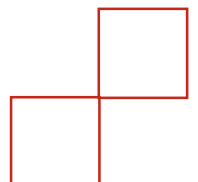


Grado en ODONTOLOGÍA
Trabajo Fin de Grado
Curso 2021-22

TRATAMIENTO DE LA NEURALGIA DEL TRIGÉMINO CON TOXINA BOTULÍNICA: UNA REVISION SISTEMATICA

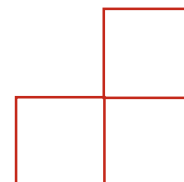
Presentado por: Laura Theresa Saxler

Tutor: Pedro García Bermejo





1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 DEFINICIÓN	2
1.2 INCIDENCIA	2
1.3 CLASIFICACIÓN	3
1.4 ETIOPATOGENIA	4
1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	5
1.6 DIAGNÓSTICO	6
1.6.1 Examen neurológico	6
1.6.2 Imágenes por resonancia magnética (IRM) o tomografía computarizada (TC)	7
1.6.3 Análisis de sangre	7
1.7 TRATAMIENTO	7
1.7.1 Terapia medicamentosa	8
1.7.2 Intervención quirúrgico	9
1.7.3 Toxina botulínica	11
JUSTIFICACIÓN	13
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	14
2.1 HIPÓTESIS	14
2.2 OBJETIVOS	14
3. MATERIALES Y MÉTODOS	15
3.1 CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	15
3.1.1 Pregunta PICO	15
3.1.2 Criterios de inclusión y exclusión	15
3.2 FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA	16
3.3 PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	17
3.4 EXTRACCIÓN DE LOS DATOS	17
3.5 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DEL ESTUDIO	17
4. RESULTADOS	19
4.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS	19
4.2 DIAGRAMA DE FLUJO	20
4.3 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS	21
4.4 EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	23
4.5 SÍNTESIS RESULTADOS	24
5. DISCUSIÓN	28
6. CONCLUSIÓN	34
7. BIBLIOGRAFÍA	35
8. ANEXOS	38
8.1 GUÍA DE PRISMA	38
8.2 FORMATO ARTICULO	41

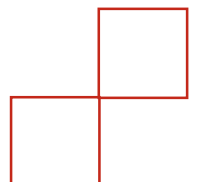


Abreviatura

ATM	Articulación temporomandibular
BTX-A	Toxina Botulínica de tipo A
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
EM	Esclerosis Múltiple
EVA	Escala Visual Analógica
ICHD-3	Clasificación Internacional de Trastornos por Cefalea, Tercera Edición
IHS	Sociedad Internacional de Cefaleas
IRM	Imágenes por resonancia magnética
NT	Neuralgia del Trigémino
TC	Tomografía Computarizada

Índice de tablas y figuras

Tabla 1: Pares craneales	Página 1
Tabla 2: Criterios de inclusión y exclusión	Página 16
Tabla 3: características de los estudios revisados	Página 21
Tabla 4: características de los estudios revisados	Página 22
Tabla 5: Lista de verificación CASPe para ensayos controlados aleatorios	Página 23
Tabla 6: Valores de EVA y frecuencias de ataques de NT	Página 24
Tabla 7: Dosis y vía de la inyección de BTX-A	Página 25
Tabla 8: Efectos secundarios derivados del uso de la BTX-A	Página 26
Figura 1: Diagrama de flujo	Página 20



Resumen

Introducción: La neuralgia del trigémino (NT) es una patología caracterizada por un dolor crónico que afecta al nervio trigémino. Debido al desarrollo de resistencias a los fármacos, los pacientes y profesionales valoran diferentes terapias alternativas como con inyecciones de BTX-A.

Objetivos: El objetivo de este trabajo fue analizar el uso de la BTX-A en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, evaluar cambios en la percepción del dolor por parte del paciente y en la frecuencia de los ataques de la neuralgia de trigémino, evaluar diferencias entre las dosis de BTX-A.

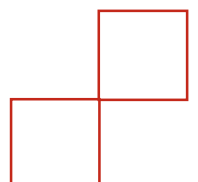
Materiales y Métodos: Se realizó una revisión sistemática mediante una búsqueda e en las bases de datos Pubmed(Medline), Cochrane y Scopus. Para la elaboración de este trabajo se utilizó las guías establecidas por la declaración PRISMA. Los filtros se establecieron para buscar artículos en inglés, español y alemán y que incluyeran las palabras clave. Tras ello se aplicó la escala de CASPE para valorar la calidad metodológica.

Resultados: Se recogieron 113 artículos en la bibliografía de los cuales tras aplicar criterios de selección de calidad de los mismos quedaron relegados a cuatro estudios dobles ciego, aleatorizados, controlados con placebo con un seguimiento de 8 a 12 semanas con un total de 176 pacientes.

Discusión: No existe un protocolo a seguir con las dosis estándar o una forma de administración. Otra limitación es que la enfermedad es tan individual y afecta a cada persona de manera diferente, por lo que es difícil tratarla adecuadamente.

Conclusiones: La BTX-A es eficaz cuando falla el tratamiento médico y antes de plantearse otras alternativas de tipo quirúrgico, no existen diferencias con respecto a las dosis de su uso. La utilización de las mismas mejoró la calidad del dolor de los pacientes

Palabras clave: neuralgia del trigémino, toxinas botulínicas, tipo a, terapéutica, tratamiento



Abstract

Introduction: Trigeminal neuralgia (TN) is a pathology characterized by chronic pain that affects the trigeminal nerve. Due to the development of drug resistance, patients and professionals are evaluating different alternative therapies such as BTX-A injections.

Objectives: The objective of this work was to analyze the use of BTX-A in the treatment of trigeminal neuralgia, to evaluate changes in the patient's perception of pain and in the frequency of trigeminal neuralgia attacks, to evaluate differences between doses of BTX-A.

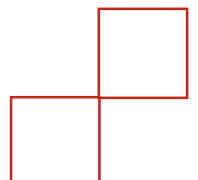
Materials and Methods: A systematic review was carried out through a search in the Pubmed (Medline), Cochrane and Scopus databases. For the preparation of this work, the guidelines established by the PRISMA declaration were used. Filters were set to search for articles in English, Spanish, and German that included the keywords. After that, the CASPE scale was applied to assess the methodological quality.

Results: 113 articles were collected in the bibliography of which, after applying quality selection criteria, they were relegated to four double-blind, randomized, placebo-controlled studies with a follow-up of 8 to 12 weeks with a total of 176 patients.

Discussion: There is no protocol to follow with standard doses or a form of administration. Another limitation is that the disease is so individual and affects each person differently, making it difficult to treat properly.

Conclusions: BTX-A is effective when medical treatment fails and before considering other surgical alternatives, there are no differences regarding the doses of its use. The use of these improved the quality of the patients' pain.

Keywords: trigeminal neuralgia, botulinum toxins, type a, therapeutics, treatment

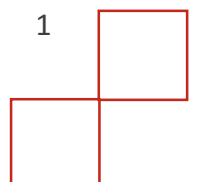


1. Introducción

Los pares craneales son un grupo de doce nervios que tienen las características que son nervios motores y contienen fibras somatomotoras, somatosensoriales, sensoriales y autonómicas. Estos nervios se identifican con números romanos. El orden numérico corresponde al orden en que emergieron del tronco encefálico (numerados de craneal a caudal). Tabla 1

Número	Denominación	Efectos/Función
I	Nervio olfatorio	Olfato
II	Nervio óptico	Visión
III	Motor ocular común	Movimiento del párpado, contracción pupila y sensibilidad de la cara
IV	Patético	Movimiento del párpado, contracción pupila y sensibilidad de la cara
V	Trigémino	Zona facial y masticación, tacto, dolor, músculos de masticación
VI	Motor ocular externo	Movimiento del globo ocular, función motora de la pupila, sensibilidad facial
VII	Facial	Expresiones faciales, sensibilidad gustativa y secreciones salivales y lacriminales
VIII	Auditivo	Audición y equilibrio
IX	Glosofaríngeo	Sensibilidad, deglución y glándula parótida
X	Vago	Regulación de los órganos internos y el nervio principal del sistema nervioso parasimpático, musculatura lisa del sistema digestivo
XI	Espinal o accesorio	Rotación de cabeza y elevación de hombros, musculatura de la deglución, trapecio
XII	Hipogloso	Musculatura lingual

Tabla 1. Pares Craneales. Fuente: elaboración propia



El nervio trigémino al igual que el resto de pares craneales tiene funciones sensitivas y motoras(1) y es el V par craneal. Se desarrolla lateralmente desde el tronco encefálico en la protuberancia y va al ganglio del trigémino desde cuatro regiones primarias. De este nervio parten tres ramas:

- Nervio oftálmico (V1): nervio sensorial que inerva la cuenca del ojo, la frente y la cavidad nasal anterior.
- Nervio maxilar (V2): un nervio sensible que sirve principalmente a la mandíbula superior.
- Nervio sensorial y motor nervio mandibular (V3), que inerva principalmente la mandíbula inferior y los músculos masticatorios.

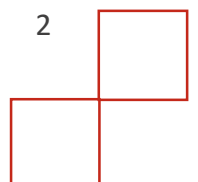
1.1 Definición

La neuralgia del trigémino (NT) es una patología caracterizada por un dolor crónico que afecta al nervio trigémino, que es responsable de la percepción sensorial de la cara, las membranas mucosas de la boca y la nariz, la córnea y a nivel motor controla gran parte de los músculos masticatorios.

Su afectación sensitiva se siente en toda la zona masticadora y dental, con lo que puede reflejar una odontalgia, de ahí su importancia(2).

1.2 Incidencia

La NT tiene una prevalencia de 0,1-0,2 por cada mil personas y una incidencia de 4-5/100.000 personas por año hasta 20/100.000 personas por año después de los 60 años. La relación hombre-mujer es de aproximadamente 2:3(3). Algunos casos ocurren en la segunda y tercera décadas, y su afectación





en niños es extremadamente rara(4). Aunque la NT del adulto es más prevalente, la NT pediátrica representa aproximadamente el 1% de todos los casos. La NT pediátrica varía de la NT del adulto en que es más comúnmente bilateral (42 por ciento) y está relacionada con la compresión del nervio craneal (46 por ciento de las ocasiones)(5). La NT se siente con mayor frecuencia en la distribución de las divisiones maxilar (V2) o mandibular (V3). Menos común incluye la distribución oftálmica (V1) (6).

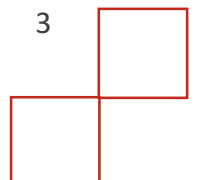
1.3 Clasificación

Según la clasificación de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) (6), se hace una distinción entre las siguientes formas de neuralgia del trigémino:

- Neuralgia Primaria del trigémino (denominada idiopática o esencial, por otros)
 1. Neuralgia paroxística
 2. Neuralgia con dolor constante

- Neuralgia secundaria del trigémino (sintomática)
 1. Debida a esclerosis múltiple (EM)
 2. Debida a una lesión ocupante de espacio
 3. Debida a otras causas

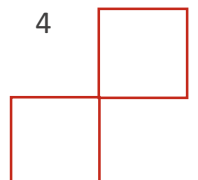
No podemos olvidar que: dolores de cabeza en racimo, migrañas, dolor dental, arteritis de células gigantes, neuralgia glossofaríngea, posherpética u occipital, infecciones de los senos nasales (sinusitis), infecciones del oído medio (otitis media) y síndrome de articulación temporomandibular (ATM) son algunas de las otras afecciones que pueden simular los síntomas de NT y son útiles para un diagnóstico diferencial (7).



1.4 Etiopatogenia

En la neuralgia primaria del trigémino, en la gran mayoría de los casos, los pacientes tienen un contacto patológico entre el nervio trigémino y un vaso sanguíneo (arteria o vena). El vaso sanguíneo presiona el nervio y provoca daño y destruye la capa protectora externa de mielina del nervio. La función adecuada de un nervio depende de su recubrimiento de mielina. Esta funciona como una barrera protectora y una capa aislante para los impulsos avanzados. Como resultado, si la capa está dañada por la compresión, hay cambios locales en las células nerviosas y cortocircuitos en los nervios, que promueven el dolor (6). Este contacto patológico se puede detectar en alrededor del 70 por ciento de los pacientes con neuralgia del trigémino clásico. En el 30 por ciento restante de los pacientes, aún no es posible encontrar la causa denominándose neuralgia idiopática del trigémino(8).

