



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN FISIOTERAPIA

Terapias empleadas en la neuralgia del trigémino: una
revisión sistemática.

Therapies used in trigeminal: a systematic review.

*Terapias empregadas na neuralxia do trixémino: unha revisión
sistemática.*



Facultad de Fisioterapia

Alumna: Dña. Rocío Fragueiro Paz

DNI: 36174273-B

Tutora: Dña. Susana Viñas Diz

Convocatoria: Febrero 2018

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	5
2.1. Tipo de trabajo	5
2.2. Motivación personal	5
3. CONTEXTUALIZACIÓN	5
3.1. Anatomía y fisiología del nervio trigémino	5
3.2. Neuralgia del trigémino (NT)	6
3.2.1. Descripción y epidemiología de la NT	6
3.2.2. Etiología y fisiopatología de la NT	7
3.2.3. Clínica y patrón de dolor de la NT	8
3.2.4. Diagnóstico de la NT.....	9
3.2.5. Tratamiento de la NT	10
3.3. Justificación del trabajo.....	14
4. OBJETIVOS	15
4.1. Pregunta de investigación.....	15
4.2. Objetivos	15
4.2.1. Objetivo general.....	15
4.2.2. Objetivos específicos	15
5. MATERIAL Y MÉTODOS	16
5.1. Fecha de la revisión y bases de datos consultadas.....	16
5.2. Criterios de selección (criterios de inclusión y exclusión)	16
5.3. Estrategia de búsqueda bibliográfica	17
5.4. Gestión de la bibliografía localizada y selección de artículos	17
5.5. Variables de estudio.....	17
5.6. Evaluación del nivel de la evidencia, grado de recomendación y calidad metodológica.....	18
6. RESULTADOS	18
7. DISCUSIÓN	38
8. CONCLUSIONES	42
9. BIBLIOGRAFÍA	43
10. ANEXOS	52

ABREVIATURAS

TFG: Trabajo de fin de grado

NT: Neuralgia del trigémino

TENS: Estimulación eléctrica nerviosa transcutánea

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

ECC: Ensayo clínico controlado

LCR: Líquido cefalorraquídeo

EM: Esclerosis múltiple

1. RESUMEN

Introducción: La neuralgia del trigémino es uno de los síndromes de dolor facial más graves. La incidencia anual se estima en torno a 4-5 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y altera de forma significativa la vida de los afectados.

Objetivo: Identificar cuáles son las terapias que se emplean actualmente en el abordaje de la neuralgia del trigémino.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos: Cochrane, PEDro, CINALH, Pubmed, Web of Science y Scopus. Los criterios de inclusión establecidos fueron: artículos que versen sobre el tratamiento de la neuralgia del trigémino, publicados en inglés/español entre 2012-2017, con un tamaño muestral ≥ 50 pacientes, y cuyo tipo de publicación fuese metaanálisis, revisiones sistemáticas, revisiones, ensayos clínicos controlados y/o aleatorizados.

Resultados: Se analizaron un total de 113 artículos, 43 revisiones (6 de ellas son metaanálisis) y 70 estudios experimentales u observacionales.

En la actualidad la neuralgia del trigémino se aborda desde tres ámbitos: farmacología, cirugía y en menor medida desde la terapia física (fisioterapia). En un primer momento esta patología se aborda con terapia farmacológica. El fármaco de primera elección es la carbamazepina en dosis comprendidas entre 200-1200mg/día y el de segunda elección es la oxcarbazepina, con dosis entre 600-800mg/día. Sólo cuando los fármacos no son efectivos y/o sus efectos secundarios no son tolerados, se opta por la terapia quirúrgica, en la que podemos destacar dos tipos de técnicas: técnicas ablativas (mínimamente invasivas), y técnicas no ablativas (invasivas). Desde el ámbito de la fisioterapia, la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) se ha mostrado eficaz en el abordaje del dolor en la neuralgia del trigémino.

Conclusión: Son necesarios ECAs que aporten mayor evidencia sobre la eficacia de las terapias empleadas en el tratamiento de la neuralgia del trigémino.

Palabras clave: Neuralgia del trigémino, farmacología, cirugía, terapia física/fisioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Trigeminal neuralgia is one of the most serious facial pain syndromes. The annual incidence is estimated around 4-5 new cases per 100.000 inhabitants and significantly alters the lives of those affected.

Objective: To identify which therapies are currently used in the treatment of trigeminal neuralgia.

Material and methods: A systematic search was made in the databases: Cochrane, PEDro, CINALH, Pubmed, Web of Science and Scopus. The inclusion criteria established were: articles dealing with the treatment of trigeminal neuralgia, published in english/spanish between 2012-2017, with a sample size ≥ 50 patients, and whose publication type was meta-analysis, systematic reviews, reviews, controlled and/or randomized clinical trials.

Results: A total of 113 articles were analyzed, 43 reviews (6 of them are meta-analyzes) and 70 experimental or observational studies.

Currently trigeminal neuralgia is approached from three areas: pharmacology, surgery and to a lesser extent from physical therapy (physiotherapy). At first this pathology is approached with pharmacological therapy. The drug of first choice is carbamazepine in doses between 200-1200mg/day and the second-choice is oxcarbazepine, with doses between 600-800mg/day. Only when the drugs are not effective and/or their side effects are not tolerated, we opt for surgical therapy, in which we can highlight two types of techniques: ablative techniques (minimally invasive), and non-ablative (invasive) techniques. From the field of physiotherapy, transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) has been shown to be effective in the management of pain in trigeminal neuralgia.

Conclusion: ECAs are needed to provide more evidence on the effectiveness of the therapies used in the treatment of trigeminal neuralgia.

Keywords: Trigeminal neuralgia, pharmacology, surgery, physical therapy/physiotherapy.

RESUMO

Introdución: A neuralxia do trixémimo é unha das síndromes de dor facial máis graves. A incidencia anual estímase en torno a 4-5 casos novos por cada 100.000 habitantes e altera de forma significativa a vida dos afectados.

Obxectivo: Identificar cales son as terapias que se empregan na actualidade na abordaxe da neuralxia do trixémimo.

Material e métodos: Realizouse unha busca sistemática nas bases de datos: Cochrane, PEDro, CINALH, Pubmed, Web of Science y Scopus. Os criterios de inclusión establecidos foron: artigos que versen sobre o tratamento da neuralxia do trixémimo, publicados en inglés/español entre 2012/2017, cun tamaño de mostra ≥ 50 , e cuxo tipo de publicación fose metaanálises, revisións sistemáticas, revisións, ensaios clínicos controlados e/ou aleatorizados.

Resultados: Analizáronse un total de 113 artigos, 43 revisións (6 delas son metaanálises) e 70 estudos experimentais ou observacionais.

Na actualidade a neuralxia do trixémimo abordase dende tres ámbitos: farmacoloxía, cirurxía e en menor medida dende a terapia física (fisioterapia). Nun primeiro momento esta patoloxía abórdase con terapia farmacolóxica. O fármaco de primeira elección é a carbamazepina en doses comprendidas entre 200-1200mg/día e o de segunda elección é a oxcarbazepina, con doses entre 600-800mg/día. Só cando os fármacos non son efectivos e/ou os seus efectos secundarios non son tolerados, óptase pola terapia cirúrxica, na que podemos destacar dous tipo de técnicas: técnicas ablativas (minimamente invasivas), e técnicas non ablativas (invasivas). Dende o ámbito da fisioterapia, a estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) móstrase eficaz na abordaxe da dor na neuralxia do trixémimo.

Conclusións: Son necesarios ECAs que aporten maior evidencia sobre a eficacia das terapias empregadas no tratamento da neuralxia do trixémimo.

Palabras clave: Neuralxia do trixémimo, farmacoloxía, cirurxía, terapia física/fisioterapia.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Tipo de trabajo

En este trabajo se lleva a cabo una revisión sistemática en la que se pretende conocer cuáles son las terapias empleadas en la actualidad, en el abordaje de la neuralgia del trigémino.

2.2. Motivación personal

Desde un primer momento, quise enfocar el tema del trabajo de fin de grado (TFG) en el ámbito de la Fisioterapia Neurológica. La elección del tema no la tuve clara desde el principio, la idea surgió tras haber tenido contacto durante las Estancias Clínicas II con una paciente que sufría neuralgia del trigémino. Dado que las neuralgias de pares craneales, son trastornos en los que no se profundiza durante el grado de Fisioterapia, me pareció un tema interesante en el que centrar esta revisión.

3. CONTEXTUALIZACIÓN

3.1. Anatomía y fisiología del nervio trigémino

El nervio trigémino, también llamado V par craneal, es el tronco nervioso de mayor diámetro de todos los pares craneales¹ y un nervio mixto, con función motora y sensitiva. Controla principalmente la musculatura de la masticación y la sensibilidad facial. La función sensitiva del trigémino se conforma por fibras aferentes somáticas que conducen impulsos exteroceptivos, como sensaciones táctiles, propiocepción y dolor, de los dos tercios anteriores de la lengua, dientes, la conjuntiva ocular, la duramadre y de la parte ectodérmica de la mucosa bucal, nariz y senos paranasales. Las ramas motoras, se localizan en el tramo mandibular, innervando así los músculos masticadores, como el m. temporal, el m. masetero, los m. pterigoideos, el m. tensor del tímpano, el m. milohioideo y el m. digástrico².

El nervio trigémino emerge en la superficie mediolateral de la protuberancia como una raíz sensitiva grande y una raíz motora pequeña. Su ganglio sensitivo (conocido como el ganglio semilunar, trigeminal o de Gasser) se asienta en una depresión, la caverna trigeminal (cavum de Meckel), en el piso de la fosa craneal media².

El nervio trigémino se divide en 3 ramas principales²:

- El nervio oftálmico o V1, sale del cráneo por la fisura orbitaria superior y discurre por el techo de la órbita donde da lugar a sus ramas (nasal, frontal y lagrimal). Conduce información sensitiva del cuero cabelludo y la frente, el párpado superior, la córnea, la nariz, la mucosa nasal, los senos frontales y partes de las meninges.
- El nervio maxilar o V2, que atraviesa el agujero redondo mayor para pasar a la fosa pterigopalatina, en la que se divide. Conduce información sensitiva del párpado inferior y la mejilla, el dorso y la punta de la nariz, el labio superior, los dientes superiores, la mucosa nasal, el paladar y el techo de la faringe, y los senos maxilar etmoidal y esfenoidal.
- El nervio mandibular o V3, que atraviesa el agujero oval para llegar a la fosa cigomática y dividirse. Conduce información sensitiva del labio inferior, los dientes inferiores, las alas de la nariz y la barbilla, y de dolor y temperatura de la boca. La sensibilidad de los dos tercios anteriores de la lengua acompaña a una rama de este nervio, la lingual, aunque estos tipos de fibras nerviosas luego se desvían para formar parte del VII par.

