

Eficacia de la toxina botulínica en la neuralgia del trigémino refractaria al tratamiento

TRABAJO DE FIN DE MASTER. *INTRODUCCIÓN A
LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA.*

FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE
ZARAGOZA

Autora: Lara María Calvo Pérez

Director: Jose Ramón Ara Callizo

SEPTIEMBRE 2012

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
HIPÓTESIS.....	14
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	57
CONCLUSIÓN.....	60
BIBLIOGRAFIA.....	61
ANEXOS.....	63
AGRADECIMIENTOS.....	68

INTRODUCCIÓN

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN DE LA NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

La segunda edición de la “Clasificación Internacional de las Cefaleas”, elaborada por la International Headache Society (IHS, 2004), incluye la neuralgia del trigémino entre las llamadas “Neuralgias craneales y causas centrales de origen facial”. Dentro de la neuralgia del trigémino podemos distinguir entre: Neuralgia del trigémino clásica y neuralgia de trigémino sintomática.

La cefalea trigeminal clásica se define por trastorno unilateral caracterizado por dolor como descarga eléctrica, de aparición y desaparición bruscos, localizado en una o más áreas del nervio trigémino. El dolor es desencadenado por un estímulo trivial como lavarse los dientes, afeitarse, fumar, hablar... (factores trigger). Pequeñas áreas en el surco nasolabial y/o en el mentón pueden ser particularmente susceptibles de la precipitación del dolor (áreas trigger). El dolor normalmente remite durante períodos variables. Los criterios diagnósticos de la neuralgia del trigémino clásica son:

- 1) Ataques paroxísticos de dolor que duran de una fracción de segundo a 2 minutos, afectando a una o más ramas del V par craneal y el cumplimiento de los criterios 2 y 3.
- 2) Dolor con al menos una de las siguientes características:

- 2.a) intenso, penetrante, superficial o lancinante.
- 2.b) precipitado en áreas trigger o factores trigger.
- 3) Los ataques son estereotipados en cada paciente.
- 4) No hay déficit neurológico clínicamente evidente.
- 5) No es atribuido a ninguna otra causa (1).

La cefalea del trigémino sintomática es indistinguible clínicamente de la forma clásica, pero la primera es causada por una lesión estructural que no sea una compresión vascular. Los criterios diagnósticos son:

Los mismos criterios 1), 2) y 3) que la forma clásica.

4) Objetivar una lesión causal, que no sea una compresión vascular, por pruebas especiales o exploración de fosa posterior.

Además en la neuralgia del trigémino sintomática se demuestra que hay un dolor de fondo más continuo, a diferencia de la neuralgia del trigémino clásica (2).

Diferencia clínica de la neuralgia trigeminal típica y atípica

1. Neuralgia trigeminal clásica o típica	2. Neuralgia trigeminal sintomática o atípica
• Mayor localización y radiación en la región del nervio trigémino intra o extra oral.	• Puede tener localización intra y extra oral en el trayecto del nervio trigémino.
• Episodios de dolor con duración de segundos a minutos	• Ataques paroxísticos de segundos a minutos.
• Periodos refractarios y periodos prolongados sin dolor.	• Dolor de fondo más continuo.
• Dolor repentino, disparado, moderado a severo.	• Menos probable que tenga una completa remisión del dolor.
• Provocado por factores como hablar, comer, cepillarse los dientes.	• El dolor provocado es claro, pero el tipo de dolor continuo no es claramente provocado.
• Zonas gatillo discretas.	• Puede tener pocas áreas gatillo.

Tomado del original Zakrzewska JM, et al. Clinical Journal of Pain 2002, Vol. 18; (1): p. 14-2

PATOGENESIS Y ETIOLOGÍA

La hipótesis más aceptada sobre la patogenia de la neuralgia del trigémino es la descrita por Devor et al (3). Según su hipótesis, se produce anomalías en las neuronas aferentes del la raíz del nervio trigémino o en el ganglio. La lesión produce una hiperexcitabilidad de los axones, dando lugar a descargas de dolor paroxístico. Los cirujanos han demostrado que, en el punto de entrada del nervio trigémino en el tronco cerebral (zona de entrada de la raíz), existe en la mayoría de los casos una

compresión del nervio, generalmente causada por estructuras vasculares (figura 1). Los estudios de microscopía electrónica sobre nervios del trigémino en esta área han mostrado evidencia de desmielinización y remielinización. Estas neuronas parcialmente lesionadas se convierten entonces en hiperexcitables y se va producir un fenómeno conocido como "after discharge ", donde un estímulo externo se va a extender más de la duración del estímulo. A continuación, se pueden también reclutar neuronas adicionales vecinas, dando lugar a una acumulación rápida de actividad eléctrica, lo que resulta en una explosión paroxística de dolor. Se produce además una transmisión efáptica, que conduce a la amplificación adicional. Esto es posible porque se ha producido una alteración en el aislamiento y las fibras se encuentran en estrecho contacto unas con otras. De forma característica, los ataques de dolor en la neuralgia del trigémino son rápidos, y Devor et al intenta explicar el mecanismo de tope debido a hiperpolarización post-ráfaga, que es producido a la afluencia de los iones de potasio en los canales, haciendo que el nervio se vuelva refractario a más excitación. . No obstante, la teoría de la compresión vascular no ha sido aceptada por todos (4). Respecto a la etiología, la neuralgia del trigémino es probablemente una patología de origen multifactorial. La esclerosis múltiple se acompaña de neuralgia del trigémino en 1 al 8% de los pacientes y en estos casos suele ser de presentación temprana y bilateral. Los tumores epidermoides y meningiomas del ángulo pontocerebeloso, tumores que involucran al seno cavernoso, adenomas de hipófisis, neurinomas del acústico y del V par craneal y otras lesiones locales se han relacionado con algunos casos de neuralgia del trigémino sintomática. Se puede incluso en asociación con lesiones neoplásicas contralaterales, o como manifestación de la neurocisticercosis o de una fistula arteriovenosa del cavum de Meckel. Menos frecuente es su asociación con amiloidosis, sífilis, enfermedad de Paget y pseudotumor cerebro (5).

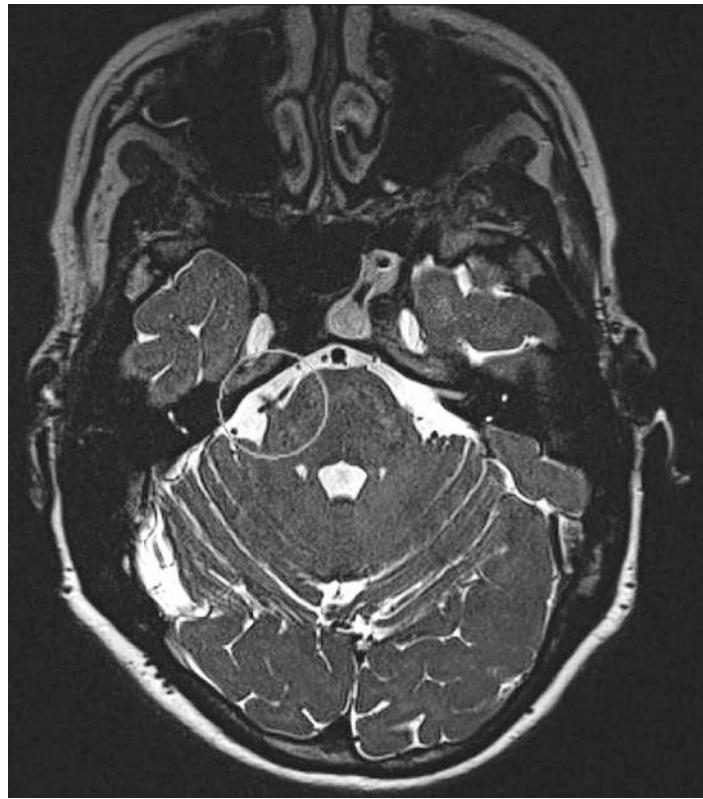


Figura 1: MRI showing neurovascular compression of right trigeminal nerve.

EPIDEMIOLOGIA

Constituye el 89% de todas las algias faciales, correspondiendo el 10,5% a neuralgias sintomáticas. El factor epidemiológico más notable está representado por la edad, ya que más de las 3/4 partes de los enfermos tienen más de 50 años. La predominancia femenina es de 3:2, estando el lado derecho de la cara más afectado que el izquierdo. Su frecuencia en la población es de 4/100.000 habitantes/año, existiendo raras observaciones familiares. Son factores de riesgo aunque no concluyentes, la raza, el alcohol y el tabaco. Las formas juveniles en principio, deben ser tenidas por sospechosas de neuralgias sintomáticas, especialmente de cuadros tumorales y enfermedades desmielinizantes. En muchas ocasiones, la asociación neuralgia de trigémino-esclerosis en placas, aparece cuando la esclerosis múltiple está avanzada (1-2% y generalmente bilateral) (6).

DISCAPACIDAD Y GASTO SOCIO-ECONÓMICO POR LA NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

La neuralgia del trigémino está considerada una de las patologías más dolorosas observadas en Medicina y se acompaña de una gran limitación en la calidad de vida de los pacientes. El dolor crónico es una de las principales causas de malestar físico y psicológico. Las tasas de depresión en pacientes con dolor facial son superiores y causan importante sufrimiento y ansiedad (7).

La carga económica que involucra la discapacidad por dolor, las múltiples consultas a distintos especialistas y los diversos tratamientos efectuados, las dificultades en las relaciones interpersonales que sufre el entorno del paciente y el empeoramiento de la salud asociado a un mayor sufrimiento, hacen que el dolor crónico se haya convertido en un serio problema para la salud pública. En los últimos años se ha producido un espectacular progreso en el tratamiento del dolor crónico y la medicina del dolor ha emergido como nueva subespecialidad a la que contribuyen múltiples profesionales y especialidades médicas (8).

TRATAMIENTO DE LA NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

Como tratamiento médico, el fármaco de elección es la carbamazepina, produciendo alivio completo o aceptable en el 69% de los casos. Con el uso prolongado, la respuesta terapéutica disminuye en un 50% a pesar del incremento progresivo de la dosis administrada. Si se toleran, se pauta 600 u 800 mg/día. Entre sus efectos secundarios se encuentra la somnolencia y la intolerancia gastrointestinal (las cuales se minimizan comenzando con dosis mínimas y aumentando éstas de manera lenta y progresiva); en muchos casos aparece una leucopenia relativa que normalmente no obliga a la retirada del fármaco; también puede aparecer diplopia transitoria, ataxia y otros. En pacientes refractarios a la carbamazepina puede ser útil la oxcarbazepina, derivado estructural de aquélla aunque con menores efectos secundarios. El baclofeno es de 2^a elección. Puede ser más efectivo si se administra junto a dosis bajas de carbamazepina. Posiblemente es teratogénico. Se debe evitar su retirada brusca ya que si no, puede

causar alucinaciones y crisis convulsivas. El pimozide es un antipsicótico empleado principalmente en el síndrome de Gilles de la Tourette. No es un fármaco de primera línea en la neuralgia del trigémino. Puede ser útil en pacientes que no toleran la carbamazepina. Prolonga el intervalo QT, por lo que no está indicado en el síndrome congénito de QT largo ni con otros fármacos que alarguen dicho intervalo. La fenitoína puede ser útil vía intravenosa en pacientes que tienen tanto dolor que son incapaces de tomar la carbamazepina vía oral. La capsaicina 1 g aplicado tres veces al día durante varios días produjo remisión de los síntomas en 10 de 12 pacientes en un estudio; 4 de estos 10 recayeron en menos de 5 meses pero permanecieron sin dolor durante el resto del año de seguimiento del estudio después de una segunda aplicación del fármaco. El clonazepam es útil en el 25% de los casos. La amitriptilina es un fármaco de gran interés al combinar sus propiedades analgésicas frente a dolores por deafferentación junto con las propias antidepresivas. Otros fármacos como los anticomiciales (gabapentina, lamotrigina...) se ha utilizado en la neuralgia del trigémino aprovechando sus propiedades frente a los dolores neuropáticos.

Entre de las opciones quirúrgicas de las que disponemos, está la termocoagulación por radiofrecuencia del ganglio de Gasser, la rizotomía retroglaseriana con glicerol, la microcompresión percutánea del ganglio de Gasser, la descompresión microvascular, tractotomía bulbar trigeminal, existiendo otras técnicas que están ya en desuso (9, 10).

TOXINA BOTULÍNICA TIPO A. GENERALIDADES.

Las neurotoxinas botulínicas son proteínas sintetizadas por *Clostridium botulinum*, bacteria anaerobia gramnegativa (o grampositiva en cultivos jóvenes). Esta bacteria se encuentra comúnmente en el agua y la tierra, es relativamente inocua a menos que sea ingerida en grandes cantidades. Se han identificado 7 neurotoxinas serológicamente distintas: A, B, C, D, E, F y G, de las cuales dos están comercialmente disponibles (A y B).

Todas las toxinas botulínicas son complejos moleculares con un tamaño que varía de 300 a 900 kilodaltons (kD), el cual se basa en la cadena clostridial: para los serotipos E

y F el complejo es el más corto (300 kD), para los tipos B, C¹, y D, es intermedio 500 kD, la neurotoxina A forma complejos más largo de 900 kD. El complejo comprende una neurotoxina de 150 kD y proteínas no tóxicas, con o sin hemaglutininas, las cuales ayudan a estabilizar y a proteger la neurotoxina de la degradación. La molécula de neurotoxina de 150 kD es una cadena sencilla con poca actividad farmacológica, hasta que ésta es dividida por proteasas endógenas, formando dos fragmentos polipeptídicos: una cadena pesada de 100 kD y una cadena ligera de 50 kD. Los serotipos varían en la medida que son separados y activados. Por ejemplo la toxina botulínica tipo A se divide por proteasas endógenas en un 95%, lo cual justifica su efecto terapéutico.

MECANISMO DE ACCIÓN

La toxina botulínica A tiene alta afinidad por la unión neuromuscular, en donde las terminaciones nerviosas motoras contienen las vesículas de acetilcolina, las cuales se encuentran en contacto muy cercano con la fibra muscular. En circunstancias normales, las vesículas de acetilcolina se unen con la membrana celular y liberan su contenido hacia el espacio sináptico, a través de un proceso calcio-dependiente conocido como exocitosis. La contracción muscular se lleva a cabo cuando la acetilcolina atraviesa el espacio sináptico y se une a los receptores de las células musculares. Para que se facilite este acoplamiento entre la membrana celular y las vesículas de acetilcolina existen unos complejos de proteínas esenciales para la fusión de las membranas conocidos como SNARE (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Protein Receptor), los cuales incluyen:

- a) Proteínas vesiculares: VAMP (vesicle-associated membrane protein) o sinaptobrevina.
- b) Proteínas de la membrana presináptica: SNAP-25 (synaptosome-associated protein of 25 kD).
- c) Sintaxina.

