



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

DOLOR NEUROPÁTICO EN LA REGIÓN OROFACIAL Y
SU TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

DANIEL AYALA ACOSTA

TUTOR: Esp. RICARDO MICHIGAN ITO MEDINA

ASESOR: Esp. GABRIEL LÓPEZ MARTÍN

MÉXICO, Cd. Mx.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi madre, Elvira Acosta Barajas, por ser una mujer y madre extraordinaria, tu infinito amor y confianza me encaminaron a ser un hombre honesto y paciente. A pesar de nuestras diferencias, te agradezco infinitamente por brindarme tu ayuda con el amor más puro de madre.

A mi padre, Arturo Ayala López, por ser una persona que me brindo su ayuda y amor incondicional. Tus consejos y lecciones de vida me orientaron a ser un hombre funcional en la sociedad.

A mi pareja, Sharon Lima Rodríguez, por ser una de las mujeres más extraordinarias que he conocido, con tu ayuda y gran amor me enseñaron a tener una gran confianza en mí mismo. Siempre estarás en mi mente con una gran inspiración y amor.

A mi hermano, José Arturo Ayala Acosta, por tu ayuda en los tiempos difíciles, gracias por siempre tener la confianza de que algún día lograré ser un gran profesional.

SIN USTEDES NO ME HUBIERA SIDO POSIBLE LLEGAR HASTA ESTE PUNTO DE MI VIDA. MUCHAS GRACIAS POR TODO SU AMOR Y CONFIANZA.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	8
CAPITULO 1. HISTORIA DEL ESTUDIO DEL DOLOR	9
1.1 Percepciones de las antiguas culturas	9
1.2 Los primeros estudios del dolor neuropático	10
1.3 Primeras descripciones de la neuralgia del trigémino	11
CAPÍTULO 2. NEUROANATOMÍA DE LA SENSIBILIDAD SOMÁTICA	13
2.1 Receptores sensitivos y los circuitos neuronales para el procesamiento de la información	13
2.1.1 Tipo de receptores y su función específica	13
2.2 Transducción de estímulos sensitivos en impulsos nerviosos	13
2.3 Clasificación de las fibras nerviosas	14
2.4 Vías sensitivas para la transmisión de señales somáticas en el sistema nervioso central. Sistema dorsal-lemnisco medial y sistema anterolateral.....	15
2.4.1 Anatomía del sistema dorsal-lemnisco medial	17
2.4.2 Anatomía del sistema anterolateral	17
2.5 Corteza somatosensorial: Áreas de Brodmann involucradas en la sensibilidad somática y último relevo en la sensibilidad orofacial	21
CAPÍTULO 3. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA ESPECÍFICA DEL DOLOR OROFACIAL.....	23
3.1 Vías de la nocicepción, propiocepción y del tacto discriminativo en la región orofacial	23
3.2 Relevos sinápticos trigeminales para las señales del dolor	25
3.3 Principales pares craneales involucrados en el dolor orofacial	27
3.3.1 Anatomía del nervio trigémino	27
3.3.2. Exploración clínica	30
3.3.2.1 Componente sensitivo	30
3.3.2.2 Componente motor.....	30
3.4 Anatomía del nervio glosofaríngeo	30
3.4.1 Evaluación clínica.....	32

CAPÍTULO 4. MECANISMOS MOLECULARES DEL DOLOR33

4.1 Mecanismos Periféricos. Canales implicados en la nocicepción de la raíz dorsal	33
4.1.1 Familia de los canales TRP	33
4.1.2 Propiedades generales del canal TRPV1	34
4.1.3 Activadores del canal TRPV1	35
4.2 Mecanismos Centrales en el dolor neuropático	39
4.2.1 Receptor N-metil-aspartato (NMDA).....	39
4.2.2 Receptor AMPA y su papel en el dolor central crónico	40
4.2.3 El glutamato y la sustancia P como principales neurotransmisores del dolor.....	42

CAPÍTULO 5. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL DOLOR.....44

5.1 Definición de dolor.....	44
5.2 Clasificación del dolor	44
5.2.1 Clasificación por duración	44
5.2.1.1 Dolor agudo.....	44
5.2.1.2 Dolor crónico	45
5.2.2 Clasificación por etiología.....	45
5.2.2.1 Dolor nociceptivo	45
5.2.2.2 Dolor neuropático o neurogénico.....	46
5.2.2.2.1 Clasificación del dolor neuropático	49
5.3 Características sugestivas comunes de dolor neuropático	49

CAPÍTULO 6. DOLORES NEUROPÁTICOS EN LA REGIÓN OROFACIAL: CLASIFICACIÓN DE LAS NEURALGIAS51

6.1 Clasificación de las neuropatías craneales dolorosas y otros dolores faciales según La International Headache Society (IHS)	51
6.2 Neuralgia del trigémino	52
6.2.1 Epidemiología.....	53
6.2.2 Etiología	53
6.2.3 Características clínicas y sintomatología	54
6.2.4 Diagnóstico	54
6.2.4.1 Método de diagnóstico para la neuralgia trigeminal central	55

6.2.4.2 Método de diagnóstico para la neuralgia trigeminal periférica	55
6.3 Neuralgia del glossofaríngeo.....	56
6.3.1 Epidemiología.....	56
6.3.2 Etiología	56
6.3.3 Características clínicas y sintomatología	57
6.3.4 Diagnóstico	57
6.4 Neuralgia del nervio intermediario de Wrisberg	58
6.4.1 Epidemiología.....	58
6.4.2 Etiología	58
6.4.3 Características clínicas y sintomatología	58
6. 4.4 Diagnóstico	59

CAPÍTULO 7. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS NEURALGIAS OROFACIALES.....60

7.1 Descripción general de la escalera analgésica de la OMS	60
7.1.1 Descripción de los escalones analgésicos.....	61
7.2 Principales fármacos usados en el tratamiento de neuralgias orofaciales	62
7.2.1 Analgésicos opioides.....	62
7.2.2 Características generales	62
7.3. Tramadol.....	63
7.3.1 Farmacocinética	64
7.3.2 Farmacodinamia.....	65
7.3.3 Posología	65
7.3.4 Efectos secundarios y contraindicaciones	66
7.4 Anticonvulsivos o neuromoduladores	66
7.4.1 Características generales	66
7.4.2 Carbamazepina	67
7.4.2.1 Farmacocinética	67
7.4.2.2 Farmacodinamia.....	68
7.4.2.3 Posología	68
7.4.2.4 Efectos secundarios y contraindicaciones	68
7.4.3 Gabapentina.....	69
7.4.3.1 Farmacocinética	69
7.4.3.2 Farmacodinamia.....	70

7.4.3.3 Posología	71
7.4.3.4 Efectos secundarios y contraindicaciones	71
7.5 Antidepresivos.....	72
7.5.1 Amitriptilina.....	72
7.5.1.1 Farmacocinética	73
7.5.1.2 Farmacodinamia.....	73
7.5.1.3 Posología	73
7.5.1.4 Efectos secundarios y contraindicaciones	74
7.6 Agonistas del receptor TRPV1	74
7.6.1 Capsaicina	75
7.6.1.2 Farmacodinamia.....	75
7.6.1.3 Posología	76
7.6.1.4 Efectos secundarios y contraindicaciones	76

CAPÍTULO 8. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS PRINCIPALES NEURALGIAS OROFACIALES77

8.1 Descompresión microvascular.....	77
8.2 Microcompresión percutánea del ganglio de Gasser con balón de Fogarty ...	77
8.3 Rizotomía con Glicerol	78
8.4 Bisturí de Rayos Gamma (Gamma Knife)	78

CONCLUSIONES.....81

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....82

Fue Nicholas André quien desarrolló el concepto de NT, al identificarla como una entidad patológica aparte de otros dolores craneofaciales. Le dio el nombre de tic douloureux al dolor facial acompañado de espasmos intensos descritos como “convulsivos”

INTRODUCCIÓN

Desde tiempos antiguos el dolor ha sido uno de los problemas más complicados dentro de la sociedad, además de ser una manifestación humana de gran complejidad, ha tenido grandes repercusiones dentro de la evolución humana. Al ser una manifestación absoluta y que ningún ser vivo será liberado de sentirla en cualquier etapa de su desarrollo, la búsqueda de nuevas formas de mitigar el dolor ha llevado al ser humano a tener que adentrarse de manera muy minuciosa a la comprensión de todos los mecanismos que nos otorgan la sensibilidad dolorosa. La comprensión de la neuroanatomía y la neurobiología ha sido clave en la comprensión del dolor y de esa manera nos lleva a dilucidar este fenómeno de una manera objetiva.

Desde la medicina general hasta la medicina más especializada ha tenido que idear nuevas técnicas para el manejo de todo tipo de dolor. Sin duda alguna todos los especialistas de la salud tendrán el reto de tratar una gran variedad de patologías que cursen con episodios dolorosos.

En el campo de la estomatología, el dolor ha sido uno de los mayores desafíos dentro de la consulta diaria, las anomalías del sistema estomatognático, como regla casi general serán manifestadas con algún tipo de dolor, desde un dolor de origen inflamatorio, hasta un dolor de origen neuropático. El dolor neuropático será, por mucho, uno de los dolores más complejos de tratar dentro de la medicina especializada, abarcando un grupo interdisciplinario que de manera eficaz da un enfoque nuevo y sustancial al diagnóstico y tratamiento. Es por el motivo descrito, que se presentara de manera general, la neuroanatomía, neurofisiología y los mecanismos moleculares del dolor neuropático y, de esa manera, comprender los enfoques más actuales en el diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático en el área que compete a los especialistas que tratan la región orofacial y siempre analizando desde una medicina basada en evidencias.

CAPITULO 1. HISTORIA DEL ESTUDIO DEL DOLOR

1.1 Percepciones de las antiguas culturas

En todas las culturas de todos los tiempos el dolor ha sido una preocupación constante. Nadie ha escapado de su influencia y sus descripciones abundan en la literatura científica, humanista y filosófica de todas las épocas. Por estas razones es natural que el hombre se haya interesado en entender la naturaleza del dolor y haya hecho (y sigue haciendo) incontables intentos para controlarlo. ¹

La experiencia del dolor ha sido parte del desarrollo cultural de todas las civilizaciones. En la historia del dolor, los poderes “sobrenaturales” jugaron un papel igualmente importante, así como los factores naturales como causa directa del dolor. Ver el dolor como el resultado de una “comunicación” entre la humanidad y los poderes divinos ha sido una suposición fundamental en muchas sociedades. Por otra parte, una teoría puramente médica basada en fenómenos naturales independientes de poderes divinos se desarrolló muy temprano. Esto ocurrió en mayor grado en la China antigua, mientras en la India antigua la medicina estaba poderosamente influida por el hinduismo y budismo. El dolor fue percibido en el corazón una suposición familiar para los antiguos egipcios. Los médicos en tiempos faraónicos creyeron que la composición de fluidos del cuerpo determinaba la salud y la enfermedad y la magia era inseparable de la medicina. ²

La antigua medicina griega tomó pensamientos prestados de sus precursores asiáticos y egipcios. La introducción del antiguo conocimiento médico en Europa medieval fue mediada principalmente a través de la medicina árabe, que también añadió sus propias contribuciones. Dentro de los pensamientos religiosos cristianos se han tenido ideas muy especiales sobre el dolor ya que en esencia se menciona que el mensaje del dolor es una muestra a la humanidad de la insuficiencia de vida en la tierra y la brillantez de estar en el cielo. Así, todo lo que la ciencia puede decir sobre el dolor, es un enfoque

basado sólo en un concepto fisiológico y no tiene en cuenta el sentido religioso o espiritual del dolor. Al pasar el tiempo de las grandes civilizaciones orientales y occidentales se adentró al estudio del dolor de una manera objetiva, basada en las observaciones y experimentaciones, es decir, se iniciaba con las primeras visiones del método médico científico. La teoría científica más importante y radicalmente mecánica del dolor en nuestra época temprana se deriva del filósofo francés René Descartes (1596–1650). En su concepto, la antigua suposición que el dolor estaba localizado en el corazón fue abandonada. El cerebro tomó el lugar del corazón. A pesar de su parcialidad, la teoría de Descartes abrió la puerta para que la neurociencia explicara los mecanismos de dolor. ²

1.2 Los primeros estudios del dolor neuropático

Silas Weir Mitchell (1828- 1914) fue uno de los primeros especialistas en dar una descripción clásica de la causalgia en su monografía *Gunshot wounds and other injuries of nerves* (Filadelfia, 1864), aportando así la primera noticia precisa de algia neuropática inducida por lesión periférica. El término Causalgia fue acuñado por Mitchell, Morehouse y Keen, describiéndolo como un dolor intenso y urente que acompaña las lesiones nerviosas periféricas en las heridas causadas por arma de fuego. ^{3,4}

En 1906 Jules Dejerine y Gustave Roussy, describen el síndrome talámico, como la enfermedad que cursa con una ligera hemiparesia que desaparece rápidamente, hemianestesia superficial persistente con marcado compromiso de la sensibilidad profunda, dolor severo y paroxístico ipsilateral de la hemiparesia, leve hemiataxia y movimientos coreoatetoides de los miembros paralizados. Todas estas alteraciones descritas del síndrome se deben a una compresión vascular de la región. ⁴. El síndrome talámico es descrito como un conjunto de síntomas motores y sensitivos, cursa con cuadros de dolor central severo. La sintomatología del Síndrome talámico afecta a solo una mitad del cuerpo. Jules Dejerine y Gustave Roussy al describir el síndrome talámico

dieron a conocer de forma paradigmática los dolores de tipo neuropático como patologías del sistema nervioso central. ^{3, 5}

1.3 Primeras descripciones de la neuralgia del trigémino

La primera descripción fue hecha por el medico y filosofo de origen Persa Avicena en el año 1000 a.C . Posteriormente, en el siglo II d.C fue descrita de manera más completa por Areteo de Capadocia, un contemporáneo de Galeno, también conocido por sus descripciones de la migraña, que hace referencia a un dolor en el que “se provoca un espasmo y distorsión del rostro “. Jujani, un médico árabe del siglo XI, menciona que es un el dolor facial unilateral que provoca fuertes espasmos y sugiere que la causa del dolor es "la proximidad de la arteria al nervio". ⁶

En los siglos XVIII y XIX Pujol, Chapman y Tiffany ayudaron a completar el cuadro clínico y diferenciar la neuralgia del trigémino de otros dolores faciales comunes, como los dolores de origen odontogénico. ⁵

Fue Nicholas André, en 1756 quien desarrolló el concepto de NT, al identificarla como una entidad patológica aparte de otros dolores craneofaciales. Le dio el nombre de tic douloureux al dolor facial acompañado de espasmos intensos descritos como “convulsivos”. Hasta 1776 se describió como una entidad clínica propia descrita por Jhon Fothergill. ⁶

De manera más amplia, la alteración fue descrita en la Sociedad Médica de Londres por el médico y naturalista John Fothergill. Este documento describe en detalle las características propias de la condición, incluyendo el paroxismo de dolor facial unilateral, iniciado por comer, hablar y por estímulos táctiles en la región facial, empezando y terminando abruptamente y que se encuentra asociado con la ansiedad. ⁶

Mas tarde, en 1891, el neurocirujano Victor Horsley fue el primero en realizar una intervención quirúrgica para tratarla. A principios del siglo XX, Oppenheim

hizo alusión a una asociación entre la esclerosis múltiple y la neuralgia trigeminal y Patrick comenta sobre su incidencia familiar. ⁶

Rushton y Olafson establecieron los criterios clínicos clásicos para el diagnóstico de neuralgia del trigémino vigentes en la actualidad, que incluyen los paroxismos de dolor severo confinado a una o más divisiones del nervio trigémino con remisiones y exacerbaciones de dolor impredecibles, así como la ausencia de déficit motor o sensorial que involucre al nervio y la aparición de zonas gatillo (puntos de precipitación de dolor por estimulación del mismo). Los avances producidos a finales del siglo XX y todo lo trascendido en el siglo XXI se han basado en los nuevos métodos de diagnóstico y tratamientos farmacológicos y quirúrgicos, desde la aplicación de medicamentos psiquiátricos al dolor facial, hasta la aplicación de avanzada tecnología en radiocirugías, propuestas desde el año 1983. ⁷

CAPÍTULO 2. NEUROANATOMÍA DE LA SENSIBILIDAD SOMÁTICA

2.1 Receptores sensitivos y los circuitos neuronales para el procesamiento de la información

Todo tipo de información o estímulo exógeno y endógeno llega al sistema nervioso, este tipo de información es captada por receptores sensitivos específicos que detectan estímulos como el tacto fino, tacto grueso, sonido, vibraciones, luz, el dolor y la temperatura. ⁸

2.1.1 Tipo de receptores y su función específica

- 1- Mecanorreceptores. Sensibilidades táctiles cutáneas (epidermis y dermis), sensibilidades de los tejidos profundos, receptores acústicos de la cóclea, equilibrio (receptores vestibulares) y receptores para la presión arterial (barorreceptores de los senos carotídeos y la aorta).
- 2- Termorreceptores. Sensibilidad térmica, son activados por las modificaciones de la temperatura.
- 3- Nociceptores. Son receptores o terminaciones nerviosas libres.
- 4- Receptores electromagnéticos. Dan la sensibilidad del sistema visual por los conos y bastones.
- 5- Quimiorreceptores. Son receptores implicados en los sentidos especiales, los niveles de oxígeno arterial, osmolaridad y niveles de CO₂ en sangre. ^{8,9}

2.2 Transducción de estímulos sensitivos en impulsos nerviosos

Los diversos receptores sensitivos tienen una característica en común y es que al momento de recibir un estímulo que les excite, su efecto inmediato consiste en modificar su potencial eléctrico de membrana. Este proceso se le conoce como potencial de receptor. Los receptores pueden excitarse

siguiendo algunos modos para generar potenciales de receptor: 1) por deformación mecánica del receptor, que estire su membrana y abra los canales iónicos; 2) por el contacto de una sustancia química a la membrana, que también abre los canales iónicos; 3) por cambio de temperatura de la membrana, modificando su permeabilidad y 4) por los efectos de la radiación electromagnética, como la energía lumínica que incide sobre los receptores de la retina, que modifica las características de la membrana y permitir el flujo de iones a través de sus canales. En los cuatro medios de estimulación, los receptores guardan un fin común, la modificación en la permeabilidad de la membrana del receptor, que permite la difusión iónica con mayor o menor facilidad a través de la membrana y variar el potencial transmembrana. ⁸

Otra característica que comparten los receptores sensitivos es la adaptación parcial o total a cualquier estímulo constante después de un tiempo determinado. Esto quiere decir que, cuando se aplica un estímulo sensitivo de manera continua, el receptor responde al inicio con una frecuencia de impulso alta y al ser excitado por un tiempo constante se va disminuyendo la frecuencia de los potenciales de acción. ⁸

2.3 Clasificación de las fibras nerviosas

En la clasificación general se basa en dividir a las neuronas bajo sus características de diámetro y velocidad de conducción. Las fibras nerviosas se dividen en el tipo A (con sus subdivisiones Alfa, Beta y Delta) y tipo C (fibras pequeñas amielínicas). Las fibras tipo A son las que poseen mielina en su estructura, son de tamaño grande y medio perteneciente a los nervios raquídeos. Las fibras tipo C son nervios de diámetro pequeño y amielínicas que conducen los impulsos a velocidades bajas (Cuadro 1). ¹⁰

Tipo	Intervaciones	Diámetro(μ)	Velocidad (m/s)
A alfa	Motoras extrafusales.	15 (12-20)	100 (70-120)
A beta	Aferencias táctiles y de presión	8 (5-15)	50 (30-70)
A gamma	Motoras intrafusales	6 (6-8)	20 (15-30)
A delta	Mecano, termo y nociceptoras	<3 (1-4)	15 (12-30)
B	Simpáticas preganglionares.	3 (1-3)	7 (3-15)
C	Mecano, termo y nociceptoras. Simpáticas postganglionares	1 (0,5-1,5)	1 (0,5-2)

Cuadro 1. Clasificación de las fibras nerviosas por su diámetro y velocidad de conducción.