La neuralgia secundaria del trigémino ocurre cuando el dolor orofacial se desarrolla como resultado de una enfermedad u otra afección, como por ejemplo por la EM, la neuralgia posherpética (PHN) o tumores malignos. En el caso de la EM, la vaina de mielina se daña y se produce una transferencia incorrecta de cargas eléctricas. La neuralgia del trigémino secundaria o sintomática también puede desencadenarse como un síntoma de isquemia del tronco encefálico o de un tumor cerebral que ocupa un espacio. Las masas que ocupan espacio conducen al mismo contacto nervioso-vascular patológico que se encuentra en la forma clásica o primaria. Sólo este contacto se desencadena por la presión de una masa(6).



1.5 Manifestaciones clínicas

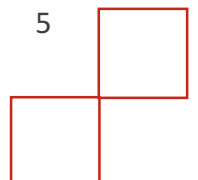
Según lo establecido por la Clasificación Internacional de Trastornos por Cefalea, Tercera Edición (ICHD-3) (6), el diagnóstico de la NT se establece en los siguientes manifestaciones clínicas:

- Paroxismos recurrentes de dolor facial unilateral en la distribución de una o más divisiones del nervio trigémino, sin radiación más allá y que cumplen los criterios B y C

El dolor tiene todas las siguientes características:

- A: Con una duración de una fracción de segundo a 2 min
- B: Intensidad severa
- C: Tipo de descarga eléctrica, disparo, punzante o de calidad aguda
- Precipitado por estímulos inocuos dentro de la distribución trigémina afectada
- No se explica mejor por otro diagnóstico ICHD-3

El dolor facial crónico puede debilitar tanto física como psicológicamente. La NT es una condición dolorosa que puede tener un impacto negativo en la calidad de vida. El lado afectado de la cara suele calentarse y enrojecerse al final del ataque. Variables externas como una brisa fría, comer, masticar o cepillarse los dientes, además del contacto con la piel, pueden agravar el dolor. La activación viene desencadenada por eventos externos. En la mayoría de los casos, los maxilares superior e inferior, así como el labio superior, están afectados. Entre los ataques de dolor, la mayoría de las personas están asintomáticas. La queja más común es el dolor paroxístico, sin embargo, también puede ir acompañado de dolor persistente. Algunos pacientes con antecedentes prolongados de NT pueden experimentar un dolor leve que persiste. Durante los ataques de dolor, los pacientes pueden sufrir síntomas adicionales como espasmos musculares faciales. Debido a que estos espasmos se asemejan a los tics faciales, la NT se conocía una vez como tic doloroso descrito por primera vez por Nicolás André en 1756(9)(10).



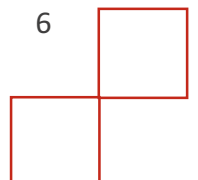
1.6 Diagnóstico

Los síntomas mencionados por el paciente se utilizan para diagnosticar la NT, independientemente de si existe o no una afección subyacente persistente como posible causa. Una conversación detallada entre el profesional sanitario y el paciente sobre la naturaleza, la duración y la aparición del dolor, así como un examen neurológico, generalmente son suficientes para brindar claridad. La NT debe distinguirse de las denominadas cefaleas en racimo, trastornos dentales y mandibulares. Debido a que no existe una prueba específica para la NT, generalmente se hace un diagnóstico basado en los síntomas del paciente y la descripción del dolor. El curso típico del dolor proporciona con frecuencia información crucial al sanitario. Para la solicitud de posibles exploraciones complementarias adicionales se puede remitir a un neurólogo. Después de un examen neurológico completo puede ser necesaria la resonancia magnética o tomografía computarizada (TC), análisis de sangre y, según la sospecha, se puede realizar un estudio del líquido nervioso (11) para analizar los niveles de biomarcadores proteicos relacionados con la inflamación en líquido cefalorraquídeo lumbar de pacientes con NT (12).

1.6.1 Examen neurológico

El examen neurológico consiste en tocar y palpar la cara, así como las pruebas de reacción en los llamados puntos gatillo. Los puntos gatillo son "puntos de salida de los nervios" donde el paciente va a sentir dolor al tocarlos. Esto ayuda al médico a identificar con mayor precisión las partes dañadas de la cara o la rama nerviosa afectada del nervio trigémino (13).

Con un examen clínico completo de la cara y la boca se pueden descartar cefalalgias, dolor ocular, dolor dentario y otras patologías. Es fundamental para un diagnóstico correcto y el inicio de un tratamiento adecuado. Incluso si son anatómicamente de difícil acceso o durante una fase refractaria durante un





examen físico, identificar las zonas desencadenantes es vital y tiene un alto rendimiento diagnóstico. Los factores clínicos de apoyo, como el sexo del paciente, la gravedad, la localización y la duración o la intensidad de los síntomas ,la refractariedad y la respuesta al tratamiento, pueden ayudar a identificar los trastornos(4)(5).

1.6.2 Imágenes por resonancia magnética (IRM) o tomografía computarizada (TC)

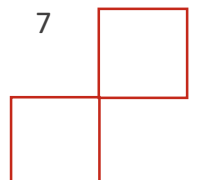
Dentro de las exploraciones de IRM o TC se puede mostrar el contacto del nervio con un asa vascular y descartar otros trastornos, como tumores o anomalías vasculares, como causa del dolor (6). Para hacer que los vasos sean más visibles, a veces se usa un agente de contraste. Su principal indicación viene dada para descartar trastornos como la EM y los tumores como causas de la NT. También puede ayudar a distinguir entre los principales predictores del resultado del tratamiento y los características de la NT primaria , idiopática y secundaria (11) (14).

1.6.3 Análisis de sangre

Los análisis de sangre no son necesarios para el diagnóstico de NT u otro dolor neuropático del trigémino, pero son útiles para el seguimiento inicial de los pacientes que reciben tratamiento farmacológico en el futuro(15).

1.7 Tratamiento

Un médico o dentista generalmente recetará medicamentos para disminuir o bloquear las señales de dolor transmitidas al cerebro para tratar la NT. La NT primaria o idiopática se trata principalmente con medicamentos. La cirugía normalmente solo se realiza si el medicamento no funciona o si los



efectos secundarios de la medicación son demasiado graves. En el caso de la NT secundaria o sintomática, la causa (como un tumor cerebral) a menudo se elimina quirúrgicamente. Aunque los mecanismos fisiopatológicos detrás de la neuralgia del trigémino no se comprenden completamente, se han establecido tratamientos farmacológicos y quirúrgicos importantes. La etiología, fisiopatología, presentación clínica, edad y comorbilidades influyen en la técnica de terapia utilizada para tratar la NT. A estos tratamientos se ha unido más recientemente, las inyecciones de toxina botulínica. Sin embargo, es fundamental que el diagnóstico se realice correctamente para que no se realicen intervenciones innecesarias, como en la zona dentaria, que pueden empeorar la clínica(7)(2). Es sabido que las odontalgias de origen no ontogénico pueden ser causadas por NT. No es raro que el paciente con NT visite al dentista porque el dolor muchas veces se desencadena por la masticación o manipulación de los dientes y encías. Según Dinan et al (16), el 82 por ciento de los pacientes que buscan tratamiento quirúrgico para su NT recibió primero el tratamiento de un dentista, y el 66 por ciento recibió tratamiento dental innecesario destinado a aliviar su malestar.

1.7.1 Terapia medicamentosa

Los tratamientos analgésicos no ayudarán a la mayoría de las personas porque los ataques de la NT son demasiado breves, aunque los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos pueden ser suficientes para aliviar los ataques de dolor en algunas circunstancias(17). En la NT primaria el profesional suele pautar fármacos anticonvulsivos o medicamentos antiepilépticos como primera elección (por ejemplo, los principios activos carbamazepina, oxcarbazepina y gabapentina). La carbamazepina, sigue siendo el tratamiento de primera línea para la epilepsia. Los fármacos se pueden utilizar por separado o combinados, su acción influye en la excitabilidad y la conductividad de los tractos nerviosos sensibles al dolor, por lo que pueden ayudar a prevenir los ataques de dolor. Sin embargo, el efecto del medicamento ya no es suficiente después de un largo



período de uso. Se desarrollan resistencia e intolerancia a los medicamentos. Del 25 al 50 por ciento de los pacientes se vuelven resistentes a la terapia farmacológica(18). El resultado es que los pacientes llegan a un punto en el curso de la terapia donde la dosis del fármaco es muy alta y aumenta la probabilidad de efectos secundarios. Después de llegar a esta se debe considerar una intervención quirúrgica.

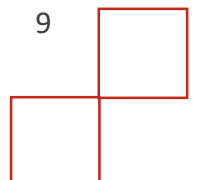
La dosis de la mediación se adapta individual al paciente y, a menudo, se aumenta hasta que el paciente no siente dolor. Si se producen efectos adversos graves, se debe reducir la dosis o cambiar el fármaco(19). La evaluación psicológica del paciente con dolor crónico es fundamental. Es probable que los pacientes que sufren de dolor crónico experimenten depresión o discapacidad. De hecho, estas dificultades deben abordarse para una terapia exitosa, y una investigación reciente ha encontrado que estas características de los pacientes con dolor crónico son los principales predictores del resultado del tratamiento (15).

Debido al desarrollo de resistencias, los pacientes y profesionales valoran diferentes terapias alternativas. Es fundamental distinguir la NT de otras enfermedades que causan dolor facial para un diagnóstico y tratamiento precisos(19).

1.7.2 Intervención quirúrgico

1.7.2.1 Procedimientos percutáneos

Los procedimientos quirúrgicos generalmente intentan aliviar los nervios inflamados o presionados (descompresión) o inhibir la transmisión del dolor. Esto se puede lograr mediante tratamientos como la termocoagulación o inyección de alcohol (instilación de glicerol) para dañar una o más ramas del nervio trigémino de forma controlada con el fin de detener la generación y transmisión del dolor. En la termocoagulación a través de una cánula insertada percutáneamente,





partes del nervio son específicamente destruidas por calor usando un electrodo directamente en el ganglio del trigémino(19).

1.7.2.2. Descompresión microvascular del nervio trigémino

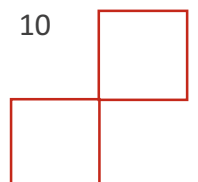
Este procedimiento se realiza bajo anestesia general. El nervio trigémino se examina bajo un microscopio quirúrgico después de que se corta un fragmento de hueso a través de una incisión detrás de la oreja. Si una arteria se contrae o presiona el nervio, se extrae con delicadeza y se coloca un pequeño trozo de plástico entre la arteria y el nervio como amortiguador(8).

1.7.2.3 Radiocirugía

La radiocirugía consiste en irradiar el nervio trigémino, con un instrumento de radiación que enfoca con precisión una dosis alta de 80 a 90 Gy en el tejido de nervio. Este método es un procedimiento ablativo (implica la utilización de un láser) que conduce a un daño parcial del nervio(20).

Las anomalías sensoriales, más raramente las alteraciones de la audición o de la córnea y, por tanto, las deficiencias visuales, pueden ser el resultado permanente de las operaciones quirúrgicas. Lamentablemente, a pesar de varios procedimientos, algunos pacientes continúan sufriendo episodios dolorosos persistentes o repetidos(21)(22).

Además de los métodos antes mencionados, se ha unido el uso inyecciones locales intradérmicas y / o submucosas de toxina botulínica de tipo A(BTX-A).

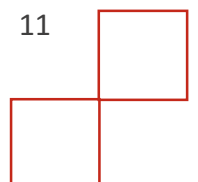


1.7.3 Toxina botulínica

La BTX-A, también conocida con el nombre comercial Botox, es una proteína derivada de la bacteria *Clostridium botulinum*. En 1820, el médico rural Justinus Kerner acuñó el término "veneno de salchicha", combinando las palabras latinas *botulus* (salchicha) y *toxina* (veneno). Identificó un vínculo entre las muertes específicas causadas por la parálisis muscular y el consumo de alimentos podridos en ese momento. Los serotipos A, B, C, D, E, F y G de la toxina botulínica son las siete variedades conocidas por la ciencia hasta el momento(23).

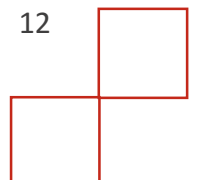
Desde el punto de vista clínico, la capacidad de la toxina botulínica de causar parálisis muscular se utiliza para tratar algunas enfermedades neurológicas que se acompañan de hiperactividad muscular. La BTX-A interrumpe la transmisión neuromuscular al reducir la liberación de acetilcolina, lo que provoca la relajación muscular(24). Se utiliza en medicina como un fármaco de prescripción de gran éxito en el tratamiento de las arrugas, así como en el tratamiento de problemas neurológicos severos del movimiento y sudoración patológica excesiva debajo de las axilas. En los últimos años ha demostrado ser útil en el tratamiento de dolores de cabeza tensionales y migrañas en algunos individuos (25).