Estas proteínas fueron identificadas como dianas de la actividad de la Zn²⁺ proteasa.

Los serotipos A, E y C1 tienen afinidad por la proteína SNAP-25 de membrana, los tipos B, D, F y G por la proteína VAMP y el serotipo C1 también por la sintaxina.

El mecanismo clásico de acción de la neurotoxina es la inhibición en la liberación de la acetilcolina de las terminaciones nerviosas periféricas. Este proceso se lleva a cabo en 3 pasos:

- Unión: es el primer paso del proceso, ocurre a través de unión irreversible de la neurotoxina con los receptores colinérgicos presinápticos, vía la cadena pesada de 100 kD sobre el axón terminal. Los estudios sugieren que existen distintos receptores proteicos para las diferentes neurotoxinas, como por ejemplo los serotipos A, B y E.
- Internalización: el segundo paso es la internalización de la toxina botulínica a través de endocitosis mediada por los receptores. Este proceso es independiente del calcio y parcialmente dependiente de la estimulación nerviosa. El pH bajo de las vesículas endocíticas proporciona el medio ideal que se requiere para que ocurran los cambios en la conformación de la estructura proteica, que permiten que las cadenas ligera y pesada penetren en la capa bilipídica, sitio en el cual forman canales iónicos, que se cree que participan en la translocación de la cadena ligera de la neurotoxina del endosoma hacia el citoplasma neuronal, mediante la reducción del puente de disulfuro que sirve de conexión entre ambas cadenas.
- Bloqueo neuromuscular: este es el tercer y último paso, una vez translocada la cadena ligera y liberada dentro del medio intracelular, actúa mediante endopeptidasas dependientes del zinc altamente específicas con actividad proteolítica, que dividen una o más de las proteínas SNARE de cada neurotoxina, inhibiendo el acoplamiento y la fusión entre las vesículas y los receptores, bloqueando así la liberación de neurotransmisores exocitóticos (ver Figura 2).

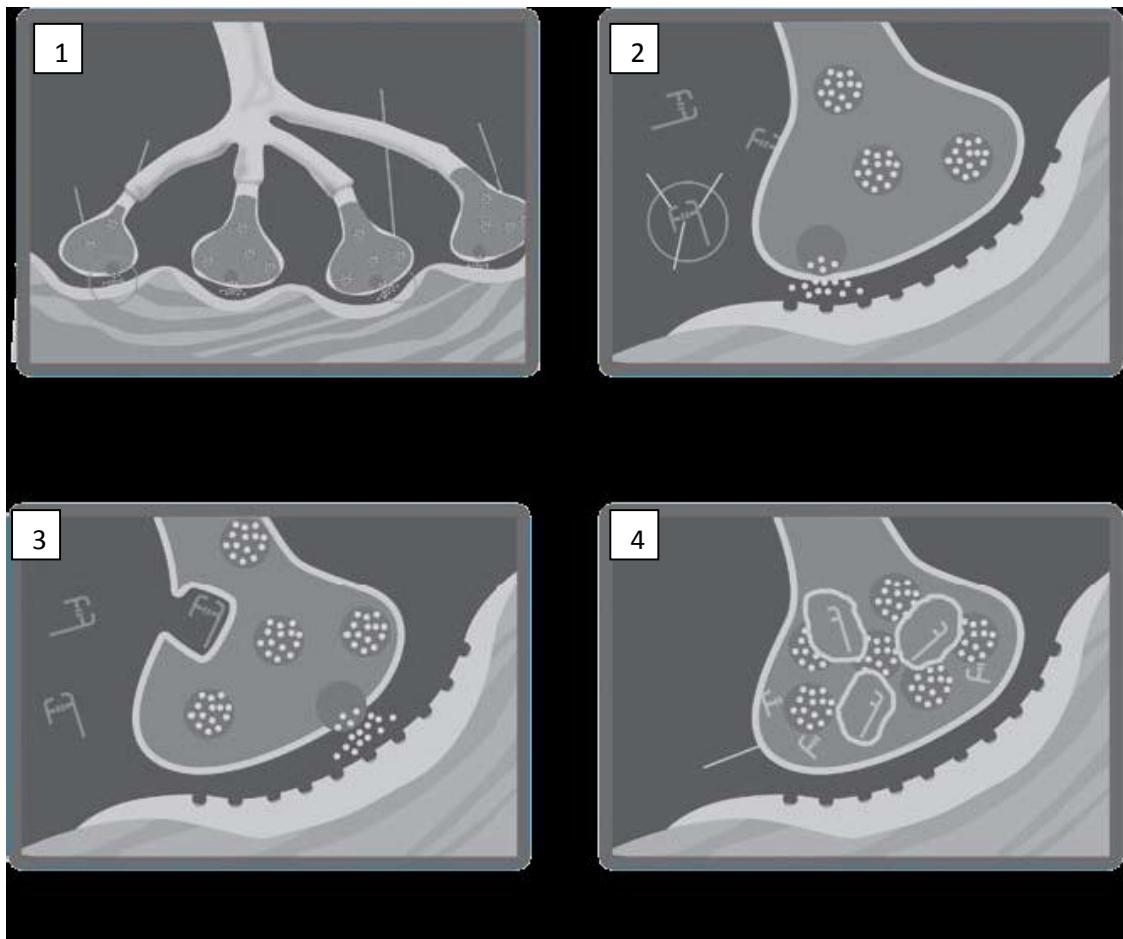


Figura 2. Mecanismo de acción de la neurotoxina botulínica. 1) Estado normal. 2) Unión. 3) Internalización. 4) Bloqueo.

ACTIVIDAD ANALGÉSICA DE LA NEUROTOXINA A

El uso de la neurotoxina A como tratamiento en las patologías neuromusculares se ha asociado a un efecto analgésico importante.

El dolor relacionado con contracción muscular excesiva o involuntaria puede ser ocasionado por gran variedad de condiciones clínicas, algunas de las cuales se asocian con trastornos del movimiento o con padecimientos en donde el dolor y el espasmo muscular son los únicos síntomas. Dentro de esta categoría se encuentran problemas músculos-esqueléticos dolorosos como el síndrome de dolor miofascial, las lumbalgias, la disfunción temporomandibular y el dolor cervicotorácico. Diversos estudios además sugieren un papel importante de la toxina botulínica A en el control de las cefaleas crónicas, como la migraña, la cefalea tensional, la cefalea cervicogénica y la cefalea en racimos. También se han publicado trabajos sobre la utilización de la toxina botulínica

A en algunos síndromes neuropáticos (neuralgia trigeminal, neuralgia postherpética y síndrome doloroso complejo regional tipo I).

Es importante señalar que la mayoría de los problemas en los cuales se produce control del dolor con la toxina botulínica, son padecimientos con espasmo muscular importante, debido a su efecto relajante que disminuye la compresión de los vasos sanguíneos, mejorando así la isquemia muscular local. Otro posible mecanismo es la activación de nociceptores aferentes ocasionada por la compresión de un nervio, que al liberarse puede aliviar el dolor. Por último, se menciona que al reducir el espasmo muscular mejoran los efectos sobre los husos musculares aferentes. Sin embargo, existen datos que sugieren que no sólo la disminución del espasmo muscular explica el alivio del dolor, por ejemplo: en los trastornos músculo esqueléticos como las distonías, en los cuales el efecto analgésico es en ocasiones más importante que el efecto motor, esto sugiere una actividad analgésica directa, que puede justificar su empleo en condiciones en las cuales no existe espasmo muscular.

Varios estudios han demostrado “in vitro” que existe una disminución en la liberación de neuropéptidos en las neuronas del ganglio dorsal en ratas o en músculos del iris del conejo o sobre los vasos sanguíneos inhibiendo un cotransmisor de acetilcolina.

También se ha sugerido que la toxina botulínica A puede actuar a nivel del cordón espinal.

La toxina botulínica puede reducir la inflamación neurogénica mediante inhibición de la liberación de neuropéptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de calcitonina y por lo tanto aliviar el dolor. Esta reducción de la liberación de neuropéptidos de los nociceptores aferentes primarios, mediante acción de la neurotoxina A, puede también quitar el entumecimiento y aliviar el dolor en condiciones en donde el tejido dañado altera la sensibilidad. Esto podría explicar la mejoría del dolor en las cefaleas, incluyendo la migraña, con la administración de la neurotoxina.

Varios estudios han evidenciado la inhibición del dolor, originado por procesos inflamatorios, con la utilización de la toxina botulínica tipo A, usando el modelo de dolor en ratas con formalina. Los resultados permiten plantear la hipótesis que existe un efecto antinociceptivo mediante inhibición en la liberación de neuropéptidos de las terminaciones aferentes primarias, así como disminución en la liberación del

glutamato. Se propone entonces que la neurotoxina A puede bloquear la sensibilización periférica e indirectamente reducir la sensibilización central. Cabe mencionar, que la regulación que hacen los mediadores inflamatorios en la superficie de los receptores de expresión y en los canales en las terminales de neuronas aferentes nociceptivas, puede ser un mecanismo para el desarrollo y el mantenimiento de la hiperalgesia inflamatoria. Con base en esta hipótesis se estimularon *in vitro* neuronas del ganglio de la raíz dorsal, lo que resultó en un aumento de la expresión de los receptores vaniloides tipo 1 (TRPV1) en la superficie neuronal, este fenómeno se bloqueó con la toxina botulínica A. Esto puede representar otro mecanismo por el cual la neurotoxina reduciría el dolor inflamatorio, principalmente el desarrollo de la hiperalgesia (11).

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

La infiltración de toxina botulínica en la neuralgia del trigémino refractaria al tratamiento médico puede producir un mejor control del dolor, con disminución de la intensidad del mismo y de la frecuencia de los ataques de dolor.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO PRINCIPAL:

Conocer los cambios en la sintomatología, respecto a la intensidad del dolor y frecuencia de crisis de dolor, en un grupo de pacientes con neuralgia del trigémino refractarios al tratamiento médico, en seguimiento en las consultas de Neurología del Hospital San Pedro de Logroño tras la infiltración de toxina botulínica desde enero de 2008 hasta junio 2012.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Describir las características socio-demográficas de los pacientes de mi estudio, así como analizar la presentación clínica más frecuente en nuestros pacientes, y su posible asociación con los distintos tipos de patologías etiológicas.
- Analizar distintos aspectos relacionados con la toxina botulínica para control del dolor en la neuralgia del trigémino, como dosis eficaz, duración del efecto, efectos secundarios, etc.

MATERIAL Y MÉTODOS

La medicina basada en la evidencia se ha definido como la conciencia, explícita y juiciosa del uso de las mejores pruebas disponibles. La toma de decisiones basada en la evidencia requiere del clínico que recurra a la experiencia clínica, para evaluar y recoger los valores del paciente, analizar y aplicar la investigación de alta calidad. El proceso de incorporación de nuevas tratamientos en las patologías puede ser muy difícil, la literatura sigue creciendo y evolucionando a un ritmo aparentemente insuperable.

- TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Se trata de un estudio de tipo descriptivo observacional retrospectivo de serie de casos.

- SUJETOS DE ESTUDIO:

El estudio incluye 9 pacientes diagnosticados de neuralgia del trigémino mediante los criterios establecidos por la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS, 2004) que hubiesen tomado tratamiento médico durante un mínimo de un año y hayan sido refractarios al dicho tratamiento.

Criterios de inclusión:

- Presentar los síntomas clásicos de neuralgia del trigémino: dolor unilateral, como descarga eléctrica, de unos segundos hasta 2 minutos de duración, de aparición y desaparición bruscos, en una o varias regiones inervadas por el nervio trigémino, desencadenados por estímulos triviales como hablar, afeitarse, comer, masticar...
- Haber estado en tratamiento médico convencional durante un periodo mínimo de un año, tanto en monoterapia como en politerapia, sin haber conseguido una mejoría clínica con disminución de la intensidad del dolor o disminución de la frecuencia de los ataques dolorosos.

Criterios de exclusión:

- Presentar cualquier otro tipo de cefalea primaria o neuralgia craneal distinta a la neuralgia del trigémino, es decir, no cumplir los criterios diagnósticos clásicos de neuralgia del trigémino según la clasificación IHS del 2004.
- Tener un buen control del dolor con disminución de la intensidad del dolor y de la frecuencia de ataques con el tratamiento médico prescrito.
- Haber recibido tratamiento neuroquirúrgico para la neuralgia del trigémino.

Todos los sujetos fueron informados por escrito y firmaron el consentimiento informado (Anexo 1 y anexo 2.

AMBITO:

La Rioja es una Comunidad Uniprovincial que cuenta con una población de 322.955 (12) se encuentra situada en el Norte de España.

En la Comunidad de La Rioja disponemos de 3 hospitales de patología aguda en la red pública y 1 en la red privada. Los hospitales de patología aguda son el Hospital San Pedro de Logroño que es un hospital terciario y el hospital de referencia para la Comunidad, que cubre a la población de La Rioja Alta y Logroño; también en Logroño existe otro hospital de agudos, el Hospital de La Rioja, que únicamente dispone de Paliativos, Geriatría y Psiquiatría EN crónicos. El tercer hospital de la red pública es el Hospital Fundación de Calahorra el cual atiende a la población de la Rioja Baja. Además existe el Hospital de Los Manzanos, localizado en Logroño, perteneciente a la Red Privada.

Este estudio se centró en el estudio de los pacientes en seguimiento en consultas externas de Neurología del Hospital San Pedro (Hospital de referencia), y pacientes derivados de las consultas externas de Neurología del Hospital de Calahorra, debido a que en el Hospital de referencia es el único lugar de la comunidad donde existe una consulta para la infiltración de toxina botulínica.

PERIODO DEL ESTUDIO:

Desde Enero de 2008 hasta Junio de 2012.

FUENTE DE DATOS:

Los datos registrados se han obtenido gracias a un listado de un cuaderno hecho a mano, con información recogida por el personal de enfermería de consultas externas de Neurología del Hospital San Pedro, que registraban a los pacientes que se infiltraban toxina botulínica por distintas patologías. De este listado, se han revisado las historias que habían sido registradas con el diagnóstico de Neuralgia del Trigémino.

Por otro lado, se solicitó al Servicio de archivos del Hospital San Pedro un registro de todos aquellos procesos codificados como “Toxina” o “Toxina botulínica” desde enero de 2008 hasta Junio de 2012. De esta forma, obtuve todos los pacientes que se les había infiltrado toxina botulínica por cualquier patología desde 2008, ya que en nuestro Hospital poseemos un sistema informatizado desde 2004 por el que toda la historia es electrónica.

Una vez obtenidos ambos listados lo que se hizo fue cruzar ambas bases para no perder ningún paciente.