Una vez captada la información de primer orden por parte de los receptores sensitivos, éstos envían sus señales por fibras nerviosas de tipo A y tipo C, dependiendo de qué tipo de estímulo se reciba. Los receptores sensitivos especializados, como los corpúsculos de Meissner, los receptores en cúpula de Iggo, los receptores pilosos, los corpúsculos de Pacini y las terminaciones de Ruffini, envían sus señales por fibras nerviosas de tipo A. Por el contrario, los estímulos térmicos y nocivos se envían por fibras tipo C. ⁸

2.4 Vías sensitivas para la transmisión de señales somáticas en el sistema nervioso central. Sistema dorsal-lemnisco medial y sistema anterolateral

La médula espinal constituye la primera estación o relevo sináptico que permite eliminar los mensajes innecesarios, así como amplificar aquéllos más importantes. Las fibras nerviosas aferentes llegan al asta dorsal de la médula hasta conectar con neuronas o interneuronas. Casi toda la información sensitiva procedente de las regiones somáticas corporales penetra en la médula espinal a través de las raíces dorsales de los nervios raquídeos. Sin embargo, desde su punto de entrada estas señales son transmitidas por la médula y más tarde por el encéfalo a través de una de las dos vías sensitivas alternativas siguientes:

1) sistema de la columna dorsal-lemnisco medial

2) sistema anterolateral. Estos dos caminos vuelven a reunirse parcialmente a nivel del tálamo. ⁸

El sistema de la columna dorsal-lemnisco medial, como su nombre da a entender, transporta señales en sentido ascendente por las columnas dorsales de la médula hacia el bulbo raquídeo, a continuación, después de hacer sinapsis y cruzar al lado opuesto a este nivel, siguen subiendo a través del tronco del encéfalo hasta el tálamo dentro del lemnisco medial. ⁸

En el caso de sistema anterolateral, al entrar en la médula espinal procedentes de las raíces dorsales de los nervios raquídeos, hacen sinapsis en las astas dorsales de la sustancia gris medular, después cruzan al lado opuesto y ascienden a través de sus columnas blancas anterior y lateral. Su terminación se produce a todos los niveles de la parte inferior del tronco del encéfalo y en el tálamo. ⁸

El sistema de la columna dorsal-lemnisco medial está compuesto por fibras nerviosas mielínicas grandes que transmiten señales hacia el cerebro a una velocidad de 30 a 110 m/s, mientras que el sistema anterolateral está integrado por fibras mielínicas más pequeñas cuya velocidad de transmisión oscila desde unos pocos metros por segundo hasta 40 m/s. ⁸

El sistema anterolateral posee características especiales que el sistema lemnisco medial no posee y es la propiedad de transmitir estímulos dolorosos, térmicos y de tacto grueso. El sistema dorsal se encuentra limitado a tipos puntuales de sensibilidad mecanorreceptora (Cuadro 2). ^{7, 8}

Sistema dorsal-lemnisco medial.	Sistema anterolateral.
Sensaciones táctiles con un alto grado de localización del estímulo.	Dolor.

Sensaciones de tacto que requieren la transmisión de una fina intensidad.	Sensaciones térmicas.
Sensaciones fásicas como la parestesia o percepción de vibraciones.	Sensaciones de presión y de tacto grosero
Sensaciones que indiquen un movimiento contra la piel.	Sensaciones de cosquilleo y de picor.
Sensaciones posicionales desde las articulaciones.	Sensaciones sexuales.
Sensaciones de presión relacionadas con una gran finura en la estimación de su intensidad.	

Cuadro 2. Diferencias principales entre el sistema dorsal-lemnisco medial y el sistema anterolateral.

2.4.1 Anatomía del sistema dorsal-lemnisco medial

Al penetrar en la médula espinal a través de las raíces dorsales de los nervios raquídeos, las grandes fibras mielínicas procedentes de los mecanorreceptores especializados se dividen casi de inmediato para dar lugar a una rama medial y una rama lateral, La rama medial gira primero en este sentido y después hacia arriba por la columna dorsal, siguiendo su avance a través de esta vía durante todo su trayecto hasta el encéfalo. La rama lateral penetra en el asta dorsal de la sustancia gris medular y se divide muchas veces para suministrar terminales que hacen sinapsis con las neuronas locales en sus porciones intermedia y anterior (Figura1).⁸

2.4.2 Anatomía del sistema anterolateral

Las fibras anterolaterales de la médula espinal se originan sobre todo en las láminas I, IV, V y VI del asta dorsal. Estas láminas ocupan el lugar en el que acaban muchas de las fibras nerviosas sensitivas de la raíz dorsal después

de entrar en la médula. Las fibras anterolaterales cruzan de inmediato por la comisura anterior de la médula hacia las columnas blancas anterior y lateral del lado opuesto, donde giran en sentido ascendente hacia el encéfalo a través de los fascículos espinotalámicos anterior y lateral.⁸

La estación terminal superior de los dos fascículos espinotalámicos básicamente es doble: 1) a través de los núcleos de la formación reticular en el tronco del encéfalo y 2) en dos complejos nucleares diferentes del tálamo, el complejo ventrobasal y los núcleos intralaminares. En general, las señales táctiles se transmiten sobre todo hacia el complejo ventrobasal, y finalizan en algunos de los mismos núcleos talámicos en que también acaban las de la columna dorsal. Desde aquí se mandan hacia la corteza somatosensitiva junto a las de la columna dorsal (Figura 2).^{8,9}

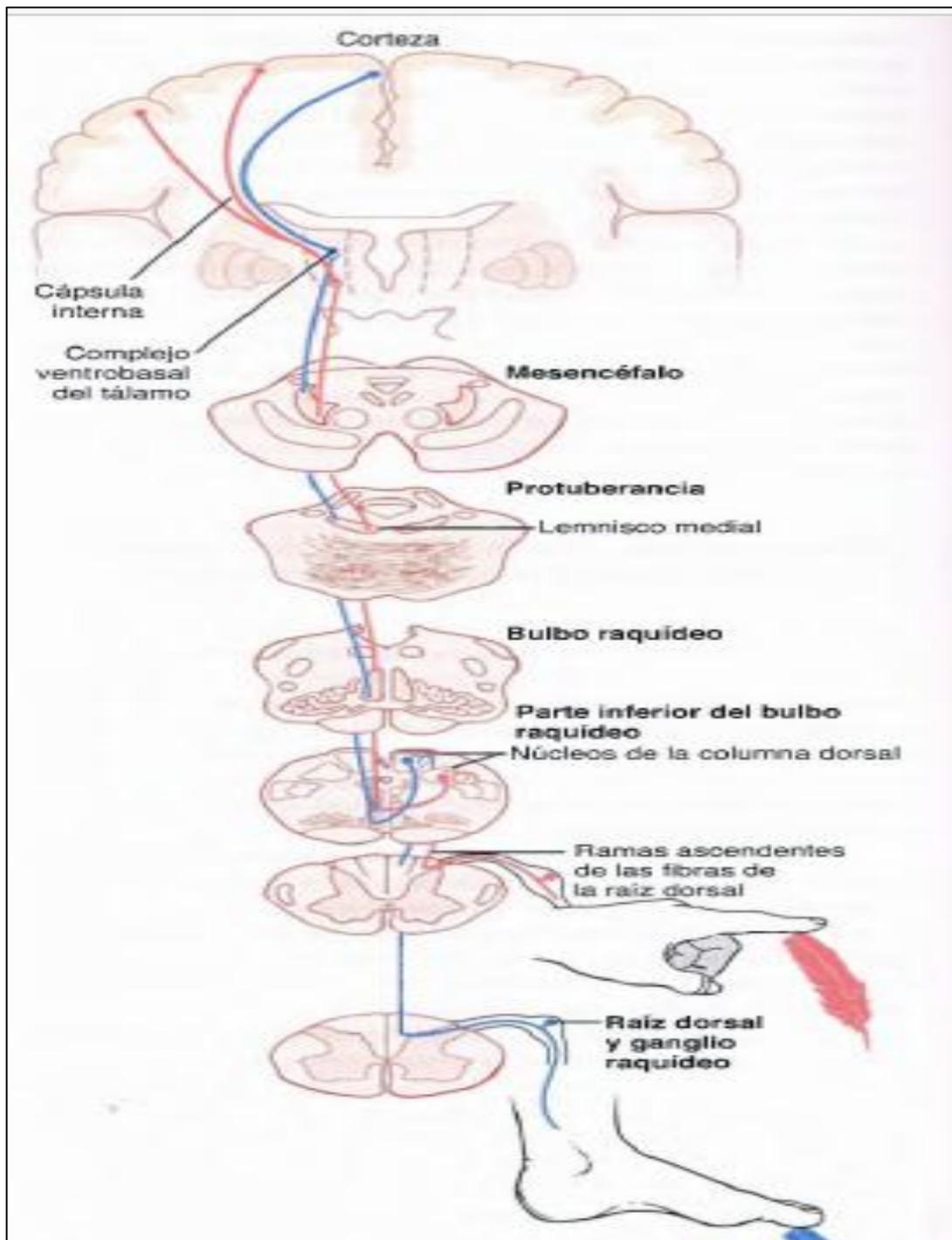


Figura 1- Sistema Dorsal-lemnisco medial. El sistema pasa por números relevos para el procesamiento central del estímulo, desde la captación del estímulo a nivel de fibras periféricas hasta llegar al núcleo más distal que es la corteza cerebral donde se maneja la información y pone en marcha otros sistemas aferentes o eferentes.

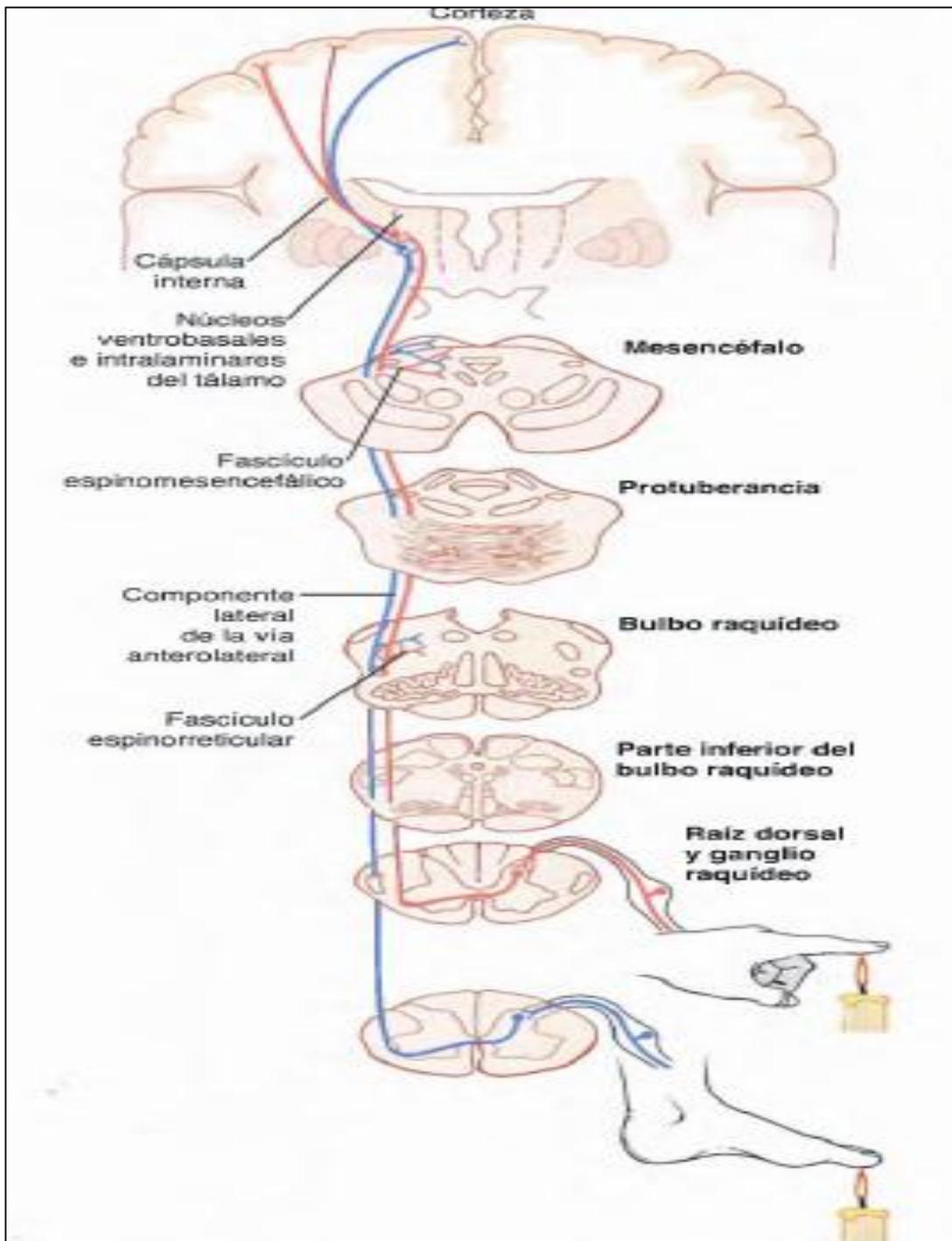


Figura 2- Sistema anterolateral. El sistema anterolateral al igual que el sistema lemnisco medial, conecta por múltiples relevos. Este sistema a nivel del mesencéfalo conecta al fascículo espinomesencefálico y termina en la corteza cerebral.

2.5 Corteza somatosensorial: Áreas de Brodmann involucradas en la sensibilidad somática y último relevo en la sensibilidad orofacial

A partir de las diferencias en el espesor de las capas corticales y en el tamaño y forma de las neuronas, el neuroanatomista alemán Korbinian Brodmann identificó, en 1909, 51 divisiones citoarquitectónicas en la corteza cerebral, divisiones que hoy día son conocidas con el nombre de áreas de Brodmann (Figura 3). Al conjunto de áreas identificadas por Brodman se le denomina mapa de Brodmann y en él cada una de las áreas que lo constituyen recibe un número. Esta numeración no tiene un significado especial, sino que responde simplemente al orden en el que fueron examinadas cada una. El mapa de Brodmann ilustra la arquitectura del encéfalo basado en las funciones relativas de cada región del cerebro, Brodmann mencionó en su libro *“Teoría de la localización comparativa de la corteza cerebral”* que cada región topográfica del encéfalo no representa una función absoluta, sino que cada región puede poseer una o varias funciones. ¹²

La corteza somática está situada detrás de la cisura central (o de Rolando) y está formada por tres áreas. La primera se localiza en la circunvolución parietal ascendente y corresponde a la porción alargada, es el área primaria somática S I (áreas de Brodmann 1, 2, 3a y 3b). Está especializada en el análisis de la información procedente de los mecanorreceptores, de los propioceptores y también, aunque en menor medida, de los nociceptores y los termorreceptores. Recibe información sensitiva directa del tálamo (núcleos ventro postero medial y ventro postero lateral). En ella se observa, al igual que en el tálamo, una organización somatotópica ya que recibe las proyecciones de las neuronas de tercer orden que mantienen la representación topográfica. Es decir que en área somatosensitiva 1 hay un mapa de la superficie corporal (Figura 3) (Figura 4). ⁸

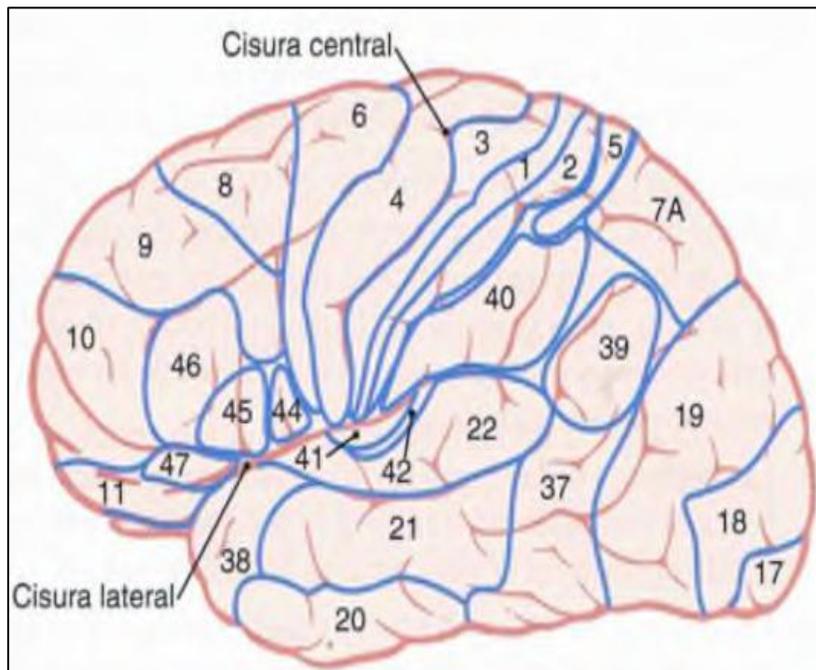


Figura 3. Mapa de Brodmann. Las áreas 1, 2 y 3 de Brodmann constituyen el área somatosensitiva primaria.

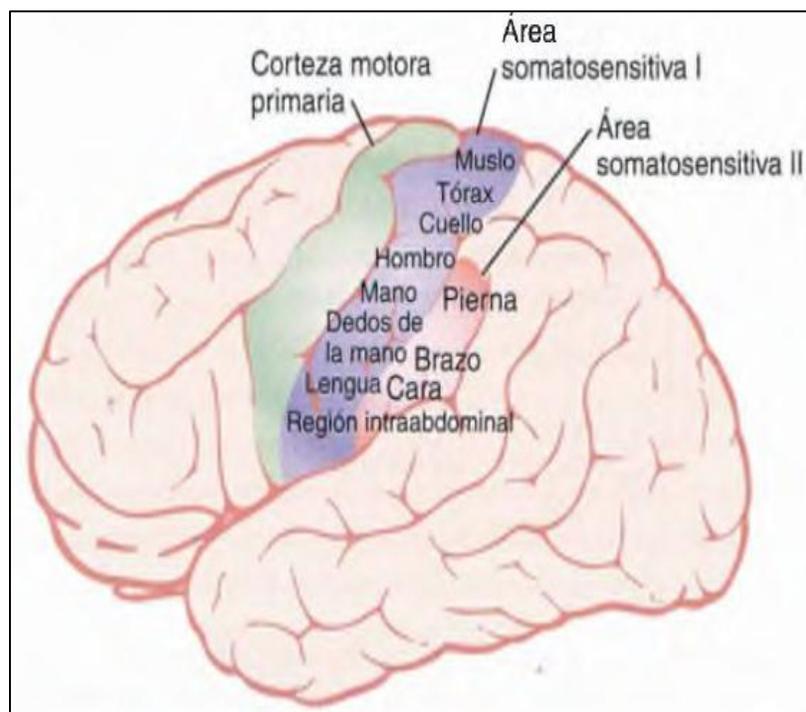


Figura 4. Área somatosensitiva 1 y 2. Existe una relación anatómica entre la corteza motora primaria y las áreas somatosensitivas.