3.2. Neuralgia del trigémino (NT)

3.2.1. Descripción y epidemiología de la NT

La neuralgia del trigémino (NT), es un trastorno doloroso que afecta a la parte sensitiva del nervio trigémino. La International Association for the Study of Pain (IASP) lo define como **“un dolor paroxístico, unilateral, severo y penetrante, de corta duración y recurrente en la distribución de una o varias ramas del V par craneal”**. Los territorios de distribución de V2 y V3 son los que se afectan con mayor frecuencia. En el 95% de los casos la neuralgia es unilateral (más frecuente en el lado derecho),³ siendo más habitual entre pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple (incidencia del 1-2%), los cuales presentan 20 veces más riesgo de sufrir NT, en comparación con la población general, debido a la desmielinización².

Se trata de la forma más común de dolor facial en personas mayores de 50 años. Aunque la prevalencia real no se conoce, se estima que podría afectar aproximadamente a 1-2 sujetos de cada 10.000 habitantes. Según estudios epidemiológicos realizados a nivel mundial, se prevé una incidencia anual de 4-5 casos

nuevos por cada 100.000 habitantes³. La mayor incidencia se observa en grupos de edad comprendidos entre los 50-70 años, siendo más frecuente en mujeres con una proporción de 1,5:1⁴.

En España se estima que podrían aparecer alrededor de 1868-2335 casos nuevos de neuralgia de trigémino al año. En Galicia, se prevé en torno a 111-139 casos nuevos anuales, con una cifra total de afectados entre 278-556³.

3.2.2. Etiología y fisiopatología de la NT

En función de su etiología, la NT se puede dividir en dos categorías⁵:

- Clásica (primaria o idiopática): Aquella en la que se desconoce la causa desencadenante. Constituye el 90% de las neuralgias del trigémino.
- Sintomática (secundaria): Aquella en las que existe una causa subyacente. Las causas más frecuentes son los tumores de la fosa posterior y la esclerosis múltiple.

Tabla 1. Características diferenciales entre la neuralgia del trigémino clásica y sintomática.

Características	NT clásica	NT sintomática
Etiología	Desconocida (idiopática)	Lesión orgánica
Edad	> 50 años	< 50 años
Afectación	Unilateral	Uni o bilateral
Tipo de dolor	Paroxístico, latigazo	Continuo
Zonas/puntos gatillo	Frecuentes	Infrecuentes/ocasional
Déficit neurológico	Ausente	Frecuente, reflejo corneal

Existen diversas hipótesis fisiopatológicas para explicar la NT clásica, entre las más aceptadas se encuentra la compresión de la raíz dorsal del trigémino en su entrada en el tronco encefálico causada por bucles vasculares. Otras teorías proponen que el origen es la desmielinización en el ganglio de Gasser o en la raíz dorsal del trigémino, lo que provocaría la formación de cortocircuitos anómalos, constituidos por fibras de conducción lenta. Estas fibras en las zonas de desmielinización, transmitirían impulsos a axones de conducción rápida (mielínicos) a través del “mecanismo de efapsis” causando el dolor^{2,4}.

No obstante, la teoría fisiopatológica que puede englobar a la mayoría de las teorías expuestas es la descrita por Fromm et al.⁶ (1984) denominada “teoría epileptógena”, en la cual una irritación crónica de las terminaciones nerviosas del trigémino produciría una alteración en los sistemas inhibitorios segmentarios de los núcleos sensitivos del trigémino (proceso de sensibilización), y, en consecuencia, el aumento de la actividad de estos núcleos por la aparición de potenciales de acción ectópicos. La actividad aumentada de las fibras aferentes primarias, junto con el deterioro de los mecanismos inhibitorios de los núcleos sensitivos, es lo que llevaría a la producción de descargas paroxísticas de las interneuronas de dichos núcleos en respuesta a estímulos táctiles y, como resultado, a las crisis dolorosas^{2,4}.

La evidencia demuestra que en la NT clásica, la compresión vascular del nervio en su salida del tronco encefálico, es la forma de irritación crónica más frecuente que desencadena los procesos fisiopatológicos. Sin embargo, no en todos los casos se observa una compresión vascular del nervio, por lo cual, hoy en día permanece como una cuestión controvertida, y estos casos se siguen considerando como NT primaria o idiopática².

La fisiopatología de la NT secundaria, varía según la causa subyacente. Las causas más frecuentes son algunos tumores cerebrales, que pueden comprimir el nervio desencadenando el dolor, o la esclerosis múltiple, que provoca desmielinización de las fibras que forman el nervio².

3.2.3. Clínica y patrón de dolor de la NT

La mayoría de los pacientes con NT presentan un patrón de dolor típico o esencial, caracterizado por ataques de **dolor agudo, punzante, eléctrico, de gran intensidad y corta duración (segundos)**. Tienden a ser cíclicos con periodos de remisión. La frecuencia de los ataques varía desde uno cada pocos minutos a una crisis aislada. Los periodos de dolor se presentan de forma periódica en brotes que duran días o meses, y se alternan con fases libres de dolor de duración variable (meses e incluso años)¹.

Es característico que el paciente localice zonas/puntos gatillo en el territorio del trigémino, donde ante determinados estímulos o movimientos como masticar, hablar, comer, sonreír, cepillado de dientes, se desencadena el dolor^{1,3}.

Un pequeño porcentaje de pacientes presentan dolor atípico, que se caracteriza por un dolor basal constante, acompañado de paroxismos que afecta a una zona más difusa de la cara y no suelen presentar periodos de remisión. Este patrón de dolor atípico,

aparece con más frecuencia en NT sintomática, los pacientes suelen ser jóvenes y responden peor al tratamiento^{1,3}.

3.2.4. Diagnóstico de la NT

El diagnóstico de la NT es fundamentalmente clínico, y se basa en la valoración de la historia clínica y en la exploración tanto física como neurológica, dándole una especial relevancia a la evaluación sensitiva facial, al reflejo corneal y al examen de los músculos masticatorios. La Sociedad Internacional de Dolor de Cabeza (International Headache Society) plantea los siguientes criterios para el diagnóstico de la NT clásica²:

- A. Por lo menos 3 ataques de dolor facial unilateral que cumplan los criterios B y C.
- B. Que ocurra en una o más ramas del nervio trigémino, sin radiación más allá de la distribución de dicho nervio.
- C. El dolor tiene al menos 3 de las siguientes 4 características:
 - Crisis de dolor de tipo paroxístico de duración entre 1 segundo y 2 minutos.
 - Intensidad severa
 - Superficial, eléctrico o lancinante
 - Desencadenado en zonas gatillo o por factores externos (masticación, habla, etc.)
- D. Sin evidencia de déficits neurológicos asociados
- E. No atribuible a otro diagnóstico incluido en la clasificación “Classification of Headache Disorders” (ICHD)².

Cuando se observa implicación bilateral, déficit neurológico, déficit sensitivo facial, reflejos evocados trigeminales anormales, o no existe respuesta al tratamiento, se recomienda realizar un diagnóstico diferencial con las neoplasias, malformaciones vasculares y la esclerosis múltiple. El examen complementario por excelencia, es la resonancia magnética³.

3.2.5. Tratamiento de la NT

La primera línea de actuación es el manejo conservador con fármacos, principalmente con antiepilépticos como la carbamazepina y oxcarbazepina. La carbamazepina (grado de recomendación A) es el fármaco de elección, por su eficacia (en torno al 58-100% según varios ensayos clínicos) y utilidad diagnóstica, ya que los pacientes con NT idiopática responden más positivamente a ella, que los pacientes con NT secundaria. Las dosis oscilan en un rango de 200-1200mg/día. Sin embargo, no es bien tolerada por todos los pacientes y presenta efectos adversos, como mareos, ataxia y diplopía. La oxcarbazepina está indicada en pacientes que no responden o no toleran la carbamazepina, con dosis que oscilan entre 600-1800mg/día. Presenta una eficacia similar a la carbamazepina y un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad, no obstante, el nivel de evidencia es algo inferior (grado de recomendación B)^{2,3}.

Además de los dos fármacos citados anteriormente, existen fármacos que han demostrado eficacia, pero de forma limitada (grado de recomendación C) como la lamotrigina, el baclofeno, el topiramato, el levetiracetam y la lacosamida. Otros fármacos como la fenitoína, el ácido valproico, la gabapentina y la pregabalina, se han utilizado y se sugiere su efectividad, pero el grado de evidencia es muy bajo⁴.

Aunque la mayoría de los pacientes responde inicialmente al tratamiento farmacológico, entre un 25-50% de pacientes se hace resistente a los fármacos a medida que evoluciona la NT. Los pacientes refractarios/ resistentes a los fármacos o que no toleran el tratamiento médico debido a los efectos secundarios, son candidatos al tratamiento quirúrgico³.

Los procedimientos quirúrgicos se pueden clasificar en función de su objetivo, en ablativos o no ablativos. Los procedimientos ablativos son mínimamente invasivos, destinados a destruir o dañar el nervio y bloquear las aferencias del trigémino. Se incluyen en esta categoría la rizotomía sensorial parcial, las rizotomías percutáneas a nivel del ganglio de Gasser (termocoagulación por radiofrecuencia, rizólisis mediante inyección de glicerol y compresión percutánea con balón), la radiocirugía estereotáctica (Gamma Knife, LINAC y LINAC robotizado: CyberKnife) y los procedimientos periféricos (neurotomía periférica, crioterapia e inyecciones periféricas con alcohol, glicerol o toxina botulínica)^{3,7}.

Los procedimientos no ablativos se caracterizan por ser invasivos y están dirigidos a tratar la compresión, preservando la función sensorial del nervio. Se incluye en esta categoría la descompresión microvascular³.