Además, los datos que no se obtuvieron mediante las historias clínicas de los pacientes, me puse en contacto telefónicamente con los sujetos del estudio, y se completaron los datos pertinentes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Los procedimientos utilizados para la realización de este estudio han seguido los principios éticos para las investigaciones medicas en seres humanos según se recoge en la Declaración de Helsinki adoptada en la 18a Asamblea de la Asociación Médica Mundial (AMM) (Helsinki, Finlandia, Junio 1964), en la ultima versión revisada en la 59a Asamblea General (Seul, Corea del Sur, Octubre 2008). Todos los sujetos fueron informados del estudio y dieron su consentimiento por escrito (Anexo 1 y anexo 2).

PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTAL:

Los pacientes fueron informados de la posibilidad del tratamiento con toxina botulínica y se les entregó un consentimiento informado sobre el tratamiento con toxina botulínica (anexo 1) y otro consentimiento informado sobre el uso compasivo de medicamentos (anexo 2), que es el uso que hicimos en nuestro estudio de la toxina.

Para empezar, se realizó una palpación manual buscando las áreas trigger, tanto de una o varias ramas de trigémino afectadas, según nos haya indicado el paciente. Se dibujó una rejilla de 10 mm de separación entre cada raya en el área trigger y en los distintos puntos dolorosos que nos haya indicado el paciente. La toxina que nos proporcionó el servicio de Farmacia del Hospital San Pedro es Xeomin. Se diluyó una ampolla de Xeomin, que contiene 100 U de toxina botulínica en 1 o 2 cc suero fisiológico. La técnica utilizada fue la inyección de una aguja subcutánea, entre 1-3 mm de profundidad, e infiltramos una cantidad de toxina botulínica que varía de 20-75 U, en los distintos puntos trazados con la rejilla con una separación de 10 mm entre cada punto situados en las áreas trigger. En el caso de afectación de la 3^a rama del trigémino se infiltró, además de en área trigger, en el músculo masetero, donde la profundidad que alcanzamos fue alrededor de 5 mm.

El paciente permaneció unos minutos en la consulta por la aparición de cualquier reacción alérgica cutánea o respiratoria. Si no había ninguna incidencia, el paciente se iba a su casa, con la posibilidad de llamar telefónicamente ante la aparición de cualquier efecto adverso.

Consideramos que la toxina botulínica ha sido eficaz si obteníamos una disminución, antes de la toxina y tras el tratamiento con ella, de 3 o más puntos de la EAV, es decir, que disminuyera un tercio la intensidad del dolor que presentaba el paciente previamente a la toxina. Además consideraremos como buenos resultados en cuanto a eficacia de la toxina si se producía una disminución de un tercio en el número de ataques de dolor al día.

VARIABLES DEL ESTUDIO:

Las variables pueden ser cualitativas, que son aquellas que expresan diferentes características, cualidades o modalidad. Dentro de las cuales a su vez se pueden

diferenciar las nominales (cualidad que la persona posee o no posee) u ordinales (jerarquizables y ordenables). O pueden ser cuantitativas que son las que se expresan mediante cantidades numéricas, de nuevo se pueden subclasicar en discretas (cuando solo pueden tomar valores numéricos enteros) o continuas (escalas de razón).

- Edad: Variable cuantitativa continua. Se obtuvo de los datos demográficos del paciente por medio de la historia clínica.
- Sexo: Variable cualitativa nominal dicotómica. Se obtuvo por la historia clínica.
- Edad de inicio de la clínica: Variable cuantitativa continua. Se obtuvo mediante la información de las siguientes variables obtenidas de la historia clínica: edad actual del paciente, fecha actual y fecha de inicio de la clínica. Primero se recogió la fecha en la que el paciente refiere los primeros síntomas.

Posteriormente se aplicó la siguiente fórmula:

Edad inicio clínica: edad actual del paciente – (fecha actual – fecha de inicio de los síntomas).

- Antecedentes personales destacables: Variable cualitativa nominal dicotómica. Se obtuvo la información de la historia clínica. Se recogerán aquellas patologías relacionadas con la etiología de la neuralgia del trigémino sintomática, como esclerosis múltiple, tumores, etc. Se analizará mediante “No”, en el caso que el paciente no presente ninguna patología relacionada con la etiología de la neuralgia; y “Sí”, si el paciente padece alguna enfermedad causal de la neuralgia.
- Presentación clínica:
 - o Ramas de trigémino afectas: Variable cualitativa nominal. Se definió la variable en función de qué rama del trigémino estuviera afectada:
 - Primera rama o rama oftálmica (V1): Recoge la sensibilidad de conjuntiva, córnea, ojo, órbita, frente, etmoides y senos frontales.
 - Segunda rama o rama maxilar (V2): Recoge la sensibilidad del maxilar superior, cavidad nasal, paladar y nasofaringe.

- Tercera rama o rama mandibular (V3): Recoge la sensibilidad de la cavidad bucal, maxilar inferior, región mandibular y región mentoniana.
- Intensidad del dolor: Variable cuantitativa discreta. Esta variable se va a analizar mediante la escala analógica visual (anexo 4). Esta escala se encuentra categorizada mediante números de 0 al 10, donde el cero es no presentar dolor y 10 es el máximo dolor. Esta escala esta validada en nuestro medio y se utilizan en los estudio para registrar la intensidad de dolor. Se obtuvo mediante encuesta telefónica al paciente.
- Frecuencia de los ataques de dolor: Variable cuantitativa discreta. La frecuencia de los ataques hace referencia al número de crisis de dolor que presenta el paciente a lo largo de un día. Se han agrupado en 5 categorías en función de la frecuencia: Ninguno, Entre 1-5, Entre 6-10, Entre 11-30, Entre 31-50 y Más de 50. Se obtuvo mediante encuesta telefónica al paciente.
- Desencadenantes o factores trigger: Variable cualitativa nominal. Se codificaron 6 categorías diferentes respecto a los factores trigger que suelen referir los pacientes con mas frecuencia:
 - Hablar.
 - Masticar.
 - Comer.
 - Beber.
 - El roce o presión de alguna región facial
 - Al afeitarse.
- Exploración física: Variable cualitativa nominal dicotómica. La exploración física es la recogida de la historia clínica en el momento del diagnóstico de la enfermedad, siendo una exploración neurológica completa y detallada. Se ha categorizado en “Normal”, cuando la exploración neurológica completa no presenta ninguna alteración; y “Patológica”, cuando se registran alteraciones en la exploración neurológica del paciente.

- Hallazgos en neuroimagen: Variable cualitativa nominal dicotómica. La prueba de imagen utilizada en todos los casos fue la resonancia magnética nuclear cerebral, realizada a los pacientes en el momento del diagnóstico. Se obtuvo de la historia clínica. Se ha categorizado en “Normal”, cuando la prueba de resonancia magnética está informada sin alteraciones estructurales; y “Patológica”, cuando el radiólogo ha informado la prueba de imagen con la existencia de lesiones estructurales cerebrales.
- Tratamiento médico utilizado: Variable cualitativa nominal. Esta información se obtuvo de la historia clínica. Se van a codificar en 4 categorías en función de cuántos fármacos estén tomando previamente al comienzo con la toxina botulínica. Las cuatro categorías son:
 - o Monoterapia: El paciente está siendo tratado con un solo fármaco. Incluimos a pacientes en monoterapia como refractarios al tratamiento en aquellos casos que no puedan tomar más fármacos por intolerancia o efectos secundarios a los mismos.
 - o Biterapia: El paciente sigue un tratamiento con dos fármacos.
 - o Politerapia con 3 fármacos: El paciente está tratado con 3 fármacos para controlar el dolor.
 - o Politerapia con más de 3 fármacos: El paciente toma más de 3 fármacos para controlar el dolor.
- Número de las infiltraciones realizadas: Variable cuantitativa discreta. Hace referencia al número total de infiltraciones desde el comienzo de la clínica hasta Junio de 2012 que el paciente ha necesitado para el control del dolor.
- Disminución del dolor con la primera infiltración de toxina: Variable cuantitativa discreta. Se medirá la disminución del dolor post-toxina botulínica con la escala analógica visual, la misma escala utilizada en la intensidad del dolor antes de comenzar con el tratamiento con toxina botulínica, para así poder comparar datos. Se obtuvo mediante encuesta telefónica al paciente.
- Periodo de tiempo que tardó en comenzar a notar efecto analgésico tras la infiltración de la toxina: Variable cuantitativa continua. Se analiza en días, desde que se realiza la infiltración hasta que el paciente refiere que comienza a

notar efecto analgésico por el tratamiento con toxina. Se obtuvo mediante encuesta telefónica al paciente.

- Frecuencia de los ataques de dolor tras la infiltración de toxina: Variable cuantitativa discreta. Se obtuvo mediante encuesta telefónica. Se pregunta cuantas crisis de dolor al día padece el paciente tras la infiltración de toxina botulínica. Se han agrupado en los mismos 5 grupos que se crearon para “Frecuencia de los ataques de dolor” antes de la toxina.
- Duración del efecto analgésico de la toxina botulínica en la primera infiltración de toxina botulínica: Variable cuantitativa continua. Se analiza el resultado en meses, registrando cuánto tiempo ha estado el paciente libre de dolor o con disminución del mismo tras el comienzo del efecto terapéutico de la toxina hasta que reaparece el dolor. Se obtuvo mediante encuesta telefónica.
- Disminución del dolor con la segunda infiltración de toxina: Variable cuantitativa discreta. Esta variable será medida mediante la escala analógica visual para la evolución del dolor, para comparar datos entre la intensidad del dolor previamente a la utilización de la toxina y tras la segunda infiltración de la misma. Se obtuvo mediante encuesta telefónica.
- Duración del efecto analgésico de la toxina botulínica en la segunda infiltración de toxina botulínica: Variable cuantitativa continua. Se analiza el resultado en meses, registrando cuánto tiempo ha estado el paciente libre de dolor o con disminución del mismo tras el comienzo del efecto terapéutico de la toxina hasta que reaparece el dolor. Se obtuvo mediante encuesta telefónica.
- Mejoría final tras la primera infiltración: Variable cuantitativa discreta. Se mide por la EAV, y la he calculado mediante la diferencia entre la intensidad del dolor antes de la toxina y la intensidad del dolor después de la toxina (esta variable corresponde a mejoría tras la primera infiltración). El resultado corresponde a cuánto ha disminuido la EAV tras el tratamiento con la toxina botulínica. Los datos los he obtenido mediante encuesta telefónica y posteriormente realicé la diferencia de estos datos.
- Mejoría final tras la segunda infiltración: Variable cuantitativa discreta. Esta variable se ha calculado de la misma manera que la variable “Mejoría final tras la primera infiltración”, pero la intensidad previa al tratamiento con toxina se

comparó con la intensidad post-toxina tras la segunda infiltración. Se mide por la EAV y los datos se obtuvieron también por la encuesta telefónica y posteriormente se realizó la diferencia de estos datos.

- Puntos infiltrados: Variable cuantitativa discreta. Los puntos infiltrados corresponden normalmente a áreas trigger, así como otras zonas faciales dolorosas desencadenadas por factores trigger. Los datos se recogieron de la historia clínica.
- Dosis administrada: Variable cuantitativa continua. Hace referencia a las unidades de toxina botulínica infiltradas que el médico considera apropiadas para producir un alivio sintomático del dolor, estas dosis pueden ir cambiando en sucesivas infiltraciones según evolución médica. Estos datos se obtuvieron de la historia clínica.
- Dilución de la toxina botulínica: Variable cuantitativa continua. Se recogió de la historia clínica. La ampolla de 100 U de toxina botulínica se disuelve en distintas centímetros cúbicos de suero fisiológico y posteriormente se infiltran. La finalidad es analizar si las distintas diluciones pueden estar en relación con el efecto terapéutico de la toxina.
- Modificación del tratamiento médico tras la infiltración de toxina: Variable cualitativa nominal dicotómica. Se analiza si tras el tratamiento con toxina botulínica, se pudo ir disminuyendo la dosis diaria de fármacos o el número de ellos en el caso de politerapia, del tratamiento habitual del paciente para la neuralgia del trigémino. Se clasificó como “Sí”, si se realizó la modificación de del tratamiento médico, y “No”, si no se produjo dicho cambio. Los datos se recogieron de la historia clínica.
- Efectos secundarios de la toxina botulínica: Variable cualitativa nominal. Primero realizamos una pregunta filtro, donde se categorizó en “No” si los pacientes no referían efectos secundarios tras la infiltración, “Sí” en el caso que hubieran presentado efectos secundarios. Aquellos que respondieron afirmativamente, se realizó otra pregunta donde se especificaban todos aquellos efectos adversos producidos directamente o indirectamente por la toxina botulínica o el procedimiento de inyección (eritema, edema, equimosis). Los datos se recogieron mediante encuesta telefónica.

HOJA DE DATOS.

Anexo 3.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS:

Se utilizó el programa SPSS versión 15 para el tratamiento estadístico, después de haber realizado una base de datos en Excel con la información recogida por las fuentes de datos.

Se realizó los siguientes análisis:

- Estadística descriptiva: Las variables cuantitativas se han descrito mediante las medidas de tendencia central (media o mediana) y dispersión (desviación típica o percentiles 25 y 75) que se han considerado más relevantes. Para los datos cualitativos se utilizaron proporciones o porcentajes.
- Estadística inferencial: Para analizar los datos de variables cuantitativas la prueba estadística que he utilizado fue el test de U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica ya que no se cumplen criterios de normalidad y el tamaño muestral es pequeño. La asociación de variables cualitativas se han realizado mediante la prueba de Fisher como test no paramétrico. La correlación entre variables cuantitativas se evaluó mediante el coeficiente de correlación ordinal de Spearman. Se consideró que existe una asociación estadísticamente significativa aquellos valores de $p \leq 0.05$.

Los resultados más significativos se han representado en gráficas para una mejor explicación.

RESULTADOS

Lo primero que se han analizado son las características socio-demográficas, presentación clínica de los pacientes y los aspectos relacionados con la toxina mediante un análisis descriptivo. Para ello, se ha analizado las variables cualitativas como el sexo, rama del trigémino más frecuentemente afectada, desencadenantes de la clínica, exploración física del paciente al diagnóstico, resultados de neuroimagen, tratamiento médico que ha recibido el paciente y modificación del tratamiento médico tras la infiltración ; y cuantitativas como la edad, la edad de inicio de la clínica intensidad del dolor, frecuencia de los ataques, mejoría con la primera y segunda infiltración, tiempo de comienzo de efecto terapéutico tras la infiltración, duración del efecto en la primera y segunda infiltración, dilución de la toxina y dosis de la toxina administrada. A continuación realicé un análisis inferencial de distintas variables, tanto cualitativas como cuantitativas.

- Sexo.