CAPÍTULO 3. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA ESPECÍFICA DEL DOLOR OROFACIAL

El sistema nervioso para nocicepción que alerta el cerebro a estímulos sensoriales nocivos están separados del sistema nervioso que informa al cerebro de estímulos sensoriales inofensivos. Los nociceptores son terminales nerviosas no especializadas, libres, amielínicas que convierten una variedad de estímulos en impulsos nerviosos, que el cerebro interpreta para producir la sensación de dolor. Los cuerpos de las células nerviosas están localizados en los ganglios de la raíz dorsal, o para el nervio trigémino en el ganglio del trigémino y envían un extremo de fibra de nervio a la periferia y el otro a la médula espinal o tronco cerebral.¹⁰

3.1 Vías de la nocicepción, propiocepción y del tacto discriminativo en la región orofacial

Las tres divisiones del nervio trigémino encargadas de la sensibilidad somática de la cara, el nervio oftálmico, maxilar y mandibular, se unen en el ganglio trigeminal donde se encuentran la mayor parte de los cuerpos neuronales sensitivos. Las prolongaciones centrales de estas neuronas constituyen la raíz sensitiva del nervio trigémino, que entran en la protuberancia en su punto mediolateral. Este núcleo trigeminal es el más grande de los núcleos de los nervios craneales. Extienden caudalmente desde el mesencéfalo en la médula espinal hasta el segundo segmento cervical donde se continua hasta el asta dorsal de la médula espinal. El núcleo trigeminal posee tres subnúcleos: El núcleo mesencefálico, el núcleo trigeminal pontino (sensitivo principal) y el núcleo trigémino espinal. La figura 5 ilustra los tres núcleos trigeminales y su relación topográfica con otros nervios craneales.¹³

1- Núcleo mesencefálico.

Se basa de las señales propioceptivas de los músculos masticatorios así como el control reflejo de la masticación, es decir, este núcleo se compone de las vías motoras o eferentes del nervio trigémino. ¹³

2- Núcleo trigeminal pontino.

Este núcleo es el encargado de dar las aferencias táctiles discriminativas de la cara. El núcleo posee una gran cantidad de neuronas secundarias localizadas en la protuberancia del bulbo raquídeo, cerca de la salida del nervio. ¹³

3- Núcleo trigemino espinal.

El núcleo trigémino espinal es el encargado principal de las señales nociceptivas y térmicas de la cara, así que el estudio del dolor facial se enfoca en este núcleo. La principal característica del núcleo trigemino espinal es que está compuesto de una larga columna de células nerviosas que se extiende desde el núcleo trigeminal pontino caudalmente en la médula espinal, donde se fusiona con la sustancia gris dorsal medular. Este núcleo está vinculado principalmente con la percepción de dolor y temperatura pero la información táctil discriminativa pasa por este núcleo aun que en menor medida (Figura 5). ¹³

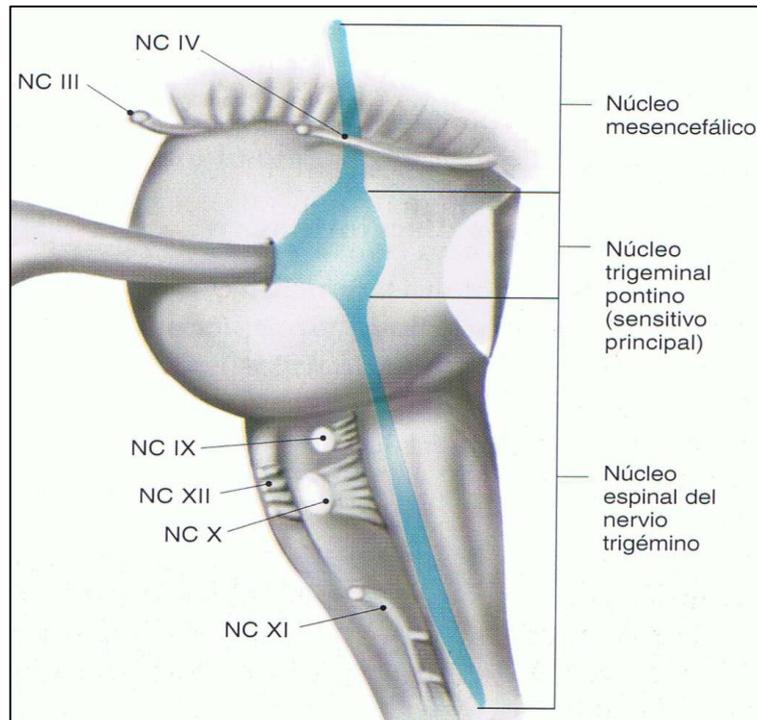


Figura 5. Subnúcleos sensitivos trigeminales y su relación anatómica con otros nervios craneales (vista lateral del tronco encefálico)

3.2 Relevos sinápticos trigeminales para las señales del dolor

La sensación de dolor y temperatura se transporta por una vía mucho más primitiva y difusa que el tacto discriminativo, además de la localización objetiva de la sensación del dolor, las vías centrales proporcionan la activación del sistema límbico y los reflejos autónomos de lucha o huida que se relacionan con la percepción de dolor. La vía trigeminal del dolor y temperatura posee tres relevos sinápticos principales:

1- *Neurona de primer orden.* Estas neuronas se componen por los receptores periféricos y es la primera escala donde debe pasar todo estímulo nocivo hasta ser transportado al sistema nervioso central.

2- *Neuronas de segundo orden.* Los cuerpos celulares de las neuronas de segundo orden forman parte del núcleo espinal del trigemino. Sus axones cruzan la línea media y se unen a la vía del lemnisco espinal hacia el tálamo,

donde terminan dentro de los núcleos tálamicos intralaminar y ventral posterior medialmente a las neuronas de tacto discriminativo.

- 4- Neuronas de tercer orden. Las neuronas de tercer orden o tálamicas se proyectan a la corteza somatosensitiva, exactamente, procesadas en las regiones 1, 2 y 3 de Brodman. Estas áreas son las responsables del procesamiento central de la nocicepción (Figura 6).¹³

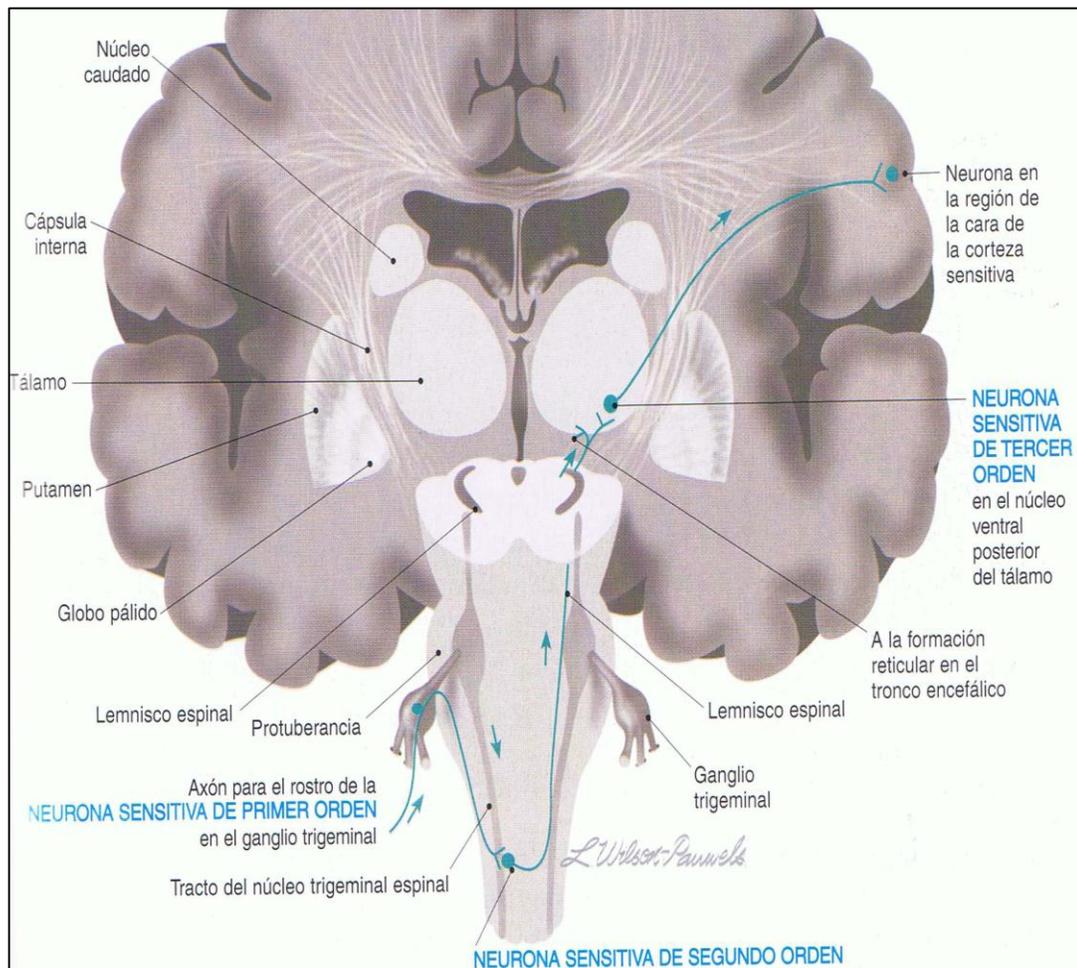


Figura 6. Vía trigeminal del dolor. Relevos principales para la vía del dolor trigeminal. El primer relevo sináptico de las fibras nociceptivas corresponde al ganglio trigeminal, recordando que estos estímulos provienen de los receptores corporales periféricos. Las neuronas de segundo orden corresponden al núcleo trigemino espinal (Propio de dolor y temperatura) y toman la vía lemnisco espinal para llegar al tercer relevo sináptico, la corteza somatosensorial

3.3 Principales pares craneales involucrados en el dolor orofacial

3.3.1 Anatomía del nervio trigémino

Desde el punto de vista embriológico, el nervio trigémino es el nervio del primer arco branquial. El nombre trigémino se refiere al hecho de que posee tres divisiones mayores: Oftálmico (V1), maxilar (V2) y mandibular (V3). Es el principal nervio sensitivo del rostro e inerva los principales músculos de la masticación. El nervio emerge sobre la cara mediolateral de la protuberancia como una raíz sensitiva grande una raíz motora más pequeña. Su ganglio sensitivo (Ganglio trigeminal o de Gasser) está situado en una depresión denominada cavidad trigeminal en el piso de la fosa craneal (Figura 7) ¹³. En la tabla 3 se describe los tipos de fibras que componen el nervio trigémino. ¹³

<i>Modalidad de las fibras nerviosas</i>	<i>Núcleo</i>	<i>Función</i>
Sensitivas generales (aférentes)	Trigeminal espinal	Dolor y temperatura Tacto simple Todas las modalidades sensitivas generales del rostro y el cuero cabelludo anterior hasta el vértice de la cabeza, las conjuntivas, el bulbo del ojo, las membranas mucosas de los senos paranasales, y las cavidades nasal y oral, incluidos la lengua y los dientes, parte de la cara externa de la membrana timpánica y de las meninges de las fosas craneales anterior y media*
	Trigeminal pontino Mesencefálico	Tacto discriminativo Propiocepción Sentido de vibración
Motoras branquiales (eferentes)	Motor (masticatorio)	Inervación de los músculos de la masticación (es decir, masetero, temporal, músculos pterigoideos medial y lateral, más tensores del tímpano, tensores del velo del paladar, milohioideos y vientre anterior de los músculos digástricos)

Tabla 3. Modalidad de las fibras nerviosas del nervio trigémino, núcleos y función principal.

División anatómica por regiones.

1- La rama oftálmica entra en la órbita a través de la fisura orbitaria superior. Sus tres ramas principales son el lacrimal (glándula lagrimal), frontal (área de la frente) y nasociliar (globo ocular y región nasal) participa en el reflejo corneal). Su rama terminal es el nervio supraorbitario.

2- La rama maxilar sale por el agujero redondo mayor y entra en la fosa pterigopalatina. Sus ramas principales son meníngea, cigomática, pterigopalatina y alveolar superior. Entra en la órbita por la fisura orbitaria inferior y se convierte en nervio infraorbitario. Hay conexiones entre ramas de V2 y ramas del nervio facial. Recibe la información sensitiva de la zona central de la cara, las mejillas y los dientes superiores.

3- La rama mandibular entra en el espacio masticador a través del agujero oval. Su raíz sensitiva lo da el nervio bucal, auriculotemporal, lingual y alveolar inferior. El nervio alveolar inferior es la rama terminal, discurre por el canal alveolar de la mandíbula y acaba saliendo por el agujero mentoniano como nervio mentoniano. Lleva la información sensitiva del tercio inferior de la cara. También hay conexiones entre el nervio lingual y auriculotemporal con ramas del facial. La raíz motora se divide en los nervios masticador (inervación motora de músculos temporal, masetero y pterigoideos) y milohioideo (para el músculo milohioideo y vientre anterior del digástrico) (Figura 7).^{13 14}

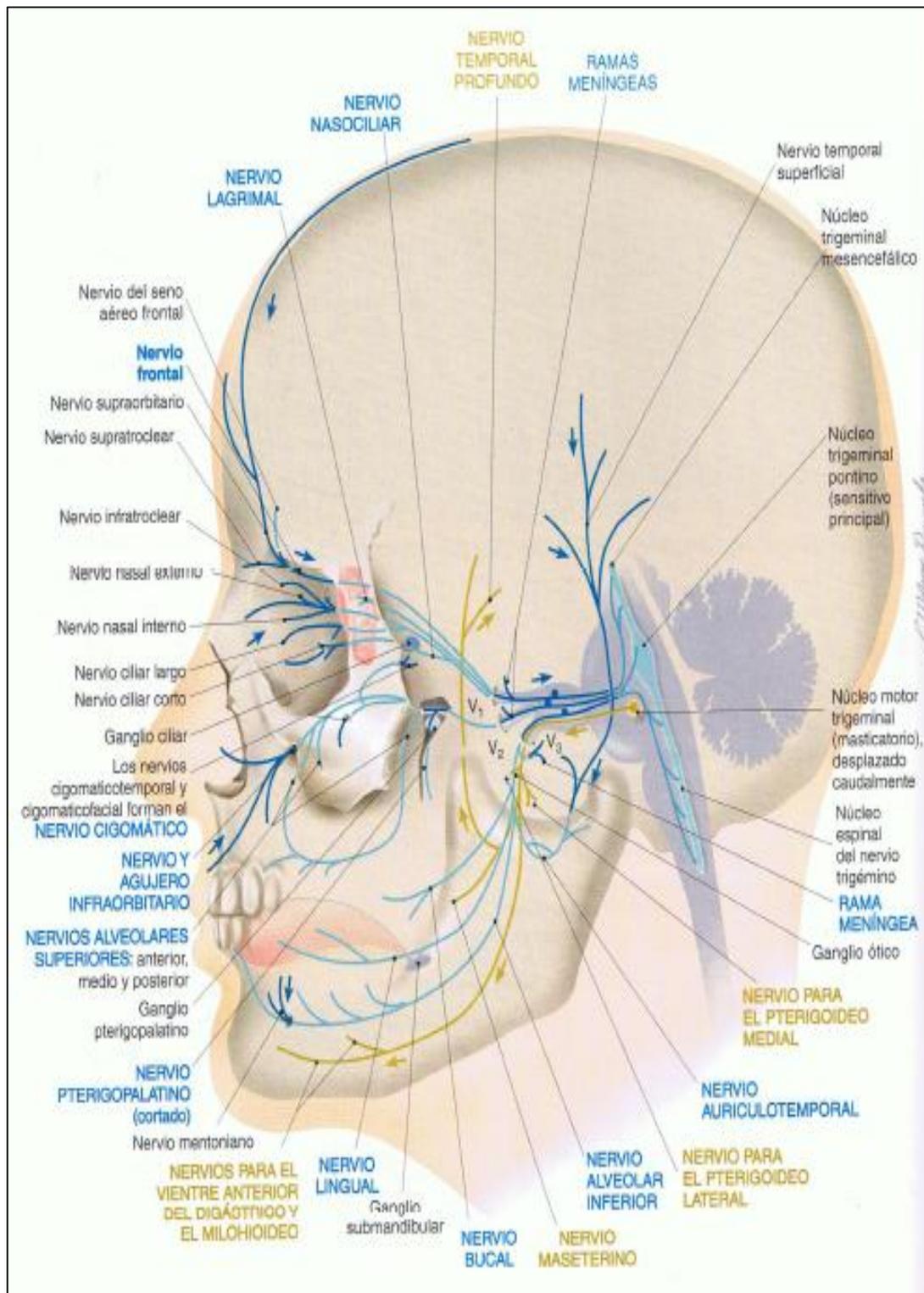


Figura 7. Visión general del nervio trigémino. Vista de los núcleos centrales, nervios principales y sus fibras terminales

3.3.2. Exploración clínica

3.3.2.1 Componente sensitivo

Todas las modalidades sensitivas del trigémino son evaluadas mientras el paciente mantiene los ojos cerrados. Cuando se realiza el examen, el clínico debe controlar primero bilateralmente para detectar la presencia de cada modalidad en la frente (V1), las mejillas (V2) y la mandíbula (V3) y determinar si ambos lados son igualmente sensibles. La vía del tacto discriminativo se evalúa tocando la piel de manera muy suave con el extremo de una aguja y preguntando al paciente el grado de sensibilidad en cada lado del rostro

El reflejo corneal siempre debe ser evaluado para medir la integridad del nervio oftálmico. El reflejo corneal se evalúa observando el paciente parpadea en respuesta a un tacto leve con una torunda de algodón sobre la córnea, no en la esclerótica. ¹³

3.3.2.2 Componente motor

Para evaluar el componente motor del trigémino, el clínico debe examinar los músculos maseteros y temporales y se pide al paciente que cierre fuertemente los maxilares. Se debe palpar la contracción de cada músculo y se debe observar la apertura de la boca para medir u observar desviaciones mandibulares. ¹³

3.4 Anatomía del nervio glossofaríngeo

El nombre del nervio glossofaríngeo indica su distribución (gloso- lengua y la faringe). Es el IX par craneal, emerge del bulbo raquídeo del tronco encefálico como la más rostral de una serie de raíces que salen entre la oliva y el pedúnculo cerebeloso inferior. Abandona la fosa craneal a través del foramen yugular justamente con los nervios craneales X y XI . Tiene inervación motora, sensitiva, parasimpática y gustativa y presenta los siguientes núcleos:

- 1.- Núcleo motor. Ubicado en la parte rostral del núcleo ambiguo, situada profundamente en la formación reticular, medial al fascículo solitario y al núcleo espinal del nervio trigémino.
- 2.- Núcleo sensitivo. Reciben las prolongaciones centrales de neuronas post-ganglionares unipolares del ganglio superior.
- 3.- Núcleo parasimpático. - Es el salivar inferior, emite fibras pre-ganglionares encargado de inervar a la glándula parótida para que secrete saliva (es la glándula salival más grande e importante).
- 4.- Núcleo gustativo. Se ubica en la parte rostral del fascículo solitario y recibe las fibras gustativas post-ganglionares proviene del ganglio inferior (ganglio petroso). Trae la información gustativa de la región posterior de la lengua. (Figura 10) (Cuadro 4) ^{13, 14}