Para la administración, después de limpiar el área afectada de la piel, el tratamiento con BTX-A consiste en inyectar la toxina nerviosa en puntos antes elegidos. No es necesario el uso de anestesia. Antes de inyectar, el profesional preguntará sobre el historial médico del paciente y le informa sobre los posibles problemas y peligros del tratamiento(26). La BTX-A es un fármaco biológico que debe disolverse en solución salina antes de la inyección. Se elabora y mantiene en viales al vacío para uso clínico. Solo los profesionales que conocen bien la técnica de aplicación de BTX-A están calificados para realizar el procedimiento. Cirujanos Plásticos, Dermatólogos, y Médicos Esteticistas son los





especialistas que normalmente realizan el procedimiento. Los dentistas no pueden inyectarla debajo de la piel de sus pacientes con fines estéticos porque cualquier zona más alejada de la boca es claramente responsabilidad de los médicos alternativos o médicos generales(26).De todas modas las leyes son diferente en todos los países y se pueden cambiar.



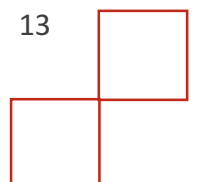
Justificación

La NT es una patología que produce una gran incapacidad de los pacientes que la padecen de manera continuada y crónica, de manejo difícil y en ocasiones no definido. El tratamiento farmacológico no siempre es eficaz debido a una baja cumplimentación por las múltiples dosis diarias, efectos secundarios desagradables y/o eficacia insuficiente.

Los procedimientos quirúrgicos frecuentemente se acompañan de efectos adversos a largo plazo, y pueden en ocasiones ser ineficaces apareciendo el dolor después de un corto período de tiempo.

La BTX-A, para el tratamiento no quirúrgico de la NT, puede ser una alternativa, segura y eficaz. Podría tener algunas ventajas significativas sobre los medicamentos actuales y usarse antes de la cirugía o para pacientes con NT persistente que no desean someterse a la cirugía.

Con este trabajo se pretende clarificar y valorar si la BTX-A dentro de los tratamientos conlleva un aumento en la calidad de vida del paciente haciéndolo determinante en el manejo de los mismos y si supone una alternativa a terapias intervencionistas.



2. Hipótesis y objetivos

2.1 Hipótesis

La BTX-A es una opción y segura para el tratamiento de la NT en los casos que el dolor no se controle con la farmacoterapia habitual.

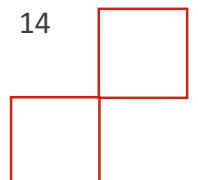
2.2 Objetivos

Objetivo general:

- Analizar el uso de la BTX-A en el tratamiento de la neuralgia del trigémino

Los objetivos específicos o secundarios de esta revisión son los siguientes:

- Analizar si existen cambios en la percepción del dolor por parte del paciente y en la frecuencia de los ataques de la neuralgia de trigémino
- Evaluar diferencias entre las dosis de BTX-A en la terapia
- Observar efectos secundarios derivados del uso de la BTX-A en la neuralgia del trigémino



3. Materiales y Métodos

Para la elaboración de este trabajo se utilizó las guías establecidas por la declaración PRISMA para el desarrollo de revisiones sistemáticas y meta-análisis.

3.1 Criterios de elegibilidad

Se utilizó la pregunta PICO para la identificación y estructuración de los componentes fundamentales del trabajo, para ello se elaboró la siguiente pregunta estructurada:

3.1.1 Pregunta PICO

P(paciente): Pacientes que sufren de la NT mayores de 18 años

I (intervención): Uso de inyecciones de BTX-A

C (comparación): Solución salina como placebo

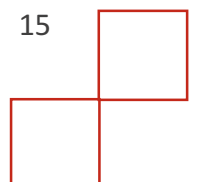
O (resultados, outcomes): Puntuaciones de dolor mediante el uso de una escala visual analógica(EVA), cuestionarios de calidad de vida y efectos adversos

La pregunta PICO quedaría:

¿La BTX-A en pacientes con NT ayuda a disminuir el dolor?

3.1.2 Criterios de inclusión y exclusión

Para la elaboración del trabajo se establecieron unos criterios para determinar la muestra que se recogen en la Tabla 2



Criterios de inclusión	Criterio de exclusión
Ensayos clínicos aleatorizados	Pacientes menores de edad
Estudios humanos	
Publicaciones entre 2011-2021	
Pacientes con NT	
Idioma en inglés, castellano y alemán	

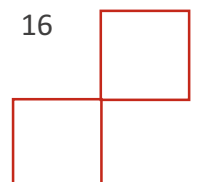
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

Fuente: elaboración propia

3.2 Fuentes de información y estrategia de la búsqueda

Para esta revisión sistemática se realizó una búsqueda electrónica en Medline (Pubmed), Scopus y Cochrane Library entre diciembre 2021 y marzo 2022. Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en los bases de data para identificar estudios. Las siguientes palabras clave se utilizaron en la búsqueda electrónica para artículos de entre 2011 y 2022 en las bases de datos Medline (Pubmed), Scopus y Cochrane Library se utilizó el operador booleano AND u OR para especificar la búsqueda por diferentes palabras clave:

((("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields]) AND ("trigeminal nerve"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "nerve"[All Fields]) OR "trigeminal nerve"[All Fields]) AND ("botulinum toxins, type a"[MeSH Terms] OR "type a botulinum toxins"[All Fields] OR "botulinum a toxin"[All Fields]) AND ("botulinum toxins"[MeSH Terms] OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxins"[All Fields]) OR "botulinum toxins"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields])) AND (2011:2022[pdat])





3.3 Proceso de Selección de los estudios

Se realizaron diferentes búsquedas con una combinación de las diferentes palabras clave y luego se definieron los títulos de los artículos resultantes de la búsqueda electrónica. Los artículos con títulos o resúmenes sin interés fueron inmediatamente excluidos para búsquedas posteriores. Se excluyeron todos los artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente, se buscó la relevancia de las referencias utilizadas de los artículos incluidos y se incluyó bibliografía relevante adicional.

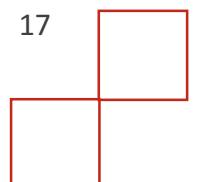
3.4 Extracción de los datos

De cada estudio incluido se obtuvieron los siguientes datos: apellido del autor, año de publicación, país de origen, diseño del estudio (aleatorizado, doble ciego), número de personas, número de mujeres y hombres, edad de los participantes, clasificación de NT, método de inyección de placebo o BTX-A, protocolo de inyección y tamaño de muestra, periodo de seguimiento, cambios en EVA, frecuencia de ataques, efectos secundarios.

3.5 Evaluación del riesgo de sesgo del estudio

El sesgo se va a evaluar mediante el uso del cuestionario CASPe para la valoración de la calidad metodológica de un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA). El sesgo se evalúa con preguntas que se va a responder con SI, NO CLARO o NO.

- ¿El estudio abordó una pregunta de investigación claramente enfocada?
- ¿Se asignó al azar la asignación de las participantes a las intervenciones?
- ¿Se contabilizaron todos los participantes que ingresaron al estudio al finalizar?
 - ¿Estaban los participantes "ciegos" a la intervención que se les dio?
 - ¿Estaban los investigadores cegados a la intervención que les estaban dando a los participantes?
 - ¿Estaban "cegadas" las personas que evaluaban/analizaban los resultados?

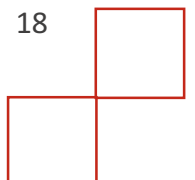




¿Los grupos de estudio eran similares al comienzo del ECA?

Aparte de la intervención experimental, ¿cada grupo de estudio recibió el mismo nivel de atención (¿es decir, fueron tratados por igual?)

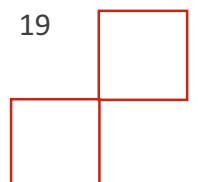
¿Se informaron exhaustivamente los efectos de la intervención?



4. Resultados

4.1 Selección de estudios.

Para identificar todos los artículos relevantes que se incluirían en esta revisión sistemática, se realizaron búsquedas con una combinación de diferentes palabras clave en Pubmed (Medline), Scopus y Cochrane. A través de estas búsquedas se identificaron 113 artículos a los que se añadieron 2 más por referencias cruzadas. Tras ello se realizó una lectura del resumen de los mismos y se descartaron 106, por duplicaciones e irrelevancia con respecto al tema. De los 9 artículos que quedaban se realizó una revisión más profunda de los mismos, tras ello 5 artículos fueron excluidos porque no cumplían con el marco PICO y criterios de selección. Finalmente, quedaron 4 artículos (ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) con grupo control de placebo) los cuales son los que se incluyeron en esta revisión sistemática. Todo este proceso de selección se recoge mediante el siguiente Diagrama de Flujo.



4.2 Diagrama de flujo

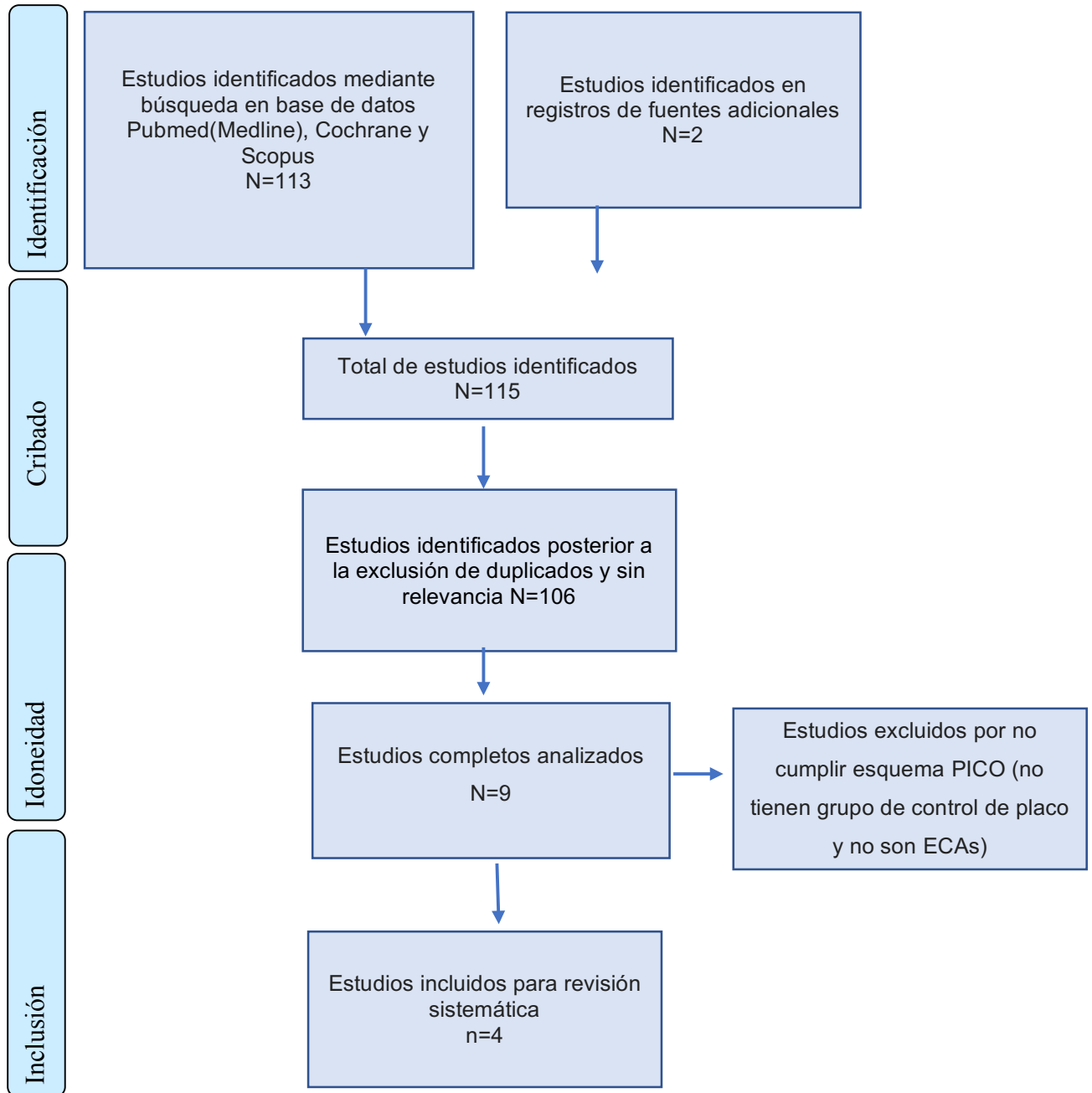


Figura 1. Diagrama de flujo
Fuente de diagrama de flujo: elaboración propia

4.3 Análisis de las características de los estudios revisados

Tabla 3. características de los estudios revisados

Autor/ año	País	Tipo de estudio	Tamaño de la muestra	Proporción de género (M: F)	Edad media (años)	BTX-A grupo	Placebo grupo	Dosis de BTX-A
Wu et al. (2012)	China	Aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	42	19:23	±58	22	20	75U
Shehata et al. (2013)	Egipto	Aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	20	9:11	45.95 ± 10.02	10	10	100U
Zúñiga et al. (2013)	Argentina	Aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	36	19:17	>18 (±65)	20	16	50U
Zhang et al. (2014)	China	Aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	80	36:44	59.81	BTX-A 25U: 25 BTX-A 75U: 28	27	25U y 75U

