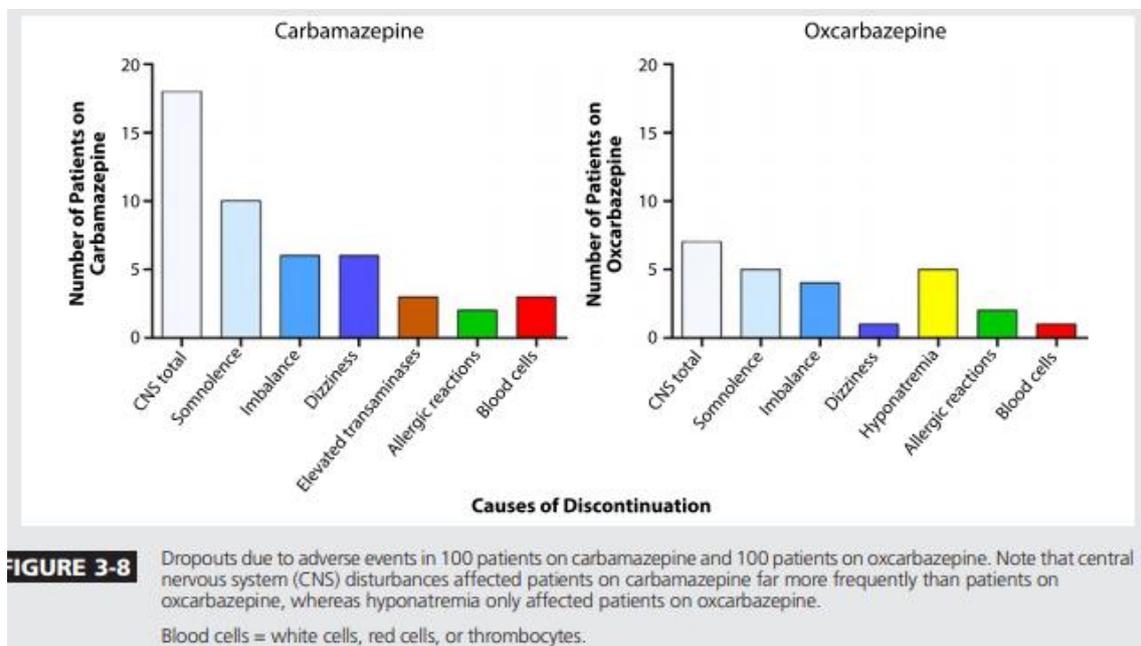
HLA-B1502)⁶, el sodio sérico, de la función hepática y controles a los dos o tres semanas tras la iniciación del tratamiento y una vez cada tres meses de los niveles de CBZ en sangre. Existe un pequeño porcentaje de pacientes (6-10%)⁶ intolerantes a la CBZ.

La oxcarbazepina (OXC) tiene una eficacia similar a la CBZ. En un estudio aleatorio comparan ambos fármacos (rango terapéutico de 600-1800mg al día) con 178 pacientes con NT clásica demostraron una eficacia parecida, con una reducción del dolor del 50% en el 88% de los pacientes¹.

Una ventaja de la OXC frente a la CBZ es que se trata de un inductor enzimático débil por lo que va a tener menos interacciones farmacológicas que la CBZ.

En diferentes estudios, comparando ambos fármacos de primera elección, muestran una mejor tolerabilidad a la OXC frente a la CBZ, al igual que la CBZ provoca mayores efectos secundarios que la OXC. Sin embargo, el grado de recomendación (B) es menor que el de la CBZ (A) y solo se considerará esta opción farmacológica en el caso de que los pacientes no toleren o no respondan bien a la CBZ.⁶ (6)(caso)

Diagrama comparativo de los efectos secundarios de CBZ vs OXC⁸



Farmacoterapia de segunda elección

El tratamiento farmacológico de segunda elección se basa en muy poca evidencia. En esta clase incluyen dos fármacos principales:

- Lamotrigina
- Baclofeno

La Lamotrigina actúa de manera similar a la CBZ o al OXC demostrando ser más eficaz y beneficioso (NIVEL C) que el placebo en pacientes con NT refractarios a la CBZ ¹. Este fármaco solo se ha utilizado en un pequeño ensayo doble ciego controlado en el que incluían placebo. En este ensayo participaron 15 pacientes con NT clásica refractarios a la CBZ ⁶. Comenzaron con dosis inicial de 25 mg dos veces al día aumentando gradualmente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento (400 mg al día), mostrando en once de los participantes un alivio completo del dolor una vez alcanzada la dosis máxima y mayores beneficios que el placebo. Es muy importante ir aumentando la dosis de manera muy lenta ya que podemos prevenir la aparición de efectos secundarios (somnolencia, ataxia...). Debemos saber que la dosis necesaria para un alivio adecuado del dolor varía entre 100-400mg al día dependiendo de cada caso ⁶.