Otra clasificación, agrupa los procedimientos en función de la zona del nervio sobre la que actúan⁷:

- Procedimientos periféricos: dirigidos a partes del nervio distales al ganglio de Gasser.
- Rizotomías percutáneas: dirigidas al ganglio de Gasser.
- Radiocirugía estereotáctica: dirigida a la raíz del nervio del trigémino.
- Procedimientos abiertos (descompresión microvascular y rizotomía sensorial parcial): dirigidos a la fosa posterior.

En la siguiente tabla se describen las características de los procedimientos quirúrgicos más utilizados.

Tabla 2. Descripción de los procedimientos quirúrgicos

TÉCNICAS ABLATIVAS (MÍNIMAMENTE INVASIVAS)			
I. RIZOTOMÍAS PERCUTÁNEAS A NIVEL DEL GANGLIO DE GASSER ^{1,2,3,4}			
PROCEDIMIENTO	OBJETIVO	TÉCNICA	OBSERVACIONES
Termocoagulación por radiofrecuencia	Lesión de las fibras nerviosas tipo A- δ y C	<p>Anestesia local</p> <p>Punción percutánea con aguja de calibre 20 introducida vía foramen oval guiado por fluoroscopio. Se comprueba la localización correcta a través de un test de estimulación. A continuación, se retira el estilete de la cánula y se introduce el electrodo. Dos modalidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Continua: 60-70° durante 70s ▪ Pulsada: 42°C con pausas intercaladas, que permiten que el calor se vaya disipando en el tejido. 	<p>Asociados a altas tasas de alivio inicial del dolor.</p> <p>Elevada tasa de recurrencias.</p>
Rizólisis mediante inyección de glicerol	Bloqueo químico del nervio, ralentizando la actividad excitadora	<p>Anestesia local o general</p> <p>Punción percutánea con aguja de calibre 20 introducida vía foramen oval bajo control fluoroscópico. A través de la aguja se introduce 1ml de contraste (para visualizar cisterna del cavum de Meckel) y seguidamente 0,2-0,5ml de glicerol.</p>	<p>Complicaciones derivadas de la alteración de la función sensitiva.</p> <p>Indicadas en pacientes de edad avanzada, pacientes con riesgo perioperatorio o pacientes que no quieren someterse a cirugías más invasivas.</p>
Compresión percutánea con balón	Lesión de fibras tipo A- δ mediante presión mecánica.	<p>Anestesia general</p> <p>Introducción de un catéter de Fogarty número 4 a través de una aguja canulada de calibre 20, introducida vía foramen oval con control fluoroscópico. Se coloca el catéter a 1cm por detrás del cavum de Meckel y se insufla el balón con 0.5-1ml de contraste radiológico al 50%. El balón debe adquirir forma de pera y se mantiene 2-3 minutos.</p>	<p>No es el tratamiento de elección en pacientes jóvenes, por el riesgo de recidivas.</p>

II. RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA ^{2,3}			
PROCEDIMIENTO	OBJETIVO	TÉCNICA	OBSERVACIONES
<p>Radiocirugía estereotáctica</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Gamma Knife</u> ▪ <u>LINAC</u> (aceleradores lineales) ▪ <u>LINAC robotizado</u> (CyberKnife) 	<p>Lesionar las fibras sensoriales de la raíz del trigémino, mediante radiación con múltiples haces de alta intensidad y elevada precisión, que confluyen en la estructura a tratar (denominada isocentro).</p> <p>Dirigida a la raíz del nervio trigémino, ya que es la zona más radiosensible.</p>	<p>Procedimiento no quirúrgico, de carácter ambulatorio y no requiere de anestesia.</p> <p>En un primer momento, se realiza una inmovilización del paciente con una guía estereotáctica, seguidamente se obtienen imágenes a través de TC y RM (con el objetivo de delimitar la zona de actuación). A partir de las imágenes obtenidas, se realiza una reconstrucción 3D del paciente, se estima el isocentro, la línea de isodosis (límites de la estructura a radiar), el colimador (4mm) y la dosis.</p> <p>Se verifica la correcta posición y se administra la radiación con múltiples haces. La dosis estándar oscila entre 80-90Gy.</p> <p>Se debe tener precaución con el tronco cerebral, próximo a la raíz del trigémino.</p>	<p>El alivio del dolor no es inmediato (en torno a las 2 semanas) y bajo riesgo de complicaciones</p> <p>Indicada en ancianos y pacientes con riesgo quirúrgico.</p> <p>Mejores resultados en pacientes sin cirugía previa.</p>

TÉCNICAS NO ABLATIVAS (INVASIVAS)			
DESCOMPRESIÓN MICROVASCULAR ^{2,5}			
PROCEDIMIENTO	OBJETIVO	TÉCNICA	OBSERVACIONES
<p>Descompresión microvascular</p>	<p>Aliviar la presión ejercida por estructuras vasculares anómalas (en el 80% arteria cerebelosa superior) sobre el nervio trigémino.</p>	<p>Anestesia general</p> <p>Consiste en realizar una craneotomía retrosigmoidea y separar el vaso que comprime al nervio, mediante la interposición de un material sintético, habitualmente teflón.</p>	<p>Alivio de dolor inmediato con baja tasa de recurrencias.</p> <p>Morbilidad postoperatoria más alta y riesgo complicaciones</p> <p>Indicada en pacientes jóvenes, con buen estado físico. Contraindicada en pacientes con alto riesgo quirúrgico.</p> <p>Dudas acerca de su uso en pacientes con esclerosis múltiple</p>

En cuanto al abordaje de la neuralgia del trigémino desde la fisioterapia, no existe ningún protocolo de actuación descrito y/o publicado.

La utilización de TENS y del láser se ha mostrado eficaz en el alivio de la sintomatología de este trastorno. Sin embargo, no existen protocolos que especifiquen la metodología de aplicación o los principios de dosificación ^{8,9}.

3.3. Justificación del trabajo

Este trabajo pretende analizar y sintetizar la información que está publicada sobre los tratamientos utilizados en la NT, haciendo un gran esfuerzo en analizar y describir de manera comprensible y fácil la gran cantidad de información publicada sobre esta patología.

4. OBJETIVOS

4.1. Pregunta de investigación

La NT es uno de los síndromes de dolor facial más dolorosos y frecuentes, que genera un gran impacto en la calidad de vida de los afectados.

Dentro de este contexto, se ha planteado la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los tratamientos que se utilizan en la actualidad en el abordaje de la neuralgia del trigémino?

4.2. Objetivos

4.2.1. Objetivo general

Identificar cuáles son las terapias que actualmente se utilizan en el abordaje de la neuralgia del trigémino: farmacológica, quirúrgica y terapia física/ rehabilitadora.

4.2.2. Objetivos específicos

- Identificar qué fármacos son los más utilizados, dosis empleadas, qué objetivo persiguen y cuáles son sus limitaciones.
- Conocer y describir las técnicas quirúrgicas con mayor evidencia científica y más utilizadas en pacientes con neuralgia del trigémino, que se someten a cirugía por primera vez y en pacientes reintervenidos.
- Identificar que métodos o modalidades terapéuticas se utilizan desde la fisioterapia en el abordaje de la neuralgia del trigémino.
- Determinar el nivel de evidencia y grado de recomendación de los estudios analizados (a través de la escala Oxford).
- Determinar la calidad metodológica de los estudios analizados (a través de la escala Jadad).

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Fecha de la revisión y bases de datos consultadas

La realización de este trabajo ha consistido en la elaboración de una revisión de la bibliografía de tipo sistemático, consultando en las principales bases de datos del ámbito sanitario. Concretamente se han consultado seis bases de datos: Cochrane, PEDro, CINALH, Pubmed, Web of Science y Scopus. Dicha revisión de la literatura se ha realizado durante el mes de octubre de 2017.

5.2. Criterios de selección (criterios de inclusión y exclusión)

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Tipo de patología	Neuralgia del trigémino	Otras neuralgias faciales, neuropatía del trigémino y dolor neuropático en general.
Tipo de contenido	Estudios que aborden el tratamiento	Aspectos diferentes al tratamiento (etiología, epidemiología, fisiopatología o diagnóstico) Estudios que se limiten a describir la técnica
Tipo de estudio	Metaanálisis, revisiones sistemáticas, revisiones, ensayos clínicos controlados y/o aleatorizados	Series de casos, guías de práctica clínica
Tamaño muestral	Mayor o igual a 50	-
Fecha de publicación	2012-2017 (últimos 5 años)	Antes 2011
Idioma	Español e inglés	Otros
Especie	Humanos	Animales
		Duplicados

5.3. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se elaboraron estrategias de búsqueda adaptadas al lenguaje documental utilizado en cada base de datos, combinando varios términos de búsqueda. De forma general, los términos utilizados fueron “trigeminal neuralgia”, “drug therapy”, “surgery” y “physical therapy”, y los filtros aplicados obedecían al tipo de estudio, fecha de publicación e idioma. La estrategia de búsqueda utilizada en cada base de datos se muestra en el Anexo I.

5.4. Gestión de la bibliografía localizada y selección de artículos

Tras la realización de la búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos se localizaron 742 referencias bibliográficas. A continuación, se procedió a comprobar de manera manual los artículos duplicados, eliminando 137 duplicados y quedando un total de 605 artículos. A través de la lectura del título y resumen, se ha procedido a eliminar los artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión de la revisión, fueron seleccionados 129 artículos para su posterior análisis a texto completo. Posteriormente, se llevó a cabo la lectura a texto completo, **seleccionando finalmente 113 artículos**. Para la elaboración de citas y referencias, se utilizó el gestor bibliográfico Zotero.

Se puede consultar el diagrama de flujo en el Anexo II.

5.5. Variables de estudio

Con cada uno de los estudios seleccionados, hemos analizado las variables de estudio recogidas en la siguiente tabla.

Tabla 4. Variables de estudio

Tipo de estudio
Objetivo del estudio
Número de sujetos
Terapia utilizada
Número de grupos de estudio
Duración de la terapia
Variables analizadas en el estudio
Test utilizados para medir resultados
Resultados
Conclusiones
Nivel de evidencia
Grado de recomendación
Calidad metodológica

5.6. Evaluación del nivel de la evidencia, grado de recomendación y calidad metodológica

El nivel de la evidencia y el grado de recomendación se ha evaluado utilizando la escala Oxford¹⁰ (Anexo III) y la calidad metodológica se ha evaluado con la escala Jadad¹¹ (Anexo IV).