Fuente: elaboración propia

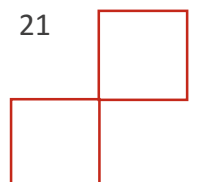
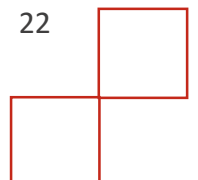


Tabla 4. características de los estudios revisados

Autor/año	País	Tipo de estudio	Características
Wu et al. (2012)	China	Aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	42 pacientes con NT según (ICHD-2) y fracaso del último tratamiento al inicio
Shehata et al. (2013)	Egipto	Aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	20 pacientes de 27 a 72 años (9 hombres y 11 mujeres) con NT idiopática o esencial según criterios IHS -reducción de menos del 50% en EVA o frecuencia de ataques de dolor en los últimos 3 meses con medicamentos apropiados
Zúñiga et al. (2013)	Argentina	Aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	36 pacientes (BTX 20, placebo 16) (19 hombres y 17 mujeres) > 18 años con NT idiopática o esencial definida por clasificación de dolor crónico
Zhang et al. (2014)	China	Aleatorio, doble ciego, controlado con placebo	84 pacientes con NT idiopática o esencial según ICHD2 y > 18 años con fracaso de tratamiento reciente

Fuente: elaboración propia



4.4 Evaluación del riesgo de sesgo

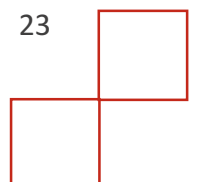
Valoración de la calidad metodológica de un Ensayo Clínico Aleatorizado (Cuestionario CASPe).

Tabla 5. Lista de verificación CASP para ensayos controlados aleatorios.

	Wu et al. (2012)	Shehata et al. (2013)	Zúñiga et al. (2013)	Zhang et al. (2014)
¿El estudio abordó una pregunta de investigación claramente enfocada?	SI	SI	SI	SI
¿Se asignó al azar la asignación de las participantes a las intervenciones?	SI	SI	SI	SI
¿Se contabilizaron todos los participantes que ingresaron al estudio al finalizar?	SI	NO	SI	SI
a. ¿Estaban los participantes "ciegos" a la intervención que se les dio?	SI	NO	SI	SI
b. ¿Estaban los investigadores cegados a la intervención que les estaban dando a los participantes?	SI	NO	SI	SI
c. ¿Estaban "cegadas" las personas que evaluaban/analizaban los resultados?	SI	NO	SI	SI
¿Los grupos de estudio eran similares al comienzo del ECA?	SI	SI	SI	NO CLARO
Aparte de la intervención experimental, ¿cada grupo de estudio recibió el mismo nivel de atención (¿es decir, fueron tratados por igual?)	SI	SI	SI	SI
¿Se informaron exhaustivamente los efectos de la intervención?	SI	SI	SI	SI
¿Se informó la precisión de la estimación del efecto de la intervención o el	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO
¿Los beneficios de la intervención experimental superan los daños y costos?	SI	SI	SI	SI
¿Se pueden aplicar los resultados a su población local/en su concurso?	SI	SI	SI	SI
¿La intervención experimental proporcionaría mayor valor a las personas bajo su cuidado que cualquiera de las intervenciones existentes?	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO

Fuente: Cabello López, J.B. *Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe. Elsevier; 2005. p. 13-7*

SI  NO CLARO  NO 



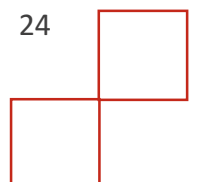
4.5 Síntesis resultados

Tabla 6. Valores de EVA y frecuencias de ataques de NT

Estudio	Grupo	EVA- antes de la terapia	EVA- fin del tratamiento	Frecuencia de ataques de NT en un día (rango de 0 - 100 paroxismos por día)	Frecuencia de ataques NT en el punto final	Estudio de seguimiento
Wu et al.	BTX-A	7.05	1.7	21.71	2	84 días (12 semanas)
	Placebo	6,88	5,2	20.53	19	
Shehata et al.	BTX-A	8.3	1.8	36.7	4	84 días (12 semanas)
	Placebo	8.5	8.2	39.2	36.1	
Zúñiga et al.	BTX-A	8.85	4.75	29.1	7.1	111 días (15,85 semanas)
	Placebo	8.19	6.94	31.06	21.25	
Zhang et al.	BTX-A (25 U)	6.24	2	-	-	56 días (8 semanas)
	BTX-A (75 U)	7.18	1.8	-	-	
	Placebo	6.96	3.8	-	-	

Fuente: elaboración propia

En el estudio de Wu et al (28) las puntuaciones EVA y la frecuencia media de los ataques de dolor después de 12 semanas fueron significativamente más bajas en el grupo de BTX-A en comparación con el grupo de placebo. La frecuencia media de ataques por día en el grupo BTX-A se redujo de 21,71 a 2 y en el grupo de placebo de 20,53 a 19 ataques por día. En el grupo de placebo solo el 15 % (15/22) respondió con más del 50 % de reducción del dolor y en el grupo de BTX-A el 68,18 % (3/20) con un valor de $P < 0,01$.



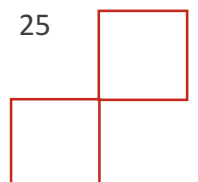
Shehata et al (29) ha medido una reducción de la EVA a las 12 semanas de 6,5 en el grupo BTX-A y de 0,3 en el grupo placebo con un valor p de $P < 0,0001$. Además, un aumento de la calidad de vida y una disminución significativa de medicamentos agudos. Los ataques de dolor por día en el grupo de BTX-A se redujeron significativamente a partir de las 2 semanas de la intervención en comparación con el grupo de placebo con un valor de $P < 0,0001$.

En el estudio de Zúñiga et al (14) los pacientes mostraron después de 12 semanas una EVA media en el grupo BTX-A de 4,75 y en el grupo placebo de 6,94 con un valor $P = 0,01$. Hay una disminución significativa de la puntuación EVA en el grupo BTX-A de 8,85 vs 4,75 con $P < 0,001$. Se observó una disminución significativa en cuanto al número de paroxismos por día en el grupo BTX-A con un valor de $P = 0,036$.

En el estudio de Zhang et al (30) después del tratamiento hubo una reducción significativa de la EVA en el grupo de BTX-A frente al placebo comenzando a mostrar efecto después de 1 semana y sostenido hasta el final del estudio con un valor de $P < 0,017$.

Tabla 7. Dosis y vía de la inyección de BTX-A

Estudio	Grupo	Intervención
Wu et al.	BTX-A	inyección intradérmica y/o submucosa de BTX-A (75 U/1,5 mL; n= 22) o solución salina (1,5 mL; n= 20) en piel y/o mucosa oral
	Placebo	
Shehata et al.	BTX-A	100U BTX-A en 2 ml de salina (5U (0,1ml)) o solución salina al 0,9% (0,1ml) en cada punto gatillo por vía subcutánea, también en el músculo masetero si afecta V3
	Placebo	



Zúñiga et al.	BTX-A	1 ml de solución salina al 0,9 % más 50 U de BTX o solo 1 ml de solución salina al 0,9 % inyectada por vía subcutánea en el área afectada
	Placebo	Casos con afectación V3 también IM, ya sea 10 U de BTX o placebo correspondiente en el músculo masetero, ipsilateral a la ubicación del dolor
Zhang et al.	BTX-A	1ml de solución salina con 50U de BTX vs 1ml de solución salina simple inyectada intradérmica y/o submucosa en 20 puntos (0,05ml/punto) Los grupos de placebo recibieron una inyección de solución salina isotónica estéril y el grupo de tratamiento recibió 25U/1 ml (grupo de 25U) y 75U/1 ml (grupo de 75U) de BTX-A en el dermatoma y/o la mucosa (si la mucosa oral estaba afectada)
	Placebo	

Fuente: elaboración propia

En el estudio de Shehata et al (29) donde la dosis total inyectada varió de 40U (8 puntos de inyección) a 60U (12 puntos de inyección) no se observó una importancia clínica significativa para la cantidad total de BTX-a inyectada y los valores de EVA al final del estudio ($P=0,356$) o los ataques por día con un valor $P=0,156$.

El estudio de Zhang et al (31) determinó que una dosis más alta (75 U) no produjo una respuesta significativamente mejor que una dosis más baja (25 U), lo que sugiere que no se necesitan dosis más altas para provocar una respuesta. No hubo diferencias significativas entre las diferentes unidades de BTX-A a lo largo de los estudios con un valor $P>0,05$.

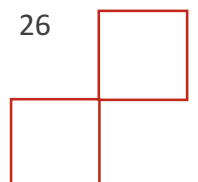


Tabla 8. Efectos secundarios derivados del uso de la BTX-A

Efectos secundarios	Asimetría facial	Hematoma en el área de la inyección	Picazón en el área de la inyección	Dolor en el área de la inyección	Edema en el área de la inyección
Wu et al.	✓				✓
Shehata et al.	✓	✓	✓	✓	
Zúñiga et al.	✓	✓			
Zhang et al.	✓				✓

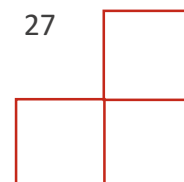
Fuente: elaboración propia

En el estudio de Wu et al (28) cinco pacientes del grupo BTX-A experimentaron asimetría facial a corto plazo en el área de inyección durante el movimiento dinámico. Edema transitorio en el área de la inyección en tres pacientes (dos en el grupo de BTX-A, uno en el grupo de placebo).

En el estudio de Shehata et al (29) asimetría facial en cuatro pacientes de BTX-A, hematoma en el lugar de la inyección en uno en BTX-A y uno den placebo. Picazón y dolor en el lugar de la inyección experimentaron en los dos grupos un paciente.

En el estudio de Zúñiga et al. (14) se ha mostrado ligera asimetría facial por debilidad en dos pacientes tratados con BTX-A y un hematoma en el lugar de inyección en dos pacientes tratados con BTX-A.

En el estudio de Zhang et al (31) tres pacientes (dos en el grupo de BTX-A 25U, uno en el grupo de 75U) experimentaron asimetría facial a corto plazo en el área de inyección durante el movimiento dinámico (desapareció en 6 semanas). Un edema transitorio en el área de la inyección se ha presentado en dos pacientes (ambos en el grupo de 25U) y desapareció en 5 días. Todos los efectos adversos fueron leves o moderados y no causaron una interrupción de los estudios.



5. Discusión

La BTX-A ha sido utilizada ampliamente en el tratamiento de la NT. Después del uso de BTX, se cree que la necesidad del uso de medicamentos (como carbamazepina, gabapentina, etcétera) se reduce significativamente(29). La reducción de la terapia ayuda a reducir una serie de efectos secundarios que tienen los medicamentos antiepilépticos. La mayoría de los pacientes se benefician del tratamiento farmacológico, siendo la carbamazepina la primera línea de defensa. Si los tratamientos convencionales no son efectivos existen tratamientos quirúrgicos disponibles. Las alternativas más prometedoras son la radiocirugía con bisturí de rayos gamma, la descompresión microvascular y las que se describieron al comienzo de esta revisión sistemática. Sin embargo, existe la posibilidad de que los efectos adversos sean graves o que los pacientes no comiencen los procedimientos quirúrgicos por miedo.