En cuanto al Baclofeno, se ha demostrado su eficacia en diferentes ensayos de doble ciego de hasta un 70% con dosis de entre 10-60 mg al día. En uno de los estudios, se administró baclofeno a diez pacientes con NT clásica frente a placebo en otros diez pacientes con NT clásica ¹. Como resultado, se obtuvo un significativo beneficio clínico en siete pacientes tratados con este fármaco. Sin embargo, los estudios de seguimientos que se han realizado en los siguientes cinco años indicaron que el beneficio solo persistía en el 30% de los casos, ya que el 22% presentaron síntomas refractarios a los dos años y un 17% a los seis meses del inicio del tratamiento presentaron recurrencia de la enfermedad ¹.

La dosis inicial del Baclofeno es de 5-10 mg 3 veces al día e irá aumentando de 10 mg en 10 mg en días alternos hasta alcanzar la dosis máxima de 90mg. La dosis efectiva del fármaco está entre 50-60 mg al día.

El Baclofeno a diferencia de la mayoría de los fármacos utilizados para la NT clásica puede ser recetado a pacientes con enfermedad hepática ya que se excreta por vía renal¹.

Farmacología de tercera elección

No existen muchos estudios que avalen la eficacia de estos fármacos pero han mostrado eficacia en combinación con fármacos de primera elección. Dentro de los fármacos de tercera elección podemos destacar dos:

- Gabapentina
- Pregabalina

La gabapentina mostró eficacia moderada en algunos estudios en combinación con CBZ u OXC o sola. La dosis inicial de gabapentina es de 100 mg administrado en tres veces al día y la cual irá aumentando de 300 mg en 300 mg hasta alcanzar la dosis máxima de 3600 mg dividida en tres dosis al día.

La mayor ventaja de este fármaco es la ausencia de interacciones farmacológicas ⁶.