6. RESULTADOS

Se analizaron un total de 113 artículos, de los cuales 43 fueron revisiones (entre los que se encuentran 6 metaanálisis), y 70 fueron estudios tanto experimentales como observacionales.

La redacción de este apartado de resultados, la vamos a estructurar en función a los objetivos planteados en el trabajo.

❖ Identificar cuáles son las terapias que actualmente se utilizan en el abordaje de la neuralgia del trigémino.

Como hemos descrito con anterioridad, la neuralgia del trigémino se caracteriza por **la alteración de la función sensitiva del nervio trigémino, la presencia de puntos gatillo y el dolor de elevada intensidad y corta duración**, siendo este último síntoma el que más limitaciones funcionales genera en los pacientes.

En el intento de abordar el dolor en estos pacientes, en la actualidad la literatura nos muestra que la neuralgia del trigémino se aborda desde la farmacología,^{2,12,14-21,24,26} la cirugía^{2,4,12,13,22,23,25} y en menos medida desde la terapia física/ terapia rehabilitadora (fisioterapia)²⁷.

En la mayoría de los casos de neuralgia del trigémino, la primera terapia de elección es la terapia farmacológica,^{2,12} seguida de la terapia quirúrgica,¹³ en todos aquellos casos en los que el alivio del dolor no es suficiente con fármacos, o se producen recidivas de neuralgia al cabo de 1-2 años. Son escasos los artículos publicados sobre la utilización de terapia física en el abordaje de esta patología²⁷. Así mismo, hay que destacar que son pocos los pacientes que son abordados exclusivamente con un solo tipo de terapia, lo más frecuente es encontrarse con pacientes sometidos a distintas terapias, de manera aislada o combinando varias de ellas.

Autores como Spina et al.²³ (2017), opinan que en la actualidad no existe consenso sobre el tratamiento de la NT, esto se debe a que la elección del tratamiento no obedece

a factores clínicos, sino más bien a la experiencia del médico en esta patología, el coste del tratamiento, la disponibilidad de instalaciones y las preferencias del paciente, además existen pocos ECA que aporten evidencia de calidad. Estos autores sugieren que la elección del tratamiento más adecuado, debe realizarse en base a la eficacia a corto y largo plazo, la tasa de complicaciones, la invasividad, la posibilidad de recidiva, así como, de las características individuales de cada paciente.

❖ **Identificar y describir qué fármacos son los más utilizados, dosis empleadas, qué objetivo persiguen y cuáles son sus limitaciones.**

Son numerosas las revisiones^{2,4,12-25,28-34} y los estudios de investigación^{26,35-38} que analizan y describen los fármacos utilizados en la neuralgia del trigémino.

De manera resumida podemos decir que los fármacos utilizados en esta patología son:

- a) Antiepilépticos: carbamazepina y oxcarbazepina^{2,15-20,24,26}.
- b) Terapia combinada de carbamazepina u oxcarbazepina con otros fármacos (baclofen, pregabalina, gabapentina, lamotrigina y fenitoína)^{14,17,37}.
- c) Gabapentina con inyecciones de ropivacaína en puntos gatillo²¹.
- d) Inyección de toxina botulínica tipo A^{21,29,32-36}.
- e) Dalfampridina y baclofen en pacientes con NT relacionada con esclerosis múltiple³⁸.
- f) Otros fármacos (tizanidina, tocainida y pimozida)²⁸.

Actualmente se sabe que no existe ningún fármaco que fuera desarrollado específicamente para tratar la NT¹⁶.

A. Descripción de los fármacos

- **Carbamazepina** es el fármaco de elección, con mayor evidencia en el tratamiento inicial y a largo plazo en la NT^{2,12,15-20,24,26} alcanzando tasas de alivio del dolor del 100% en el 70% de los pacientes¹⁶, llegando a ser efectiva a largo plazo en el 75% de los pacientes¹². Sin embargo, presenta numerosos efectos secundarios²⁰ (como náuseas, somnolencia, diplopía, vértigo, ataxia o hiponatremia, entre otros), interacción con otros fármacos y en algunos pacientes no es efectiva, especialmente en casos de NT secundaria^{2,12,15,16,17}.
- **Oxcarbazepina** es el segundo fármaco de elección, puesto que presenta una eficacia similar a la carbamazepina con una mayor tolerabilidad y menos efectos

adversos,^{2,12,15-18,20,24} aunque son necesarios más ECA de calidad que confirmen estos resultados^{18,20}.

- **Terapia combinada** consiste en la utilización combinada de carbamazepina u oxcarbazepina con otro fármaco, que puede ser baclofen, pregabalina, gabapentina, lamotrigina o fenitoína^{2,12,14-17,37}. En esta línea cabe destacar la revisión realizada por Alcántara et al.²(2016) en la que concluyen que existe un bajo nivel de evidencia sobre la acción coadyuvante del baclofen y la lamotrigina con los fármacos de primera elección (carbamazepina y oxcarbazepina). A una conclusión similar llegan otros autores como Al-Quliti et al.¹² (2015) y Zakrzewska et al.¹⁸(2016).

Reddy et al.¹⁵ (2014) además apuntan el bajo nivel de evidencia de la fenitoína, gabapentina y pregabalina en terapia combinada con la carbamazepina, por lo que son necesarios la realización de ECA de calidad para conocer con exactitud la acción de la terapia farmacológica combinada.

Ariyawardana et al.³⁷ (2012) en un ECC evaluaron la efectividad de la carbamazepina como monoterapia y la terapia combinada con fenitoína o gabapentina en una muestra de 260 pacientes. Dicho estudio concluye diciendo que la utilización de una terapia farmacológica combinada es eficaz en pacientes con NT que no toleran altas dosis de carbamazepina. Aunque el tiempo que se tarda en conseguir una disminución del dolor, es mayor en comparación con la monoterapia con carbamazepina.

- **Gabapentina con inyecciones de ropivacaína en puntos gatillo**, cabe destacar el trabajo realizado por Montano et al.²¹ (2015) en el que describen este tratamiento como eficaz en el alivio del dolor en crisis agudas, aunque hace falta la realización de ECA que confirmen estos resultados.
- **Inyección de toxina botulínica tipo A**, analizada por autores como Montano et al.²¹ (2015), quienes describen que la utilización de toxina botulínica tipo A inyectada vía subcutánea, ha demostrado ser eficaz en el control del dolor, aunque son necesarios más ECA en los que se describa la dosis óptima a utilizar, el tiempo de aplicación, indicaciones del fármaco, así como la descripción de los efectos adversos. En esta misma línea, Hu et al.²⁹ (2013) afirman que este tratamiento es eficaz en el 70-80% de los pacientes con frecuentes efectos adversos como asimetría facial, ptosis o edema de carácter transitorio.

A través del metaanálisis realizado por Morra et al.³⁰ (2016), en el que se pretende proporcionar evidencia sobre la seguridad y efectividad de la toxina botulínica tipo A, se llega a la conclusión de que dicho fármaco tiene beneficios clínicos significativos en el abordaje del dolor, en comparación con la utilización de placebo. Aunque quedan por resolver muchas preguntas sobre este tratamiento. Shackleton et al.³² (2016) a través de un metaanálisis llegan a una conclusión muy similar, aportando datos sobre la reducción del dolor que se produce tras 2 semanas de tratamiento y tras 3 meses de terapia esta reducción del dolor sigue siendo significativa.

Kowacs et al.³⁴ (2015) demuestran que el 90% de los pacientes responden positivamente a las inyecciones de toxina botulínica tipo A con buena tolerabilidad. El efecto de este fármaco es significativo en torno al décimo día y sus efectos se prolongan hasta 1-6 meses. El pico de alivio del dolor se produce en torno a los 20-30 días. La toxina debe ser adaptada a las características individuales del paciente y aplicada por personal facultativo con experiencia en la administración de este fármaco.

Xia et al.³⁵ (2016), realizan un ensayo clínico con un tamaño muestral de 87 pacientes, en el que aplican la toxina botulínica tipo A en puntos dolorosos, analizando variables de dolor, ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, calidad de vida, y efectos adversos. Para medir los resultados utilizan la escala analógica visual (EVA), la escala de ansiedad de Hamilton, la escala de depresión de Hamilton y el cuestionario de calidad de vida SF-36. Los resultados son significativos en las variables analizadas, con efectos secundarios muy leves.

Zhang et al.³⁶ (2014) desarrollan un ECA doble ciego, con un tamaño muestral de 84 pacientes aleatorizados en 3 grupos (aplicación del placebo, aplicación toxina botulínica a dosis 25U y aplicación de toxina botulínica a dosis 75U). Los resultados en cuanto a la mejoría del dolor han sido estadísticamente significativos a corto plazo, tanto con la dosis de 25U como de 75U en comparación con placebo. Los resultados a largo plazo (8 semanas de tratamiento) no alcanzan valores significativos entre los grupos.

Guardiani et al.³³ (2014) realizan una revisión bibliográfica, con el objetivo de valorar la eficacia de la aplicación de toxina botulínica tipo A en pacientes que han desarrollado resistencia a fármacos, que en un primer momento eran eficaces. Los resultados de este trabajo muestran que la toxina botulínica tipo A en este tipo de pacientes es bien tolerada con una reducción del dolor (medida a través de la escala EVA), sin que los efectos secundarios sean persistentes.

Para llegar a resultados concluyentes sobre la utilización de toxina botulínica tipo A en la NT, se necesita la realización de ECA y estudios de seguimiento con buenos diseños y tamaños muestrales óptimos, con el objetivo de determinar aspectos como: tiempo que se tarda en conseguir disminución del dolor, duración del efecto, dosis a utilizar, indicaciones de reinyección y definición de los efectos adversos a corto y largo plazo^{21,29,30}.

- **Dalfampridina y el baclofen en pacientes con NT relacionada con esclerosis múltiple**, cabe destacar el trabajo realizado por Birnbaum et al.³⁸ (2014), en el que hacen un seguimiento a 71 pacientes con NT y esclerosis múltiple, evaluando los efectos de la dalfampridina. Concluyen que los efectos no siempre son eficaces en el control del dolor, pudiendo generarse un empeoramiento en el dolor facial, así como generar resistencias a fármacos que previamente eran efectivos.