Se desconoce el mecanismo preciso o la etiología del alivio del dolor mediante el uso de BTX. Algunos autores creen que las inyecciones de toxina botulínica detienen la secreción de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, lo que produce relajación muscular y reducción del dolor, mientras que otros creen que la inyección también suprime la secreción de algunos neuropéptidos nociceptivos, lo que puede ayudar a prevenir la sensación de dolor. La toxina bloquea la liberación de acetilcolina en ciertas circunstancias, lo que reduce la transmisión neuromuscular y el tono muscular. Este efecto ha desencadenado una oleada de trabajos sobre su impacto en una variedad de trastornos dolorosos. Miguel et al (32) informaron el primer caso de reducción considerable del dolor con BTX-A en un paciente con NT en 2002. Posteriormente, el estudio de Bohuli et al (17) ha demostrado la eficacia de BTX en el tratamiento del dolor relacionado con la NT.

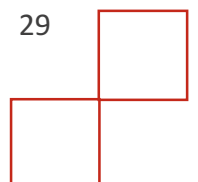


Se ha demostrado en varios estudios de Wu et al (28), Shehata et al (29), Zhang et al (31) y en Zúñiga et al(14) que la BTX-A es eficaz para reducir la frecuencia y la intensidad de las molestias orofaciales.. En cuanto a la proporción de respondedores y la puntuación EVA al final del seguimiento, los estudios antes mencionados han sugerido que la BTX-A es beneficiosa en el tratamiento de la NT en comparación con el placebo en cuanto a la proporción de respondedores y la puntuación EVA al final del seguimiento.

La BTX-A se inyecta comúnmente por vía subcutánea o submucosa en los puntos de activación o lugares del cuerpo que causan más dolor. La inyección puede administrarse como una dosis fija o calculada de acuerdo con el área afectada. El enfoque más prevalente es la inyección subcutánea en la región de la cara. Debido a que los músculos faciales son tan superficiales, siempre existe la posibilidad de inyecciones intramusculares no intencionales. Esto puede causar debilidad o parálisis transitoria de los músculos faciales. La asimetría facial fue el efecto secundario más común y estuvo presente en 5 pacientes en el estudio de Wu y et al(28), 4 en Shehata et al (29), 2 en Zúñiga et al (14) y 3 en el estudio de Zhang et al (31). No existe una metodología universalmente aceptada para las inyecciones de BTX-A, y los especialistas en dolor usan diferentes rutas, dosis y duraciones según sus propias experiencias o prácticas institucionales. Al igual que Li et al (33) también afirmaron que la asimetría facial puede deberse a la difusión de la toxina en las estructuras faciales más profundas, lo que provoca más parálisis muscular temporal.

La terapia con anticonvulsivos o antiepilépticos como carbamazepina, oxcarbazepina y gabapentina es la terapia estándar de oro para la NT(28). Los pacientes en los ensayos clínicos de Wu et al (28), Shehata et al (29), Zúñiga et al (14) y de Zhang et al (31) tomaban medicamentos para tratar su NT diario y también durante la intervención con BTX-A no dejaron de tomarlos.

En el estudio de Zhang et al (31) estudiaron los efectos de diferentes dosis de BTXA en 84 pacientes con NT que no habían respondido a un tratamiento farmacológico reciente (puntuación media de intensidad del dolor 4, frecuencia





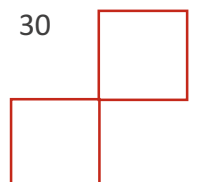
media de ataques 4/día; curso >4 meses) y fueron aleatorizados para recibir solución salina, 25 U/ ml o 75 U/ml de BTXA por vía intradérmica y/o submucosa. Desde la primera hasta la octava semana, ambos grupos de BTXA tuvieron puntuaciones de EVA más bajas que el grupo de placebo (P 0,017), y no hubo diferencia entre los grupos de 25 U y 75 U. Tampoco hubo variación en el número de respondedores entre los diferentes grupos de dosificación. Las tasas de respuesta en los grupos de BTX-A fueron significativamente mayores que en los grupos de placebo, pero no existió una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de 25 U y 75 U.

En términos de eficacia a corto plazo, Zhang et al (31) encontraron que la dosis baja (25 unidades) y la dosis alta (75 unidades) eran comparables. En cuanto al rango de dosis, Fabregat et al (24) propusieron valores entre 50 y 100 unidades para resultados terapéuticos óptimos.

Dado que las dosis más altas de BTX-A no produjeron un mayor aumento de efectos adversos, el tratamiento de pacientes con NT con dosis relativamente más altas de BTX-A puede contribuir a una mayor duración del control del dolor.

El período de seguimiento máximo de los ensayos clínicos era de 12 semanas, por lo que no está claro cómo sería el efecto de BTX-A a largo plazo. Un estudio de Li et al (33) trató a 88 pacientes con BTX-A con un seguimiento de 14 meses. Se evaluó si había un efecto diferente según la cantidad de BTX-A inyectada y las unidades oscilaron entre <50, 50-100, >100. No hubo diferencia significativa en la prevalencia de la efectividad dependiendo de las cantidades de BTX-A utilizadas. La dosis mínima utilizada fue de 25 U y la máxima de 170 U. En el estudio de Li et al (33), los hallazgos clínicos sugirieron que se necesita un período de evaluación de un mínimo de 8 semanas para poder evaluar el efecto terapéutico.

En un otro estudio de Zhang et al (24), las puntuaciones más bajas de EVA a largo plazo se relacionaron con el sexo femenino y dosis altas de inyección (> 70U). Las inyecciones de dosis media o alta, a corto plazo (50-



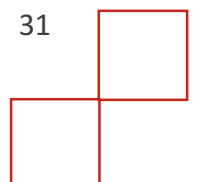


70U) aumentaron la probabilidad de que los pacientes se recuperaran por completo. Los pacientes que tenían varias ramas del nervio trigémino afectado o una duración de la enfermedad de 1 hasta 10 años tenían más probabilidades de presentar asimetría facial. Según el estudio, los pacientes masculinos con dosis altas de BTX-A obtuvieron mejores resultados del tratamiento que las del género femenino, con un curso medio de la enfermedad (1-10 años) y una mayor incidencia de eventos secundarios. Aunque la eficacia del medicamento puede variar según las características del paciente, la BTX-A redujo significativamente los síntomas de los pacientes con NT tanto a corto como a largo plazo.

La duración de la enfermedad es un factor importante en la NT refractaria. Por lo tanto, la probabilidad de que la NT sea resistente al tratamiento aumenta con la duración de la NT. En comparación con los estudios de Shehata et al (29) era 5,33 años, en el estudio de Wu et al (28) 5,92 años y Zhang et al (31) 5,97 años. En el estudio de Caldera et al (34) la duración media de la enfermedad fue de 6,88 años, que fue mayor. Esta también puede ser la razón por la cual este estudio de Caldera et al (34) tuvo menos encuestados que los otros mencionados.

Bohluli et al.(17) trataron a 15 pacientes con NT refractaria con 50–100U BTX-A en cada zona gatillo en un ensayo. Todos experimentaron un alivio significativo del dolor. En los trabajos de Türk Börü et al (18) y Zúñiga et al (14) valoraron el mismo resultado. En un estudio retrospectivo de seguimiento de Zhang et al (24) el sexo femenino, la corta duración de la enfermedad y una mayor cantidad de inyección de BTX-A se asoció con una disminución de la EVA a los 2 meses, pero estos datos no fueron estadísticamente significativos.

Li et al (33) realizaron un estudio de seguimiento de 14 meses con 88 personas con NT. La primera inyección de BTX-A puede haber tenido el mayor impacto en la reducción de la EVA. Zhang et al (24) recomendaron una dosis relativamente modesta para la primera inyección y, si es necesario, repetir de 1 a 3 inyecciones de 2 a 4 semanas después para tratar la NT intratable. El





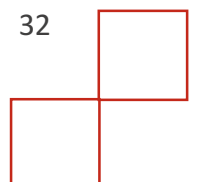
resultado de Li et al (33) sugiere que cuanto más disminuyen las puntuaciones EVA, más tiempo se mantiene el efecto terapéutico de BTX-A. Recomiendan pequeñas cantidades para la primera dosis y un aumento de la dosis después de 2 a 4 semanas si no hay un control completo del dolor después de la primera dosis. Es posible que el mantenimiento del efecto de la BTX-A esté relacionado con una disminución de la EVA tras las primeras inyecciones.

La BTX-A parece ser una buena opción de tratamiento para aliviar el dolor y tratar de tratar la NT refractaria a fármacos antes que otros tratamientos invasivos o el uso de más fármacos y efectos adversos graves. Sin embargo, si los pacientes perdieron la eficacia de la inyección, como en el estudio de Li et al (33) 10 pacientes eligieron tratamiento quirúrgico, 4 tratamiento con medicación y 40 reinyección de BTX-A.

Hay pacientes que tienen la afección de la primera, segunda o tercera rama del nervio trigémino y muestran efectos similares o casi iguales después del uso de inyecciones de BTX-A. O algunos casos no muestran respuestas en absoluto.

Es muy difícil definir una dosis o terapia estándar porque la enfermedad afecta a cada persona en una intensidad y cantidad de episodios diferentes.

Aunque la BTX-A podría usarse como una opción de tratamiento antes de intentar la cirugía quirúrgica, toda la evidencia apunta a resultados exitosos cuando se usa para tratar la NT que no responde bien a la terapia tradicional de primera línea.





Limitaciones de los estudios y resultados (debilidades y fortalezas).

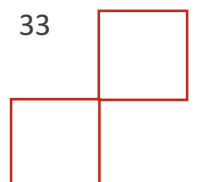
Hasta 2022, solo se habían realizado 4 estudios controlados aleatorios. 176 pacientes NT fueron tratados en total. Todos los datos actualmente disponibles sobre el uso de BTX-A en NT tienen limitaciones de tamaño o diseño de prueba. Debido a que las cantidades de BTX-a utilizadas y las técnicas de inyección varían de un estudio a otro, no existe una dosis estándar definida o una estrategia de tratamiento. No está claro cuánto tiempo funciona BTX-A para los pacientes con NT o con qué frecuencia necesitan inyecciones de seguimiento. Existe la necesidad de estudios de seguimiento más prolongados.

Además, en los ensayos clínicos los pacientes que estaban en tratamiento farmacológico no dejaron de tomarlos. Por eso no se sabe con seguridad cómo la BTX-A puede reducir el dolor en pacientes con NT que no toman medicamentos.

Todos los ensayos que se incluyeron en la revisión sistemática recomendaron la BTX-A como una opción terapéutica viable para las personas con NT. No se pensó que los resultados de las pruebas de seguridad y eficacia se vieran afectados significativamente por las diferentes dosis y técnicas de administración. Todos los indicios apuntan a que la BTX-A mejora las calificaciones de dolor de la EVA y dura al menos 12 semanas en muchos casos, aunque a veces solo 8 semanas debido al período de seguimiento más corto.

Sin embargo, dado que los ensayos no evaluaron la respuesta después de 12 semanas, es imposible determinar si se requerirán inyecciones adicionales o con qué frecuencia en base a los datos actualmente disponibles. Entre ensayos, la dosis no fue uniforme. Los diferentes tiempos de seguimiento de los pacientes podrían ser otro inconveniente.

No hay recomendaciones para el uso de BTX-A en NT consensuadas, el procedimiento depende del operador.

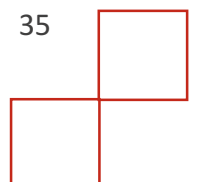


6. Conclusión

- En relación a nuestra hipótesis. la BTX-A es una opción y segura para el tratamiento de la NT en los casos que el dolor no se controle con la farmacoterapia habitual.
- Las Inyecciones de BTX-A se puede utilizar para tratar NT en pacientes donde no tiene eficacia la terapia farmacológica o en pacientes que no rechazan el tratamiento quirúrgico.
- La percepción del dolor y la frecuencia de los ataques de dolor se disminuye con después del uso de BTX-A.
- No hubo variaciones en las dosis de toxina botulínica tipo A. La efectividad máxima del procedimiento se sintió entre seis semanas y tres meses después. La información disponible sugiere que las dosis bajas administradas en incrementos de 12 semanas o más podrían ser beneficiosas, pero no se define un régimen de dosificación establecido.
- Después de la inyección, los efectos secundarios más comunes fueron asimetría facial, dolores de cabeza y un hematoma, que remitieron rápidamente.