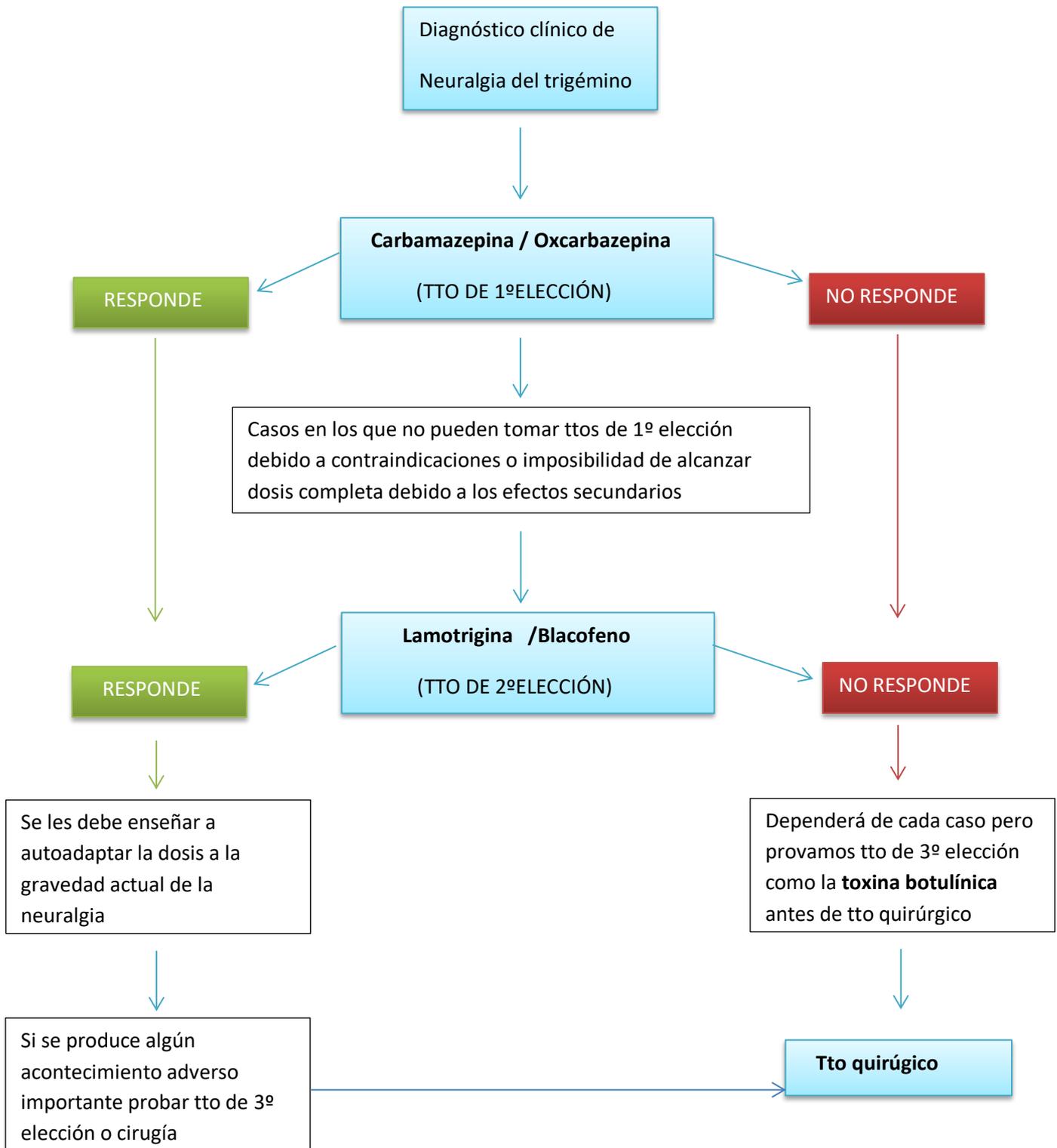
La pregabalina tiene una eficacia similar a la gabapentina pero con mejores resultados ante un paciente con dolor neuropático. Aunque es un fármaco potencialmente útil para el dolor neuropático en algunos casos, la evidencia es un poco escasa en la NT clásica. En un estudio de cohorte, la pregabalina se probó en 53 pacientes durante un año consiguiendo disminuir el dolor hasta un 50% en el 50-74% de los pacientes con NT clásica pero a partir del primer año la eficacia disminuye.

Cuando el tratamiento farmacológico comienza a no ser tolerado o va perdiendo eficacia y antes de decantarnos por un posible tratamiento quirúrgico, existe una vía que tiene eficacia en algunos casos. Hablamos del mecanismo de efecto analgésico de la toxina botulínica A (BTX-A).

En una revisión sistemática ² se demostró que la inyección mucosa o submucosa del BTX-A era eficaz en pacientes adultos con NT clásica comparándola con placebo. Se redujo la intensidad y la frecuencia del dolor en un 60-100% de los pacientes a las cuatro semanas de la inyección de BTX-A. En un estudio ², tras la inyección no necesitaron más tratamiento el 47% de los pacientes y un 33% de los pacientes necesitaron analgésicos para aliviar el dolor.

La dosis más utilizada de BTX-A es de 20-75U aunque en algunos casos se alcanza reducción significativa del dolor con una dosis más baja (6-9U) ².