Zakrzewska et al.^{16,17} (2014)(2015) a través de la revisión bibliográfica realizada, llegan a la conclusión de que, en pacientes con NT relacionada con esclerosis múltiple, la utilización de terapia farmacológica combinada (carbamazepina con baclofen) es eficaz en el manejo del dolor.

- **Otros fármacos como la tizanidina, tocainida y pimozida**, fueron estudiados por otros autores como Zhang et al.²⁸ (2013), a través de una revisión sistemática, analizaron la efectividad y la tolerabilidad de la tizanidina, tocainida y pimozida (conocidos como fármacos no antiepilépticos) en comparación con la carbamazepina, concluyendo que la utilización de estos fármacos no presenta beneficios y aumenta la aparición de efectos adversos, respecto a la utilización de carbamazepina.

Para garantizar el éxito del tratamiento farmacológico en la NT, hay que tener en cuenta datos que van más allá del fármaco y dosis utilizadas, en esta línea Maarbjerg et al.¹⁴ (2017) a través de una revisión de la literatura, afirman que el fracaso en el tratamiento farmacológico, en la mayoría de los casos no es debido a las resistencias ofrecidas por los distintos fármacos, sino que es debido a los efectos secundarios y/o a la reducción de la dosis del fármaco a niveles insuficientes.

Zakrzewska et al.¹⁷ (2015) realizaron una revisión en la que destacan que en la NT, la efectividad de tratamiento farmacológico no sólo depende de la dosis administrada sino también de cómo se realice la retirada de los fármacos. Tanto la administración,

como la retirada de los fármacos, debe realizarse de forma progresiva para mejorar la efectividad y evitar efectos adversos.

Oomens et al.³¹ (2015) realizaron una revisión de la literatura con el objetivo de determinar qué opciones de tratamiento farmacológico existen en el abordaje de la NT en ancianos, llegando a la conclusión de que no existe un protocolo farmacológico específico. Aspecto que apuntan como algo negativo, puesto que en los ancianos la carbamazepina es mal tolerada, tiene efectos adversos importantes sobre el SNC, y debido a la polifarmacoterapia que reciben, es común que se produzcan interacciones medicamentosas, así como, alteraciones en la eficacia de los fármacos.

Son necesarios la realización de ECC y/o ECA para determinar con un buen nivel de evidencia cuáles son los fármacos que mejores resultados aportan en el abordaje de la sintomatología de la NT, siendo el dolor el síntoma que genera mayor incapacidad funcional y que requiere una rápida actuación.

B. Dosis utilizadas, objetivos y efectos adversos de cada fármaco

Tabla 5. Descripción de las dosis, acción terapéutica y efectos secundarios de los fármacos empleados en la neuralgia del trigémino

Fármaco	Dosis	Acción terapéutica	Efectos secundarios/ adversos
Carbamazepina	<p>Rango: 200-1200mg/día^{2,4,12,20,22}</p> <p>Inicio con 100-200mg, 2 veces/día, incrementando 100mg/día hasta alivio del dolor (máx. 1200mg/día). Dosis de mantenimiento 300-800mg en 2-3 dosis diarias¹²</p> <p>Inicio con 100mg/ día, incrementando 100mg cada 3 días hasta alivio del dolor (máx. 1500mg/día). Dosis de mantenimiento 400-1200mg/día¹⁵</p>	Dolor	Mareo, ataxia, diplopía, somnolencia ^{2,20,22} , alteraciones hematológicas ^{2,15} erupción cutánea, náuseas ¹⁵
Oxcarbazepina	<p>Rango: 600-800mg/día^{2,4,12,20,22}</p> <p>Inicio con 150mg, 2 veces/día, incrementando 300mg/día hasta alivio del dolor (máx. 1800mg/día). Dosis de mantenimiento 300-600mg 2 veces/día¹²</p> <p>Inicio con 150mg, aumentando 150mg cada 3 días hasta alivio de dolor. Dosis de mantenimiento 400-1200mg/día¹⁵</p>	Dolor	Hiponatremia, náuseas, vómitos, mareos y somnolencia ²² , ataxia, fatiga, visión borrosa ²
Baclofen	<p>Rango: 60-80mg al día en 3 tomas. Inicio con 10mg/día pudiendo aumentar la dosis 10-20mg cada 3días hasta un máx. de 80mg/día¹²</p> <p>Rango: 40-80 mg/día²⁰</p> <p>Inicio con 15mg/día en 3 tomas, aumentando 5mg cada 2 días hasta alivio del dolor. Dosis de mantenimiento 50mg/día¹⁵</p>	Dolor	Somnolencia, hipotensión, estreñimiento, náuseas, debilidad muscular, fatiga, mareo ²

Pregabalina	Inicio con 75mg/día aumentando hasta 150-300mg/día. Dosis de mantenimiento 270mg/día ¹⁵	Dolor	Mareo, somnolencia, boca seca, aumento de peso ¹⁵ , edemas periféricos, somnolencia, náuseas, ataxia, visión borrosa ²
Gabapentina	Inicio con 100mg/día , aumentando hasta un máximo de 2400mg ¹⁵	Dolor	Mareo, fatiga y aumento de peso ¹⁵ , edemas periféricos, somnolencia, náuseas, ataxia, visión borrosa ²
Lamotrigina	Rango:100-400mg al día ¹² Inicio con 25mg/día, aumentando 25mg cada 3 días. Dosis de mantenimiento 150-400mg/ día ^{4,15}	Dolor	Sde Stevens-Johnson ¹⁵ , dolor abdominal, náuseas, mareos, taxia, diplopía, visión borrosa, ansiedad, cefalea, depresión, insomnio ²
Fenitoína	I Inicio con 100mg/día, aumentando 100-200mg cada 2 días hasta alivio del dolor ¹⁵	Dolor	Depresión, ataxia, mareo, nistagmo, náuseas, disartria, somnolencia, diplopía ² , hirsutismo, hiperplasia gingival ^{2,15}
Toxina botulínica tipo A	20-75U ¹² 20-100U ²² 25-100U ³⁰	Dolor	Edema, ptosis ³⁰ , asimetría facial transitoria ^{30,33} , disestesia temporal, dificultades en la masticación ³⁴

❖ **Conocer y describir las técnicas quirúrgicas con mayor evidencia científica y más utilizadas en pacientes con neuralgia del trigémino, que se someten a cirugía por primera vez y en pacientes reintervenidos.**

Aunque la primera línea de actuación en la NT es el abordaje farmacológico, son muchos los pacientes que necesitan ser abordados quirúrgicamente, bien porque no se produce un alivio suficiente del dolor o porque experimentan recidivas.

La elección del tratamiento quirúrgico debe realizarse en base a la presentación clínica, edad y estado del paciente.

A. Identificación de las técnicas quirúrgicas

Los procedimientos quirúrgicos utilizados en la NT se pueden dividir en dos grandes grupos: técnicas quirúrgicas ablativas y técnicas quirúrgicas no ablativas.

Las **técnicas quirúrgicas ablativas**, también conocidas como mínimamente invasivas, están destinadas a destruir o dañar el nervio, bloqueando la información aferente (sensitiva) en el nervio trigémino. Se incluyen en esta categoría:

- *Rizotomías percutáneas del ganglio de Gasser* mediante termocoagulación por radiofrecuencia, rizólisis percutánea mediante inyección de glicerol y compresión percutánea con balón.
- *Radiocirugía estereotáctica*, la cual presenta distintas modalidades como Gamma Knife, LINAC (aceleradores lineales), LINAC robotizado (CyberKnife).
- *Otras técnicas menos frecuentes* dirigidas a abordar partes del nervio trigémino más distales al ganglio de Gasser: neurotomía periférica, crioterapia, inyecciones periféricas con alcohol, glicerol o toxina botulínica, rizotomía sensorial parcial y neurolisis interna.

Las **técnicas quirúrgicas no ablativas**, también conocidas como técnicas invasivas, están destinadas a tratar la compresión del nervio trigémino, preservando siempre la función sensitiva del mismo. En esta categoría se incluye la descompresión microvascular.

B. Descripción de las técnicas quirúrgicas

Tabla 6. Tabla resumen de los principales procedimientos quirúrgicos

Técnica quirúrgica	Invasividad	Indicaciones	Efectos secundarios adversos
Rizotomías percutáneas	Mínimamente invasivas	Pacientes de edad avanzada, pacientes con comorbilidades y/o riesgo quirúrgico y pacientes con EM	Alteraciones sensitivas: hipoestesia facial y anestesia dolorosa
Radiocirugía estereotáctica	No invasivas	Pacientes de edad avanzada, pacientes con comorbilidades y/o riesgo quirúrgico	Alteraciones sensitivas
Descompresión microvascular	Invasivas	Pacientes en buen estado de salud y presencia de compresión neurovascular	Pérdida auditiva ipsilateral, fístula de LCR y hemorragia
Procedimientos periféricos	Mínimamente invasivas	Pacientes de edad avanzada, pacientes con comorbilidades y/o riesgo quirúrgico	Alteraciones sensitivas
Rizotomía sensorial parcial	Mínimamente invasivas	Pacientes sin conflicto neurovascular	Alteraciones sensitivas
Neurolisis interna	Mínimamente invasivas	Pacientes sin conflicto neurovascular	Alteraciones sensitivas

- **Técnicas quirúrgicas ablativas**

1. **Rizotomías percutáneas del Ganglio de Gasser**

Consiste en generar un daño en el nervio, mediante el empleo de mecanismos térmicos, químicos o mecánicos, con el objetivo de bloquear las aferencias del nervio trigémino (fibras A δ y C)^{1,2,3,4}.

Se tratan de procedimientos no invasivos, que aportan un alivio inmediato del dolor en el 80-90% de los casos, con una baja morbilidad y mortalidad. Sin embargo, presentan una tasa de recurrencias significativa (en torno al 20-30% a los 2 años) y frecuentes complicaciones sensoriales posquirúrgicas, como la hipoestesia facial y la anestesia dolorosa^{2,4,13,39}. Están indicadas en pacientes de edad avanzada y/o con riesgo quirúrgico y en pacientes con NT relacionada con esclerosis múltiple^{2,12,40}. Además, pueden repetirse fácilmente en aquellos casos en los que se produzcan recurrencias^{39,40}.