Sexo

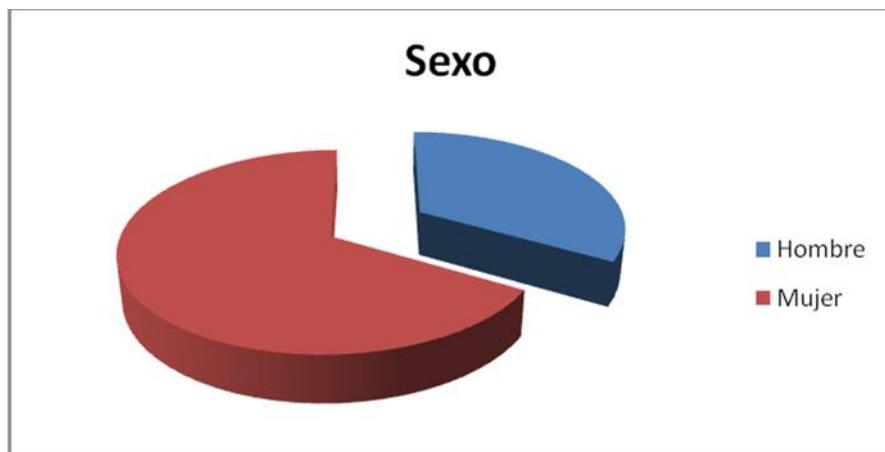
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	3	33,3	33,3	33,3
	1	6	66,7	66,7	100,0
	Total	9	100,0	100,0	

0: hombre

1: mujer

Sexo

■ Hombre
■ Mujer



De un total de 9 pacientes, tenemos 6 pacientes que fueron mujeres (66,7%) y 3 pacientes que fueron hombres (33,3%).

- **Edad del paciente cuando comienzo el estudio y edad del inicio de la clínica.**

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
Edad	9	31	82	58,78	19,791	391,694
Edad_clínica	9	27	77	51,89	17,737	314,611
N válido (según lista)	9					

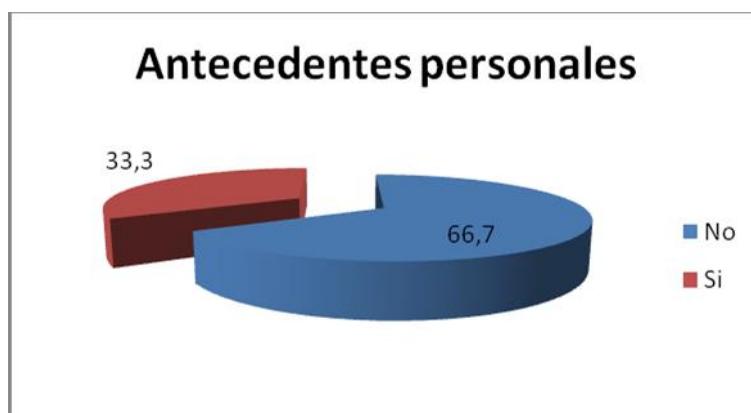
La edad media de los pacientes fue de 58,78 años, con una variabilidad de 31 años, el paciente más joven, y 82 años el paciente de mayor edad.

El comienzo de la clínica se presentó con una media de edad de 51,89 años, con un valor mínimo de 27 años y un valor máximo de 77 años.

- **Antecedentes personales.**

AP

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0	6	66.7	66.7	66.7
1	3	33.3	33.3	100.0
Total	9	100.0	100.0	



Del total de pacientes, 3 de ellos presentaban antecedentes personales de patologías relacionadas con la etiología de la neuralgia del trigémino, un 33,3% del total.

- **Ramas del trigémino afectadas.**

Nota: Un paciente puede haber presentado afectación de varias ramas del trigémino, por lo que voy a referirme a Casos en los que cada rama, de forma individual, se encuentra afectada. Por ejemplo un paciente con 2 ramas afectas, representarían un caso de afectación de la segunda rama y otro caso de afectación de la tercera rama del trigémino derechas, un total de 2 casos en un solo paciente.

Leyenda de las tablas:

0: no afectación de la rama

1: afectación de la rama

Rama1D

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0	8	88,9	88,9	88,9
1	1	11,1	11,1	100,0
Total	9	100,0	100,0	

La primera rama del trigémino derecha se encontraba afectada en un caso, en el 11% del total de los casos.

Rama1Iz

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0	7	77,8	77,8	77,8
1	2	22,2	22,2	100,0
Total	9	100,0	100,0	

La primera rama del trigémino izquierda se encontraba afectada en 2 casos, representando un 22% de los casos.

Rama2D

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0	7	77,8	77,8	77,8
1	2	22,2	22,2	100,0
Total	9	100,0	100,0	

La segunda rama del trigémino derecha estaba afectada también en 2 casos, siendo un 22% del total.

Rama2Iz

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0	6	66,7	66,7	66,7
1	3	33,3	33,3	100,0
Total	9	100,0	100,0	

En 3 casos encontramos afectación de la segunda rama del trigémino, un 33,3%.

Rama3D

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0	5	55,6	55,6	55,6
1	4	44,4	44,4	100,0
Total	9	100,0	100,0	

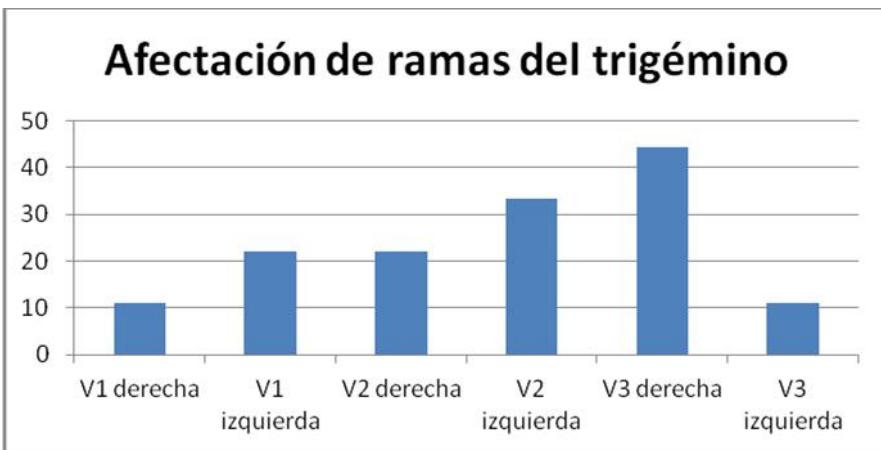
La afectación de la tercera rama del trigémino derecha la encontramos en 4 casos, es decir, un 44,4%.

Rama3Iz

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0	8	88,9	88,9	88,9
1	1	11,1	11,1	100,0
Total	9	100,0	100,0	

En un caso encontramos afectación de la tercera rama del trigémino izquierda, un 11,1% del total de casos.

Ahora se va a representar una gráfica de barras con la frecuencia de afectación de las ramas del trigémino de forma individual:



Se observa que la tercera rama del trigémino derecha es la más frecuentemente afectada, con un 44,4% del total de casos, seguida de la segunda rama del trigémino izquierda, con un 33,3% de los casos; a continuación, la primera rama izquierda y la segunda rama del trigémino derecha se encuentran afectadas en un 22,2% cada una, y por último la primera rama derecha y la tercera rama izquierda son las que encontramos con menos frecuencia afectadas en un 11,1% cada una.

- **Intensidad del dolor (EAV).**

Intens_dolor

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	6	1	11,1	11,1	11,1
	8	1	11,1	11,1	22,2
	9	4	44,4	44,4	66,7
	10	3	33,3	33,3	100,0
	Total	9	100,0	100,0	



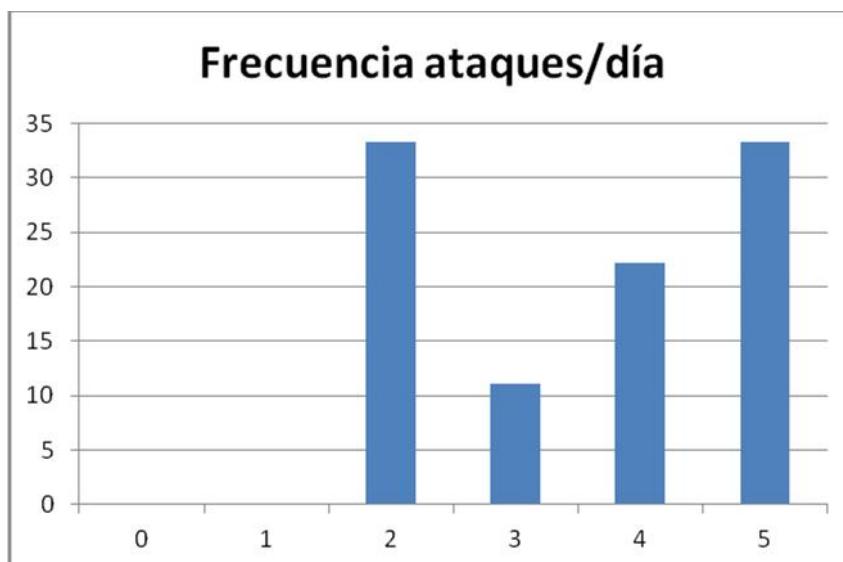
En esta gráfica se representa la intensidad del dolor, medida por la escala analógica visual (EAV), donde un paciente refirió presentar una intensidad de 6 (11,1%), otro paciente refirió una intensidad de 8 (11,1%), 4 pacientes refirieron una intensidad del dolor de 9 (44,4) y 3 pacientes refirieron una intensidad de 10 (33,3%).

- **Frecuencia de los ataques.**

Frec_ataque

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	2	3	33.3	33.3	33.3
	3	1	11.1	11.1	44.4
	4	2	22.2	22.2	66.7
	5	3	33.3	33.3	100.0
	Total	9	100.0	100.0	

- 0: ningún ataque al día
- 1: entre 1-5 ataques al día
- 2: entre 6-10 ataques al día
- 3: entre 11-30 ataques al día
- 4: entre 31-50 ataques al día
- 5: > 50 ataques al día



Encontramos a 3 pacientes del total que presentan entre 6-10 ataques de dolor al día (33,3%). Un paciente presentaba entre 11 y 30 ataques al día, un 11,1% de los casos. En un 22,2% de los

pacientes, es decir, en 2 pacientes encontramos una frecuencia de ataques de entre 31-50 al día. Tres pacientes (33,3%) referían más de 50 ataques al día.

- **Desencadenantes de la clínica.**

Nota: al igual que las ramas de trigémino afectas, cada paciente puede presentar varios de los desencadenantes de los que voy a analizar, por lo que voy a referirme a Casos cuando dicho desencadenante es referido por el paciente.

Leyenda de las tablas:

- 0: no desencadena dolor.
- 1: desencadena dolor.

Afeitarse

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	9	100,0	100,0

En ningún caso encontramos como desencadenante Afeitarse.

Beber

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	8	88,9	88,9
	1	1	11,1	11,1
Total	9	100,0	100,0	100,0

En un caso encontramos Beber como desencadenante, en un 11,1% de los casos.

Comer

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	4	44,4	44,4
	1	5	55,6	55,6
Total	9	100,0	100,0	100,0

En 5 casos encontramos como desencadenante Comer, en un 55,6% de los casos.

Masticar

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	4	44,4	44,4	44,4
	1	5	55,6	55,6	100,0
	Total	9	100,0	100,0	

También encontramos 5 casos en los que Masticar desencadenaba dolor, un 55,6% de los casos.

Hablar

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	3	33,3	33,3	33,3
	1	6	66,7	66,7	100,0
	Total	9	100,0	100,0	

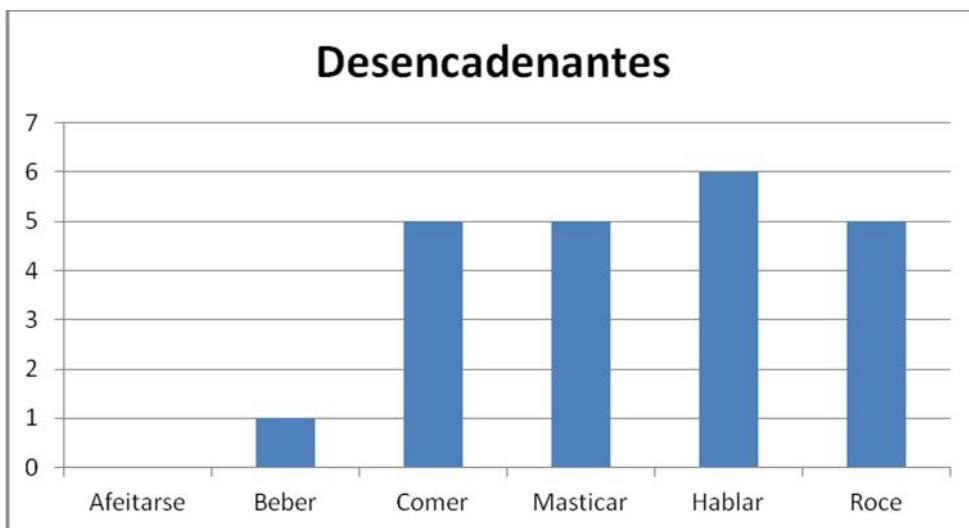
En 6 casos encontramos como desencadenante Hablar, un 66,7% de los casos.

Roce

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	4	44,4	44,4	44,4
	1	5	55,6	55,6	100,0
	Total	9	100,0	100,0	

En el 55,6% de los casos, es decir en 5 casos encontramos como desencadenante Roce.

Ahora vamos a representar gráficamente los distintos desencadenantes respecto a su frecuencia:



En esta gráfica encontramos que en el desencadenante que producía dolor con mas frecuencia fue Hablar, con 6 casos (27,3%), seguido de los desencadenantes Comer, Masticar y Roce, donde lo encontramos en 5 casos cada uno (22,3% cada desencadenante). Beber desencadenó dolor en un caso (4,5%). Afeitarse no produjo dolor en ningún caso.

- **Exploración física al diagnóstico:**

EF

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	6	66,7	66,7
	1	3	33,3	100,0
Total	9	100,0	100,0	

0: normal
1: patológica



La exploración física en el momento del diagnóstico fue normal en 6 pacientes, en decir, en 66,7%, y fue patológica en 3 pacientes, en un 33,3%.