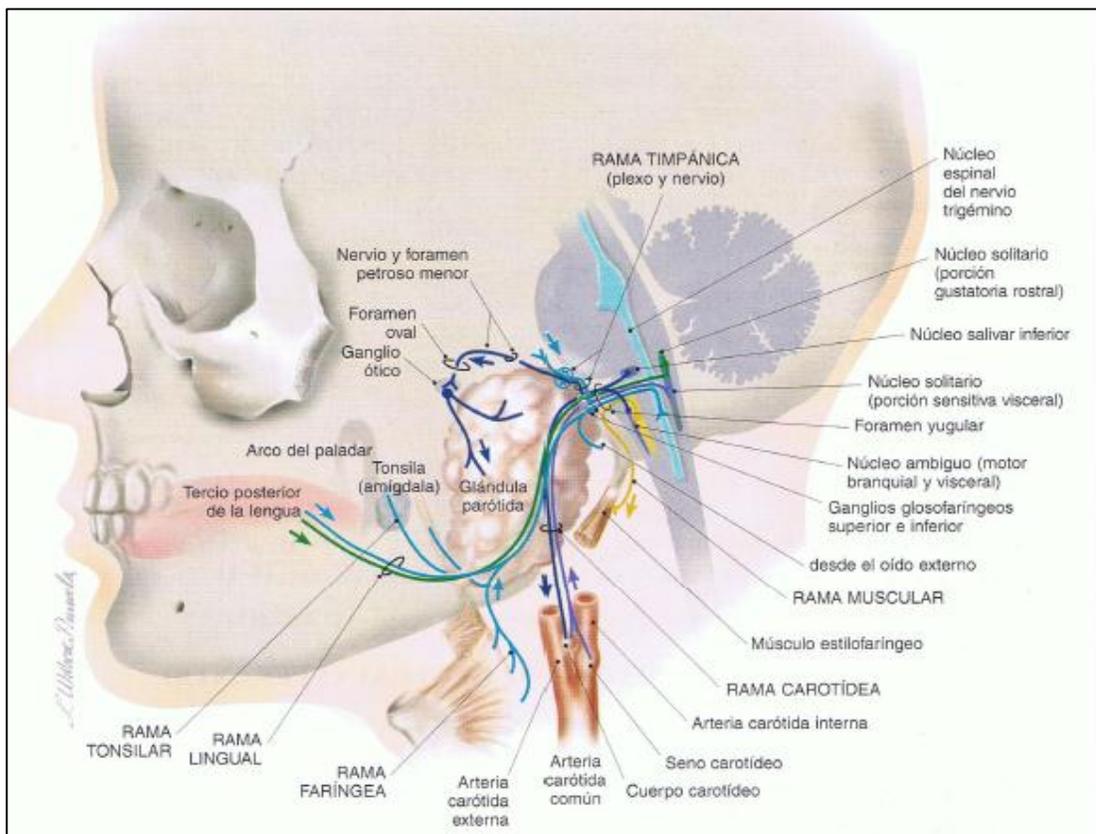


Figura 10. Visión general del nervio glosofaríngeo.

<i>Modalidad de las fibras nerviosas</i>	<i>Núcleo</i>	<i>Función</i>
Sensitiva general (aférente)	Espinal del trigémino	Proporciona sensibilidad general del tercio posterior de la lengua, la amígdala, la piel del oído externo, la cara interna de la membrana timpánica y la faringe
Sensitiva visceral (aférente)	Del tracto solitario –porción intermedia	Proporciona sensibilidad subconsciente del cuerpo carotídeo (quimiorreceptores) y del seno carotídeo (barorreceptores)
Sensitiva especial (aférente)	Del tracto solitario –porción rostral (núcleo gustatorio)	Transporta el gusto del tercio posterior de la lengua
Motora branquial (eferente)	Ambiguo	Inerva el músculo estilofaríngeo
Motora visceral (eferente parasimpática)	Salivar inferior Ambiguo	Estimula la glándula parótida Para control de los vasos sanguíneos en el cuerpo carotídeo

Cuadro 4. Modalidad de las fibras y función de cada núcleo sensitivo, motor, visceral y especial.

3.4.1 Evaluación clínica

Aunque el nervio glossofaríngeo posee varios componentes sensitivos, desde el punto de vista práctico, solo se evalúa el componente de sensibilidad general. Los pares craneales IX y X se evalúan examinando el reflejo nauseoso. Éste involucra a dos nervios craneales: el nervio glossofaríngeo es el arco aferente y el nervio vago, el eferente o motor.

Para evaluar el reflejo nauseoso, deben tocarse ligeramente los dos lados de la faringe con un depresor lingual. Se considera que el arco sensitivo del reflejo está intacto cuando se contrae la pared faríngea. ^{13,14}

CAPÍTULO 4. MECANISMOS MOLECULARES DEL DOLOR

4.1 Mecanismos Periféricos. Canales implicados en la nocicepción de la raíz dorsal

Dentro de los mecanismos de la captación y procesamiento del dolor se estudian múltiples factores moleculares y fisiológicos, estos mecanismos son una serie de canales iónicos o receptores proteicos encontrados en las membranas plasmáticas neuronales. Se han identificado una serie de receptores y canales transmembrana para la captación de estímulos nocivos, estos receptores se encuentran distribuidos en todo el sistema nervioso central y periférico. Dentro de las investigaciones de estos receptores se han encontrado una serie de diferencias generales entre los receptores periféricos y centrales del sistema nervioso, cuyos estímulos o activaciones son mediadas por diferentes sustancias químicas o neurotransmisores específicos.

En la última década se han producido avances espectaculares en la identificación y caracterización de canales iónicos transductores de estímulos nociceptivos localizados entre los canales iónicos transductores destaca, por su participación en muchos sistemas sensoriales, la familia de los canales o receptores TRP (transient receptor potential). Estos canales que al abrirse permiten la entrada de cationes mono y divalentes, fundamentalmente de sodio y calcio. De manera general podemos englobar los canales y receptores involucrados en la fisiología del dolor, describiendo su topología o características proteicas.¹⁶

4.1.1 Familia de los canales TRP

La identificación del primer canal TRP (potencial transitorio del receptor) en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, se ha encontrado que varios de estos canales desempeñan un papel importante en la fisiología sensorial de los organismos, detectando estímulos mecánicos, térmicos, químicos, cambios en el gradiente osmótico, etc.

En base a la homología entre sus secuencias, los canales TRP se han dividido en siete subfamilias: TRPC (canónica), TRPM (melastatina), TRPV (vaniloide), TRPA (anquirina), TRPN (mecanorreceptor), TRPP (policistina) y TRPML (mucolipina). El receptor TRPV1 se ha asociado al dolor de tipo neuropático junto a los canales de calcio Nav.1.8, 1.9 y 1.3 (estos receptores se encuentran sobre expresados en el dolor de tipo neuropático periférico).

De entre los más de 30 miembros de la familia TRP, nueve presentan una gran sensibilidad a cambios en la temperatura, muy superior a la que normalmente se observa en otros canales o enzimas. Estos canales termosensibles incluyen el TRPM8 y el TRPA1, los cuales se activan a temperaturas frías y templadas, y los canales TRPV1-4, TRPM2, TRPM4 y TRPM5, que se activan a distintos rangos de temperaturas calientes. Es la actividad de estos canales lo que permite a los organismos detectar y responder ante un amplio rango de temperaturas y estímulos nocivos. ^{16 17}

Uno de los canales TRP termosensibles más estudiados es el TRPV1. Su clonación, hace más de 10 años, marcó un importante avance en la identificación de los determinantes moleculares de los sistemas sensoriales y facilitó el descubrimiento de otros miembros de esta familia. El TRPV1 se ha relacionado con procesos fisiológicos como la detección de estímulos dolorosos y la generación de procesos de inflamación. ¹⁶

4.1.2 Propiedades generales del canal TRPV1

El canal TRPV1 se expresa principalmente en neuronas del sistema nervioso periférico, como las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, de los ganglios trigeminal y torácico vagal, y en fibras sensoriales C y A δ. El canal TRPV1 también puede encontrarse en el sistema nervioso central y en células cardiacas, pulmonares e intestinales donde su función no se conoce por completo. ¹⁶

En cuanto a la estructura, se ha predicho que el canal funcional es un homotetrámero, cuyas subunidades tienen seis segmentos transmembranales y regiones amino (N-) y carboxilo (C-) terminales intracelulares. Los segmentos transmembranales cinco (S5) y seis (S6) de cada subunidad, junto con el asa que los conecta, dan lugar al poro o vía de conducción iónica (figura 10). Al igual que los otros canales TRP, el TRPV1 es un canal catiónico no específico que permite el paso de diferentes cationes monovalentes o divalentes. Este canal es activado por altas temperaturas nocivas (>42 °C), el voltaje, la acidificación extracelular (pKa ~ 5,3), el pH intracelular alcalino (pKa~ 9), la anandamida y la capsaicina. Otros compuestos pungentes, como la zingerona, la piperina y la alicina, también funcionan como agonistas del canal (Figura11).^{16,17}

4.1.3 Activadores del canal TRPV1

Existen relativamente pocas sustancias o mediadores químicos que pueden activar el receptor TRPV1, de modo que pueden ser activados por sustancias químicas endógenas, exógenas y por altas temperaturas capaces de causar daño tisular. Las sustancias capaces de activar el canal son las siguientes:

1- Capsaicina y Resiniferatoxina

La capsaicina y la Resiniferatoxina (RTX) de la cactácea *Euphorbia resinifera*, son las sustancias agonistas principales y mejor caracterizados del canal TRPV1, siendo la RTX 20 veces más potente que la capsaicina. Dado que la capsaicina y sus análogos son lipofílicos, pueden cruzar la membrana celular e interactuar con sitios de unión localizados en la parte intracelular del canal.

2- Alicina y Ancanfor

La Alicina es un compuesto originado por la síntesis de Aliina, encontrado en el ajo y cebolla. Tiene la capacidad de activar el receptor TRPA1 y TRPV1. El mecanismo de activación se da por la modificación de la cisteína 157 localizada en la parte N-terminal del canal. En base a la estructura de alta

resolución de la región N-terminal del canal obtenido por difracción de rayos X, la cisteína 157 se localiza en un sitio de unión a múltiples ligandos, como el adenosín trifosfato (ATP) y la calmodulina, que afectan la función del canal.

El alcanfor, otra sustancia con capacidad de activar el canal TRPV1, es un analgésico tópico utilizado tradicionalmente para tratar el dolor, actúa como un agonista del TRPV1 en sistemas de expresión heterólogos y en neuronas del ganglio de la raíz dorsal, provocando una rápida desensibilización del receptor. Cabe mencionar que la desensibilización del canal causado por el alcanfor es diferente a la que producen los agonistas de tipo vaniloide, ya que ésta es rápida e irreversible, a diferencia de la que se observa con la capsaicina, que es reversible y depende del calcio y la calmodulina. ¹⁶

3- Protones y calor

La isquemia y la inflamación, además de producir dolor, se acompañan de una disminución en el pH extracelular. El pH ácido extracelular es capaz de activar directamente el canal TRPV1, además de potenciar su respuesta a otros agonistas como la temperatura, por lo que se piensa que la actividad de este receptor sería la responsable de la sensación de dolor proveniente de regiones inflamadas o isquémicas. Residuos ácidos en el poro del canal se han identificado como responsables de la acción de los protones en el canal iónico. Resulta interesante que, en fibras A Delta y C, la activación de canales iónicos que detectan disminuciones en el pH como los canales ASIC (canales iónicos detectores de acidez, por sus siglas en inglés) y los canales TRPV1 se ha asociado a diversos procesos de dolor inducidos por cáncer, artritis reumatoide e isquemia. ^{16,17}

Una de las propiedades más singulares del TRPV1 es su alta sensibilidad a la temperatura, muy por encima de las de otros canales activados por voltaje. En ausencia de otro estímulo, la activación de las corrientes que fluyen a través de este canal sólo se vuelve evidente a temperaturas superiores a 43 °C. Las altas temperaturas no sólo producen una sensación de dolor mediante

la activación del canal TRPV1, sino que aumentan la sensibilidad del canal a otros estímulos y, por tanto, su actividad, lo que facilita la activación de las terminaciones nerviosas donde se expresa y la liberación de neuropéptidos proinflamatorios.¹⁶

Las investigaciones no dan una conclusión clara de cómo el calor activa la apertura del canal iónico, pero se ha sugerido que ésta se debe a la C- terminal del receptor que se encuentra en su parte intramembranal. Las investigaciones han sugerido que la percepción de las temperaturas frías < 25 °C) no corresponde propiamente al canal TRPV1 sino al canal TRPM8 por una estructura terminal similar al primero.¹⁶

4- Mediadores inflamatorios.

La sensibilización del nociceptor se debe al aumento de canales catiónicos, esta activación se puede dar por los múltiples mediadores inflamatorios. Los mediadores químicos liberados de las terminales nociceptivas o de la células locales en el sitio de la injuria incluyen a la sustancia P, el péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP), la bradiquinina, eicosanoides y lípidos relacionados (prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y endocannabinoides), NGF, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, brain-derived neurotrophic factor), citoquinas, quimioquinas, proteasas y óxido nítrico. Estos mediadores generan un aumento de los canales iónicos en los nociceptores, alterando su expresión o el transporte de los canales en la membrana y vía interacciones con receptores acoplados a proteína G o tirosín kinasa. (Figura 11).^{16,18}

El TRPV1 es un blanco central en la cascada de las señales de inflamación, incluso protones, bradiquinina, histamina, prostaglandina E2, ATP y NGF. Por ejemplo, la bradiquinina, actuando a través de receptores B2 acoplados a la vía de transducción Gq-PLC-PIP2, libera al TRPV1 de sus interacciones inhibitorias con PIP2, aumentando su sensibilidad a los estímulos de calor y químicos.¹⁸

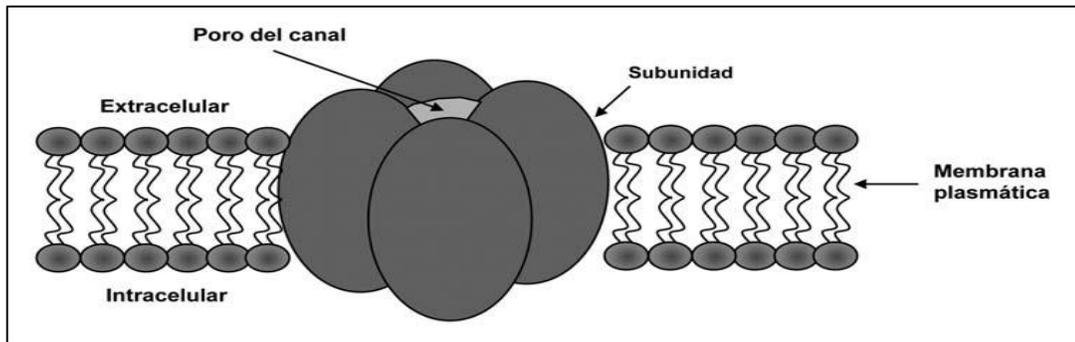


Figura 10. Esquema de una subunidad del canal TRPV1. Cada subunidad se compone de seis segmentos transmembranales (S1-S6) y regiones amino-terminales (N) y carboxilo-terminal (C) intracelulares. Los segmentos S5 y S6 y el asa que los conecta dan lugar al filtro de selectividad y al poro del canal. ¹⁶

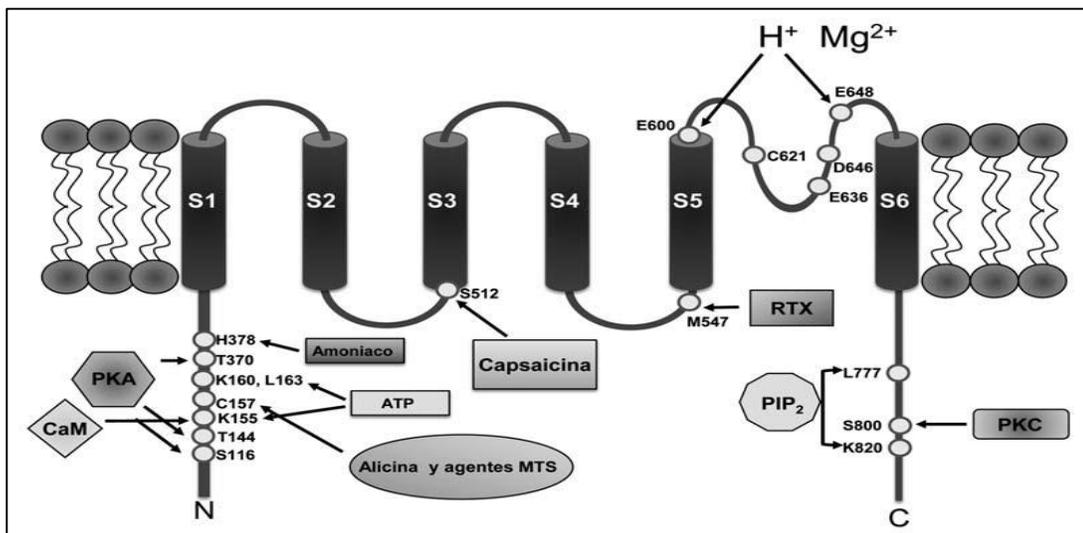


Figura 11. Subunidades del canal TRPV1 con sus receptores específicos. Cada región o receptor del canal es activado por moléculas específicas.

Los residuos Ser116 y Thr370 son fosforilados por la proteincinasa A (PKA) y participan en la desensibilización del canal. Además, la fosforilación por la PKA de los residuos Thr144 y Thr370 sensibiliza el canal ante estímulos térmicos. Ser800 es diana de la proteincinasa C (PKC). La región formada por los aminoácidos 777-820 es responsable de la interacción del fosfatidil inositol-(4,5)-bifosfato (PIP₂) con el canal. Los aminoácidos K155, K160 y

L163 forman el sitio de unión a adenosín trifosfato (ATP), el cual sensibiliza el canal y evita la taquifilaxis.

La cisteína 157, localizada en el N-terminal, reacciona con agentes que modifican cisteínas, como la alicina, y promueve la activación del canal. El residuo H378 se desprotona al interactuar con agentes químicos alcalinos como el amoníaco, lo que provoca la activación del canal. La cisteína Ser512 está implicada en la unión a capsaicina y Met547 es responsable de la interacción con la resiniferatoxina (RTX), además de ser parte del sitio de unión para varios vaniloides. Glu600 y Glu648 están involucradas en la activación del TRPV1 por protones y otros iones inorgánicos, como el Gd³⁺. Además, Glu648, junto con Asp646, son responsables de la interacción con poliaminas. De las tres cisteínas que se encuentran en el poro, la que desempeña un papel importante es C621 porque se encarga de interactuar con agentes reductores. El sitio de unión a calmodulina (CaM) en el TRPV1 se encuentra en el segmento N-terminal. ¹⁶

4.2 Mecanismos Centrales en el dolor neuropático

Los mecanismos centrales de la nocicepción son un campo de estudio de vital importancia para el entendimiento del dolor neuropático o neurogénico. Se han encontrados receptores específicos en las áreas centrales encefálicas que procesan y regulan las señales de dolor.