Resumen de la discusión en esquema 5



CONCLUSION

1. Basándonos en la solidez de los ensayos publicados, aun con la opinión de expertos que hablan de una posible tasa de fracaso del 50% en el control del dolor a largo plazo, la CBZ es el tratamiento estándar para la NT clásica (grado de recomendación A). La OXC ha demostrado tener una eficacia similar, mayor tolerancia y menos interacciones farmacológicas que la CBZ pero, sin embargo, el grado de recomendación es menor (B). Aun así, se recomienda el uso de OXC para el tratamiento de la NT clásica a largo plazo.
2. El Baclofeno al ser un relajante muscular se obtienen beneficios adicionales y los estudios apoyan su beneficio en combinación con la CBZ o solo. Por lo tanto, hasta el día de hoy, el baclofeno tiene la mayor evidencia de eficacia en el tratamiento de la NT clásica tras la CBZ
3. La Lamotrigina se va a utilizar en casos en los que la CBZ y la OXC no son bien tolerados, o bien, como coadyuvante de la CBZ/OXC cuando la efectividad de estas disminuye. Basándonos en los ensayos, la lamotrigina tiene una evidencia muy baja, siendo poco recomendada para el tratamiento de la NT clásica a largo plazo.
4. La gabapentina y la pregabalina son fármacos similares a la lamotrigina, siendo utilizados en pacientes que no toleran bien la CBZ/OXC. Aun con la aparición de menores efectos secundarios en comparación con la CBZ/OXC, tiene una baja calidad de evidencia siendo poco recomendados como coadyuvante de la CBZ/OXC o como monoterapia en el tratamiento de la NT clásica a largo plazo.
5. la evidencia disponible de la Toxina botulínica tipo A (Botox) es limitada pero parece un tratamiento prometedor para la NT ya que se ha demostrado la posibilidad de tener efecto como terapia complementaria en algunos casos concretos , aun así, a día de hoy, la toxina botulínica tipo A tiene una recomendación baja como terapia adicional para el tratamiento de la NT clásica.
6. Todos estos resultados sugieren la oportunidad de desarrollar un fármaco mejor tolerado

BIBLIOGRAFÍA

1. Alcántara Montero, A. y Sánchez Carnerero, C. (2015). Actualización en el manejo de la neuralgia del trigémino. *Semergen, medicina de familia*, 42 (4), 244-253. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2015.09.007>
2. Al-Quliti, K. (2015). Actualización sobre el tratamiento del dolor neuropático para la neuralgia del trigémino. Las opciones farmacológicas y quirúrgicas. *Neurociencias*, 20 (2), 107-114. doi: 10.17712 / nsj.2015.2.20140501
3. Rath, G. (2019). *Manual de neuralgia del trigémino* (1a ed. 2019.). Springer Singapur. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-2333-1>
4. Boto, G.R.. (2010). Neuralgia del trigémino. *Neurocirugía*, 21(5), 361-372. Recuperado en 24 de mayo de 2021, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-14732010000500001&lng=es&tlng=es.
5. Cruccu, G. (2017). *Neuralgia trigeminal. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 23 (2), 396–420. doi: 10.1212 / con.0000000000000451
6. Bendtsen, L., Zakrzewska, JM, Abbott, J., Braschinsky, M., Di Stefano, G., Donnet, A.,... Cruccu, G. (2019). *Directriz EAN sobre neuralgia del trigémino. Revista europea de neurología*. doi: 10.1111 / ene.13950
7. Shaikh, S., Yaacob, HB y Abd Rahman, RB (2011). *Lamotrigina para la neuralgia del trigémino: eficacia y seguridad en comparación con la carbamazepina. Revista de la Asociación Médica China*, 74 (6), 243–249. doi: 10.1016 / j.jcma.2011.04.002
8. Zakrzewska, JM, Wu, N., Lee, JYK, Werneburg, B., Hoffman, D. y Liu, Y. (2018). *Caracterización de los patrones de utilización del tratamiento para la neuralgia del trigémino en los Estados Unidos. The Clinical Journal of Pain*, 1. doi: 10.1097 / ajp.0000000000000595
9. Di Stefano, G., La Cesa, S., Truini, A. y Cruccu, G. (2014). *Historia natural y evolución de 200 pacientes ambulatorios con neuralgia del trigémino clásica tratados con carbamazepina u oxcarbazepina en un centro terciario por dolor neuropático. The Journal of Headache and Pain*, 15 (1). doi: 10.1186 / 1129-2377-15-34
10. Lunardi G, Leandri M, Albano C, Cultrera S, Fracassi M, Rubino V, et al. Clinical effectiveness of lamotrigine and plasma levels in essential and symptomatic trigeminal neuralgia. *Neurology* 1997; 48: 1714-1717 (CASO)
11. Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, Della Coletta MV, Werneck LC, Silberstein SD. An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology* 2005; 65: 1306-1308.

12. Bohluli B, Motamedi MH, Bagheri SC, Bayat M, Lassemi E, Navi F, et al. Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111: 47-50.
13. <https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v11n4/revision1.pdf>
14. <https://n.neurology.org/content/71/15/1183>