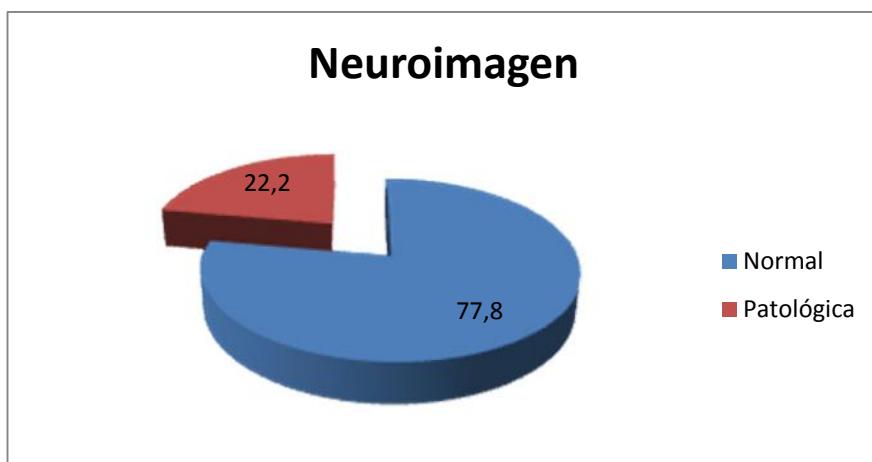
- **Neuroimagen.**

Neurolmag

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	7	77,8	77,8	77,8
	1	2	22,2	22,2	100,0
	Total	9	100,0	100,0	

0: normal

1: patológica



Respecto a los resultados en neuroimagen en el momento del diagnóstico, encontramos que un 2 pacientes, en un 22,2% de los casos, encontramos lesiones patológicas. En el resto, es decir, en 7 pacientes (77,8%) las pruebas de neuroimagen fueron normales.

- Tratamiento médico previo a la infiltración de toxina botulínica.

Tto médico

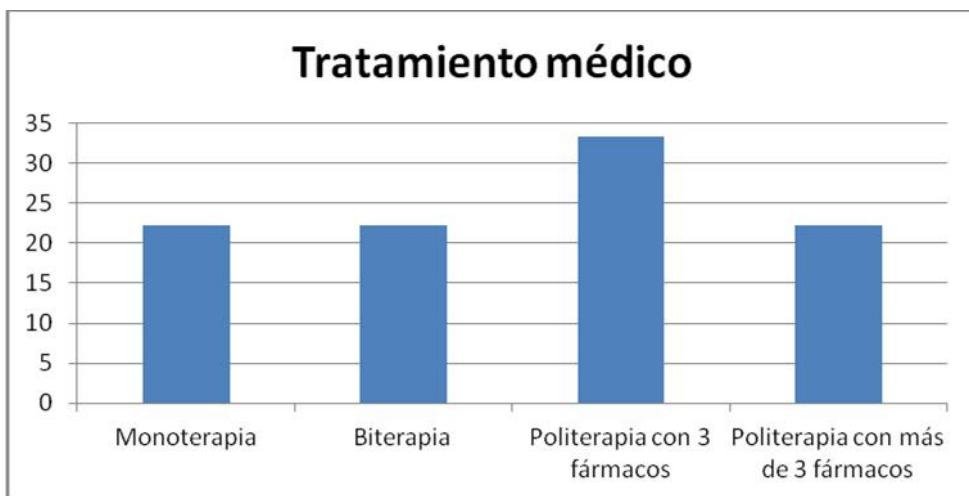
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	2	22,2	22,2	22,2
	1	2	22,2	22,2	44,4
	2	3	33,3	33,3	77,8
	3	2	22,2	22,2	100,0
	Total	9	100,0	100,0	

0: monoterapia

1: biterapia

2: politerapia con 3 fármacos

3: politerapia con más de 3 fármacos

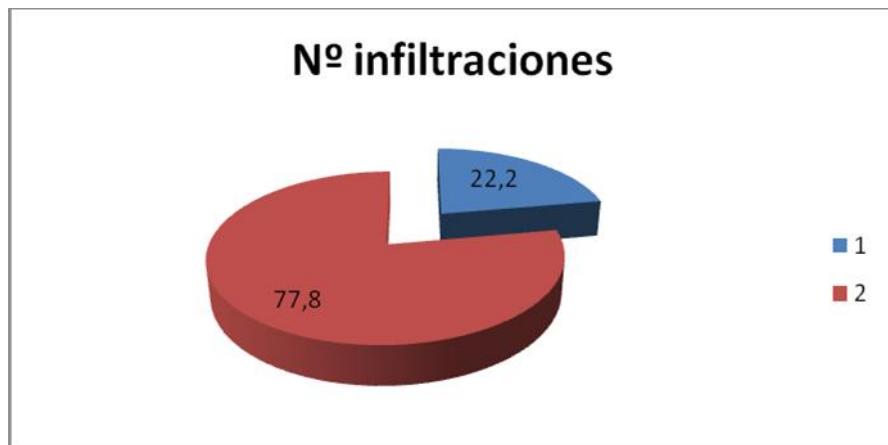


Tres del total de pacientes recibían tratamiento médico con politerapia con 3 fármacos, un 33,3%. Dos pacientes recibían tratamiento médico en monoterapia, también 2 paciente recibían biterapia y otros 2 pacientes estaban en tratamiento con politerapia con más de 3 fármacos, representando un 22,2% cada grupo.

- Número de infiltraciones.

Ninfiltracion

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	2	22,2	22,2	22,2
	2	7	77,8	77,8	100,0
	Total	9	100,0	100,0	

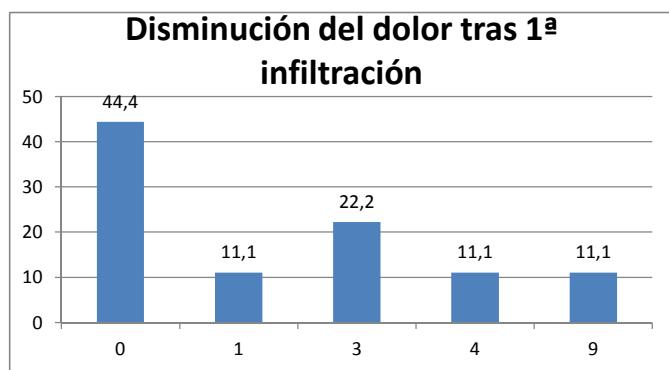


Siete pacientes (77,8%) han recibido 2 infiltraciones; el resto de los pacientes, 2 del total (22,2%) han recibido una única infiltración desde el comienzo de este estudio.

- **Disminución del dolor tras la primera infiltración (EAV).**

Mejoria_infiltración1

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	4	44,4	44,4	44,4
	1	1	11,1	11,1	55,6
	3	2	22,2	22,2	77,8
	4	1	11,1	11,1	88,9
	9	1	11,1	11,1	100,0
	Total	9	100,0	100,0	



Tras la primera infiltración, 4 pacientes (44,4%) refirieron presentar una intensidad del dolor, medida por la escala analógica visual, de 0. En un caso (11,1%), la intensidad

pasó a ser de 1; tres pacientes (22,2%) presentaron una intensidad de 3; otro paciente (11,1%) refirieron 4 en la EAV; y un paciente presentó una intensidad de 9 tras la infiltración.

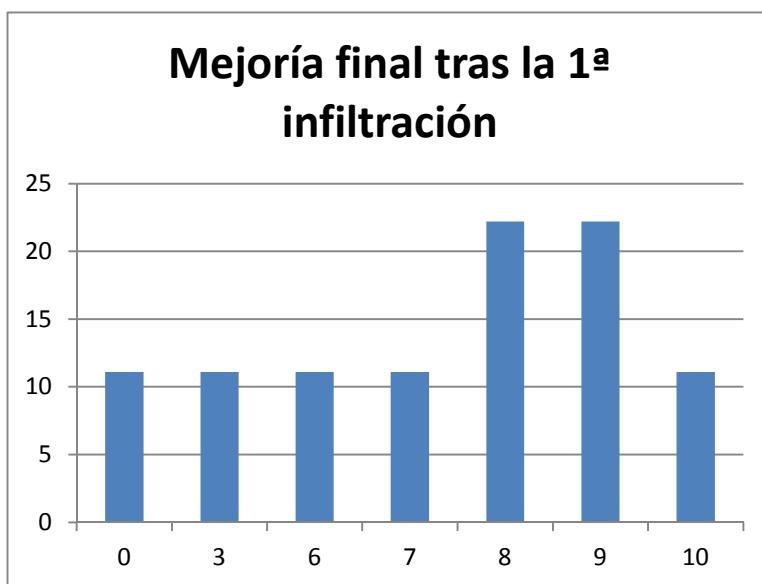
A continuación, he realizado una tabla de contingencia que representa la intensidad del dolor previamente a la infiltración con toxina botulínica, y la intensidad del dolor tras la primera infiltración, medida en todos los casos por EAV.

Tabla de contingencia Intens_dolor * Mejoria_infiltración1

		Mejoria_infiltración1					Total
		0	1	3	4	9	
Intens_dolor	6	Recuento	0	0	1	0	0
		% de Intens_dolor	,0%	,0%	100,0%	,0%	,0%
	8	Recuento	1	0	0	0	0
		% de Intens_dolor	100,0%	,0%	,0%	,0%	,0%
	9	Recuento	2	1	0	0	1
		% de Intens_dolor	50,0%	25,0%	,0%	,0%	25,0%
	10	Recuento	1	0	1	1	0
		% de Intens_dolor	33,3%	,0%	33,3%	33,3%	,0%
Total		Recuento	4	1	2	1	1
		% de Intens_dolor	44,4%	11,1%	22,2%	11,1%	11,1%
							100,0%

- **Mejoría final tras la primera infiltración:** He realizado una tabla que representa la disminución de la intensidad del dolor tras la primera infiltración, medido por la EAV. Se ha realizado hallando la diferencia de la intensidad del dolor pre y post infiltración con toxina.

Mejoría final tras la primera infiltración:	
Mejoría dolor tras la primera infiltración	Nº de casos (%)
0	1 (11,1%)
3	1 (11,1%)
6	1 (11,1%)
7	1 (11,1%)
8	2 (22,2%)
9	2 (22,2%)
10	1 (11,1%)



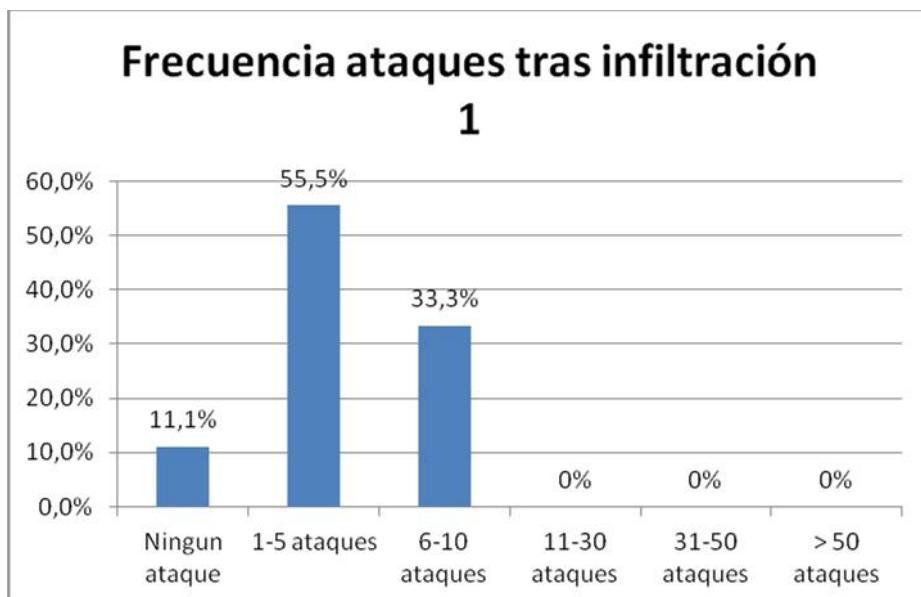
Tras la primera infiltración, se ha observado una disminución de 10 puntos, por la escala analógica visual, en un paciente (11,1%), una mejoría de 9 puntos en la EAV en 2 pacientes (22,2%), al igual que en otros 2 pacientes (22,2%) presentaron una disminución de 8 puntos. Un paciente refirió una disminución del dolor de 7 puntos, otro de 6 puntos y otro de 3 puntos, constituyendo un 11,1% cada grupo. Un paciente (11,1%) no presentó ninguna mejoría tras la primera infiltración con toxina.

- **Frecuencia de ataques tras la primera infiltración de toxina botulínica.**

Frec_ataque tras toxina

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	1	11.1	11.1	11.1
	1	5	55.6	55.6	66.7
	2	3	33.3	33.3	100.0
	Total	9	100.0	100.0	

- 0: ningún ataque/día
 1: entre 1-5 ataques/día
 2: entre 6-10 ataques/día
 3: entre 11-30 ataques/día
 4: entre 31-50 ataques/día
 5: > 50 ataques/día



Observamos que más de la mitad de los pacientes, el 55,5%, presentan un número de ataques de entre 1-5 ataques al día. Un paciente (11,1%) no presenta ningún ataque tras la infiltración de toxina; y 3 pacientes (33,3%) presentan entre 6-10 ataques al día. Ningún paciente presenta más de 10 ataques al día.

A continuación, voy a presentar una tabla de contingencia para comparar la frecuencia de los ataques de dolor al día que presentaban los pacientes antes de la infiltración con toxina botulínica y tras la primera infiltración de la misma.

		Frec_ataque post-toxina					
		0	1	2	3	4	5
Frec_ataque pre-toxina	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	2	1	0	0	0
	3	0	1	0	0	0	0
	4	0	1	1	0	0	0
	5	1	1	1	0	0	0

Observamos que 3 pacientes con frecuencia de ataques de > 50 al día, pasaron a tener, uno de ellos (11,1%) una frecuencia de 6-10 ataques/día, otro (11,1%) presentaba entre 1-5 ataques/día y otro (11,1%) pasó a no tener ningún ataque a lo largo del día. Dos pacientes con frecuencia de ataques entre 31-50 al día, pasaron a tener, en un caso (11,1%) unos 6-10 ataques al día y el otro (11,1%) presentaba entre 1-5 ataques al día. En un paciente que presentaba entre 11-30 ataques al día pasó a tener entre 1-5 diarios tras la toxina. En 2 pacientes donde la frecuencia de ataques era de 6-10 al día, pasaron a presentar 1-5 diarios. Únicamente en un paciente, donde la toxina botulínica no fue efectiva en cuanto a disminución de intensidad del dolor, tampoco presentó mejoría respecto a disminución de frecuencia de los ataques, presentando entre 6-10 antes y después de la toxina.

- **Tiempo de comienzo del efecto analgésico de la toxina tras la primera infiltración.**

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Tiempo_comienzo efecto	8	5	21	12.25	5.849
N válido (según lista)	8				

En esta tabla observamos que la duración media de aparición del efecto analgésico de la toxina tras la primera infiltración fue de 12,25 días, con una variabilidad de 5 días como valor mínimo y 21 días como valor máximo de aparición del efecto; la desviación típica es de 5,85.

Hay un caso donde la toxina botulínica no fue efectiva en la primera infiltración por lo que en este análisis del tiempo de comienzo del efecto analgésico este paciente fue excluido.