4.2.1 Receptor N-metil-aspartato (NMDA)

Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) se localizan en las células del asta posterior de la médula espinal, después de la sinapsis, son los encargados de mediar la reacción generada por la descarga polisináptica de fibras aferentes primarias nociceptivas. La activación de los receptores NMDA se relaciona con la transmisión en fibras aferentes nociceptivas. ¹⁷

Los receptores NMDA están asociados con los procesos de aprendizaje y memoria, el desarrollo y la plasticidad neural, así como con los estados de

dolor agudo y crónico. Intervienen en el inicio y mantenimiento de la sensibilización central, asociada a daño o inflamación de los tejidos periféricos. ¹⁹

La estimulación repetida de los receptores de dolor origina un fenómeno denominado “Wind-up”, que consiste en una mayor hipersensibilidad por parte del receptor al recibir estímulos o señales consecutivas y a altas velocidades; está mediado por la liberación de glutamato y sustancia P por aferencias primarias de tipo C, que actúan sobre receptores NMDA y neurocinina1 (NK1). La vía final común de la activación del receptor NK1 y NMDA es el incremento de calcio intracelular libre ionizado, que puede explicar la hiperexcitabilidad neuronal persistente. La activación de estos receptores puede activar la proteína-quinasa C por la vía de la cascada de inosítoles. La activación de estos receptores produce la síntesis de prostaglandinas y de óxido nítrico. Todos estos sucesos actúan sobre los receptores NMDA. ¹⁹

4.2.2 Receptor AMPA y su papel en el dolor central crónico

Se han identificado receptores metabotrópicos de glutamato en las terminaciones periféricas y centrales de neuronas nociceptivas, coexistiendo en la terminal periférica con la sustancia P. A nivel central se ha identificado una alta densidad de receptores NMDA, AMPA (figura 12) de la lámina I y II del Sp5C. En el ganglio del trigémino se ha detectado el RNAm de receptores NMDA, pero no su proteína. Siguiendo un patrón similar, en la médula espinal los receptores NMDA, AMPA y kainato se expresan en células del asta posterior y en células ganglionares dorsales correspondientes a las fibras tipo C y A delta. ¹⁹

Existe un Receptor de la familia de N-metil-D-aspartato (NMDA) que está implicado en la regulación y transmisión de dolor a nivel central y a su vez es un potencial responsable de la manifestación clínica de dolores persistentes crónicos. El receptor AMPA es un subtipo de receptor de tipo glutaminérgico

ionotrópico, estos receptores al unirse al neurotransmisor glutamato permiten el paso de cationes de calcio y sodio a través de un poro membranaral.

El receptor AMPA está compuesto de cuatro subunidades, cada subunidad está compuesta a la vez de 3 dominios transmembrana y un solo dominio intra citoplasmático. Cada receptor puede existir como un receptor homomérico, es decir con cada subunidad del cuales se encuentran ligados a canales de calcio, y en menor medida por receptores metabotrópicos (grupos I, II y III), acoplados a la proteína G. mismo tipo (ya sea GluR1, GluR2, GluR3 o GluR4), o como un heterómero conformado por 4 subunidades distintas (Figura 12) ^{19,23}

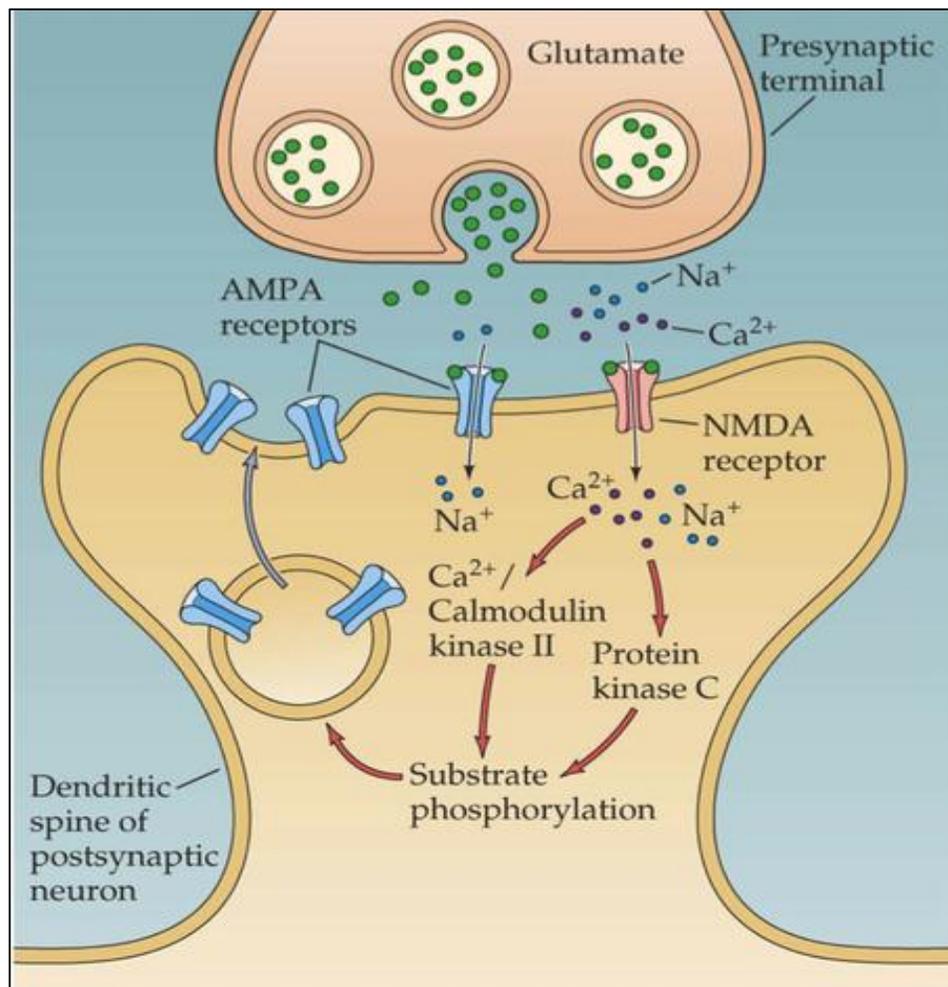


Figura 12. Receptores AMPA y NMDA. Los receptores son activados por el neurotransmisor glutamato, produciendo un potencial excitatorio postsináptico. ²⁰

4.2.3 El glutamato y la sustancia P como principales neurotransmisores del dolor

Glutamato

El glutamato es un aminoácido y principal neurotransmisor relacionado con distintas funciones fisiológicas, como la memoria, el aprendizaje y mecanismos fisiopatológicos como la epilepsia. Dada todas sus funciones el glutamato es el principal excitador del sistema nervioso central. El L-glutamato puede actuar sobre diversos receptores, como los receptores AMPA, NMDA, kainato y AP4. El glutamato es el principal aminoácido excitador en el SNC, puede participar en los procesos de transmisión nociceptiva en la médula espinal, siendo el principal responsable de la transmisión sináptica rápida. La acción del glutamato en las vías del dolor está mediada en su mayor parte a través de receptores ionotrópicos (AMPA, NMDA y kaínicos) los cuales se encuentran ligados a canales de calcio, y en menor medida por receptores metabotrópicos (grupos I, II y III), acoplados a la proteína G.^{19 20}

El consiguiente aumento de la afluencia de calcio puede fortalecer las conexiones sinápticas entre los nociceptores y neuronas de la asta dorsal, implicadas en la transmisión del dolor, que a su vez exacerba las respuestas a los estímulos nocivos y esto provocando hiperalgesia. Se han identificados receptores glutamatérgicos en las terminaciones periféricas y centrales de neuronas nociceptivas, coexistiendo en la terminal periférica con la sustancia P. A nivel central se ha identificado una alta densidad de receptores NMDA, AMPA, kaínicos y metabotrópicos de Glu (mGluR) a nivel de la lámina I y II del núcleo caudal de trigémino (Sp5C). En el ganglio del trigémino se ha detectado el RNAm de receptores NMDA, pero no su proteína. Siguiendo un patrón similar, en la médula espinal los receptores NMDA, AMPA y kainato se expresan en células de la asta posterior y en células ganglionares dorsales correspondientes a las fibras tipo C y A delta.^{17,19}

La activación de las fibras aferentes nociceptivas tipo C produce la liberación de glutamato y sustancia P en la primera sinapsis, los dos principales neurotransmisores en las vías del dolor. La activación repetida de las aferencias primarias puede liberar glutamato en el asta posterior de la medula espinal, que actúa sobre receptores NMDA. A través de estos receptores, también actúa en algunos núcleos cerebrales con la liberación de dopamina, condicionada por una respuesta emocional. La activación de los receptores NMDA juega un papel importante en la neurotransmisión excitatoria y la plasticidad sináptica en el SNC. ²³

El glutamato y sus receptores (NMDA, AMPA o ácido kaínico) están involucrados en los procesos de generación y mantenimiento de los estados de hiperalgesia (respuesta exacerbada al estímulo nocivo) y alodinia (disminución del umbral doloroso). Mediante microdiálisis cerebral se ha demostrado que la estimulación facial dolorosa produce la activación de las fibras C de núcleo caudal del trigémino, dando como resultado el aumento de la síntesis y secreción de glutamato y aspartato. ^{20,23}

Sustancia P

La sustancia P es un péptido de cadena corta y miembro de la familia de las taquiquininas, es bien conocido como un importante mediador de la inflamación neurogénica. La sustancia P ejerce sus acciones sobre las células a las que activa mediante su unión molecular a una proteína presente en la membrana de las células diana. Este complejo proteico-receptor de este péptido se denomina receptor Neuro-Kinina 1 o NK1. ²¹

CAPÍTULO 5. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

5.1 Definición de dolor

Según la Internacional Association for the Study of Pain, (IASP) el dolor lo define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión hística real o potencial. Se considera desagradable al conjunto de sentimientos entre los que se encuentran sufrimiento, ansiedad, depresión y desesperación. Dada la complejidad del dolor como manifestación clínica se han dado un gran número de definiciones, pero en la actualidad la más aceptada y usada por especialistas del estudio del dolor es la que nos da la IASP.²⁴

5.2 Clasificación del dolor

De forma general y por su utilidad clínica el dolor se clasifica de dos maneras, por su etiología y duración. Dentro de su clasificación etiológica se divide en dolor nociceptivos y neuropático, y dentro de su clasificación por duración se divide en agudo y crónico. De los tipos de dolor mencionados, cada tipo posee subtipos, con características muy específicas para su diagnóstico.²⁵

5.2.1 Clasificación por duración

5.2.1.1 Dolor agudo

Inicialmente el dolor agudo se definió simplemente en términos de duración, pero en la actualidad se define como “una experiencia desagradable y compleja con factores cognitivos y sensoriales que suceden como respuesta a un trauma tisular”. A diferencia con el dolor crónico, en el dolor agudo existe una correlación importante entre la intensidad del dolor y la patología desencadenante y su evolución natural es disminuir progresivamente hasta desaparecer una vez se produce la curación de la lesión subyacente.²⁵

5.2.1.2 Dolor crónico

El dolor crónico se ha definido como “el dolor que se extiende más de 3 o 6 meses desde su aparición o que se extiende más allá del período de curación de una lesión tisular, o está asociado a una condición médica crónica”. Otras características del dolor crónico además del factor tiempo, son que en ocasiones la posibilidad para identificar la patología causal es baja e insuficiente para explicar la presencia y/o la intensidad del dolor y responden pobremente a los tratamientos habituales. La intensidad del dolor puede variar de leve, moderado e intenso. ²⁵

5.2.2 Clasificación por etiología

5.2.2.1 Dolor nociceptivo

El dolor *nociceptivo* tiene características bien conocidas por cualquier tipo de individuo puesto que lo ha sufrido. La calidad de este tipo de sensaciones dolorosas puede presentar ciertas variaciones y matices, pero siempre correspondiendo aun territorio tisular o visceral relacionado con una lesión. Este tipo de dolor se clasifica en dos tipos, el dolor visceral y el dolor somático.

- Dolor somático. Se debe a lesiones en los tejidos corporales tales como piel, músculos, cápsulas articulares, y huesos. Se caracteriza por ser bien localizado, pero variable en la descripción y la experiencia.

- Dolor visceral. Se origina por una lesión o disfunción de un órgano interno, suele estar mediado por los receptores de estiramiento, isquemia e inflamación. Hay que tener en cuenta que no todas las vísceras son sensibles al dolor (cerebro, hígado, pulmón, ovarios) El dolor visceral de caracteriza por ser profundo, sordo, difuso, mal localizado que en ocasiones se irradia o se refiere en un área distante al órgano afectado. Suele acompañarse de sintomatología vegetativa, como náuseas, vómitos, sudoración, aumentos de la presión arterial y frecuencia cardiaca. Ejemplos de este tipo de dolor seria

el asociado con apendicitis, colecistitis, o patología pleural. Tenemos que diferenciar los términos dolor referido y dolor irradiado.²⁵

Para mejor entendimiento de la clasificación se debe comprender la definición y diferencia de los términos de dolor referido y dolor irradiado.

Dolor irradiado. Este tipo de dolor se trasmite a lo largo de un nervio, extendiéndose a partir del sitio de origen. Tanto el dolor de origen somático y algunos dolores de origen visceral pueden irradiarse. Por ejemplo, el dolor de un espasmo muscular, que es somático, suele extenderse gradualmente a partir del punto de origen lo mismo ocurre con el dolor del nervio ciático que suele irradiarse a la pierna. Como ejemplo de dolor irradiado podemos mencionar las patologías osteomusculares, viscerales y el dolor postoperatorio.²⁵

El Dolor referido se origina frecuentemente de un órgano visceral y se puede sentir en regiones del cuerpo muy diferentes al daño tisular original. Se cree que el mecanismo es en parte debido a la convergencia espinal de fibras aferentes viscerales y somáticas en las neuronas espinotalámicas y, por otro lado, a patrones de desarrollo embriológico y migración tisular. Ejemplos típicos son el dolor que se siente en los brazos o en el cuello cuando se produce el infarto agudo al miocardio, y dolor referido al hombro que acompaña a la inflamación de la vesícula biliar.²⁵

5.2.2.2 Dolor neuropático o neurogénico

La IASP tiene un área con diversos especialistas para el estudio del dolor neuropático, este grupo se denomina como “Special Interest Group on Neuropathic Pain” (NeuPSIG) y ésta define al dolor neuropático como el dolor que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somato sensorial. Brevemente, podemos decir que el dolor neuropático se origina por una afección o irritación directa al sistema nervioso central o periférico.²⁶

Es muy importante tener el conocimiento de que el dolor neuropático no es un diagnóstico, sino una manifestación clínica dada por una patología o enfermedad subyacente, es decir, que requiere una lesión o enfermedad demostrable que cumpla los criterios diagnósticos neurológicos establecidos. El término lesión se utiliza comúnmente cuando las pruebas diagnósticas revelan una anomalía. El término enfermedad se utiliza comúnmente cuando la causa subyacente de la lesión es conocida.

El dolor neuropático surge por la actividad generada en las fibras nociceptivas sin una estimulación en las terminaciones periféricas nociceptivas y los cambios fisiopatológicos se hacen independientes del evento desencadenante. La sensibilización juega un papel importante en este proceso. Aunque la sensibilización central sea de una duración relativamente corta en ausencia de estímulos nocivos continuos, la lesión nerviosa desencadena cambios en el sistema nervioso central que pueden ser persistentes por tiempo indefinido.²⁶

La sensibilización central en el dolor neuropático explica por qué suele ser desproporcionado al estímulo recibido (por ejemplo, la hiperalgesia y/o alodinia) o se produce cuando no hay un estímulo identificable (por ejemplo, dolor persistente, dolor de propagación). El Dolor Neuropático también se le considera como un "dolor patológico" dado que no tiene ninguna utilidad, esto quiere decir que el dolor pierde por completo su objetivo natural, desenvolverse como mecanismo de alerta o a protección.²⁶

A la falta de herramientas o técnicas para el diagnóstico del dolor neuropático, la IAPS propone un sistema de criterios diagnósticos (Cuadro 5) (Diagrama 1).²⁷

Criterios diagnósticos.
1.- Dolor con una distribución neuroanatómicamente plausible

2.- Historia sugestiva de una lesión relevante o enfermedad que afecte al sistema somatosensorial periférico o central
3.- Al menos un test que confirme la distribución neuroanatómica plausible
4.- Al menos un test que confirme una lesión relevante o enfermedad que afecte al sistema somatosensorial periférico o central.
Confirmación del diagnóstico.
El diagnóstico de Dolor Neuropático será: - Posible: si se cumplen los criterios 1 y 2, sin una confirmación de criterio 3 y 4 - Probable: si se cumplen los criterios 1 y 2, más el criterio 3 o 4 - Definitivo; si se cumplen todos los criterios.

Cuadro 5. Criterios sugeridos por la IASP para el diagnóstico de dolor neuropático

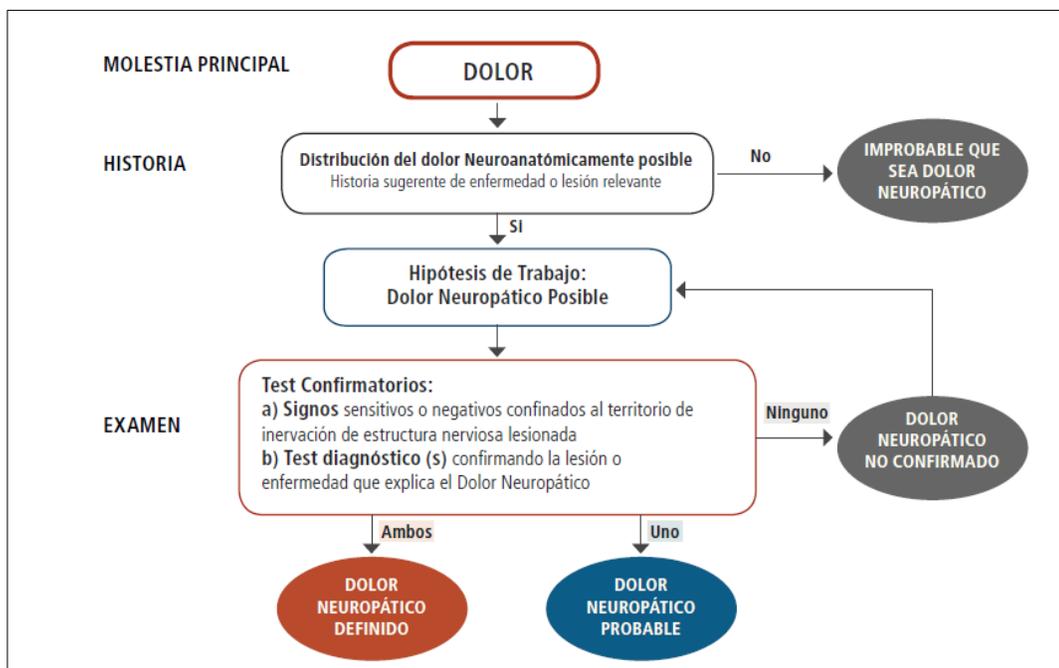


Diagrama 1. Sistema de graduación para el diagnóstico de dolor neuropático.