Tradicionalmente estos procedimientos son guiados por fluoroscopia, sin embargo, esta herramienta está siendo sustituida por técnicas de imagen más novedosas como la tomografía computarizada o los sistemas de navegación, de acuerdo a la revisión sistemática de Wang et al⁴¹(2016).

1.1. Termocoagulación por radiofrecuencia

La termocoagulación por radiofrecuencia ofrece tasas más altas de alivio del dolor, en comparación con la compresión con balón o la rizólisis percutánea mediante inyección de glicerol, pero está asociada a una mayor tasa de complicaciones y de recurrencia ($\geq 60\%$ a los 2 años)^{4,18}.

Li et al.⁴² (2012) en un ECA controlado y doble ciego, estudiaron si la combinación de radiofrecuencia continua con radiofrecuencia pulsada, podría minimizar los efectos secundarios de la radiofrecuencia continua tradicional, manteniendo su eficacia. Para ello, incluyeron 60 pacientes divididos en 3 grupos: grupo A (radiofrecuencia continua a 75°C durante 120-180s), grupo B (radiofrecuencia continua a 75°C durante 240-300s) y C (radiofrecuencia pulsada a 42°C durante 10min seguido de radiofrecuencia continua a 75°C durante 120-180s). El alivio del dolor fue similar en los 3 grupos, sin embargo, los grupos expuestos durante mayor tiempo presentaron una disestesia más severa. Concluyeron que la mejor opción es la radiofrecuencia continua aplicada durante el mínimo tiempo posible. En esta línea, Yao et al.⁴³ (2016) afirmaron que una temperatura de 68°C en la termocoagulación por radiofrecuencia, aporta buenos resultados, por debajo de ésta las complicaciones se minimizan, pero aumentan las recurrencias (disminuye su eficacia). En otro estudio de Yao et al.⁴⁴ (2016) concluyeron que termocoagulación por radiofrecuencia a 68°C presenta la misma eficacia que a 75°C, pero con una disminución en la tasa de complicaciones y un aumento en la satisfacción del paciente.

Tang et al.⁴⁵ (2014) evaluaron el resultado a largo plazo de termocoagulación por radiofrecuencia, en cuanto a dolor y entumecimiento facial, en pacientes >70 años con NT clásica. Afirmaron que se trata de una técnica segura y efectiva en estos pacientes, incluidos aquellos con riesgo quirúrgico y comorbilidades y recomiendan temperaturas bajas, ya que consiguen el mismo alivio del dolor con menor entumecimiento facial.

1.2. Rizólisis percutánea mediante inyección de glicerol

La rizólisis percutánea mediante inyección de glicerol, presenta un alivio similar a la compresión percutánea con balón, pero con más efectos secundarios y complicaciones⁴⁶.

1.3. Compresión percutánea con balón

La compresión percutánea con balón, constituye otra opción en el tratamiento de la NT, ya que proporciona tasas aceptables en el alivio del dolor. Está indicada en pacientes de edad avanzada, pacientes con riesgo quirúrgico, pacientes con NT relacionada con esclerosis múltiple y en pacientes jóvenes sin conflicto vascular⁴⁷. Autores como Ying et al.⁴⁸ (2017) recomiendan esta técnica por su seguridad y efectividad en pacientes de edad avanzada (>80 años).

2. Radiocirugía estereotáctica

Se basa en lesionar las fibras sensoriales del nervio trigémino, mediante el empleo de radiación de alta intensidad, dirigida a la raíz del nervio^{2,3}.

La radiocirugía es una técnica no ablativa, que proporciona un alivio del dolor en el 80% de los pacientes. Aunque, este alivio no es inmediato ya que se produce en torno a las 2 semanas del tratamiento². La dosis se sitúa en torno a 70-90Gy, por encima de 90Gy aumenta el entumecimiento facial y la toxicidad. Su principal desventaja es la duración limitada del alivio del dolor (alrededor de 5 años), de manera que más del 50% de los pacientes experimentan recidivas⁴⁹. Está indicada en pacientes de edad avanzada y pacientes con patologías de base^{4,50}.

Su éxito está condicionado por el entumecimiento postquirúrgico y la cirugía previa^{13,49}. Presenta distintas modalidades, descritas a continuación.

2.1. Radiocirugía con Gamma Knife

Se trata de la modalidad de radiocirugía más frecuente, basada en el empleo rayos gamma³. Es un procedimiento no invasivo y ambulatorio¹². Proporciona alivio del dolor a largo plazo (hasta 5 años), con posibilidad de reintervención y evitando los riesgos de la cirugía^{51,52}. Indicado en pacientes que no son candidatos a DMV por comorbilidades, pacientes sometidos a terapia anticoagulación o que rechazan el tratamiento médico¹².

En su revisión sistemática, Amutio-Gutiérrez et al.⁵³ (2016) determinaron que la dosis más efectiva de Gamma Knife para tratar la NT, se encuentra entre 70-90Gy, resaltando que las complicaciones asociadas, están relacionadas con la dosis y las zonas de irradiación incorrectas. Por otro lado, Regis et al.^{54,55} (2016) evaluaron la seguridad y eficacia a largo plazo de Gamma Knife en 497 pacientes. Concluyeron que se trata de un procedimiento con una elevada tasa de alivio del dolor con pocas complicaciones. Sugieren este procedimiento como tratamiento de 2ª línea, aunque destacan la necesidad de estudios de calidad que comparen la efectividad de Gamma

Knife y la descompresión microvascular, y poder establecer así cual es la primera opción quirúrgica en el tratamiento de la NT. Otros autores como Young et al.⁵⁶ (2013) añadieron que la aplicación de dosis altas puede estar asociada a una mayor tasa de complicaciones sensoriales y la aparición de entumecimiento post-cirugía se correlaciona con un mayor alivio del dolor.

2.2. Radiocirugía mediante aceleradores lineales (LINAC)

Es una modalidad de radiocirugía que emplea rayos X de alta energía³. La efectividad de esta modalidad fue evaluada por Varela et al.³ (2013), comprobando que presenta una efectividad similar a Gamma Knife y una mayor duración a medio plazo. Sin embargo, estas afirmaciones se basan en series retrospectivas y de poca calidad metodológica. Varela et al.⁵⁷ (2015) desarrollaron un estudio en el que llegaron a conclusiones similares.

Son necesarios estudios comparativos entre ambos procedimientos en cuanto a seguridad, efectividad, dosis óptima y perfil de pacientes más idóneo.

2.3. Radiocirugía mediante LINAC robotizado (Cyber Knife)

Es una modalidad de radiocirugía que emplea rayos X de alta energía³. Se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la NT, estudios como el de Reddy et al.¹⁵ (2014) apuntan a una dosis media máxima de 78 Gy con un alivio del dolor en el primer año del 70-88% y del 50% a los 2 años.

3. Otras técnicas quirúrgicas menos frecuentes

3.1. Procedimientos periféricos, en los que se incluyen la neurotomía periférica, crioterapia e inyecciones periféricas con sustancias como glicerol, alcohol o toxina botulínica.

Se caracterizan por estar asociados a recurrencias tempranas y pérdidas sensoriales, la principal ventaja es su repetibilidad. Están indicados en ancianos y pacientes con comorbilidades⁷.

Han et al.⁵⁸ (2017) evaluaron el resultado clínico en 465 pacientes sometidos a bloqueo con alcohol. El 99% presentaron alivio del dolor y 46,9% requirieron de otro procedimiento. Concluyeron que es una técnica efectiva en el alivio del dolor, sin complicaciones graves y con posibilidad de repetir el procedimiento, con la misma efectividad.

3.2. Rizotomía sensorial parcial

Se trata de un procedimiento ablativo que implica la división desde la mitad lateral hasta los dos tercios de la raíz sensitiva del nervio trigémino, por lo tanto, está asociada a déficits sensoriales⁵⁹. Es una opción recomendada en pacientes sin conflicto neurovascular⁷.

Parmar et al.⁷ (2013) en su revisión sistemática, presentaron resultados iniciales de rizotomía sensorial parcial similares a la descompresión microvascular, sin embargo, esta eficacia disminuye al 50% a los 5 años con alteraciones sensoriales significativas. En la misma línea, Gao et al.⁶⁰ (2017) desarrollaron un ECA en el que evaluaron la eficacia de rizotomía sensorial parcial y la descompresión microvascular en 117 pacientes. Analizaron el dolor, las complicaciones y la recurrencia durante un periodo de seguimiento de 3 años. La rizotomía sensorial parcial, se mostró eficaz en casos en los que no existe conflicto neurovascular.

3.3. Neurolisis interna o “peinado nervioso”

Constituye otra opción de tratamiento en pacientes con ausencia de conflicto neurovascular. En comparación con la rizotomía sensorial parcial, el nervio no se corta por lo que las alteraciones sensoriales son menores⁵⁹.

Ko et al.⁵⁹ (2015) en su estudio de casos y controles, observaron que la neurolisis interna presenta resultados comparables con la descompresión microvascular. Concluyeron que la neurolisis interna, es una opción efectiva, segura y duradera en pacientes con NT clásica cuando no existe conflicto neurovascular y particularmente indicado en pacientes jóvenes que no recibieron cirugía con anterioridad.

- **Técnicas quirúrgicas no ablativas**

La **descompresión microvascular**, tiene como objetivo aliviar la presión ejercida por un vaso sanguíneo sobre el nervio, mediante la interposición de un material sintético, habitualmente teflón^{2,5}.

Es el procedimiento más invasivo en el tratamiento de la NT. Proporciona un alivio inmediato del dolor en el 90% de los pacientes y del 70% a largo plazo (a los 10 años)^{2,4,12,13,15,61,62}. Presenta una morbilidad postoperatoria alta con un 5% de complicaciones^{2,4}, siendo las más frecuentes la pérdida auditiva ipsilateral, la fístula de LCR y hemorragia postquirúrgica^{4,17}. Se considera el tratamiento de elección

preferentemente en pacientes con NT clásica^{63,64} especialmente en pacientes jóvenes en buen estado de salud y presencia de compresión neurovascular^{2,12,14}.