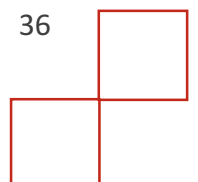
7. Bibliografía

1. Norton NS, Netter FH. Netter's head and neck anatomy for dentistry. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2012. 659 p.
2. von Eckardstein KL, Keil M, Rohde V. Unnecessary dental procedures as a consequence of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Rev.* 2015;38(2):355-60.
3. Manzoni GC, Torelli P. Epidemiology of typical and atypical craniofacial neuralgias. *Neurol Sci.*2005;26(S2):s65-7.
4. Yadav YR, Nishtha Y, Sonjjay P, Vijay P, Shailendra R, Yatin K. Trigeminal Neuralgia. *Asian J Neurosurg.* 2017;12(4):585-97.
5. Xu R, Xie ME, Jackson CM. Trigeminal Neuralgia: Current Approaches and Emerging Interventions. *J Pain Res.* 2021;14:3437-63.
6. Olesen J. et al. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.*2018;38(1):1-211.
7. Ravishankar K, Chakravarty A, Chowdhury D, Shukla R, Singh S. Guidelines on the diagnosis and the current management of headache and related disorders. *Ann Indian Acad Neurol.*2011;14(Suppl1): S40-59.
8. Campero A, Ajler P, Campero AA. Descompresión microvascular en neuralgia del trigémino: Reporte de 36 casos y revisión de la literatura. *Surg Neurol Int.* 2014;5(Suppl 11):S441-5.
9. Cole CD, Liu JK, Apfelbaum RI. Historical perspectives on the diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Focus.*2005;18(5):1-10.
10. Patel SK, Liu JK. Overview and History of Trigeminal Neuralgia. *Neurosurg Clin N.*2016;27(3):265-76.
11. Antonini G, Di Pasquale A, Cruccu G, Truini A, Morino S, Saltelli G, et al. Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: a blinded case-control study and meta-analysis. *Pain.*2014;155(8):1464-71.
12. Ericson H, Abu Hamdeh S, Freyhult E, Stiger F, Bäckryd E, Svenningsson A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation in trigeminal neuralgia patients operated with microvascular decompression. *Pain.*2019;160(11):2603-11.



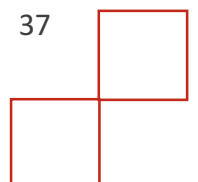


13. Krauss JK. Subtle Sensory Abnormalities Detected by Quantitative Sensory Testing in Patients with Trigeminal Neuralgia. *Pain Physician*. 2016;7;19(7;9):507-17.
14. Zúñiga C, Piedimonte F, Díaz S, Micheli F. Acute Treatment of Trigeminal Neuralgia With Onabotulinum Toxin A. *Clin Neuropharmacol* 2013;36(5):146-50.
15. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
16. Dinan JE, Smith A, Hawkins JM. Trigeminal Neuralgia With Extraoral Trigger Zone Successfully Treated With Intraoral Injections of Botulinum Toxin: A Case Report. *Clin Neuropharmacol*. 2020;43(5):162-3.
17. Bohluli B, Motamedi MHK, Bagheri SC, Bayat M, Lassemi E, Navi F, et al. Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2011;111(1):47-50.
18. Türk Börü Ü, Duman A, Bölük C, Coşkun Duman S, Taşdemir M. Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6-Month follow-up. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(39):e8133.
19. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. Practice Parameter: The diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*. 2008;71(15):1183-90.
20. Lopez BC. Stereotactic radiosurgery for primary trigeminal neuralgia: state of the evidence and recommendations for future reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(7):1019-24.
21. Araya EI, Claudino RF, Piovesan EJ, Chichorro JG. Trigeminal Neuralgia: Basic and Clinical Aspects. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(2):109-19.
22. Cheshire W. Can MRI distinguish injurious from innocuous trigeminal neurovascular contact? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(11):1470-1.
23. Park J, Park H. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins*. 2017;9(9):260.
24. Zhang H, Lian Y, Xie N, Chen C, Zheng Y. Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study. *J Headache Pain*. 2017;18(1):81.





25. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm.*2008;115(4):559-65.
26. Dressler D, Altavista MC, Altenmueller E, Bhidayasiri R, Bohlega S, Chana P, et al. Consensus guidelines for botulinum toxin therapy: general algorithms and dosing tables for dystonia and spasticity. *J Neural Transm.* 2021;128(3):321-35.
27. Mendez-Eastman SK. BOTOX: a review. *Plast Surg Nurs.*2003 Summer;23(2):64-9.
28. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2012;32(6):443-50.
29. Shehata HS, El-Tamawy MS, Shalaby NM, Ramzy G. Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? *J Headache Pain.* 2013;14(1):92.
30. Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain.*2014;15(1):65.
31. Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain.* 2014;15(1):65.
32. Micheli F, Scorticati MC, Raina G. Beneficial Effects of Botulinum Toxin Type A for Patients With Painful Tic Convulsif. *Clin Neuropharmacol.* 2002;25(5):260-2.
33. Li S, Lian YJ, Chen Y, Zhang HF, Ma YQ, He CH, et al. Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with Trigeminal Neuralgia with 14-month follow-up. *J Headache Pain.*2014;15(1):43.
34. Caldera MC, Senanayake SJ, Perera SP, Perera NN, Gamage R, Gooneratne IK. Efficacy of Botulinum Toxin Type A in Trigeminal Neuralgia in a South Asian Cohort. *J Neurosci Rural Pract.* 2018;09(01):100-5.

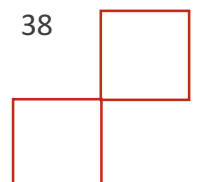


8. ANEXOS

8.1 Guía de PRISMA

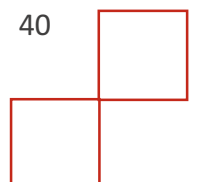
Tabla 8. Lista de verificación PRISMA 2020

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
TÍTULO			
Título	1	Identifique la publicación como una revisión sistemática.	Página portada
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Vea la lista de verificación para resúmenes estructurados de la declaración PRISMA 2020	Después abreviatura
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto del conocimiento existente.	Página 13
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de los objetivos o las preguntas que aborda la revisión.	Página 13
MÉTODOS			
Criterios de elegibilidad	5	Especifique los criterios de inclusión y exclusión de la revisión y cómo se agruparon los estudios para la síntesis.	Página 15
Fuentes de información	6	Especifique todas las bases de datos, registros, sitios web, organizaciones, listas de referencias y otros recursos de búsqueda o consulta para identificar los estudios. Especifique la fecha en la que cada recurso se buscó o consultó por última vez.	Página 16
Estrategia de búsqueda	7	Presente las estrategias de búsqueda completas de todas las bases de datos, registros y sitios web, incluyendo cualquier filtro y los límites utilizados.	Página 16
Proceso de selección de los estudios	8	Especifique los métodos utilizados para decidir si un estudio cumple con los criterios de inclusión de la revisión, incluyendo cuántos autores de la revisión cribaron cada registro y cada publicación recuperada, si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Página 17
Proceso de extracción de los datos	9	Indique los métodos utilizados para extraer los datos de los informes o publicaciones, incluyendo cuántos revisores recopilaron datos de cada publicación, si trabajaron de manera independiente, los procesos para obtener o confirmar los datos por parte de los investigadores del estudio y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Página 17
Lista de los datos	10a	Enumere y defina todos los desenlaces para los que se buscaron los datos. Especifique si se buscaron todos los resultados compatibles con cada dominio del desenlace (por ejemplo, para todas las escalas de medida, puntos temporales, análisis) y, de no ser así, los métodos utilizados para decidir los resultados que se debían recoger.	
	10b	Enumere y defina todas las demás variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, características de los participantes y de la intervención, fuentes de financiación). Describa todos los supuestos formulados sobre cualquier información ausente (<i>missing</i>) o incierta.	
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales	11	Especifique los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, incluyendo detalles de las herramientas utilizadas, cuántos autores de la revisión evaluaron cada estudio y si trabajaron de manera independiente y, si procede, los detalles de las herramientas de automatización utilizadas en el proceso.	Página 17



Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
Medidas del efecto	12	Especifique, para cada desenlace, las medidas del efecto (por ejemplo, razón de riesgos, diferencia de medias) utilizadas en la síntesis o presentación de los resultados.	
Métodos de síntesis	13a	Describa el proceso utilizado para decidir qué estudios eran elegibles para cada síntesis (por ejemplo, tabulando las características de los estudios de intervención y comparándolas con los grupos previstos para cada síntesis (ítem n.º 5).	
	13b	Describa cualquier método requerido para preparar los datos para su presentación o síntesis, tales como el manejo de los datos perdidos en los estadísticos de resumen o las conversiones de datos.	
	13c	Describa los métodos utilizados para tabular o presentar visualmente los resultados de los estudios individuales y su síntesis.	
	13d	Describa los métodos utilizados para sintetizar los resultados y justifique sus elecciones. Si se ha realizado un metanálisis, describa los modelos, los métodos para identificar la presencia y el alcance de la heterogeneidad estadística, y los programas informáticos utilizados.	
	13e	Describa los métodos utilizados para explorar las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios (por ejemplo, análisis de subgrupos, metarregresión).	
	13f	Describa los análisis de sensibilidad que se hayan realizado para evaluar la robustez de los resultados de la síntesis.	
Evaluación del sesgo en la publicación	14	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes en una síntesis (derivados de los sesgos en las publicaciones).	
Evaluación de la certeza de la evidencia	15	Describa los métodos utilizados para evaluar la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace.	
RESULTADOS			
Selección de los estudios	16a	Describa los resultados de los procesos de búsqueda y selección, desde el número de registros identificados en la búsqueda hasta el número de estudios incluidos en la revisión, idealmente utilizando un diagrama de flujo	Página 19
	16b	Cite los estudios que aparentemente cumplían con los criterios de inclusión, pero que fueron excluidos, y explique por qué fueron excluidos.	
Características de los estudios	17	Cite cada estudio incluido y presente sus características.	Página 20-21
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	18	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos.	Página 22
Resultados de los estudios individuales	19	Presente, para todos los desenlaces y para cada estudio: a) los estadísticos de resumen para cada grupo (si procede) y b) la estimación del efecto y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza), idealmente utilizando tablas estructuradas o gráficos.	Página 22
Resultados de la síntesis	20a	Para cada síntesis, resuma brevemente las características y el riesgo de sesgo entre los estudios contribuyentes.	Página 23-27
	20b	Presente los resultados de todas las síntesis estadísticas realizadas. Si se ha realizado un metanálisis, presente para cada uno de ellos el estimador de resumen y su precisión (por ejemplo, intervalo de credibilidad o de confianza) y las medidas de heterogeneidad estadística. Si se comparan grupos, describa la dirección del efecto.	
	20c	Presente los resultados de todas las investigaciones sobre las posibles causas de heterogeneidad entre los resultados de los estudios.	

Sección/tema	Ítem n.º	Ítem de la lista de verificación	Localización del ítem en la publicación
	20d	Presente los resultados de todos los análisis de sensibilidad realizados para evaluar la robustez de los resultados sintetizados.	
Sesgos en la publicación	21	Presente las evaluaciones del riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (derivados de los sesgos de en las publicaciones) para cada síntesis evaluada.	
Certeza de la evidencia	22	Presente las evaluaciones de la certeza (o confianza) en el cuerpo de la evidencia para cada desenlace evaluado.	
DISCUSIÓN			
Discusión	23a	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias.	Página 28-34
	23b	Argumete las limitaciones de la evidencia incluida en la revisión.	
	23c	Argumete las limitaciones de los procesos de revisión utilizados.	
	23d	Argumete las implicaciones de los resultados para la práctica, las políticas y las futuras investigaciones.	
OTRA INFORMACIÓN			
Registro y protocolo	24a	Proporcione la información del registro de la revisión, incluyendo el nombre y el número de registro, o declare que la revisión no ha sido registrada.	
	24b	Indique dónde se puede acceder al protocolo, o declare que no se ha redactado ningún protocolo.	
	24c	Describa y explique cualquier enmienda a la información proporcionada en el registro o en el protocolo.	
Financiación	25	Describa las fuentes de apoyo financiero o no financiero para la revisión y el papel de los financiadores o patrocinadores en la revisión.	
Conflicto de intereses	26	Declare los conflictos de intereses de los autores de la revisión.	
Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	27	Especifique qué elementos de los que se indican a continuación están disponibles al público y dónde se pueden encontrar: plantillas de formularios de extracción de datos, datos extraídos de los estudios incluidos, datos utilizados para todos los análisis, código de análisis, cualquier otro material utilizado en la revisión.	