5.2.2.2.1- Clasificación del dolor neuropático

La IASP clasifica el dolor neuropático en cuatro factores principales (Cuadro 6) ²⁷

Localización	Central (médula espinal, tronco cerebral, tálamo y corteza) Periférico (nervio, plexo, ganglio raíz dorsal, raíz)
Distribución	Localizado (área bien delimitada y consistente de máximo dolor) Difuso
Etiología	Trauma Isquemia o Hemorragia Inflamación Neurotoxicidad Neurodegeneración Paraneoplásico Metabólico Déficit vitamínico Cáncer
Mecanismos	Descargas ectópicas Pérdida de inhibición Sensibilización Periférica Sensibilización Central

Cuadro 6. Clasificación del dolor neuropático. La clasificación es basada en la localización, etiología, distribución y mecanismos.

5.3 Características sugestivas comunes de dolor neuropático

Existen una serie de síntomas comunes relacionado con el dolor neuropático, desde un aumento de sensibilidad a estímulos térmicos, hasta la percepción dolorosa por estímulos que normalmente no provocarían daño. Estas características se resumen en el (cuadro 7). ²⁷

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Síntomas	
Parestesias	Sensaciones positivas no dolorosas (hormigueo)
Dolor Quemante	Sensaciones de dolor espontáneo cualitativo frecuente
Dolor Punzante	Sensación dolorosa intensa espontánea o evocada de segundos de duración
Signos	
Hipoestesia	Sensibilidad disminuida a un estímulo
Hipoestesia Táctil	Sensibilidad disminuida a un estímulo táctil
Hipoestesia al Frío	Sensibilidad disminuida al frío
Hipoalgesia	Sensibilidad disminuida a un estímulo doloroso normal
Hiperalgnesia	Sensibilidad aumentada al dolor
Hiperalgnesia puntiforme	Hiperalgnesia a un estímulo puntiforme como es pinchazo
Hiperalgnesia Estática	Hiperalgnesia a presión roma
Hiperalgnesia al Calor	Hiperalgnesia a estímulo caluroso
Hiperalgnesia al Frío	Hiperalgnesia a estímulo frío
Alodinia	Dolor debido a un estímulo no nociceptivo (no doloroso)

Cuadro 7. Características y terminología usada en el estudio y diagnóstico del dolor neuropático

CAPÍTULO 6. DOLORES NEUROPÁTICOS EN LA REGIÓN OROFACIAL: CLASIFICACIÓN DE LAS NEURALGIAS

Las neuralgias orofaciales son patologías del sistema nervioso central o periférico que afectan a nervios craneales y cervicales que inervan el territorio facial, craneal y bucal. Recordemos que el territorio cráneo-buco-facial se encuentra inervado por diversos nervios craneales y cervicales como el nervio trigémino (principal nervio sensitivo del rostro), el nervio glossofaríngeo, nervio intermediario de Wrisberg y nervios cervicales superficiales.²⁸

La International Headache Society (IHS) clasifica los dolores de cabeza, cuello y cara de manera muy específica. Los clasifica por todas las etiologías conocidas y da los criterios diagnósticos de cada patología, pero sin mencionar las terapéuticas existentes. En el presente trabajo solo se enfocará en las algias neuropáticas orofaciales.

6.1 Clasificación de las neuropatías craneales dolorosas y otros dolores faciales según La International Headache Society (IHS)

NEUROPATÍAS CRANEALES DOLOROSAS Y OTROS DOLORES FACIALES
1-Neuralgia del trigemino
1.1-Neuralgia clásica del trigémino
1.1.1- Neuralgia del trigémino puramente paroxística
1.1.2- Neuralgia clásica del trigémino con dolor facial persistente
1.2- Neuropatía dolorosa del trigémino
1.2.1- Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a herpes zóster agudo
1.2.2- Neuropatía postherpética del trigémino
1.2.3-Neuropatía dolorosa postraumática del trigémino
1.2.4-Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a placas de esclerosis múltiple

1.2.5-Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a lesión ocupante de espacio
1.2.6-Neuropatía dolorosa del trigémino atribuida a otros trastornos
2-Neuralgia del Glossofaríngeo
3-Neuralgia del nervio intermediario (nervio facial)
3.1-Neuralgia clásica del nervio intermediario
3.2-Neuropatía del nervio intermediario atribuida a herpes zóster
4-Neuralgia occipital
5-Neuritis optica
6-Cefalea por parálisis de origen isquémico del nervio oculomotor
7-Síndrome de Tolosa- Hunt
8-Síndrome oculosimpático paratrigeminal (de Raeder)
9-Neuropatía oftalmopléjica dolorosa recurrente
10-Síndrome de boca ardiente
11-Dolor Facial idiopático persistente

Cuadro 8. Clasificación realizada por la International Headache Society (IHS).

La clasificación es basada por la región o nervio afectado y mínimamente en la etiología y duración. ²⁸

6.2 Neuralgia del trigémino

La neuralgia del trigémino (NT) es un trastorno que afecta a la distribución somatosensorial del nervio trigémino, se caracteriza por ser un dolor unilateral, de breve duración, paroxístico, similar a descargas eléctricas; es abrupto en su inicio y finalización y puede afectar a cualquiera de sus ramas terminales (Rama oftálmica, rama maxilar y rama mandibular). Al poder presentarse en cualquier rama terminal, frecuentemente afecta a la rama oftálmica y maxilar. ²⁹

6.2.1 Epidemiología

La neuralgia del trigémino es un trastorno relativamente raro y los estudios sobre su prevalencia son escasos. Los estudios recientes sugieren que la prevalencia de la NT entre la población en general podría estar entre el 0,01 % y el 0,3 %, aunque estudios realizados en entornos de atención primaria sugieren que puede ser mucho más alta, de alrededor del 12 % por cada 100.000 personas por año. Sin embargo, estos estudios que marcan mayor incidencia pueden deberse a errores de diagnóstico. La afección es más frecuente en mujeres que en hombres (proporción 2:1). La NT puede aparecer a cualquier edad, pero el inicio de la enfermedad se da después de los 40 años en más del 90 % de los casos y el pico de edad de inicio está entre las edades de 50 y 60 años.²⁹

6.2.2 Etiología

Las causas de la neuralgia del trigémino son muy diversas pero las investigaciones sugieren que las causas más asociadas son las compresiones vasculares que afectan los núcleos centrales o fibras periféricas del nervio trigémino, lo que produce una torsión mecánica de las fibras nerviosas y una desmielinización secundaria, probablemente mediada por daños microvasculares isquémicos. Estos cambios rebajan el umbral de excitabilidad de las fibras afectadas y facilitan la transmisión cruzada entre las fibras adyacentes. De manera más exacta, se ha demostrado que debe a la compresión vascular de la arteria cerebelosa superior o por la compresión de neoplasias en el ángulo pontocerebeloso, tales como los neurinomas del acústico, meningiomas, neurofibromas y colesteatomas, Por otra parte, la pérdida de la mielina en la esclerosis múltiple se ha demostrado que es un trastorno relacionado con el dolor paroxístico de la neuralgia trigeminal.²⁹

El dolor neuropático periférico trigeminal puede surgir como resultado de una lesión traumática de los nervios que resulta en dolor crónico en el sitio de la

lesión que se manifiesta como dolor quemante y continuo. Cuando se produce una lesión del nervio, el mismo nervio seccionado a veces intentar restaurarse así mismo a través de brotes axonales, lo que resulta en un neuroma traumático.³⁰

6.2.3 Características clínicas y sintomatología

- Dolor unilateral (3% de los casos son bilaterales) y con mínima irradiación fuera del territorio trigeminal.
- Dolor descrito como descargas eléctricas, paroxístico, punzante o agudo.
- Intensidad moderada a grave, pero a veces puede ser más leve, con duración de unos segundos a 2 minutos, pero con la capacidad de iniciar otro ataque de manera inmediata. En un día se pueden producir entre 10 y 70 ataques. A menudo hay un periodo refractario entre los ataques.
- La progresión de la enfermedad y los ataques tienden a prolongarse. Puede haber periodos de remisión espontáneos, que inicialmente pueden durar meses o años, pero con el tiempo los periodos de remisión se acortan.
- EL inicio del dolor puede desencadenarse por una serie “puntos gatillo”, que generalmente son encontrados en los puntos terminales del nervio trigémino (agujero mentoniano y agujero infraorbitario).
- Las acciones más simples como comer, hablar, rasurarse y el cepillado dental pueden desencadenar dolor.

6.2.4 Diagnóstico

El diagnóstico de la neuralgia del trigémino es principalmente clínico, basado en una profunda exploración de los pares craneales. Medir el grado de

sensibilidad del rostro, comprobar el nivel de tonicidad de los músculos masticatorios y de la expresión facial, así como los movimientos oculares. La exploración completa de los pares craneales nos dará pie a diagnosticar una neuralgia trigeminal pura o estamos enfrentando un compromiso múltiple de dos o más pares craneales como el nervio facial, glossofaríngeo, oculo-motor y el ocular externo. Los estudios de imagenología pueden ser de utilidad para el diagnóstico de la neuralgia trigeminal causada por compresión vascular o tumoral en cualquier recorrido del mismo nervio. ³⁰

6.2.4.1 Método de diagnóstico para la neuralgia trigeminal central

Los Estudios de imagenología pueden ser de utilidad para el diagnóstico de la neuralgia trigeminal causada por compresión vascular o tumoral en las zonas centrales del nervio. La resonancia magnética y la angiografía por resonancia magnética son las técnicas de diagnóstico por imagen más utilizadas para determinar la presencia de lesiones como quistes o tumores, malformaciones vasculares y placas de esclerosis múltiple, todas éstas con posibilidad de causar compresión vascular del nervio trigémino. ³¹

6.2.4.2 Método de diagnóstico para la neuralgia trigeminal periférica

En la neuralgia trigeminal periférica se debe valorar con mucho detalle la sensibilidad de los puntos terminales del trigémino, el diagnóstico puede realizarse a través de tapping (signo de Tinel) o una ligera presión sobre el presunto sitio del neuroma. El signo de Tinel consiste en dar ligeros golpes en las zonas terminales del nervio, el signo es positivo cuando se produce hiperalgesia y alodinia. Además, la alodinia y la hiperalgesia a menudo pueden estar presente en el área de la lesión del nervio o adyacente a él. Se recomienda llevar a cabo un bloqueo anestésico diagnóstico del sitio doloroso con anestesia tópica (por ejemplo, benzocaína), seguido de un bloque somático con anestésico local (por ejemplo, inyección de lidocaína). ³²

El bloqueo diagnóstico a través de anestesia tópica o inyección supraparietal o regional es una forma de diagnosticar si la neuralgia es de origen central o periférico ya que, si al realizar el bloqueo no existe mejoría de la sintomatología dolorosa esto nos sugiere una neuralgia central.³²

6.3 Neuralgia del glossofaríngeo

La neuralgia del glossofaríngeo (NGF) es un trastorno doloroso unilateral que se caracteriza por breves dolores similares a una descarga eléctrica; es abrupta en su aparición y finalización y se ubica en el oído, la base de la lengua, la fosa amigdalina o debajo del ángulo de la mandíbula. Tiene muchas características similares a las de la neuralgia del trigémino.³³

6.3.1 Epidemiología

La Neuralgia del glossofaríngeo es una condición muy rara y hay muy pocos estudios sobre su prevalencia. Su incidencia en la población general se ha notificado como 0,2 de cada 100.000 personas por año. Puede coexistir con la neuralgia del trigémino.³³

6.3.2 Etiología

La Etiología es muy similar a la neuralgia trigeminal, por compresión vascular. La opinión actual es que la neuralgia del glossofaríngeo es causada por una compresión de la raíz del nervio glossofaríngeo cerca del tallo cerebral (zona de la raíz de entrada dorsal) por un vaso sanguíneo tortuoso (arteria o vena), lo que produce una torsión mecánica de las fibras nerviosas y una desmielinización secundaria, probablemente mediada por daños microvasculares isquémicos. Estos cambios rebajan el umbral de excitabilidad de las fibras afectadas y facilitan la transmisión cruzada entre las fibras adyacentes. En ocasiones la neuralgia es un proceso secundario a procesos malignos orofaríngeos, infecciones periamigdalinas y lesiones en la base del cráneo.³³

6.3.3 Características clínicas y sintomatología

- El dolor es unilateral y se puede sentir en una o en todas las siguientes ubicaciones: el oído, la parte posterior de la lengua, la parte posterior de la garganta (especialmente la fosa amigdalina) y bajo el ángulo de la mandíbula, y puede irradiar hacia partes de cuello.
- Los estímulos o movimientos que pueden desencadenar un ataque son el toser, hablar, deglutir, bostezar y algunos movimientos de cabeza.
- En algunas ocasiones se puede presentar con síncope o descensos de la presión arterial (por la relación del nervio glossofaríngeo con el seno y cuerpo carotideo)
- El dolor es de carácter similar a una descarga eléctrica, paroxístico, punzante o agudo. De intensidad leve a moderada y con una duración de unos segundos a dos minutos, pero puede ir seguido rápidamente de otro ataque. Pueden darse periodos de remisión espontáneos, que inicialmente pueden durar meses o años, pero con el tiempo los periodos de remisión se acortan y los ataques también aumentan en intensidad.
- Debido a la proximidad de los nervios sensoriales vagales, la neuralgia glossofaríngea puede coincidir con una arritmia cardíaca tal como bradicardia, asistolia y síncope. ³⁴

6.3.4 Diagnóstico

Los métodos de diagnóstico para la NGF son prácticamente los mismos que la NT. Una tomografía computarizada (TAC) o una resonancia magnética pueden revelar lesiones, así como compresión neurovascular en los núcleos centrales del nervio o en su trayecto. También pueden mostrar un proceso de calcificación del ligamento estiloideo que, en raros casos, puede causar el mismo dolor y es denominado como síndrome de Eagle. ³⁴

6.4 Neuralgia del nervio intermediario de Wrisberg

Esta neuralgia es una neuropatía mucho más infrecuente que la neuralgia del nervio trigémino y glossofaríngeo. Se caracteriza por afectar el componente sensitivo del nervio facial. El nervio intermediario de Wrisberg es un nervio que sigue el trayecto del nervio facial, introduciéndose en el conducto auditivo interno, después se inclina hacia adelante y penetra el conducto de Falopio terminando en el ganglio geniculado.³⁴

6.4.1 Epidemiología

Las investigaciones actuales no mencionan la frecuencia o epidemiología en concreto solo se menciona que la neuralgia del nervio intermediario es una de las neuralgias faciales más infrecuentes.³³

6.4.2 Etiología

Generalmente la neuralgia del intermediario es de carácter idiopático, pero se ha encontrado que en ocasiones es causada por una complicación de la infección Herpes Zoster en el ganglio geniculado o una anomalía en la arteria cerebelosa porteroinferior.³³

6.4.3 Características clínicas y sintomatología

Se presenta con un dolor paroxístico, intenso y recurrente, percibido en la profundidad del oído, se desencadena con la estimulación de la pared posterior del canal auditivo y/o en la región periauricular. Puede irradiarse hacia la cara y la órbita. Este dolor se presenta habitualmente sin desencadenantes. Puede acompañarse de defectos cócleo-vestibulares o de hemiespasma facial. Cuando es secundaria a un herpes zoster se acompaña de parálisis facial periférica. La neuralgia del nervio intermediario puede ser acompañada por otras alteraciones como lagrimeo, salivación y trastornos del gusto.^{28 33}

6. 4.4 Diagnóstico

El diagnóstico es generalmente clínico, basado en la historia clínica y análisis de la sintomatología del paciente. Se Puede recurrir a la resonancia magnética, al igual que la neuralgia del trigémino y glossofaríngeo, de esta manera se podrá confirmar o descartar alteraciones tumorales o compresiones vasculares en la arteria cerebelosa anteroinferior. En vista de la compleja y solapada inervación del oído externo, que deriva de los nervios, trigémino (nervio auriculotemporal), facial (nervio intermediario), glossofaríngeo y vago, la atribución de las neuralgias a un único nervio podría no resultar sencillo en esta región corporal en caso de que no se pueda apreciar un contacto neurovascular específico.²⁸

CAPÍTULO 7. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS NEURALGIAS OROFACIALES

7.1 Descripción general de la escalera analgésica de la OMS

La terapia farmacológica usada en los trastornos dolorosos es muy amplia, en la actualidad existen un gran número de fármacos con mecanismos de acción muy específicos, ya sea en el dolor de etiología inflamatoria o neuropática. La descripción de los fármacos se basará por los niveles de la escalera analgésica de la organización mundial de la salud (OMS).

En 1986 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció las primeras recomendaciones para sistematizar el tratamiento del cáncer. Estas recomendaciones, las cuales fueron insuficientes, se basaron en la escalera del dolor de la OMS, una aproximación para el uso de analgésicos paso a paso según la severidad del dolor. Este régimen presupone en paralelo la severidad del dolor y la presunción de eficacia de los analgésicos. La OMS estratifica tres escalones en la aproximación de los fármacos analgésicos: Escalón I con el uso de analgésicos no opioides (paracetamol y fármacos antiinflamatorios no esteroideos AINE), Escalón II, opioides débiles (hidrocodona, codeína o tramadol) y Escalón III, opioides “mayores” (morfina, hidromorfona, oxicodona, fentanilo o metadona). Fármacos adicionales (adyuvantes) se usaron para disminuir la ansiedad.³⁴

Los peldaños ilustran el proceso de selección de un fármaco específico para un tipo de dolor determinado en función de la intensidad del mismo, Figura 12. Cada peldaño representa los fármacos que son eficaces para dolores leves, dolores moderados y dolores agudos. Por ejemplo, un paciente con dolor leve debería empezar el tratamiento con paracetamol, aspirina o con uno de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En cada peldaño de la escalera el analgésico puede combinarse con un coadyuvante. Los coadyuvantes son fármacos que pueden no ser principalmente analgésicos en sus mecanismos

de acción pero que presentan efectos analgésicos en ciertos casos de dolor. El término adyuvante también se utiliza para describir los fármacos que pueden resultar útiles para el control de los efectos secundarios de los opioides ³⁴



Figura 12. Representación de la escalera analgésica de la OMS. Cada peldaño representa un grupo farmacológico o combinación de los mismos basados por la intensidad del dolor. ³⁶

7.1.1 Descripción de los escalones analgésicos

Primer escalón. Se basa en el uso de analgésicos no opioides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con o sin fármacos adyuvantes asociados. Se aplica en el dolor de intensidad leve. En pacientes con determinadas enfermedades concomitantes, como la insuficiencia cardíaca o la insuficiencia renal, así como en determinados tipos de dolor (p. ej., el dolor neuropático) es usual saltar directamente al segundo escalón. ³⁶

Segundo escalón. El segundo escalón está formado por fármacos del primer escalón, junto con opioides débiles, fundamentalmente el tramadol. Este escalón se aplica al dolor de intensidad moderada o bien ante la persistencia del dolor después de haber aplicado las pautas analgésicas del primer

escalón. Es el escalón menos sólido, ya que fundamentalmente se basa en el uso del tramadol y, además, existe escasa evidencia de su beneficio frente al primer escalón. ³⁶

Tercer escalón. En el tercer escalón se administran opioides fuertes, junto con analgésicos no opioides, AINE y fármacos adyuvantes. Se suele aplicar a pacientes con dolor de intensidad alta o bien ante la persistencia del dolor después de haber aplicado las pautas analgésicas del segundo escalón. ³⁶

El uso de la escalera analgésica de la OMS es una guía para tratar patologías que cursan con episodios dolorosos, pero se debe tomar en cuenta que da mención a todas las familias farmacológicas usadas contra el dolor basado en la severidad del mismo. En caso del dolor de origen neuropático, no es aplicable los fármacos ubicados en el primer escalón, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), es por eso que solo mencionaremos los fármacos de los ubicados en los escalones dos y tres. ³⁷

7.2 Principales fármacos usados en el tratamiento de neuralgias orofaciales

7.2.1 Analgésicos opioides

7.2.2 Características generales

Los analgésicos opioides constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides (Mu, Kappa y Delta). Como consecuencia de la activación de estos receptores causan analgesia de elevada intensidad, producida principalmente sobre el SNC, así como otros efectos subjetivos que tienden a favorecer la instauración de una conducta de autoadministración denominada farmacodependencia. Su representante principal es la morfina, alcaloide pentacíclico existente en el opio, jugo extraído de la planta *Papaver somniferum* .