Phan et al.⁶⁵ (2016) en su metaanálisis analizaron la efectividad de este procedimiento en pacientes ancianos y concluyeron que la descompresión microvascular se trata de una técnica efectiva independientemente de la edad. Otros autores como Martínez-Anda et al.⁶⁶ (2015) y Zhao et al.⁶⁷ (2016) llegaron a la misma conclusión. Yang et al.⁶⁸ (2014) defienden que la selección del paciente candidato a descompresión microvascular, debe basarse en el estado físico y no en la edad. Además, Amagasaki et al.⁶⁹ (2016) señalaron la importancia de un manejo perioperatorio cuidadoso y una evaluación preoperatoria exhaustiva en este tipo de pacientes.

Xia et al.⁷⁰ (2014) en su revisión sistemática, concluyen que la descompresión microvascular es un método efectivo y seguro, a pesar de presentar complicaciones leves como mareos, desequilibrios, náuseas y vómitos, o de mayor gravedad como la hemorragia postquirúrgica.

Parmar et al.⁷ (2013) añadieron que es el más efectivo en cuanto a satisfacción del paciente y costo-efectividad a largo plazo.

Cabe añadir que esta técnica no está contraindicada en pacientes con EM¹⁴, aunque no se considera como un tratamiento de elección en estos pacientes, por su baja tasa de éxito¹⁷.

En cuanto a las técnicas de visualización, la descompresión microvascular guiada por microscopio es la técnica de elección. Sin embargo, estudios como el de Broggi et al.⁷¹ (2013) apoyan la utilización complementaria del microscopio con la endoscopia microscópica asistida ya que ésta permite identificar conflictos neurovasculares que el microscopio no revela. Otros estudios, como el de Lee et al.⁷² (2017) observaron que los pacientes tratados con endoscopia experimentaron menos dolores de cabeza, en comparación con los tratados con microscopio. Setty et al.⁷³ (2014) tras evaluar los resultados a largo plazo del uso de descompresión microvascular guiada con endoscopia, concluyeron que constituye una alternativa a los métodos clásicos: con incisiones más pequeñas, minimizando la retracción cerebral y el tiempo operatorio.

A pesar de ser una técnica efectiva en el tratamiento de la NT, son necesarios ECA que aporten evidencia de su superioridad sobre otras técnicas⁷⁴.

C. Técnicas quirúrgicas utilizadas en pacientes con NT que se intervienen por primera vez

La elección de la técnica quirúrgica en pacientes que se someten a cirugía por primera vez, debe realizarse de acuerdo a las características del paciente (como el estado físico, el tipo de NT y de las características del dolor), valorando la eficacia (a corto y largo plazo) y las complicaciones de cada procedimiento²³.

Los procedimientos invasivos, como la **descompresión microvascular** están indicados en pacientes con NT que presentan compresión neurovascular en los que los fármacos presentan poca efectividad y que gocen de un buen estado de salud, especialmente si son pacientes jóvenes, éstos son los más beneficiados, ya que esta técnica proporciona alivio de dolor a largo plazo con una baja tasa de recidivas^{2,12,14,63,64,75,76}. Esta técnica también está indicada en pacientes de edad avanzada, siempre que toleren la anestesia general⁶⁷ y su condición física sea adecuada,^{68,69} teniendo en cuenta que en este grupo de población existe una mayor tasa de complicaciones⁶⁵.

Los procedimientos menos invasivos, como **la radiocirugía y las técnicas percutáneas**, están indicados en pacientes con NT refractaria a los fármacos, que no presentan conflicto neurovascular, pacientes de edad avanzada con altas comorbilidades y/o riesgo quirúrgico, pacientes que no quieren someterse a cirugía invasiva y pacientes con NT relacionada con esclerosis múltiple^{7,40,47,48,50,51,52,54,77}.

La **radiocirugía** está indicada en pacientes crónicos y no en el manejo de emergencias, ya que el alivio del dolor con este procedimiento no es inmediato¹⁷. Niranján et al.⁷⁷ (2016) tras analizar a 503 pacientes a largo plazo, determinaron que la radiocirugía con Gamma Knife es un procedimiento eficaz en la NT, con un alivio de dolor más rápido y prolongado cuando ésta se realiza de forma temprana.

En pacientes con EM, la cirugía será una opción solo en aquellos casos con una evidente resistencia a fármacos, ya que en estos pacientes la eficacia quirúrgica es menor en comparación con pacientes con NT clásica⁷⁸. Álvarez-Pinzón et al.⁷⁹ (2017) recomiendan la **radiocirugía con Gamma Knife** en pacientes NT relacionada con esclerosis múltiple, reservando la compresión percutánea con balón en aquellos casos en los que el dolor no se alivia o reaparezca al cabo del tiempo. Sin embargo, Montano et al.⁷⁸ (2013) en su metaanálisis, concluyen que los tratamientos más adecuados en pacientes con NT relacionada con EM, son la descompresión microvascular (siempre

que sea posible) y la compresión percutánea con balón, por presentar tasas altas de alivio de dolor agudo y una baja tasa de complicaciones.

D. Técnicas quirúrgicas utilizadas en pacientes con NT que son reintervenidos

Cabe destacar que antes de repetir una cirugía, debe valorarse las características del dolor y determinar si los fármacos no son suficientes para el control de este síntoma¹⁷.

Missios et al.⁴⁰ (2014) en su revisión, afirman que los procedimientos percutáneos pueden repetirse fácilmente en caso de recurrencia. Otros trabajos como la revisión Valcárcel et al.³⁹ (2015) y el estudio de Noonari et al.⁸⁰ (2016) consideran las técnicas percutáneas como efectivas y seguras, con posibilidad de reintervención en aquellos casos de cirugía previa fallida.

En pacientes sometidos a descompresión microvascular fallida, autores como Pollock et al.⁶³ (2012) recomiendan técnicas ablativas, menos invasivas. En la misma línea, Du et al.⁸¹ (2015) recomiendan la compresión percutánea con balón, en pacientes sometidos a descompresión microvascular previa, con una eficacia del 98.1%.

Liu et al.⁸² (2016) comprobaron en su estudio que la termocoagulación por radiofrecuencia, es un procedimiento efectivo y seguro, en pacientes sometidos a cirugía previa (independientemente del tipo de cirugía).

Otros autores, como Zhang et al.⁸³ (2017) compararon en pacientes sometidos a descompresión microvascular fallida, la reintervención con descompresión microvascular y la termocoagulación por radiofrecuencia. Observaron que la mejor opción es repetir la descompresión microvascular a corto plazo, ya que presenta una mayor tasa de curación (73,3% frente a 33,3%) y una menor incidencia de entumecimiento facial y recurrencias, en comparación con la termocoagulación por radiofrecuencia.

Amutio-Gutiérrez et al.⁵³ (2016) en su revisión sistemática recomiendan la radiocirugía con Gamma Knife, como la técnica de elección en pacientes de edad avanzada en los que la cirugía ha fracasado.

Wolf et al.⁸⁴ (2016) en su revisión sistemática, sobre la radiocirugía con Gamma Knife afirman que la repetición del procedimiento una segunda o incluso una tercera vez sigue siendo efectiva con un mínimo de complicaciones.

Tuleasca et al.⁸⁵ (2014) a través de su revisión sistemática y metaanálisis, concluyeron que la radiocirugía con Gamma Knife, alcanza tasa de alivio de dolor y recurrencia, mejores que la primera intervención, pero la toxicidad es mucho más alta. Por ello, propusieron la descompresión microvascular en pacientes con radiocirugía con Gamma Knife fallida, reservando un segundo procedimiento para aquellos casos en los que no existan más alternativas.

E. Comparativa entre técnicas

- Técnicas percutáneas: compresión percutánea con balón/ termocoagulación por radiofrecuencia/ rizotomía percutánea mediante inyección de glicerol

Mallory et al.⁸⁶ (2012) compararon en 69 pacientes con NT relacionada con EM, la eficacia de la compresión percutánea con balón y la rizotomía percutánea mediante inyección de glicerol. No encontraron diferencias significativas en cuanto a dolor y recurrencias, sin embargo, la compresión percutánea con balón presentó más complicaciones.

Udupi et al.⁸⁷ (2012) compararon a través de un ensayo clínico la termocoagulación por radiofrecuencia y la rizotomía percutánea mediante inyección de glicerol. Concluyeron que la termocoagulación por radiofrecuencia fue más efectiva en el alivio inmediato del dolor (82% frente a 50%), pero también presentó mayor tasa de recurrencias.

Asplund et al.⁴⁶ (2016) compararon la compresión percutánea con balón y la rizotomía percutánea mediante inyección de glicerol. El alivio del dolor fue similar en ambos grupos, pero la compresión percutánea con balón presentó menos efectos secundarios y complicaciones, por lo que la recomiendan como la técnica percutánea de elección en pacientes con NT primaria.

- Descompresión microvascular y rizotomía sensorial parcial

Gao et al.⁶⁰ en su ECA compararon la eficacia y el pronóstico de la descompresión microvascular y la rizotomía sensorial parcial en 117 pacientes con NT. Evaluaron el dolor (escala EVA), las complicaciones y la recurrencia. Concluyeron que la descompresión microvascular fue más eficaz en el alivio del dolor, con menor tasa de complicaciones y de recurrencia.

- Descompresión microvascular/ radiocirugía/ técnicas percutáneas

Gubian et al.⁸⁸ (2017) desarrollaron un metaanálisis, en el que comparan la eficacia de la descompresión microvascular y la radiocirugía. Los resultados a corto plazo fueron similares, sin embargo, a largo plazo la descompresión microvascular fue más eficaz con una menor tasa de recurrencia. Dai et al.⁸⁹ (2016) en su estudio, llegaron a resultados similares.

Holland et al.⁹⁰ (2015) estudiaron la relación costo-efectividad de la descompresión microvascular, radiocirugía y las técnicas percutáneas, concretamente la termocoagulación por radiofrecuencia. Concluyeron que la termocoagulación por radiofrecuencia es el procedimiento más rentable (a pesar de presentar las mayores tasas de entumecimiento facial y recurrencia), seguido de la descompresión microvascular y la radiocirugía. Otros autores como Sivakanthan et al.⁹¹ (2014) también evaluaron la relación costo-efectividad, comparando la descompresión microvascular, la rizotomía sensorial parcial y la radiocirugía. Afirman que la técnica más utilizada es la descompresión microvascular. La rizotomía sensorial parcial, a pesar de ser la más rentable económicamente (11.5 veces), es con mucho la menos utilizada. Sandoval et al.⁹² (2015) compararon la eficacia sobre el dolor de la descompresión microvascular y la compresión percutánea con balón en 73 pacientes. Concluyeron que ambos procedimientos fueron efectivos, con una ligera superioridad de la descompresión microvascular.