- **Duración del efecto analgésico de la primera infiltración.**

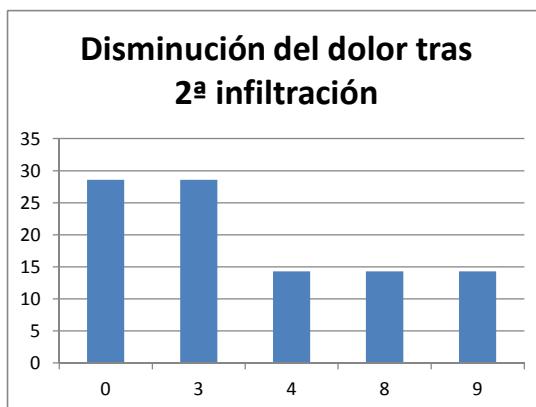
	Duración_efecto_nfilt1
N	8
	1
Media	2.6875
Mediana	2.7500
Desv. típ.	1.06695
Mínimo	1.00
Máximo	4.00

Observamos según los datos de la tabla que la duración media del efecto analgésico de la toxina botulínica en la primera infiltración fue de 2,69 meses con un valor mínimo de 1 mes y un valor máximo de 4 meses, una desviación típica de 1,07.

En este caso volvemos a tener a un paciente que hemos excluido del análisis por no haber sido efectiva la primera infiltración con toxina.

- Disminución del dolor tras la segunda infiltración (EAV).

Mejoria_infiltración2			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	0	2	28,6
	3	2	28,6
	4	1	14,3
	8	1	14,3
	9	1	14,3
	Total	7	100



Lo primero que tengo que explicar es que en la segunda infiltración el total de mis pacientes fueron de 7, ya que son los que se han realizado 2 infiltraciones; los otros 2 pacientes sólo se han realizado una infiltración.

De estos 7 pacientes, 2 de ellos (28,6%) presentaban una intensidad del dolor de 0, medido por la EAV tras la segunda infiltración; otros 2 pacientes (28,6%) refirieron una intensidad de 3 puntos. Un paciente (14,3%) del total refirió una intensidad de 4 puntos, mientras que otro paciente presentó 8 y otro paciente 9 puntos de intensidad, siendo un 11,1% cada grupo.

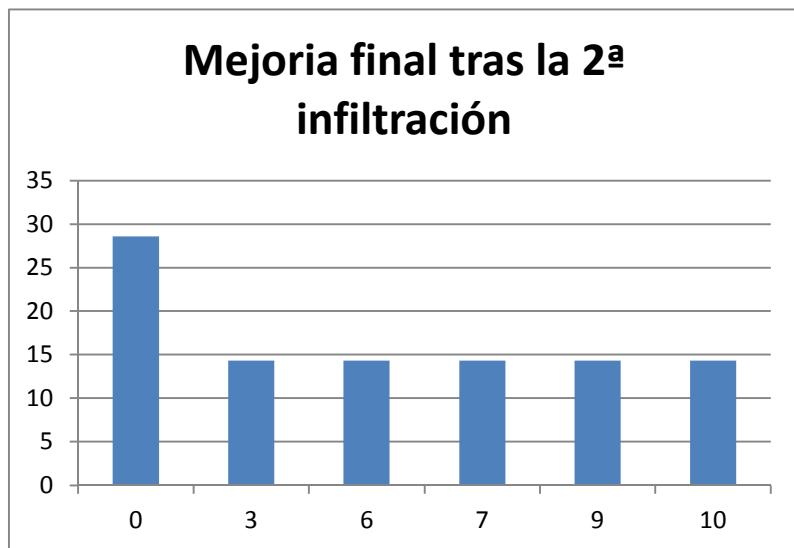
A continuación, he realizado una tabla de contingencia donde comparo la intensidad del dolor antes de la toxina botulínica y la intensidad de dolor tras la segunda infiltración de toxina.

Tabla de contingencia Intens_dolor*Mejoria_infilt2

		Mejoria_infiltración2					Total
		0	3	4	8	9	
Intens_dolor	6	0	1 (100%)	0	0	0	1 (100%)
	8	0	0	0	1 (100%)	0	1 (100%)
	9	1 (50%)	0	0	0	1 (50%)	2 (100%)
	10	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	0	0	3 (100%)
Total		2 (50%)	2 (50%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	7 (100%)

- **Mejoría final de la segunda infiltración:** He realizado una tabla que expresa la mejoría, medido mediante la disminución del dolor previamente al tratamiento con toxina y tras la segunda infiltración.

Mejoría final tras la segunda infiltración	
Mejoría final tras la segunda infiltración (EAV)	Nº de casos (%)
0	2 (28,6%)
3	1 (14,3%)
6	1 (14,3%)
7	1 (14,3%)
9	1 (14,3%)
10	1 (14,3%)



Tras la segunda infiltración de toxina botulínica, observamos que 2 pacientes (28,6%) no han presentado ninguna mejoría tras la infiltración. Un caso ha presentado una mejoría de 3 puntos en la EAV, otro paciente ha mejorado 6 puntos, otro paciente refiere haber mejorado 7 puntos, otro paciente 9 puntos, y un paciente refirió una disminución del dolor de 10 puntos tras la infiltración, siendo de un 14,3% cada grupo.

- **Duración del efecto analgésico de la segunda infiltración.**

		Duración_efecto_infilt2
Válidos	N	5
Perdidos		4
	Media	3.0000
	Mediana	3.0000
	Desv. típ.	1.06066
	Mínimo	1.50
	Máximo	4.00

Según los datos de la tabla podemos observar que la duración media del efecto analgésico de la toxina botulínica en la segunda infiltración fue de 3 meses, con un

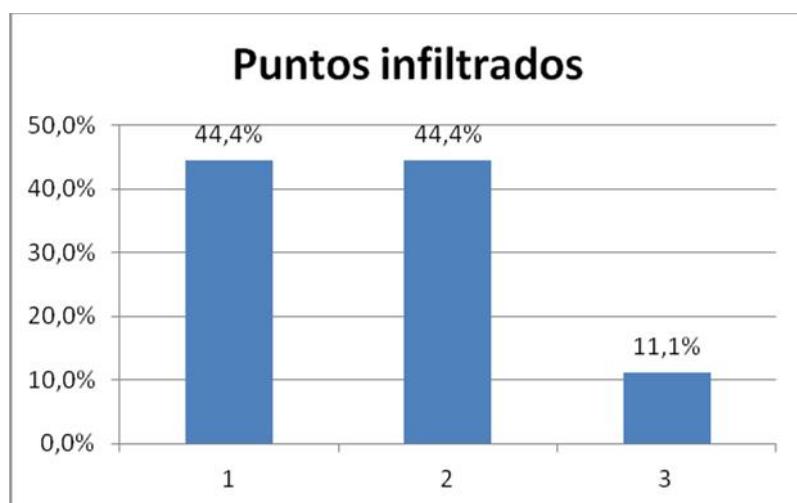
valor mínimo de 1 mes y medio, y un valor máximo de 4 meses, y una desviación típica de 1,07.

En este caso se han excluido de este análisis a 4 pacientes, 2 que no se han realizado una segunda infiltración (sólo se infiltraron una vez en total) y otros 2 pacientes, a los cuales la segunda toxina no ha disminuido nada la intensidad del dolor, por lo tanto no ha comenzado el efecto analgésico y no lo vamos a analizar la duración de éste.

- **Puntos infiltrados.**

Puntos infiltrados

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	4	44,4	44,4	44,4
	2	4	44,4	44,4	88,9
	3	1	11,1	11,1	100,0
	Total	9	100,0	100,0	



En cuatro pacientes (44,4%) se realizó la infiltración en un solo área trigger, en otros 4 pacientes (44,4%) se infiltró en 2 áreas trigger y en un paciente (11,1%) se realizó la infiltración en tres localizaciones distintas.

- **Dosis de toxina administrada.**

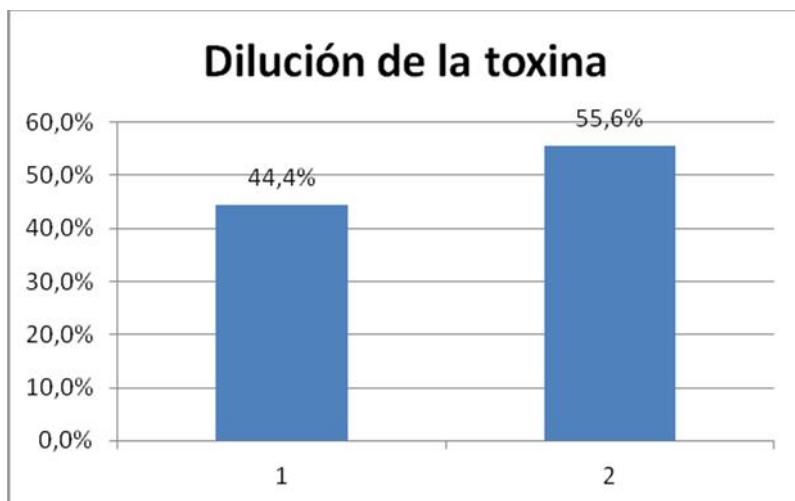
		Dosis administrada
N	Válidos	9
	Perdidos	0
Media		32.22
Mediana		30.00
Desv. típ.		11.487
Mínimo		20
Máximo		60

La dosis de toxina botulínica media administrada fue de 32,22 U, siendo su valor mínimo de 20 U y administrando una cantidad máxima de 60 U, y una desviación típica de 11,49.

- **Dilución de la toxina.**

Dilución toxina

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	4	44,4	44,4
	2	5	55,6	55,6
Total	9	100,0	100,0	100,0



El uso de una dilución de toxina en 1cc de suero fisiológico o en 2cc de suero fisiológico ha sido bastante similar, utilizando la primera dilución en 4 casos (44,4%) y la segunda dilución en 5 pacientes (55,6%).

- **Modificación del tratamiento médico tras la infiltración con toxina.**

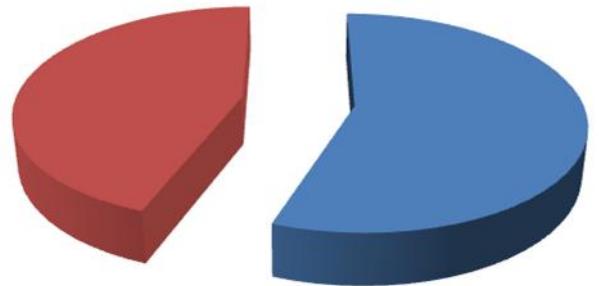
Modifi_tto médico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0	5	55,6	55,6	55,6
1	4	44,4	44,4	100,0
Total	9	100,0	100,0	

0: No modificación

1: Modificación del tratamiento médico

Modificación del tratamiento médico



Respecto a la modificación del tratamiento médico tras la infiltración de la toxina botulínica, en 4 pacientes (44,4%) se pudo realizar una modificación del tratamiento gracias al control del dolor con la infiltración. En 5 pacientes (55,6%) mantuvieron el mismo tratamiento que venían tomando antes de la infiltración.

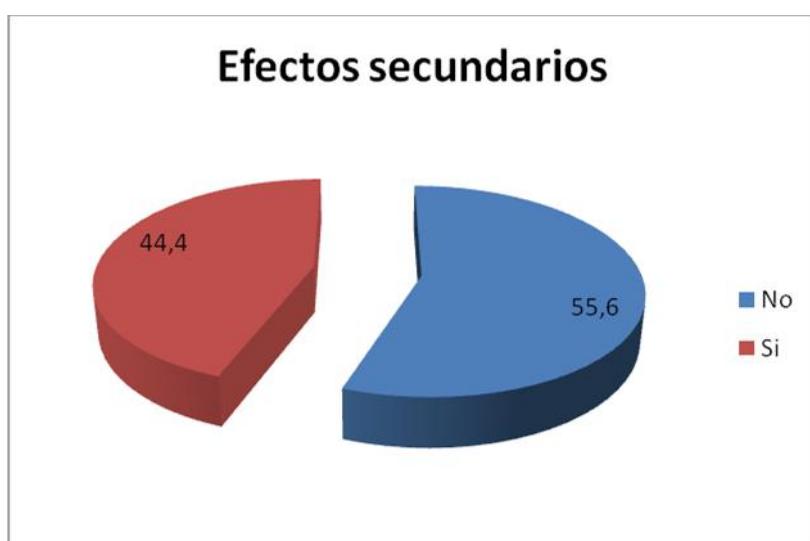
- **Efectos secundarios.**

Efectos secundarios

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 0	5	55,6	55,6	55,6
1	4	44,4	44,4	100,0
Total	9	100,0	100,0	

0: No efectos secundarios

1: Sí efectos secundarios



En el 44,4% de mis pacientes, en 4 de ellos, han referido efectos secundarios por la toxina botulínica. El resto no han presentado efectos secundarios.

De los pacientes que presentaron efectos secundarios, vamos a analizar por separado cada uno de ellos. Es posible que un solo paciente presente varios efectos secundarios, por lo que nos referiremos a Casos en los que aparece un efecto secundario concreto. Vamos a encontrar 5 pacientes perdidos por el sistema, que corresponden a los que no presentaron efectos secundarios.

Desvia comisura

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1	4	44,4	100,0	100,0
Perdidos	Sistema	5	55,6		
Total		9	100,0		

Encontramos 4 casos de desviación de comisura bucal.