En un intento de reducir sus propiedades más perniciosas, se han realizado modificaciones de la estructura morfínica que han originado numerosas familias de opioides. La clasificación basada en la estructura fundamental del esqueleto cíclico es útil para caracterizar químicamente el compuesto, pero carece de relevancia clínica ya que, dentro de una misma familia, aparecen compuestos que cubren todo el espectro de acciones opioides: agonistas puros, agonistas/antagonistas mixtos, agonistas parciales y antagonistas puros (Cuadro 9) ³⁷

Receptor	Agonista	Antagonista
δ	DPDPE	Naltrindol
	DSLET	BTNX
	Deltorfina II	NTB
	U50,488	
κ	U69,593	NorIBI
	ICI204,488	
	DAMGO	
μ	Morfina	Naloxonacina
	Fentanilo	
	Endomorfina 1	
	Endomorfina 2	
No selectivo	Naloxona	
	Diprenorfina	

Cuadro 9. Clasificación de los receptores opioides y sus principales ligandos selectivos. Cada receptor Opiode presenta un agonista y un antagonista.

7.3. Tramadol

Es una fenilpiperidina ciclohexano que presenta cierta similitud con la codeína y como ésta, tiene una débil a moderada afinidad por los receptores opioides, más por los receptores Mu que por los receptores Delta o Kappa. Su acción analgésica es moderada y de acción central (entre codeína y buprenorfina);

pero no toda ella es antagonizable por naloxona, por lo que se acepta que en la acción participa algún otro mecanismo: puede ser el incremento de actividad de los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos troncoespinales, ya que el fármaco inhibe la recaptación de las correspondientes aminas.³⁷

7.3.1 Farmacocinética

El tramadol se administra por vía oral, rectal, intramuscular e intravenosa. El 90% del tramadol es absorbido rápidamente después de su administración oral. La biodisponibilidad de una dosis única por vía oral es de aproximadamente 70-90%, mientras que la biodisponibilidad de dosis múltiples es de 90-100% independiente de la ingesta concomitante de alimentos. La biodisponibilidad del tramadol por vía intramuscular es del 100%. El tramadol se distribuye rápidamente en el organismo, con una vida media inicial de distribución de 6 minutos, seguida por una vida media lenta de distribución de 1,7 horas. El volumen de distribución del tramadol después de su administración oral es de 2,7 l/kg, lo que indica su alta afinidad tisular. Su unión a proteínas plasmáticas es del 20%. La biodisponibilidad absoluta se incrementa con la edad o en casos de insuficiencia renal. El tramadol atraviesa la barrera placentaria y la hematoencefálica. Se encuentran cantidades muy pequeñas del medicamento y de su derivado O-desmetilado en la leche materna (0,1 y 0,02% respectivamente de la dosis aplicada). El tramadol se metaboliza de manera muy importante por el hígado utilizando varios caminos metabólicos, las principales vías de biotransformación incluyen a los citocromos CYP2D6, CYP2B6 y CYP3A4, así como la conjugación con ácido glucurónico. El principal metabolito del tramadol (M1) es el O-desmetilado, el cual tiene de 2 a 5 veces mayor potencia analgésica que el compuesto original y posee una mayor afinidad sobre el receptor opioide μ_1 de entre 4 a 200 veces. El tramadol y sus metabolitos se eliminan principalmente por la orina. 90% de una dosis oral se elimina por los riñones y el resto por las heces, menos del 1% por la bilis. La vida media de eliminación, $t_{1/2}$, es de 6 horas

aproximadamente, independientemente de la vía de administración. En pacientes mayores de 75 años se puede prolongar por un factor de aproximadamente 1,4. Tramadol no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa. En casos moderados se debe considerar cuidadosamente la prolongación del intervalo de dosis.^{37 38}

7.3.2 Farmacodinamia

Es un analgésico de acción central y agonista puro. Es un opioide débil clasificado dentro del segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS. Su mecanismo de acción es multimodal, ya que por un lado es un agonista puro y selectivo de receptores opioides m1; y por otro, inhibe la recaptura neuronal de noradrenalina y de serotonina.³⁸

7.3.3 Posología

Presentación comercial	Dosis	Vías de administración
<ul style="list-style-type: none"> - Tradol cáp. 50 mg - Tradol sol. gotas 100 mg/ml. C/ml equivale a 40 gotas. 20 gotas = 0.5 ml = 50 mg de tramadol - Tradol sol. inyectable 100 mg - Zaldiar 37.5 mg de tramadol en combinación con paracetamol 325 mg - Tradol Retard tab. de acción prolongada de 100 mg - Nobligan supositorios 100 mg 	<p>50 a 100 mg c/4 a 6 hrs. Aunque se pueden administrar dosis más elevadas, con precaución, es preferible cambiar a un opiáceo más potente ante esta situación. Dosis sublingual 150 mg.</p> <p>Para pacientes sin antecedentes de consumo de opioides o sensibles a opioides, se recomienda empezar con pequeñas dosis de tramadol para posteriormente incrementarlas hasta encontrar la dosis efectiva.</p>	<p>Oral, rectal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, sublingual</p>

Cuadro 10. En el apartado de dosis se dan recomendaciones sobre la titulación de la dosis en pacientes sin previo consumo de opiodes.³⁸

7.3.4 Efectos secundarios y contraindicaciones

El tramadol puede provocar náuseas, vómitos, sedación, sequedad de boca, irritación nerviosa, hipotensión ortostática con taquicardia y molestias gastrointestinales. Es rara la depresión respiratoria, la retención urinaria o el estreñimiento. Ocasionalmente se han descrito reacciones anafilácticas y convulsiones que pueden ser más frecuentes en pacientes predispuestos (p. ej., epilépticos). Está contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida al tramadol o alguno de sus componentes, en intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos opioides o fármacos psicotrópicos o en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la MAO o que los hayan tomado dentro de los últimos 14 días.^{38,39}

7.4 Anticonvulsivos o neuromoduladores

7.4.1 Características generales

Los fármacos anticonvulsivos o antiepilépticos son denominados como neuromoduladores y poseen múltiples mecanismos de acción. En la actualidad, es el grupo farmacológico de primera elección para el tratamiento del dolor neuropático. En las neuralgias orofaciales se toman dos medicamentos anticonvulsivos como tratamiento de primera elección, la carbamacepina y la gabapentina.⁴⁰

A finales de los años 1990 ya se les consideraba una de las líneas más prometedoras en el tratamiento farmacológico del dolor, y es a partir de la introducción de los nuevos fármacos cuando se han ampliado sus aplicaciones, no sólo en la epilepsia y el dolor neuropático, sino también para otros trastornos neurológicos como la migraña, el temblor, el síndrome de ansiedad o el trastorno bipolar. Este grupo farmacológico muestra una serie de características distintas a la de los fármacos clásicos como mayor tolerabilidad, menos interacciones y nuevos mecanismos de acción, por lo que han emergido como una importante línea terapéutica. De hecho, todos estos

usos han conseguido que algunos autores quieran cambiar el nombre de fármacos antiepilépticos por el de neuromoduladores.⁴⁰

7.4.2 Carbamazepina

La carbamazepina fue el primer fármaco antiepiléptico utilizado en el tratamiento del dolor ya desde los años 1960 en casos aislados, pero fue a partir de la década de 1980 cuando se estableció como tratamiento para el dolor neuropático. Es un fármaco clásico útil en monoterapia o asociado en crisis convulsivas parciales o generalizadas, en el síndrome de Lennox-Gastaut y en síndromes epilépticos de la infancia.⁴¹

7.4.2.1 Farmacocinética

La carbamazepina se fija en un 70-80% a las proteínas séricas. La concentración de sustancia inalterada en el líquido cerebroespinal y en la saliva refleja la porción libre (no unida a proteínas) en plasma (20-30%). La concentración en leche materna es equivalente al 25-60% de la plasmática. La carbamazepina atraviesa la barrera placentaria. Suponiendo que la absorción de la carbamazepina sea completa, el volumen aparente de distribución varía entre 0.8 y 1.9 l/kg.⁴²

Carbamazepina se metaboliza en el hígado donde la vía de epóxido es la más importante dando el derivado 10,11- transdiol y su glucurónido como los metabolitos principales. El citocromo P4503A4 ha sido identificado como la isoforma principal responsable de la formación del 10,11-epóxido de carbamazepina farmacológicamente activo. La semivida de eliminación de la carbamazepina inalterada tras dosis oral única es en promedio de aprox. 36 horas; tras administración repetida es en promedio sólo de 16-24 horas (debido a la autoinducción del sistema hepático de la monooxigenasa), dependiendo de la duración del tratamiento.⁴³

7.4.2.2 Farmacodinamia

EL mecanismo de acción se basa en la estabilización de las membranas neuronales pre y postsinápticas al bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje. Otro de sus mecanismos de acción es el bloqueo de los receptores NMDA activados por sodio y calcio (este mecanismo puede ser el responsable de su eficacia en el dolor neuropático central) y pueden llegar a actuar sobre los receptores de purinas, monoaminas y acetilcolina. ⁴³

7.4.2.3 Posología

Presentación comercial	Dosis	Vías de administración
- Tabletas 200 mg - Suspensión 100 ml Comercializado por los laboratorios Apotex, Alpharma, Pisa y Winthrop Pharmaceutical.	Inicialmente, dosis de 200 a 400 mg, hasta alcanzar la dosis analgésica de hasta 800 mg diarios. Se deben ajustar las dosis de acuerdo con las necesidades del paciente individual. El medicamento debe tomarse con los alimentos	Oral con deglución

Cuadro 11. Uno de las consideraciones más importantes en la administración del medicamento es la titulación de la dosis hasta conseguir el efecto terapéutico deseado. y evitar de manera absoluta la suspensión abrupta de la medicación por el riesgo de crisis convulsivas. ⁴⁴

7.4.2.4 Efectos secundarios y contraindicaciones

Los posibles efectos secundarios observados con más frecuencia, en particular durante las fases iniciales de la terapia son: vértigo, somnolencia, inestabilidad, náusea y vómito. Para minimizar la posibilidad de estas reacciones se debe iniciar la terapia con la dosis más baja recomendada. ⁴³

La carbamazepina no se debe usar en pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea, hipersensibilidad al fármaco, miastenia graves, porfiria aguda intermitente, o sensibilidad conocida a cualquiera de los compuestos tricíclicos como amitriptilina, desipramina, imipramina, protriptilina, nortriptilina, etc. De igual manera y por razones teóricas no se recomienda la ingesta de carbamazepina si se mantiene una terapia con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).⁴³

7.4.3 Gabapentina

La gabapentina es un fármaco aprobado como monoterapia o terapia adyuvante en crisis convulsivas parciales y secundariamente generalizadas. A pesar de que es un fármaco muy utilizado en el tratamiento del dolor neuropático, tanto desde el punto de vista clínico como en modelos animales su mecanismo de acción continúa siendo desconocido. Su mecanismo de acción no está bien definido, pero en investigaciones y ensayos clínicos ha demostrado una alta efectividad en la neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, neuralgia de glossofaríngeo, en dolores asociados al síndrome de Guillain- Barre y esclerosis múltiple.⁴⁵

7.4.3.1 Farmacocinética

La biodisponibilidad de la gabapentina no es proporcional a la dosis. Es decir, conforme la dosis se aumenta, la biodisponibilidad disminuye. Luego de la administración oral se observaron concentraciones plasmáticas de la gabapentina al cabo de 2 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta de gabapentina en cápsulas es de aproximadamente 60%. Los alimentos, incluida una dieta alta en grasas, no tienen efecto sobre la farmacocinética de la gabapentina. La eliminación de la gabapentina del plasma se describe mejor con una farmacocinética lineal. La vida media de eliminación de la gabapentina es independiente de la dosis y promedia 5 a 7 horas. La

farmacocinética de la gabapentina no resulta afectada por la administración repetida, y las concentraciones plasmáticas del estado de equilibrio son predecibles a partir de datos de dosis únicas. Si bien las concentraciones plasmáticas de gabapentina se encontraron en general entre 2 mg/ml y 20 mg/ml en los estudios clínicos, dichas concentraciones no predijeron la seguridad ni la eficacia. Las concentraciones plasmáticas de gabapentina son proporcionales a la dosis en dosis de 300 o 400 mg dadas cada 8 horas.⁴⁵

7.4.3.2 Farmacodinamia

La gabapentina está estructuralmente relacionada con el neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico) pero su mecanismo de acción difiere del de otros fármacos que interactúan con las sinapsis del GABA como valproato, barbitúricos, benzodiazepinas, inhibidores de la GABA transaminasa, inhibidores de la captación del GABA, agonistas del GABA y profármacos del GABA. Los estudios in vitro con gabapentina radiomarcada han caracterizado un novedoso sitio de unión a péptidos en tejidos cerebrales de rata que incluyen la neocorteza y el hipocampo que pueden estar relacionados con la actividad anticonvulsiónante de la gabapentina y sus derivados estructurales. La gabapentina reduce parcialmente las respuestas al agonista del glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) en algunos sistemas de prueba in vitro, pero sólo en concentraciones mayores de 100 mM, las cuales no se alcanzan in vivo. La gabapentina reduce levemente la liberación de los neurotransmisores de monoamina in vitro.⁴⁵

7.4.3.3 Posología

Presentación comercial	Dosis	Vías de administración
- Cápsulas de 300 mg y 400mg. - Tabletas de 600mg y 800mg.	- Se debe manejar la titulación de dosis para el tratamiento de dolor neuropático. la dosis de arranque es de 900 mg/día dada en tres dosis iguales divididas, y se puede aumentar si se considera necesario, con base en la respuesta, hasta una dosis máxima de 3.600 mg/día.	Oral con deglución

Cuadro 12. Uno de las consideraciones más importantes en la administración del medicamento, al igual que la carbamazepina es la titulación de la dosis hasta conseguir el efecto terapéutico deseado. y evitar de manera absoluta la suspensión abrupta de la medicación por el riesgo de crisis convulsivas. ⁴⁵

7.4.3.4 Efectos secundarios y contraindicaciones

Los efectos secundarios de la gabapentina son variados, abarcando múltiples sistemas, pero se pueden considerar como efectos poco frecuentes o raros. Las reacciones más frecuentes en adultos son mareos, somnolencia y edema periférico. Los efectos secundarios poco frecuentes pueden ser:

-Aparato digestivo: Gastroenteritis, aumento de apetito, sed, heces anormales, anorexia, abscesos periodontales y gingivorragia.

-Sistema cardiovascular: Sincope, palpitaciones, migraña, hipotensión, infarto al miocardio y vasodilatación.

-Sistema endocrino: hipoglucemia, pérdida de peso, cetoacidosis diabética.

No se han encontrado contraindicaciones específicas para la gabapentina, solo los pacientes que tengan la hipersensibilidad a la fórmula. ⁴⁵

7.5 Antidepresivos

Los fármacos antidepresivos, al igual que los fármacos anticonvulsivos, comprenden una gran familia de medicamentos que son usados en varias patologías asociadas a la conducta como depresión y sus diversos tipos, los trastornos obsesivos compulsivos, y en últimos años se ha demostrado una gran eficacia en el tratamiento del dolor neuropático, tanto central como periférico. Estos medicamentos se les pueden denominar como medicamentos de tipo psicotrópicos, por sus efectos terapéuticos en la conducta. El efecto analgésico es independiente del efecto sobre el estado anímico, por lo que pueden usarse en pacientes con dolor y sin depresión. El compuesto más usado es la amitriptilina, aunque actualmente también se recomienda el empleo de nortriptilina y desimipramina. Estos últimos tienen un mejor perfil de efectos adversos en comparación con el primero. ^{46 32}

Los antidepresivos son los fármacos psicotropos más ampliamente utilizados en el tratamiento del dolor. Según sus propiedades farmacológicas en el tratamiento de la depresión se clasifican en: antidepresivos inhibidores de la recaptación y antidepresivos IMAO (inhibidores de la monoamino-oxidasa). En el tratamiento del dolor crónico, los inhibidores de la recaptación son los más utilizados y dentro de este grupo los antidepresivos tricíclicos. ⁴⁵

7.5.1 Amitriptilina

La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico activo por vía oral y parenteral. Después de su administración, se metaboliza a nortriptilina, un metabolito activo. La amitriptilina es utilizada para tratar los estados depresivos, el dolor de origen neurogénico y la falta de atención relacionada con la hiperactividad.⁴⁶

7.5.1.1 Farmacocinética

La farmacocinética de la amitriptilina se absorbe muy bien por el tracto digestivo, existen considerables variaciones interindividuales. Los efectos máximos se consiguen después de varias semanas de tratamiento, aunque los efectos adversos pueden manifestarse a partir de la primera dosis. La amitriptilina se une fuertemente a las proteínas del plasma y de los tejidos. La semivida de eliminación es de 10 a 50 horas para la amitriptilina y de 20 a 100 horas para la nortriptilina. Ambos compuestos se distribuyen en el hígado, pulmones y cerebro y ambos experimentan una importante circulación enterohepática. Después de una dosis única, entre el 25 y 50% de la dosis se excreta en la orina y una pequeña parte en las heces. ⁴⁶

7.5.1.2 Farmacodinamia

El mecanismo de acción de los antidepresivos tricíclicos no se conoce con gran exactitud, pero las investigaciones relacionan a la recaptación de la norepinefrina y serotonina AL inhibir la recaptación de monoaminas a nivel sináptico no todos los fármacos tienen la misma selectividad a los neurotransmisores. La amitriptilina no afecta a la monoaminaoxidasa ni tampoco actúa sobre la recaptación de dopamina. La amitriptilina posee una potente actividad anticolinérgica que explica una buena parte de sus efectos secundarios. ⁴⁶

7.5.1.3 Posología

Presentación comercial	Dosis	Vías de administración
- Tabletas de 25 mg y 50 mg	-Dosis en el tratamiento de dolor neuropático 25-50 mg 1 toma al acostarse; aumento gradual hasta un máximo de 150 mg/día.	Oral con deglución

Cuadro 13. La posología en pacientes pediátricos es de 0.1 mg/kg a la hora de acostarse. Estas dosis pueden ser aumentadas si se toleran bien hasta 0.5 a 2 mg/kg. ⁴⁷

7.5.1.4 Efectos secundarios y contraindicaciones

Los efectos secundarios pueden ser variados, abarcando múltiples aparatos y sistemas. Los efectos secundarios más comunes son:

- Cardiovasculares. Taquicardia, hipotensión ortostática y palpitaciones
- Sistema nervioso. Somnolencia, temblores, confusión y mareos
- Endócrinos. Disfunción sexual por falta de libido y disfunción eréctil, inflamación testicular y anomalías en la eyaculación. ⁴⁶

La amitriptilina está contraindicada en pacientes alérgicos al fármaco o, debido a la posibilidad de sensibilidades cruzadas a los antidepresivos tricíclicos. Los pacientes alérgicos a la carbamazepina, maprotilina o amoxapina pueden también mostrar alergia a los antidepresivos tricíclicos. La amitriptilina está contraindicada para su uso concomitante con inhibidores de la monoaminaoxidasa y no se deberá utilizar por lo menos en las dos semanas siguientes a interrumpir el tratamiento con un IMAO con objeto de que la monoaminoxidasa recupere sus niveles normales. ⁴⁸

7.6 Agonistas del receptor TRPV1

Los agonistas selectivos o moduladores del receptor vaniloide TRPV1 son una de las más recientes dianas terapéuticas en contra del dolor crónico o neuropático, como se menciona en la literatura de las bases moleculares del dolor neuropático, la sustancia representante de esta familia es la capsaicina. Las investigaciones van hacia el tratamiento de las neuropatías inducidas por complicaciones de diabetes mellitus, neuralgias orofaciales postherpéticas y neuralgias de localización periférica.