TRATAMIENTO DE LA NEURALGIA DEL TRIGÉMINO CON TOXINA BOTULÍNICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Laura Theresa Saxler, Pedro Garcia Bermejo

Resumen

Introducción: La neuralgia del trigémino (NT) es una patología caracterizada por un dolor crónico que afecta al nervio trigémino. Debido al desarrollo de resistencias a los fármacos, los pacientes y profesionales valoran diferentes terapias alternativas como con inyecciones de BTX-A.

Objetivos: El objetivo de este trabajo fue analizar el uso de la BTX-A en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, evaluar cambios en la percepción del dolor por parte del paciente y en la frecuencia de los ataques de la neuralgia de trigémino, evaluar diferencias entre las dosis de BTX-A.

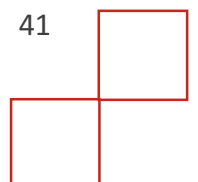
Materiales y Métodos: Se realizó una revisión sistemática mediante una búsqueda e en las bases de datos Pubmed(Medline), Cochrane y Scopus. Para la elaboración de este trabajo se utilizó las guías establecidas por la declaración PRISMA. Los filtros se establecieron para buscar artículos en inglés, español y alemán y que incluyeran las palabras clave. Tras ello se aplicó la escala de CASPE para valorar la calidad metodológica.

Resultados: Se recogieron 113 artículos en la bibliografía de los cuales tras aplicar criterios de selección de calidad de los mismos quedaron relegados a cuatro estudios dobles ciego, aleatorizados, controlados con placebo con un seguimiento de 8 a 12 semanas con un total de 176 pacientes.

Discusión: No existe un protocolo a seguir con las dosis estándar o una forma de administración. Otra limitación es que la enfermedad es tan individual y afecta a cada persona de manera diferente, por lo que es difícil tratarla adecuadamente.

Conclusiones: La BTX-A es eficaz cuando falla el tratamiento médico y antes de plantearse otras alternativas de tipo quirúrgico, no existen diferencias con respecto a las dosis de su uso. La utilización de las mismas mejoró la calidad del dolor de los pacientes

Palabras clave: neuralgia del trigémino, toxinas botulínicas, tipo a, terapéutica, tratamiento



La neuralgia del trigémino (NT) es una patología caracterizada por un dolor crónico que afecta al nervio trigémino. Su afectación sensitiva se siente en toda la zona masticadora y dental, con lo que puede reflejar una odontalgia, de ahí su importancia(1). La NT tiene una prevalencia de 0,1-0,2 por cada mil personas y una incidencia de 4-5/100.000 personas por año hasta 20/100.000 personas por año después de los 60 años. La relación hombre-mujer es de aproximadamente 2:3(2). Los puntos gatillo son "puntos de salida de los nervios" donde el paciente va a sentir dolor al tocarlos. Los factores clínicos de apoyo, como el sexo del paciente, la gravedad, la localización y la duración o la intensidad de los síntomas ,la refractariedad y la respuesta al tratamiento, pueden ayudar a identificar los trastornos(3)(4).

La dosis de la mediación se adapta individual al paciente y, a menudo, se aumenta hasta que el paciente no siente dolor. Si se producen efectos adversos graves, se debe reducir la dosis o cambiar el fármaco(5).

Debido al desarrollo de resistencias a los fármacos, los pacientes y profesionales valoran diferentes terapias alternativas. Es fundamental distinguir la NT de otras enfermedades que causan dolor facial para un diagnóstico y tratamiento precisos(5).

La BTX-A interrumpe la transmisión neuromuscular al reducir la liberación de acetilcolina, lo que provoca la relajación muscular(6). Se utiliza en medicina como un fármaco de prescripción de gran éxito en el tratamiento de las arrugas, así como en el tratamiento de problemas neurológicos severos del movimiento y sudoración patológica excesiva debajo de las axilas. En los últimos años ha demostrado ser útil en el tratamiento de dolores de cabeza tensionales y migrañas en algunos individuos (7).

Para la elaboración de este trabajo se utilizó las guías establecidas por la declaración PRISMA para el desarrollo de revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Se utilizó la pregunta PICO para la identificación y estructuración de los componentes fundamentales del trabajo, para ello se elaboró la siguiente pregunta estructurada:

P(paciente): Pacientes que sufren de la NT mayores de 18 años

I (intervención): Uso de inyecciones de BTX-A

C (comparación): Solución salina como placebo

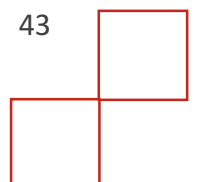
O (resultados, outcomes): Puntuaciones de dolor mediante el uso de una escala visual analógica(EVA), cuestionarios de calidad de vida y efectos adversos

El resultado de esta propuesta nos lanza la pregunta:

¿La BTX-A en pacientes con NT ayuda a disminuir el dolor?

Para esta revisión sistemática se realizó una búsqueda electrónica en Medline (Pubmed), Scopus y Cochrane Library entre diciembre 2021 y marzo 2022. Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en los bases de data para identificar estudios. Las siguientes palabras clave se utilizaron en la búsqueda electrónica para artículos de entre 2011 y 2022 en las bases de datos Medline (Pubmed), Scopus y Cochrane Library se utilizó el operador booleano AND u OR para especificar la búsqueda por diferentes palabras clave:

("trigeminal neuralgia"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "neuralgia"[All Fields]) OR "trigeminal neuralgia"[All Fields]) AND ("trigeminal nerve"[MeSH Terms] OR ("trigeminal"[All Fields] AND "nerve"[All Fields]) OR "trigeminal nerve"[All Fields]) AND ("botulinum toxins, type a"[MeSH Terms] OR "type a botulinum toxins"[All Fields] OR "botulinum a toxin"[All Fields]) AND





("botulinum toxins"[MeSH Terms] OR ("botulinum"[All Fields] AND "toxins"[All Fields]) OR "botulinum toxins"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatments"[All Fields])) AND (2011:2022[pdat])

Proceso de Selección de los estudios

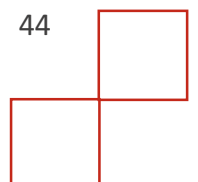
Se realizaron diferentes búsquedas con una combinación de las diferentes palabras clave y luego se definieron los títulos de los artículos resultantes de la búsqueda electrónica. Los artículos con títulos o resúmenes sin interés fueron inmediatamente excluidos para búsquedas posteriores. Se excluyeron todos los artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente, se buscó la relevancia de las referencias utilizadas de los artículos incluidos y se incluyó bibliografía relevante adicional. (Figura 1)

Extracción de los datos

De cada estudio incluido se obtuvieron los siguientes datos: apellido del autor, año de publicación, país de origen, diseño del estudio (aleatorizado, doble ciego), número de personas, número de mujeres y hombres, edad de los participantes, clasificación de NT, método de inyección de placebo o BTX-A, protocolo de inyección y tamaño de muestra, periodo de seguimiento, cambios en EVA, frecuencia de ataques, efectos secundarios.

Evaluación del riesgo de sesgo del estudio

El sesgo se va a evaluar mediante el uso del cuestionario CASPe para la valoración de la calidad metodológica de un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA). El sesgo se evalúa con preguntas que se va a responder con SI, NO CLARO o NO. (Tabla 1)



Selección de estudios

Para identificar todos los artículos relevantes que se incluirían en esta revisión sistemática, se realizaron búsquedas con una combinación de diferentes palabras clave en Pubmed (Medline), Scopus y Cochrane. A través de estas búsquedas se identificaron 113 artículos a los que se añadieron 2 más por referencias cruzadas. Tras ello se realizó una lectura del resumen de los mismos y se descartaron 106, por duplicaciones e irrelevancia con respecto al tema. De los 9 artículos que quedaban se realizó una revisión más profunda de los mismos, tras ello 5 artículos fueron excluidos porque no cumplían con el marco PICO y criterios de selección. Finalmente, quedaron 4 artículos (ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) con grupo control de placebo) los cuales son los que se incluyeron en esta revisión sistemática. Todo este proceso de selección se recoge mediante Figura 1.

Síntesis resultados

En el estudio de Wu et al (8) las puntuaciones EVA y la frecuencia media de los ataques de dolor después de 12 semanas fueron significativamente más bajas en el grupo de BTX-A en comparación con el grupo de placebo. La frecuencia media de ataques por día en el grupo BTX-A se redujo de 21,71 a 2 y en el grupo de placebo de 20,53 a 19 ataques por día. En el grupo de placebo solo el 15 % (15/22) respondió con más del 50 % de reducción del dolor y en el grupo de BTX-A el 68,18 % (3/20) con un valor de $P < 0,01$. Shehata et al (9) ha medido una reducción de la EVA a las 12 semanas de 6,5 en el grupo BTX-A y de 0,3 en el grupo placebo con un valor p de $P < 0,0001$. Además, un aumento de la calidad de vida y una disminución significativa de medicamentos agudos. Los ataques de dolor por día en el grupo de BTX-A se redujeron significativamente a partir de las 2 semanas de la intervención en comparación con el grupo de placebo con un valor de $P < 0,0001$. En el estudio de Zúñiga et al (10) los pacientes mostraron después de 12 semanas una EVA media en el grupo BTX-A de 4,75



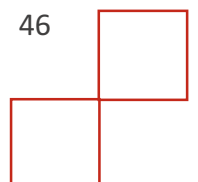
y en el grupo placebo de 6,94 con un valor $P=0,01$. Hay una disminución significativa de la puntuación EVA en el grupo BTX-A de 8,85 vs 4,75 con $P<0,001$. Se observó una disminución significativa en cuanto al número de paroxismos por día en el grupo BTX-A con un valor de $P = 0,036$. En el estudio de Zhang et al (11) después del tratamiento hubo una reducción significativa de la EVA en el grupo de BTX-A frente al placebo comenzando a mostrar efecto después de 1 semana y sostenido hasta el final del estudio con un valor de $P<0,017$.

En el estudio de Wu et al (8) cinco pacientes del grupo BTX-A experimentaron asimetría facial a corto plazo en el área de inyección durante el movimiento dinámico. Edema transitorio en el área de la inyección en tres pacientes (dos en el grupo de BTX-A, uno en el grupo de placebo). En el estudio de Shehata et al (9) asimetría facial en cuatro pacientes de BTX-A, hematoma en el lugar de la inyección en uno en BTX-A y uno en placebo. Picazón y dolor en el lugar de la inyección experimentaron en los dos grupos un paciente. En el estudio de Zúñiga et al (10) se ha mostrado ligera asimetría facial por debilidad en dos pacientes tratados con BTX-A y un hematoma en el lugar de inyección en dos pacientes tratados con BTX-A. En el estudio de Zhang et al (12) tres pacientes (dos en el grupo de BTX-A 25U, uno en el grupo de 75U) experimentaron asimetría facial a corto plazo en el área de inyección durante el movimiento dinámico (desapareció en 6 semanas). Un edema transitorio en el área de la inyección se ha presentado en dos pacientes (ambos en el grupo de 25U) y desapareció en 5 días.

Todos los efectos adversos fueron leves o moderados y no causaron una interrupción de los estudios.

DISCUSIÓN

La terapia con anticonvulsivos o antiepilépticos como carbamazepina, oxcarbazepina y gabapentina es la terapia estándar de oro para la NT(8). Los





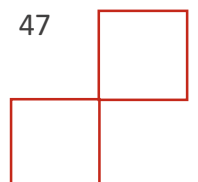
pacientes en los ensayos clínicos de Wu et al (8), Shehata et al (9), Zúñiga et al(14) y de Zhang et al(31) tomaban medicamentos para tratar su NT diario y también durante la intervención con BTX-A no dejaron de tomarlos.

La duración de la enfermedad es un factor importante en la NT refractaria. Por lo tanto, la probabilidad de que la NT sea resistente al tratamiento aumenta con la duración de la NT. En comparación con los estudios de Shehata et al (9) era 5,33 años, en el estudio de Wu et al (8) 5,92 años y Zhang et al (12) 5,97 años. En el estudio de Caldera et al (13) la duración media de la enfermedad fue de 6,88 años, que fue mayor. Esta también puede ser la razón por la cual este estudio de Caldera et al (13) tuvo menos encuestados que los otros mencionados.

Bohluli et al (14) trataron a 15 pacientes con NT refractaria con 50–100U BTX-A en cada zona gatillo en un ensayo. Todos experimentaron un alivio significativo del dolor. En los trabajos de Türk Börü et al (15) y Zúñiga et al (10) valoraron el mismo resultado. En un estudio retrospectivo de seguimiento de Zhang et al(6) el sexo femenino, la corta duración de la enfermedad y una mayor cantidad de inyección de BTX-A se asoció con una disminución de la EVA a los 2 meses, pero estos datos no fueron estadísticamente significativos.