Caida párpado

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	4	44,4	100,0	100,0
Perdidos	Sistema	5	55,6		
Total		9	100,0		

Ningún paciente presentó caída del párpado como efecto secundario.

debil general

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	4	44,4	100,0	100,0
Perdidos	Sistema	5	55,6		
Total		9	100,0		

Ningún paciente presentó debilidad generalizada como efecto secundario.

cefalea

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	4	44,4	100,0	100,0
Perdidos	Sistema	5	55,6		
Total		9	100,0		

Ningún paciente presentó cefalea como efecto secundario.

secundaria infiltra

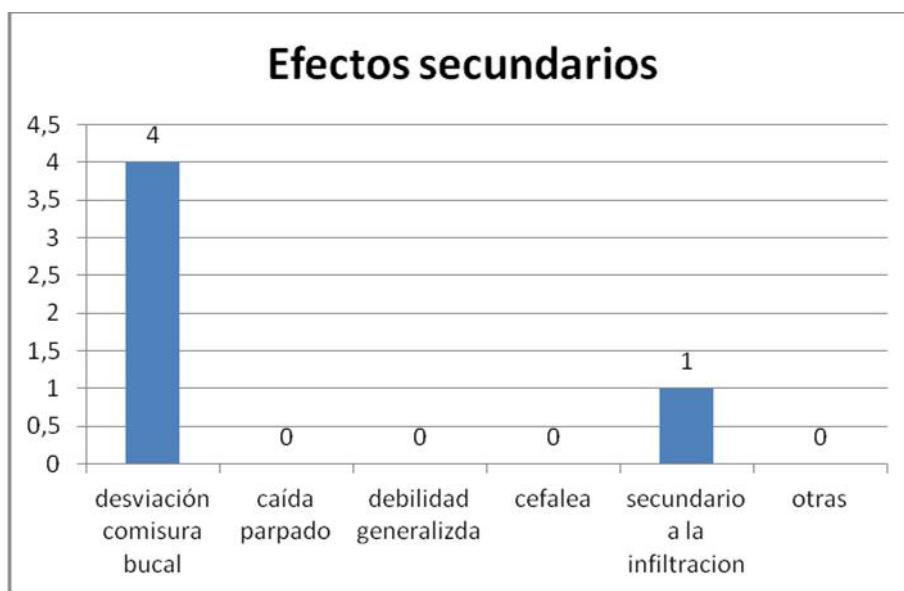
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	3	33,3	75,0	75,0
	1	1	11,1	25,0	100,0
	Total	4	44,4	100,0	
Perdidos	Sistema	5	55,6		
	Total	9	100,0		

Encontramos un caso de efecto adverso secundario al proceso de infiltración, como inflamación, infección, etc, del área infiltrada.

otras

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	4	44,4	100,0	100,0
	Perdidos	5	55,6		
	Total	9	100,0		

Ningún paciente presentó ningún otro efecto secundario.



En esta gráfica observamos que de 5 casos de efectos secundarios que registramos en nuestros pacientes, 4 de ellos, es decir en el 80%, correspondían a desviación de la comisura bucal; en un caso (20%) encontramos un efecto secundario al proceso de la infiltración.

Análisis inferencial:

- Comparé si el sexo se relaciona con la edad de inicio de la clínica.

Estadísticos de grupo

	Sexo	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad_clínica	0	3	46.33	16.503	9.528
	1	6	54.67	19.149	7.817

En la tabla observamos que la edad de aparición de la clínica en hombres es de 46,33 años y en mujeres de 54,67 años.

Obtuve una p de 0,548, es decir que los resultados no son estadísticamente significativos.

- Comparé si había relación entre los antecedentes personales y la edad de comienzo de la clínica.

Estadísticos de grupo

	AP	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Edad_clínica	0	6	59.17	16.928	6.911
	1	3	37.33	8.083	4.667

Se observa que en aquellos pacientes que no tienes antecedentes personales destacables, la edad de inicio de la clínica es de 59,17 años, a diferencia de los pacientes con antecedentes personales relacionados con la etiología de la neuralgia trigeminal, en los cuales la edad de inicio es de 37,33 años.

Obtuve una p de 0,121. La diferencia es de 21,8 años, pero no es estadísticamente significativa debido al bajo tamaño muestral.

- Analicé la relación entre el sexo y la intensidad del dolor.

Estadísticos de grupo

Sexo		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Intens_dolor	0	3	8.00	1.732	1.000
	1	6	9.33	.816	.333

Vemos que en los hombres la intensidad media de dolor, medida por la EAV, es de 8, y en el caso de las mujeres es de 9.33.

Obtuve una p de 0,17, por lo que los resultados no son estadísticamente significativos.

- Analicé la relación entre sexo y frecuencia de los ataques.

Tabla de contingencia Sexo * Frec_ataque

		Frec_ataque					Total
		2	3	4	5		
Sexo	0	Recuento	1	0	2	0	3
		% de Sexo	33.3%	.0%	66.7%	.0%	100.0%
	1	Recuento	2	1	0	3	6
		% de Sexo	33.3%	16.7%	.0%	50.0%	100.0%
Total		Recuento	3	1	2	3	9
		% de Sexo	33.3%	11.1%	22.2%	33.3%	100.0%

Podemos observar que la mayoría de los hombres tienen más de 30 ataques de dolor al día. La frecuencia de ataques en las mujeres de distribuye de manera más homogénea, siendo la mitad de ellas las que presentan 30 o menos ataques diarios y la otra mitad de ellas presenta más de 30 ataques de dolor al día.

- Compare si había relación entre los antecedentes personales con el tiempo de comienzo del efecto analgésico de la toxina botulínica.

	AP	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Tiempo_comienzoefecto	0	5	14.20	5.762	2.577
	1	3	9.00	5.292	3.055

Esta tabla muestra que en los pacientes sin antecedentes personales de interés, el tiempo medio de comienzo de efecto de la toxina es de 14,2 días, frente a los pacientes con antecedentes personales destacables, donde obtenemos una media de 9 días de 9.

Obtenemos una p de 0.263, por lo que estos resultados no son estadísticamente significativos.

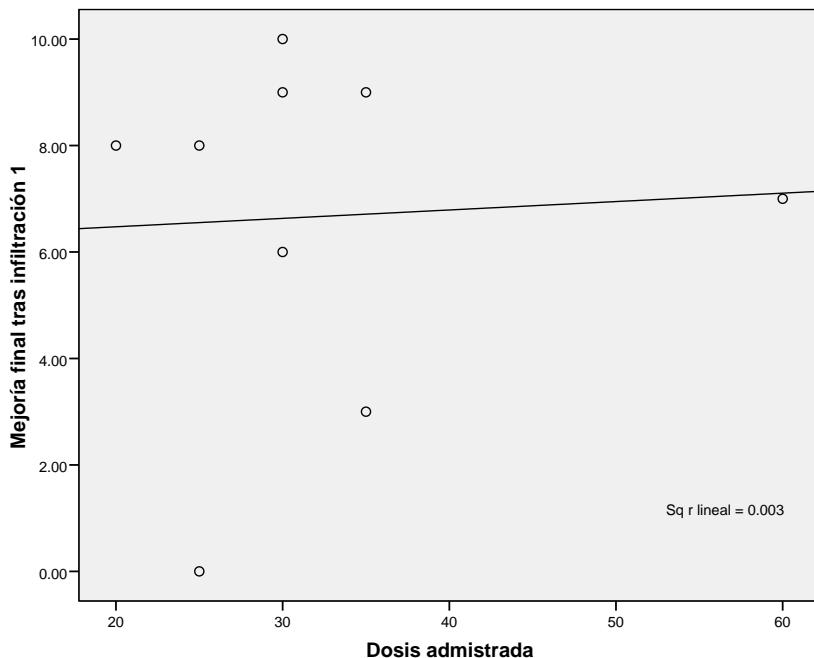
- Analicé la relación entre las variables antecedentes personales y tratamiento médico.

Tabla de contingencia AP * Tto médico

		Tto médico				Total	
		0	1	2	3		
AP	0	Recuento	1	1	2	2	6
		% de AP	16.7%	16.7%	33.3%	33.3%	100.0%
	1	Recuento	1	1	1	0	3
		% de AP	33.3%	33.3%	33.3%	.0%	100.0%
Total		Recuento	2	2	3	2	9
		% de AP	22.2%	22.2%	33.3%	22.2%	100.0%

Los pacientes sin antecedentes personales estaban tratados con politerapia con 3 o más fármacos en un 66,6% de los casos, frente a los pacientes con antecedentes personales de interés que están tratados con mono o biterapia en un 66,6% de ellos.

- Analicé si había una relación entre dosis y la mejoría final tras la primera infiltración.



Realicé una gráfica de dispersión para saber si había una relación lineal entre dosis y mejoría final, si a mas dosis más mejoría. Como podemos observar, no existe relación lineal entre dosis y mejoría ($R = 0,026$), aunque se puede apreciar que la mayor parte de los pacientes han tenido una mejoría de la intensidad del dolor mayor con dosis entre 20 y 30 U.

Se ha analizado también la relación entre la dosis administrada y la frecuencia de ataques, la duración del efecto de la primera infiltración, la mejoría final tras la segunda infiltración, la duración del efecto de la segunda infiltración y los efectos secundarios sin encontrar dichas relaciones, es decir, sin existir en ningún caso una relación lineal.

- Analicé la relación entre dilución de la toxina y mejoría final de la primera infiltración.

Estadísticos de grupo

	Dilución toxina	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Mejoría final tras infiltración 1	1	4	6.5000	2.64575	1.32288
	2	5	6.8000	3.96232	1.77200

En esta tabla demuestra que en paciente a los que se le aplicó la dilución de toxina en 1cc de suero fisiológico, obtuvo una mejoría de la EAV de 6,5 puntos, y a los que se les aplicó una dilución en 2cc mejoraron una media de 6,8 puntos de la EAV.

Obtuve una p de 0,621 , por lo que estos datos no son estadísticamente significativos.

- Analicé la posible relación entre la dilución de toxina y la mejoría final tras la segunda infiltración.

Estadísticos de grupo

	Dilución toxina	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Mejoria_final_inf2	1	3	3.0000	3.00000	1.73205
	2	4	6.5000	4.50925	2.25462

Se observa que los pacientes en los que se utilizó 1cc de dilución presentaron una mejoría de la EAV de 3 puntos, frente a los que recibieron una dilución en 2cc, en los cuales la mejoría de la EAV fue de 6,5 puntos.

Obtuve una p de 0,212, por lo que puedo concluir que estos resultados no son estadísticamente significativos.

- Analicé la relación entre la dilución de la toxina y los efectos secundarios.

Tabla de contingencia Dilución toxina * Efectos secundarios

		Efectos secundarios		Total
		0	1	
Dilución toxina	1	Recuento	3	1
		% de Dilución toxina	75.0%	25.0%
	2	Recuento	2	3
		% de Dilución toxina	40.0%	60.0%
Total		Recuento	5	4
		% de Dilución toxina	55.6%	44.4%

En esta tabla se observa que únicamente un paciente al que se le aplicó una dilución de 1cc de suero fisiológico ha presentado efectos secundarios, frente a un 60% (3 pacientes) al que se le aplicó una dilución de 2cc y ha presentado efectos secundarios. Obtuve una p de 0,524, por lo que estos resultados no son estadísticamente significativos.

DISCUSIÓN

La toxina botulínica ha demostrado, en repetidas ocasiones, una eficacia clínica para el control el dolor asociado a distintas patologías, como el espasmo muscular crónico, migraña, espasmo del esfínter de músculo liso, síndrome de dolor miofacial, fibromialgia, distonía dolorosa de la enfermedad de Parkinson, entre otros (13).

Los resultados de este estudio demuestran un efecto terapéutico beneficioso de la toxina botulínica para el control del dolor en la neuralgia del trigémino tanto clásica como sintomática. Estos datos apoyan los resultados que se han obtenidos en otros estudios previos como el de Piovesan (14) et al. y el de Borodic y Acquadro (15).

Borodic y Acquadro recogieron 11 casos de pacientes con neuralgia del trigémino, no respondedores al menos a 3 fármacos, tratados con toxina botulínica (Botox®) con dosis de 25-75 U. Ocho de todos ellos respondieron al tratamiento con toxina, con una duración del efecto analgésico de entre 2 y 4 meses. En torno al 50% de sus pacientes respondedores pudieron disminuir el tratamiento médico.

Piovesan et al. estudiaron a 13 pacientes con neuralgia del trigémino, tratándolos con toxina botulínica tipo A. Todos los pacientes obtuvieron beneficio terapéutico con la toxina, reduciendo de forma significativa la intensidad del dolor, medida por la escala analógica visual. El comienzo del efecto fue sobre el 10º día tras la infiltración, con una duración del efecto analgésico de más de 60 días. Cuatro de los pacientes tratados al mismo tiempo con fármacos llegaron a eliminar todo el tratamiento farmacológico, mientras que los otros disminuyeron su uso hasta el 50% del mismo.

Respecto a mis 9 pacientes con neuralgia del trigémino, la mayoría de los casos (8 pacientes) respondieron favorablemente a la primera infiltración de toxina botulínica con disminución del la intensidad del dolor y del número de ataques de dolor tras la infiltración; únicamente uno no presentó ninguna mejoría en la intensidad y en la frecuencia de los ataques. Utilizando una pauta relativamente similar en cuanto a las dosis y a las áreas de infiltración comparados a los modelos de Borodic y Piovesan et al., la aparición de beneficio clínico y la duración de la respuesta fueron bastante parecidas entre mis resultados y los de ellos. En la segunda infiltración, en 2 pacientes

no obtuve efecto analgésico, aunque estos datos no los puedo comparar con los estudios previos, ya que ellos no han observado los resultados tras una segunda infiltración de toxina botulínica.

A continuación explicaré con más detalle los resultados de mi estudio.

Analizando los resultados sobre las características socio-demográficas y presentación clínica de mi estudio, encontramos mayor prevalencia de esta enfermedad en mujeres, con una frecuencia 2:1, y con una edad media de aparición de la enfermedad en torno a 51 años, asociándose un tercio de mi muestra con antecedentes personales que se relacionen con la etiología de la neuralgia del trigémino. Suele afectarse con mayor frecuencia la tercera rama del trigémino derecha. Antes de realizar la infiltración con toxina botulínica, la mayoría de los pacientes refieren una intensidad en la EAV con valores en los niveles más altos de la escala (9-10) y una frecuencia de los ataques de dolor al día, que se dividen en 2 grupos más frecuentes, uno con una frecuencia de ataques de menos de 10 al día, y otro grupo con más de 50 ataques diarios de dolor. El desencadenante de la sintomatología que refieren con más frecuencia los pacientes es hablar, seguido con menor frecuencia masticar, comer y el roce. En un tercio de mis pacientes la exploración física es patológica, presentando alteraciones en la neuroimagen en 2 de ellos. Previamente a la infiltración de toxina botulínica, más de la mitad de los pacientes estaban en tratamiento médico con 3 o más fármacos para el control del dolor.

Respecto a los resultados sobre los aspectos relacionados con la toxina, en la mayoría de los pacientes se realizó 2 infiltraciones en total. Se utilizó una dosis de toxina entre 20-60 U, y la dilución utilizada en 1cc o 2cc en suero fisiológico se empleó en proporciones muy similares de mi muestra. Tras la primera infiltración, 8 pacientes presentaron una mejoría de más de 3 puntos en la EAV, siendo lo más frecuente una disminución de unos 8-9 puntos en dicha escala. Sólo un paciente no obtuvo ningún beneficio analgésico tras la infiltración. Si observamos la frecuencia de los ataques de dolor tras la toxina, en casi todos los casos, menos en el paciente donde no fue eficaz la primera infiltración, se consiguió una disminución de más de un tercio en la frecuencia de éstos. El tiempo de comienzo del efecto analgésico de la toxina fue alrededor de 12 días de media; y la duración de dicho efecto de la primera infiltración

fue de 1-4 meses. Tras la segunda infiltración, 5 pacientes presentaron también una mejoría de 3 o más puntos de la EAV, pero 2 pacientes no refirieron ninguna mejoría tras la segunda infiltración. La duración del efecto analgésico en la segunda infiltración fue de 1,5-4 meses. Menos de la mitad de los pacientes han podido disminuir el tratamiento médico que tomaban habitualmente tras la infiltración, e igualmente menos de la mitad han presentado efectos secundarias a la misma. Dentro de los efectos secundarios presentados, la mayoría de ellos fue desviación de la comisura bucal, que la encontramos en 4 pacientes. En ningún caso se ha registrado un efecto adverso sistémico.