7.6.1 Capsaicina

La capsaicina es el principal componente pungente de la cayena, de la guindilla y de otros pimientos picantes. Todas estas plantas son solanáceas siendo la *Capsicum annum* (Guindilla de las Indias) la más importante con un 1.5% de una oleorresina compuesta principalmente por capsaicina. La capsaicina como agente farmacológico tiene aspectos farmacocinéticos y farmadineámicos muy diferentes a los fármacos de primera línea para el tratamiento de dolor neuropático orofacial, ya que esta sustancia es de aplicación tópica y su mecanismo de acción es paradójico. ¹⁶

7.6.1.1 Farmacocinética

La capsaicina se aplica tópicamente sobre la piel o usando un stent neurosensorial como vehículo, usado en las neuralgias trigeminales periféricas o cercanas al proceso alveolar, con una duración efectiva de 4 a 6 horas. El alivio del dolor comienza a ser importante a las 2 semanas de haber iniciado el tratamiento, si bien el máximo alivio se observa a las 4-6 semanas. No se han encontrado datos su absorción, distribución y metabolismo específico, debido a que su efecto solo se presenta de manera muy localizada y periférica. ³²

7.6.1.2 Farmacodinamia

Como se ha comentado, el mecanismo de acción de la capsaicina es considerado paradójico, este concepto es usado porque al analizar que el principal activador potencial del receptor TRPV1 es la capsaicina (causando un efecto nociceptivo) también puede ocasionar el efecto inverso y desactivarlo para inhibir los estímulos dolorosos. Este efecto se da por el fenómeno de desensibilización y taquifilaxia. ¹⁸

Existen dos tipos de desensibilización descrita para los canales TRPV1. El primer tipo es la aguda, la cual se caracteriza por una rápida pérdida de la

función del receptor en la presencia del agonista. El segundo tipo es la taquifilaxia, que se evidencia por la disminución progresiva en la corriente debido a una administración repetida del agonista. En resumen, estos efectos se logran por la activación repetida y constante del receptor TRVP1 hasta llegar el punto de “saturarlo” y perdiendo su función de activarse a los estímulos endógenos y exógenos. ^{16, 32}

7.6.1.3 Posología

Presentación comercial	Dosis	Vías de administración
<ul style="list-style-type: none"> - Parche cutáneo 179 mg. - Crema .75% 	<p>Recientemente, la concentración de 8% de capsaicina ha sido aprobada en los EE.UU. y Europa para la aplicación directamente en la piel. Las aplicaciones diarias por 3 o 4 semana ha sido la efectiva para el efecto terapéutico deseado.</p>	<p>Aplicación tópica</p>

Cuadro 14. Las concentraciones de capsaicina para un efecto terapéutico son muy diversas, las investigaciones han sugerido que puede ser desde .75% hasta el 8% de su concentración, todo dependiendo del tipo de dolor. ⁴⁹

7.6.1.4 Efectos secundarios y contraindicaciones

Los efectos secundarios son muy comunes y suelen presentarse al inicio del tratamiento, se puede presentar irritación de piel o en la zona de la aplicación, caracterizada por una sensación de ardor y escozor. Esta sensación suele desaparecer después de unos días de tratamiento, pero puede persistir durante 2-4 semanas. La única contraindicación conocida es evitar su aplicación sobre la piel irritada o desgarrada o en áreas en las que se hayan producido abrasiones. ⁴⁹

CAPÍTULO 8. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS PRINCIPALES NEURALGIAS OROFACIALES

Los tratamientos quirúrgicos son empleados como última alternativa ante las neuralgias faciales que no ceden ante los tratamientos farmacológicos de primera y segunda línea. Estos tratamientos quirúrgicos son basados en las descompresiones vasculares a niveles centrales del nervio afectado, el daño controlado de las fibras sensitivas del trigémino o el par craneal afectado por medio de radiofrecuencia o radiación.

8.1 Descompresión microvascular

Este procedimiento quirúrgico se debe realizar cuando existe de manera absoluta de que la neuralgia es ocasionada por una anomalía vascular que esté interfiriendo en el recorrido del nervio, los estudios de resonancia magnética con técnicas de contraste son procedimientos preoperatorios obligatorios con el fin de identificar los vasos anormales y el conflicto con el nervio. La descompresión microvascular son de los tratamientos quirúrgicos más empleados para el alivio del dolor a largo plazo, por desgracia, no todos los pacientes son beneficiados de esta cirugía. De acuerdo a las estadísticas vistas en las investigaciones de hospitales europeos y norteamericanos, el resultado a largo plazo varía entre 6 meses hasta los 10 años, pero encontramos casos que no se encuentra remisión.⁵⁰

Las complicaciones en términos de morbilidad hacen mención a infartos cerebelosos, infartos supratentoriales, infarto del tronco, crisis epilépticas focales, disfunciones de pares craneales (IV, VI, VII, VIII), ataxia y alteraciones del equilibrio⁵⁰

8.2 Microcompresión percutánea del ganglio de Gasser con balón de Fogarty

Se trata de introducir un balón de Fogarty de embolectomía en el ganglio de Gasser siguiendo una técnica similar a la descrita para los procedimientos de

radiofrecuencia. El procedimiento es muy doloroso por lo que es preciso anestesiarse al paciente de manera general. La reacción vasovagal e hipertensiva es severa durante la introducción de la aguja, pudiendo llevar a situaciones de asistolia, por lo que debe estar previsto el tratamiento de la bradicardia y la hipertensión reactiva durante el procedimiento.⁴⁹

A pesar de los riesgos que conlleva este procedimiento, se llega a tener un gran éxito, de un 60% a 83% de efectividad.⁵¹

8.3 Rizotomía con Glicerol

La rizotomía básicamente es la destrucción de las fibras nerviosas en región central por medio de sustancias citotóxicas. El descubrimiento de los efectos beneficiosos del glicerol en pacientes con neuralgia del trigémino fue accidental al emplearlo como contraste en lugar de la metrizamida para suspender los polvos de tantalio y proceder a la radiocirugía estereotáctica. El abordaje del ganglio de Gasser se realiza por la misma vía del foramen oval descrita para la rizotomía con radiofrecuencia. La dosis necesaria es de 0.28 cm³ de glicerol. Existe el procedimiento de rizotomía con alcohol etílico (alcoholización del nervio) por medio de una inyección intraneural. Las repercusiones de la rizotomía, independientemente de la sustancia usada, son los efectos o cambios a nivel sensorial y motor, ya que al dañar el ganglio afectado conlleva la falta de sensibilidad somática de los dermatomas correspondientes al par craneal tratado.^{50, 51}

Si la neuralgia del trigémino es de afección periférica, no es necesario la rizotomía a nivel de los núcleos centrales del nervio, se puede realizar el procedimiento de rizotomía o alcoholización del nervio (inyección intraneural) en la rama o nervio que este afectado.⁵¹

8.4 Bisturí de Rayos Gamma (Gamma Knife)

El bisturí de rayos Gamma o Gamma Knife es un tratamiento que consiste en la aplicación de altas concentraciones de rayos gamma en un sitio muy

específico, figura 14. El tratamiento consiste en una máquina que emite la radiación, controlada por una computadora y un grupo de diversos especialistas (neurocirujano, especialistas en tecnología médica y oncólogos).

52

Se considera como una modalidad de radiocirugía aplicable a la neurocirugía mínimamente invasiva en la cual se aplica, en una sola sesión, una alta dosis de radiación, en un sitio específico seleccionado estereotácticamente sin daño a tejido o estructuras adyacentes. El Gamma knife tiene sus limitaciones como todo tratamiento, ya que no se han encontrado protocolos exactos de niveles de radiación por estructuras específicas. Esta falta de parámetros en los niveles de radiación ha ocasionado múltiples efectos secundarios por el daño neuronal por el exceso de radiación. Existen estimaciones de los niveles de radiación para cada una de las estructuras anatómicas relacionadas con las principales algias faciales (Cuadro 15).⁵⁰

Estructura crítica	Máxima tolerancia en radiocirugía
Nervio ótico	800 cGy
Tallo cerebral y vía visual	1200 cGy
Área de Broca, área de Wernicke, vía motora	1500 cGy
Nervios craneales V, VII y VIII	1800 cGy
Nervios craneales III, IV y VI (dentro del seno cavernoso)	2000 cGy.
Diencefalo	1800 a 2000 cGy

Cuadro 15. Estructuras críticas y su tolerancia a la radiación en el tratamiento de radiocirugía. Las estructuras más tolerantes son los nervios craneales que se relacionan con neuralgias faciales.⁵¹



Figura 14. Vista del Gamma knife ⁵²

CONCLUSIONES

Las investigaciones más actuales nos han abierto una puerta muy grande para tratar el dolor neuropático, dando toda una gama de posibilidades farmacológicas para su tratamiento.

Los avances en el tratamiento de las neuralgias orofaciales pueden venir dados por el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas aún más específicas o el desarrollo de nuevos fármacos para los receptores ya establecidos.

A pesar de dilucidar las bases moleculares del dolor aún se tiene un largo camino en la investigación para el tratamiento del dolor neuropático, basado en fármacos con dianas terapéuticas aún más específicas, reduciendo de manera sustancial el defecto más grande que se tiene con los fármacos actuales, los efectos colaterales o reacciones adversas que conllevan su administración.

Debido a la compleja interrelación entre los distintos tipos de moléculas procedentes de las neuronas dañadas, la neuroglia y las células del sistema inmunitario que dan lugar al dolor crónico neuropático, hay una gran cantidad de dianas moleculares posibles que pueden ser útiles en el tratamiento del dolor. A pesar del enorme avance que en los últimos años ha experimentado el conocimiento de los mecanismos moleculares de este síntoma, aún no se ha establecido una diana que esté en el centro de los mecanismos fisiopatológicos. El papel predominante de ciertas moléculas para la producción del dolor, como las distintas formas de los canales de sodio, invita a seguir investigando en esta dirección. Sin embargo, aún no hay tratamientos farmacológicos específicos para la mayoría de estas dianas terapéuticas, ya sean bloqueadores o activadores. El creciente interés de la industria farmacéutica por el dolor neuropático predice la aparición de un gran número de nuevas moléculas, con las consiguientes mejoras clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. R. Cabral R. Conceptos históricos y teorías del dolor, Ciencias,1993; 31: 22-23
2. Kopf A, Nilesh B. Guía para el manejo del dolor en escasos recursos. 1ª. ed. Washington, D.C: Editorial IASP. 2010. Pp. 3-5
3. Serra Catafau J. Tratado de dolor neuropático, 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Medica panamericana, 2006. Pp 3-4
4. Arias J. Arias L. Fisiopatología quirúrgica, 1ª ed. España: Editorial Tebar, 1999. Pp 127- 128
5. Márquez M. Hamad O. Heras P A. M. Romero A. Síndrome de Déjerine-Roussy de origen isquémico en un adolescente con foramen oval permeable. Rev neurol 2009; 49:21-24
6. García H M. Sánchez P J. Rodríguez S T. Neuralgia del trigémino. Medigraphic, 2012; 57:39-47
7. Ramírez B. Nora C. Godínez C. Sánchez S. Correlación clínica de la neuralgia del trigémino en su presentación típica vs. Atípica. Clínica de dolor y terapia. 2005; 4; 2- 6.
8. Arthur C. Guyton y John E. Hall. Tratado de Fisiología Médica. 12ª ed. E.U.A: Elsevier. 2008. Pp.
9. http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/fisiologia-humana-2011-g367/material-de-clase/bloque-tematico-6.-fisiologia-del-sistema-nervioso/tema-2.-funciones-sensoriales-sistema/funciones_sensoriales_sistema_somatosensorial.pdf. (Consulta: 15 de agosto del 2016,9:27am)
10. www.grunenthal.com.ec/cms/cda/_common/inc/display_file.jsp?fileID=69100179 (consulta: 23 de agosto del 2016, 10:15 pm)
11. <http://www.docentes.unal.edu.co/edosunas/docs/neuroanatomia%20funcional.pdf> f. (Consulta 25 de agosto del 2016, 11:15 pm)
12. Brodmann K. Resumen del libro de “teoría de la localización comparativa de la corteza cerebral” expuesta en sus principios en base a la estructura celular, Rev Argent Neuroc 2010;24. Pp 6- 15
13. Wilson-Pauwels, Akesson,Stewart,Spacey.Nervios Craneales En la salud y la enfermedad, 2ª ed. Canada: Editorial medica panamericana.2006. 78- 97
14. Puelles L, Martínez P, Martínez T, Neuroanatomía. 1er ed, Madrid España: Editorial Medica Panamericana, 2008. Pp. 132-137

15. Izquierdo R.J. Barbera A.J, Lecciones de neurocirugía. 1ª ed, Oviedo España: Editorial Universidad de Oviedo,1992, Pp447- 448
16. Salazar A. Jara B. El canal trpv1 como diana para tratar el dolor, rev neurol 2009; 48, 357-364
17. Allan I B, Bautista D. Scherrer G. Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. Cell. 2009 October 16; 139(2): 267–284.
18. Minghua Cui, Vijayakumar Gosu, Shahein Basith, Sunhye Hong, Sun Choi² Polymodal Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 Nociceptor: Structure, Modulators, and Therapeutic Applications, Advances in Protein Chemistry and Structural Biology, Volume 104, 2016, Pages 81–125
- 19- Neira F, Ortega JL. NMDA glutamatergic receptor antagonists for the management of chronic pain. Rev Soc Esp Dolor 2004; 11: 210-222.
- 20.<http://neurones.co.uk/Neurosciences%202016/Tutorials/M1/M.1.B.4%20Inotropic.html> (Consulta: 14 de septiembre del 2016)
21. Jialie Luo, Jing Feng, Shenbin Liu, Edgar T. Walters, Hongzhen Hu, Molecular and cellular mechanisms that initiate pain and itch, Springer, April 2015.
22. David Julius, Allan I. Basbaum, Molecular mechanisms of nociception, Nature, vol 413 ,13 september 2001
23. Neira F, Ortega JL. NMDA glutamatergic receptor antagonists for the management of chronic pain. Rev Soc Esp Dolor 2004; 11: 210-222.
24. P. Bader (presidente), D. Ehtle, V. Fonteyne, K. Livadas, G. De Meerleer, A. Paez Borda, E.G. Papaioannou, J.H. Vranken Guía clínica sobre el tratamiento del dolor: European Association of Urology 2010, Pp, 1186- 1187
- 25- Ángela Mesas Idáñez Hospital Universitario Vall d’Hebrón. Área de Traumatología Clínica del Dolor, Servicio de Anestesiología, Dolor Agudo y Crónico. Clasificación del Dolor. Historiaclínica en las Unidades de Dolor. <http://www.scartd.org/CursDolor/DolorAgutlCronic.pdf>.

- 26- Jane C. Ballantyne, Diagnosis and Classification of Neuropathic Pain, IASP, Vol. XVIII, Issue 7, 2010 September.
27. Gerardo correa, Llanes, Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales, Rev. med. clin. condes - 2014; 25(2) 189-199.
28. Comité de clasificación de la cefalea de la international Headache Society (IHS), III edición de la clasificación internacional de las cefaleas, Versión Beta (marzo de 2013), Pp 306- 317.
29. Rafael Benoliel, Eli Eliav, Neuropathic Orofacial Pain, Oral Maxillofacial Surg Clin N Am 20 (2008) 237–254
30. Maistegi F, Neuralgias cráneo-faciales y cefaleas secundarias, Gac Med Bilbao 2002; 99: 23-28.
31. http://iasp.files.cmsplus.com/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/2016/FactSheets/Spain/18_Formatted_Spanish.pdf 2016. (Consulta: 5 de octubre del 2016 12:pm)
32. Romero- Reyes M. James M Uyanik Orofacial pain management: current perspectives, journal of pain Research, 2014; 7: 99–115.
33. Maistegi F, Neuralgias cráneo-faciales y cefaleas secundarias, Gac Med Bilbao 2002; 99: 23-28
34. <http://web.archive.org/web/20140330193711/http://www.whocancerpain.wisc.edu/?q=node/94>
35. <http://www.1aria.com/contenido/dolor/programa-dolor/dolor-tratamiento/dolor-tratamiento-escalera-oms-farmacos>.
36. Saenz de buruaga J.A, Validez de la escalera analgésica de la OMS en reumatología, Semin Fund Esp Reumatol. 2006;7:121-7
37. - <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%207.pdf>, Muriel C. Santos J. Sanchez Montero F. Consultado: 4 de octubre del 2016
38. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t050.htm>
39. <http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=12680>
40. - Bermejo Velasco P. Velasco Calvo R. Nuevos fármacos antiepilépticos y dolor neuropático. De la medicina molecular a la clínica, Med Clin (Barc). 2007;129(14):542-50

41. A. Martín-Salio, J. Porta- Etessam, A. Berbel- García, Farmacos antiepilépticos y dolor neuropático, *rev neurol*, 2001, 32 (4), 345- 350
42. https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/39955/FT_39955.pdf, agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Consulta: 5 de octubre del 2016, 1:06 am
43. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/c015.htm>
44. <http://www.vademecum.es/principios-activos-carbamazepina-n03af01>, carbamazepina
45. <http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=4511>, gabapentina
46. - F. Torre-Mollinedo , J.J. Azkue , A. Callejo-Orcasitas , C. Gomez-Vega , S. La-Torre, A. Arizaga-Maguregui , V. Ortiz-Pereda , M. Mozas-Calabaza , A. Isla-Baranda. Analgesicos coadyuvantes en el tratamiento del dolor. *Gac Med Bilbao*. 2007; 104: 156-164
47. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a048.htm>, consulta: 9 de octubre de 2016, 1:07PM
48. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a048.htm>
49. <http://www.vademecum.es/principios-activos-capsaicina-n01bx04>
50. Nicola Montano, Giulio Conforti, Rina Di Bonaventura, Mario Meglio Eduardo Fernandez Fabi Papacc, Advances in diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia, *Dovepres journal*, 2015:11 289–299
51. Guadalupe García G. Sánchez, Rodríguez, J.P Tenopala Villegas, Medigraphic, Neuralgia del trigémino, Vol. 57, Núm. 1 Ene. - Mar. 2012 p. 39 – 47
52. Vicente O. Ramírez-Castañeda, Radiocirugía con acelerador lineal, *Gac Méd Méx* Vol. 139 No. 6, 2003, Pp 572- 578