La BTX-A parece ser una buena opción de tratamiento para aliviar el dolor y tratar de tratar la NT refractaria a fármacos antes que otros tratamientos invasivos o el uso de más fármacos y efectos adversos graves. Sin embargo, si los pacientes perdieron la eficacia de la inyección, como en el estudio de Li et al (16) 10 pacientes eligieron tratamiento quirúrgico, 4 tratamiento con medicación y 40 reinyección de BTX-A.

Hay pacientes que tienen la afección de la primera, segunda o tercera rama del nervio trigémino y muestran efectos similares o casi iguales después del uso de inyecciones de BTX-A. O algunos casos no muestran respuestas en absoluto.



Es muy difícil definir una dosis o terapia estándar porque la enfermedad afecta a cada persona en una intensidad y cantidad de episodios diferentes.

Limitaciones

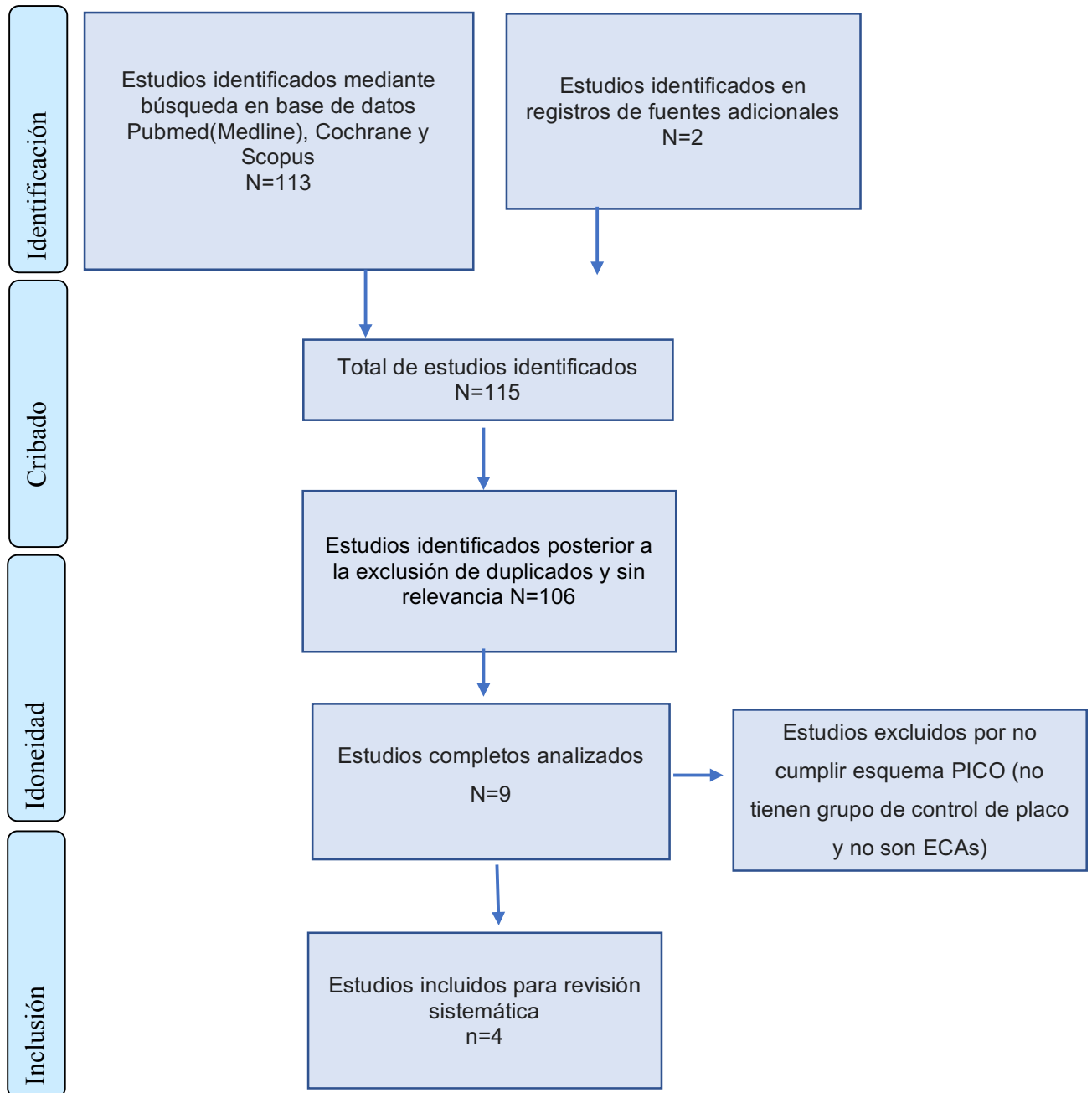
Hasta 2022, solo se habían realizado 4 estudios controlados aleatorios. 176 pacientes NT fueron tratados en total. Todos los datos actualmente disponibles sobre el uso de BTX-A en NT tienen limitaciones de tamaño o diseño de prueba. Debido a que las cantidades de BTX-a utilizadas y las técnicas de inyección varían de un estudio a otro, no existe una dosis estándar definida o una estrategia de tratamiento. No está claro cuánto tiempo funciona BTX-A para los pacientes con NT o con qué frecuencia necesitan inyecciones de seguimiento. Existe la necesidad de estudios de seguimiento más prolongados.

El uso de BTX-A se puede aplicar con eficacia en pacientes que sufren de NT antes de considerar tratamientos más invasivos como la cirugía. Hay una disminución de en la percepción de dolor y de la cantidad de los ataques de dolor. No hay una diferencia entre la diferentes dosis utilizadas o la vía de inyección. Los efectos adversos después del uso de BTX-A eran leve y han desaparecido después de unos días. La hipótesis se cumple La BTX-A es una opción y segura para el tratamiento de la NT en los casos que el dolor no se controle con la farmacoterapia habitual, pero BTX-A no se considera un tratamiento estándar para la NT debido a la escasez de datos de alta calidad. Sin embargo, se puede considerar su uso como parte del plan de tratamiento en pacientes que no responden o pierden la respuesta a la terapia estándar con fármacos. Se necesitan más datos para confirmar cuál sería un régimen de dosificación adecuado en el tratamiento de la NT.

BIBLIOGRAFIA

1. von Eckardstein KL, Keil M, Rohde V. Unnecessary dental procedures as a consequence of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Rev.*2015;38(2):355-60.
2. Manzoni GC, Torelli P. Epidemiology of typical and atypical craniofacial neuralgias. *Neurol Sci* 2005;26(S2):s65-7.
3. Yadav YR, Nishtha Y, Sonjjay P, Vijay P, Shailendra R, Yatin K. Trigeminal Neuralgia. *Asian J Neurosurg.* 2017;12(4):585-97.
4. Xu R, Xie ME, Jackson CM. Trigeminal Neuralgia: Current Approaches and Emerging Interventions. *J Pain Res.*2021;14:3437-63.
5. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. Practice Parameter: The diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology.* 2008;71(15):1183-90.
6. Zhang H, Lian Y, Xie N, Chen C, Zheng Y. Single-dose botulinum toxin type a compared with repeated-dose for treatment of trigeminal neuralgia: a pilot study. *J Headache Pain.*2017;18(1):81.
7. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm.* 2008;115(4):559-65.
8. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia.*2012;32(6):443-50.
9. Shehata HS, El-Tamawy MS, Shalaby NM, Ramzy G. Botulinum toxin-type A: could it be an effective treatment option in intractable trigeminal neuralgia? *J Headache Pain.* 2013;14(1):92.
10. Zúñiga C, Piedimonte F, Díaz S, Micheli F. Acute Treatment of Trigeminal Neuralgia With Onabotulinum Toxin A. *Clin Neuropharmacol.*2013;36(5):146-50.
11. Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain.*2014;15(1):65.
12. Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Headache Pain.*2014;15(1):65.
13. Caldera MC, Senanayake SJ, Perera SP, Perera NN, Gamage R, Gooneratne IK. Efficacy of Botulinum Toxin Type A in Trigeminal Neuralgia in a South Asian Cohort. *J Neurosci Rural Pract.* 2018;09(01):100-5.
14. Bohluli B, Motamedi MHK, Bagheri SC, Bayat M, Lassemi E, Navi F, et al. Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.*2011;111(1):47-50.
15. Türk Börü Ü, Duman A, Bölük C, Coşkun Duman S, Taşdemir M. Botulinum toxin in the treatment of trigeminal neuralgia: 6-Month follow-up. *Medicine (Baltimore).*2017;96(39): e8133.
16. Li S, Lian YJ, Chen Y, Zhang HF, Ma YQ, He CH, et al. Therapeutic effect of Botulinum toxin-A in 88 patients with Trigeminal Neuralgia with 14-month follow-up. *J Headache Pain.*2014;15(1):43.

Figura 1. Diagramo de flujo



Fuente de diagramo de flujo: elaboración propia

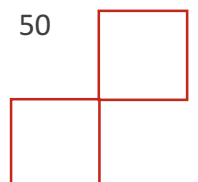


Tabla 1. Lista de verificación CASP para ensayos controlados aleatorios.

	Wu et al (2012)	Shehata et al (2013)	Zúñiga et al (2013)	Zhang et al (2014)
¿El estudio abordó una pregunta de investigación claramente enfocada?	SI	SI	SI	SI
¿Se asignó al azar la asignación de las participantes a las intervenciones?	SI	SI	SI	SI
¿Se contabilizaron todos los participantes que ingresaron al estudio al finalizar?	SI	NO	SI	SI
a. ¿Estaban los participantes "ciegos" a la intervención que se les dio?	SI	NO	SI	SI
b. ¿Estaban los investigadores cegados a la intervención que les estaban dando a los participantes?	SI	NO	SI	SI
c. ¿Estaban "cegadas" las personas que evaluaban/analizaban los resultados?	SI	NO	SI	SI
¿Los grupos de estudio eran similares al comienzo del ECA?	SI	SI	SI	NO CLARO
Aparte de la intervención experimental, ¿cada grupo de estudio recibió el mismo nivel de atención (¿es decir, fueron tratados por igual?)	SI	SI	SI	SI
¿Se informaron exhaustivamente los efectos de la intervención?	SI	SI	SI	SI
¿Se informó la precisión de la estimación del efecto de la intervención o el	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO
¿Los beneficios de la intervención experimental superan los daños y costos?	SI	SI	SI	SI
¿Se pueden aplicar los resultados a su población local/en su concurso?	SI	SI	SI	SI
¿La intervención experimental proporcionaría mayor valor a las personas bajo su cuidado que cualquiera de las intervenciones existentes?	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO	NO CLARO

Fuente: Cabello López, J.B. *Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe. Elsevier; 2005. p. 13-7*

SI  NO CLARO  NO 

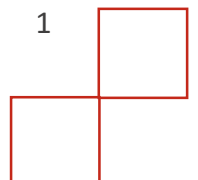


Tabla 2. Valores de EVA y frecuencias de ataques de NT

Estudio	Grupo	EVA- antes de la terapia	EVA- fin del tratamiento	Frecuencia de ataques de NT en un día (rango de 0 - 100 paroxismos por día)	Frecuencia de ataques NT en el punto final	Estudio de seguimiento
Wu et al.	BTX-A	7.05	1.7	21.71	2	84 días (12 semanas)
	Placebo	6,88	5,2	20.53	19	
Shehata et al.	BTX-A	8.3	1.8	36.7	4	84 días (12 semanas)
	Placebo	8.5	8.2	39.2	36.1	
Zúñiga et al.	BTX-A	8.85	4.75	29.1	7.1	111 días (15,85 semanas)
	Placebo	8.19	6.94	31.06	21.25	
Zhang et al.	BTX-A (25 U)	6.24	2	-	-	56 días (8 semanas)
	BTX-A (75 U)	7.18	1.8	-	-	
	Placebo	6.96	3.8	-	-	

Fuente: elaboración propia

Tabla 3. Efectos secundarios derivados del uso de la BTX-A

Efectos secundarios	Asimetría facial	Hematoma en el área de la inyección	Picazón en el área de la inyección	Dolor en el área de la inyección	Edema en el área de la inyección
Wu et al.	✓				✓
Shehata et al.	✓	✓	✓	✓	
Zúñiga et al.	✓	✓			
Zhang et al.	✓				✓

Fuente: elaboración propia