En el análisis inferencial, los resultados que obtuve no muestran, en ningún caso, una relación estadísticamente significativa respecto de las variables que comparé. Destacando el análisis de la posible relación entre presentar o no antecedentes personales patológicos y la edad de inicio de la clínica, obtuve una diferencia de en torno 21 años entre ambos grupos, que pudiendo tener trascendencia clínica, no obtuve significación estadística, por lo que necesitaría una muestra de pacientes mayor para obtenerla.

En este estudio, se necesitaría un tamaño muestral mayor para obtener datos estadísticamente significativos. He encontrado además como limitación, también debido a una N pequeña, saber si la mejoría final encontrada en el grupo de pacientes a los que se les aplicó una dilución de toxina botulínica en 2cc de suero fisiológico fue debido a la misma dilución o que en esos pacientes se les aplicó una dosis de toxina mayor. Debido al pequeño tamaño muestral no he podido estudiar el efecto de la dosificación en función de la dilución. Propongo que esta podría ser una línea de investigación en el futuro.

En resumen, este estudio sugiere que la toxina botulínica podría ser una nueva herramienta terapéutica en el manejo de la neuralgia del trigémino y probablemente de otras patologías similares. La toxina botulínica produce un beneficio relativamente rápido y prolongado, y por otro lado sin causar efectos adversos sistémicos. Se deberían realizar estudios de doble ciego que incluyan un número adecuado de pacientes para poder validar mis resultados, y obtener más información sobre si dosis

más elevadas de toxina nos darían efectos más prolongados y su relación con la dilución de la toxina, así como optimizar las áreas y técnicas de infiltración. Sería interesante también que otros estudios analizasen los resultados de sucesivas infiltraciones de toxina botulínica, y observaran si aportan resultados tan exitosos como la primera infiltración.

CONCLUSIÓN

Según los resultados de este estudio, la toxina botulínica produce una disminución de la intensidad del dolor y frecuencia de los ataques de dolor en pacientes con neuralgia del trigémino refractaria al tratamiento médico. La toxina botulínica puede ser una alternativa al tratamiento neuroquirúrgico en aquellas neuralgias trigeminales no respondedoras a fármacos, siendo una técnica mínimamente invasiva y con efectos secundarios poco relevantes. El problema es que el número de pacientes de este estudio fue limitado. Será necesario realizar estudios doble ciego, con una muestra mayor, para seguir obteniendo resultados esperanzadores en esta patología que causa tanta discapacidad y sufrimiento para nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- (1) <http://ihs-classification.org/en/>
- (2) Nurmikko TJ, et al. Trigeminal neuralgia. Pathophysiology, diagnosis and current treatment. *BJA*, 2001, Vol. 87, No. 1, p. 117-132.
- (3) Devor M, Amir R. Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain*. 2002; 18:4-13.
- (4) Joanna M Zakrzewska, Roddy McMillan. Trigeminal neuralgia: the diagnosis and management of this excruciating and poorly understood facial pain. *Postgrad Med J* 2011;87:410-416 doi:10.1136/pgmj.2009.080473.
- (5) Jorge Santos-Franco, Roberto Santos-Ditto, Rogelio Revuelta-Gutiérrez. Neuralgia del trigémino. *Arch Neurocienc (Mex)*. Vol. 10 No. 2: 95-104, 2005.
- (6) Seijo F. Trigeminal neuralgia. *Rev Soc Esp Dolor*. 1998; 5: 70-78.
- (7) Diana Mačianskytė, Gintaras Janužis, Ričardas Kubilius, Virginija Adomaitienė, Arūnas Ščiupokas. Associations Between Chronic Pain and Depressive Symptoms in Patients With Trigeminal Neuralgia. *Medicina (Kaunas)* 2011;47(7):386-92.
- (8) Morgan CL, Conway P, Currie CJ. The relationship between self-reported severe pain and measures of socio-economic disadvantage. *Eur J Pain*. 2011 Nov;15(10):1107-11. Epub 2011 May 26.
- (9) Neurología Clínica. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Quinta Edición. 2010 Elsevier España. Volumen 2. Páginas 2066-2068.
- (10) G.R. Boto. Neuralgia del trigémino. *Neurocirugía*, 2010; 21: 361-372.
- (11) J.C. Torres. Toxina botulínica A: Mecanismo de acción en el manejo del dolor. *Rev. Iberoamericana del dolor* Nº 4, 2007.
- (12) www.larioja.org [13.01.2012].
- (13) ME. Boscá-Blasco, JA Burguera-Hernández, S. Roig-Morata, I. Martínez-Torres. Tic convulsivo y toxina botulínica. *Rev neurol* 2006; 42 (12): 729-732.
- (14) Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, Della Coletta MV, Werneck LC, Silberstein SD. An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia. *Neurology* 2005; 65: 1306-1308.

(15) Borodic GE, Acquadro MA. The use of botulinum toxin for the treatment of chronic facial pain. *The Journal of pain*. Vol 3, No 1, Febrero 2002.; pp 21-27.

ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento informado del tratamiento con toxina botulínica en el espasmo hemifacial.

Médico que informa, Dr/Dra:

Descripción del procedimiento terapéutico:

La toxina botulínica es el tratamiento de elección en el espasmo hemifacial.

El tratamiento se lleva a cabo pinchando la toxina en los músculos que se contraen en exceso y que provocan los síntomas que presenta el paciente. Habitualmente se pincha en diferentes puntos de uno o más músculos

La toxina actúa impidiendo la liberación de acetilcolina, la sustancia que interviene en la contracción muscular produciendo una parálisis parcial del músculo. En el espasmo hemifacial se inyecta la toxina botulínica en alrededor del ojo y frente afectados. Pude también pincharse en los músculos de la mitad inferior de la cara pero la incidencia de efectos adversos aumenta.

La mejoría obtenida, que habitualmente, se manifiesta entre el primer y el tercer día, es transitoria, es decir solamente se mantiene durante un tiempo determinado que oscila entre 1 y 6 meses. Esto implica que no es un tratamiento definitivo, sino que debe administrarse periódicamente.

La primera vez que se pincha toxina botulínica a un paciente no se conoce con exactitud la dosis adecuada, por lo que se administra una dosis baja. Esta dosis en general corresponde con la dosis eficaz pero en ocasiones es insuficiente y hay que aumentarla en la siguiente revisión. A veces la dosis, a pesar de ser baja, es excesiva para el paciente y le aparecen efectos secundarios. Los efectos secundarios que pueden aparecer tras el tratamiento son habitualmente leves y transitorios.

Riesgos específicos del procedimiento:

- Pequeños hematomas, infección o inflamación en el punto de infiltración.
- Caída del parpado en un 11% de los pacientes.
- Si se administra la toxina también en los músculos de la región inferior de la cara pude aparecer caída del ángulo de la boca con la consiguiente asimetría facial.
- Visión borrosa o visión doble y queratitis muy infrecuentemente (menos del 1%).
- De forma imprevisible se han descrito reacciones alérgicas al fármaco potencialmente graves. Su aparición es excepcional.
- Formación de anticuerpos anti-toxina botulínica que hacen que disminuya la eficacia con inyecciones sucesivas.

Riesgos propios del paciente

- No está recomendado el tratamiento con toxina botulínica en pacientes que están embarazadas o en períodos de lactancia.
- Tampoco es conveniente administrarlo a pacientes con enfermedades neuromusculares como la miastenia gravis o la esclerosis lateral amiotrófica ni

en aquellos pacientes en tratamiento con aminoglucósidos u otros fármacos que pueden interferir con la unión neuromuscular.

DECLARO: que he sido amplia y satisfactoriamente informado, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada y doy mi consentimiento para que se proceda a la realización de dicho procedimiento diagnóstico o quirúrgico (Art. 10.6 Ley General de Sanidad).

Asimismo estoy informado de la posibilidad de retirar el consentimiento, tras manifestarlo por escrito y entregarlo al equipo médico que atiende al paciente.

Y para que conste, enterado y conforme, firmo el presente original

Dn/Dña _____ con DNI _____,

mayor de edad, en pleno uso de mis facultades mentales manifiesto que he sido informado satisfactoriamente por el Dr/Dra: _____, médico especialista en Neurología, de los siguientes puntos: qué es, cómo se realiza, para qué sirve, los riesgos existentes, posibles molestias o complicaciones y alternativas al tratamiento.

Logroño a ___/___/___

Anexo 2: Uso compasivo de medicamentos.

Definición:

Se entiende por uso compasivo de medicamentos la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad, considere indispensable su utilización.

La utilización de medicamentos por uso compasivo debe cumplir la normativa legal vigente: Real Decreto 223/2004 (artº. 28), Ley 24/2006 de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios (artº.8.k y 24.3).

Requisitos para la utilización de un medicamento en condiciones de uso compasivo:

- Consentimiento informado del paciente o de su representante legal (anexo 1).
- Informe médico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento.
- Conformidad del Director del Centro donde se vaya aplicar el tratamiento.
- Autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- Comunicación de los resultados del tratamiento, así como las sospechas de reacciones adversas que puedan ser debidas a éste.

El servicio de Farmacia se responsabiliza de:

- Tramitara la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la documentación necesaria.

- Informar a Dirección Médica y al médico especialista solicitante de la autorización o denegación del tratamiento.
- La adquisición, dispensación controlada y seguimiento de la utilización de estos medicamentos una vez recibida la correspondiente autorización.
- Comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios los resultados del tratamiento remitidos por el médico responsable.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE ANTE TESTIGO

D/Dña _____

DECLARO QUE:

D _____ como médico especialista en _____, en presencia del/la testigo

D/Dña _____ me comunica la posibilidad de recibir medicación con _____ que se administrará en el Hospital San Pedro.

Se me informa de que esta medicación aún no está autorizada, y de que dado que la experiencia con este tratamiento es limitada puede tener algún efecto adverso cuya magnitud no se ha descrito anteriormente. Asumo su posible presentación a cambio de un posible beneficio para el tratamiento de mi enfermedad.

El recibir la medicación es voluntaria y puede renunciar a su administración en el momento que yo estime adecuado.

Lo que se firma en Logroño, a _____ de _____ 20____

Firma del paciente

Nombre y apellidos _____

DNI _____

Firma del testigo

Nombre y apellidos _____

DNI _____

Anexo 3: Hoja de datos.

-Número de paciente (codificación).

-Número de Historia.

-Sexo: (0) H (1) M

-Edad (años):

-Edad de comienzo de la clínica (años):

-Antecedentes personales: (0) No (1) Si

-Presentación clínica:

- Ramas de trigémino afectas: (0) V1 (1) V2 (2) V3
- Intensidad del dolor (EAV): (0) 0 (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) 5 (6) 6 (7) 7 (8) 8 (9) 9 (10) 10
- Frecuencia de los ataques: (0) 0 ataques (1) Entre 1-5 ataques (2) Entre 6-10 ataques (3) Entre 11-30 ataques (4) Entre 31-50 ataques (5) Mas de 50 ataques
- Desencadenantes o factores trigger: (0) Hablar (1) Masticar (2) Comer (3) Beber (4) El roce o presión de alguna región facial (5) Al afeitarse

-Exploración física: (0) Normal (1) Patológica

-Hallazgos en neuroimagen: (0) Normal (1) Patológica

-Tratamiento médico utilizado: (0) Monoterapia (1) Biterapia (2) Politerapia con 3 fármacos (3) Politerapia con más de 3 fármacos

-Número de infiltraciones realizadas:

-Mejoría del dolor con la primera infiltración (EAV): (0) 0 (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) 5 (6) 6 (7) 7 (8) 8 (9) 9 (10) 10

-Periodo de tiempo que tardó en comenzar a notar efecto analgésico tras la infiltración de la toxina:

-Frecuencia ataques tras la infiltración de toxina botulínica: (0) 0 ataques (1) Entre 1-5 ataques (2) Entre 6-10 ataques (3) Entre 11-30 ataques (4) Entre 31-50 ataques (5) Mas de 50 ataques

-Duración del efecto analgésico con la primera infiltración:

-Mejoría con la segunda infiltración (EAV): (0) 0 (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) 5 (6) 6 (7) 7 (8) 8 (9) 9 (10) 10

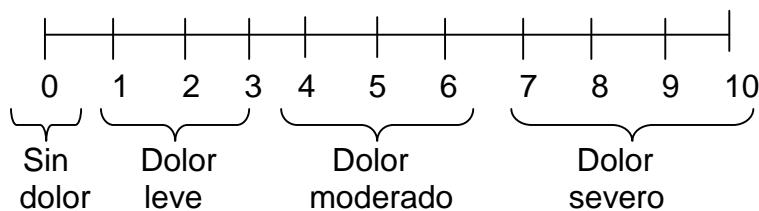
-Duración del efecto analgésico con la segunda infiltración:

- Mejoría final tras la primera infiltración:
- Mejoría final tras la segunda infiltración:
- Puntos infiltrados:
- Dosis administrada:
- Dilución de la toxina botulínica:
- Modificación del tratamiento médico tras la infiltración de toxina: (0) Si (1) No
- Efectos secundarios de la toxina botulínica: (0) No (1) Si

En el caso de que la respuesta sea Si, ¿qué efectos secundarios presentó? (1)

Desviación de comisura bucal (2) Caída del parpado (3) Debilidad generalizada (4) Cefalea (5) Secundarias a la inyección (hematoma, infección, equimosis) (5) Otras

Anexo 4: Escala analógica visual (EAV):



AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis compañeros de residencia por el apoyo moral y por la orientación para realizar este proyecto de investigación. También quiero agradecer a la Tutora de Residentes, la Dra. López Pérez, por el mismo apoyo y ayuda desde el punto de vista bibliográfico como orientativo para enfocar este proyecto. Asimismo agradecer al Dr. Hernando de la Bárcena y Dra. López Calvo por facilitarme información sobre la toxina botulínica, la técnica de infiltración utilizada por ellos y sus resultados. Gracias además al personal de enfermería que se encarga de la recogida de datos de cada paciente en un cuaderno exclusivo para pacientes que se infiltran toxina botulínica, por haberme facilitado dicho cuaderno para recoger mi muestra de pacientes. Un último agradecimiento a Lorenzo, encargado del servicio de Archivos del Hospital San Pedro, por haberme entregado todas las historias de pacientes para completar la muestra de mi estudio.