Para finalizar este apartado y a modo de resumen, existen dos grandes grupos de procedimientos quirúrgicos: ablativos y no ablativos. En general, los procedimientos ablativos, proporcionan alivio de dolor a corto plazo y una tasa de recurrencias significativa. Las complicaciones se relacionan con alteraciones en la sensibilidad, como hipoestesia facial, entumecimiento y anestesia dolorosa. Están indicados en pacientes de edad avanzada, con comorbilidades y/o riesgo quirúrgico y pacientes con NT relacionada con la EM. Los procedimientos no ablativos, en los que se incluye la descompresión microvascular, proporciona alivio de dolor a largo plazo con una baja tasa de recurrencias. Sin embargo, presenta una mayor tasa de morbilidad perioperatoria y postoperatoria, por este motivo está indicada en pacientes que presentan conflicto neurovascular y se encuentren en buen estado de salud.

❖ **Identificar que métodos o modalidades terapéuticas se utilizan desde la fisioterapia en el abordaje de la neuralgia del trigémino.**

A través de esta revisión sistemática, se ha localizado un único artículo en el que se aborda la NT con un agente físico (TENS) utilizado desde la fisioterapia.

Rodriguez-Mansilla et al.²⁷ (2016) elaboraron una revisión sistemática con el objetivo de conocer la eficacia de la estimulación eléctrica transcutánea (TENS) como tratamiento de la sintomatología de la NT. La búsqueda se realizó en las principales bases de datos (MEDLINE, Cochrane, PEDro, CSIC y CINALH) incluyendo artículos publicados entre enero de 2000 y mayo de 2014. Finalmente incluyeron 2 ensayos clínicos: Yameen et al. (2011) y Singla et al. (2011). Ambos estudios evaluaron los cambios en el dolor en pacientes con NT, tras aplicar TENS durante 20-30 minutos en sesiones diarias en un período de 20-40 días. En base a estos dos estudios, concluyeron que el TENS contribuye al alivio del dolor y mejora funcional en este tipo de pacientes. Son necesarios más estudios en los que se analice la efectividad de este procedimiento, las dosis empleadas, las zonas de aplicación, así como, la duración de las sesiones y el número de sesiones por semana.

❖ **Determinar el nivel de evidencia, el grado de recomendación y la calidad metodológica de los estudios analizados (a través de la escala Oxford y Jadad, respectivamente).**

Tras realizar el análisis, observamos que un volumen significativo de los estudios presenta un nivel de evidencia 2b-3b y un grado de recomendación B. Por otro lado, los ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego son escasos, predominando los ensayos clínicos de baja calidad metodológica.

Se puede consultar las tablas con el nivel de evidencia, el grado de recomendación y la calidad metodológica en el apartado de Anexos (V-VI).

7. DISCUSIÓN

Como hemos recogido en el apartado de resultados, la neuralgia del trigémino se aborda desde la farmacología, la cirugía y la fisioterapia. Tras el análisis de los artículos incluidos en la revisión, observamos que la mayoría de ellos versan sobre el abordaje farmacológico y/o quirúrgico de esta patología. El abordaje desde la fisioterapia es muy limitado, encontrando una única referencia bibliográfica incluida en esta revisión.

La primera línea de tratamiento en pacientes con NT es la terapia farmacológica. Sin embargo, en muchos casos no se logra un control adecuado del dolor y/o se experimentan recidivas, siendo necesario recurrir al tratamiento quirúrgico^{2,12,13}.

Desde el punto de vista farmacológico, la carbamazepina es el fármaco de primera elección y con mayor evidencia en el tratamiento de la NT^{2,12,15-20,24,26}. Sin embargo, no es bien tolerada por todos los pacientes presentando numerosos efectos adversos, interacción con otros fármacos y no siempre es eficaz en el control del dolor, especialmente en pacientes con NT secundaria^{2,12,15-17}. El fármaco de segunda elección, es la oxcarbazepina, indicada en pacientes que no toleran la carbamazepina, en dosis media- altas (600-1800mg/día)². Es un fármaco que presenta una eficacia similar a la carbamazepina con una mayor tolerabilidad y menos efectos secundarios^{2,12,15-18,20,24}, aunque se necesitan estudios de mayor calidad que verifiquen estos datos^{18,20}. Existen otros fármacos que se han mostrado eficaces, pero con un nivel de evidencia limitado, como la toxina botulínica tipo A²¹ o la terapia combinada de baclofen, pregabalina, gabapentina, lamotrigina o fenitoína con fármacos de primera o segunda línea^{2,12,14-17,37}.

Cabe destacar que la elección del fármaco no siempre obedece a factores clínicos, además de no existir en la actualidad un tratamiento farmacológico diseñado específicamente para abordar esta patología¹⁶. En cuanto a las dosis empleadas, tampoco existe consenso, existiendo una gran controversia en cuanto a las dosis iniciales, la pauta de administración y las dosis de mantenimiento, aspecto que hay que tener en cuenta puesto que autores como Maarbjerg et al.¹⁴ (2017) apuntan que, en la mayoría de los casos, el fracaso del tratamiento farmacológico no se debe a la resistencia del fármaco sino más bien a que se reducen las dosis a niveles insuficientes. Zakrzewska et al.¹⁷ (2015) destacan la importancia de que tanto la administración como la retirada de los fármacos, se realice de forma progresiva para evitar efectos adversos y aumentar la efectividad del fármaco.

En cuanto a la pauta de administración de los fármacos Al-Quliti et al.¹² (2015) recomiendan la administración de carbamazepina con una dosis inicial entre 100-200mg, dos veces al día e ir aumentando 100mg/día hasta conseguir alivio del dolor,

con una dosis máxima de 1200mg/día y una dosis de mantenimiento entre 300-800mg en 2-3 dosis diarias. Respecto a la oxcarbazepina, recomiendan una dosis inicial de 150mg, dos veces al día e ir incrementando 300mg/día hasta alcanzar alivio del dolor, con una dosis máxima de 1800mg/día y una dosis de mantenimiento entre 300-600mg 2 veces al día. En esta misma línea Reddy et al.¹⁵ (2014) recomiendan para la carbamazepina, una dosis inicial con 100mg/día e ir incrementando 100mg cada 3 días hasta conseguir alivio del dolor, con una dosis máxima de 1500mg/día y una dosis de mantenimiento de 400-1200mg/día. Para la oxcarbazepina, recomiendan una dosis inicial de 150mg/día e ir aumentando 150mg cada 3 días hasta alivio del dolor, con una dosis de mantenimiento entre 400-1200mg/día.

En el abordaje de la NT, es necesario la realización de más ECA de calidad, que aporten evidencia sobre qué fármacos son los más eficaces y que nos aporten datos sobre las dosis más recomendables, así como un protocolo de administración preciso y fiable.

Desde el punto de vista quirúrgico, existen dos grandes grupos de técnicas utilizadas: ablativas y no ablativas. Las técnicas ablativas (mínimamente invasivas), tienen como objetivo bloquear la información aferente a través de una lesión en el propio nervio. Se incluyen en esta categoría, las rizotomías percutáneas, la radiocirugía estereotáctica y los procedimientos periféricos (menos frecuentes). Las técnicas no ablativas (invasivas), tienen como objetivo resolver la compresión del nervio trigémino ejercida por un vaso sanguíneo, sin lesionar el nervio y preservando siempre la función sensitiva. Se incluye en esta categoría la descompresión microvascular^{3,7}.

En general, las técnicas ablativas están indicadas en ausencia de conflicto neurovascular, en pacientes con comorbilidades y/o riesgo quirúrgico, y en pacientes con NT relacionada con EM^{2,4,7,12,40,47,50}. Son eficaces en el alivio del dolor a corto-medio plazo, pero presentan una tasa de recurrencias significativa y frecuentes complicaciones relacionadas con alteraciones en la sensibilidad^{2,4,13,39,49}. Las técnicas no ablativas, están indicadas en pacientes en buen estado de salud, debido al riesgo de complicaciones postoperatorias, que presentan conflicto neurovascular^{2,12,14}. Son eficaces en el alivio del dolor a largo plazo con una baja tasa de recurrencias, pero presentan una mayor morbimortalidad que las técnicas ablativas^{2,4,12,13,15,62,75}.

La elección de una técnica u otra, se basa en múltiples aspectos, como las características del paciente, especialmente el tipo de neuralgia del trigémino (primaria o secundaria), la presencia/ausencia de compresión neurovascular, el estado de salud, la

eficacia del procedimiento a corto y largo plazo, la posibilidad de recidivas y el grado de invasividad de la técnica²³.

Teniendo en cuenta lo anterior, los procedimientos ablativos a pesar de ser mínimamente invasivos no son siempre los más utilizados, ya que además del grado de invasividad se tienen en cuenta otras variables, como la eficacia en el alivio del dolor o la tasa de recidivas. La descompresión microvascular, siendo un procedimiento invasivo, es la técnica más utilizada⁹¹ cuando el paciente presenta conflicto neurovascular,^{2,12,14} ya que proporciona un alivio de dolor inmediato en el 90% de los pacientes y del 70% a largo plazo con una baja tasa de recidivas^{2,4,12,13,15,62,75}. Así lo corroboran numerosos estudios analizados en este trabajo.

Tampoco existe consenso sobre cuál es el procedimiento con una relación costo-efectividad más beneficiosa, y si existe correspondencia entre el procedimiento más rentable, y la frecuencia con la que se emplea en la práctica.

Parmar et al.⁷ (2013) concluyeron que la descompresión microvascular es el procedimiento empleado con mayor frecuencia y el más efectivo en cuanto a satisfacción del paciente y costo-efectividad a largo plazo. Otros autores como Diaz et al.⁹³ (2013) afirman que la descompresión microvascular y la termocoagulación por radiofrecuencia son las más utilizadas, pero la termocoagulación por radiofrecuencia es la que presenta una relación costo-efectividad más beneficiosa. En la misma línea, Holland et al.⁹⁰ 2015 llegaron a conclusiones similares. Sivakanthan et al.⁹¹ (2014) tras comparar la descompresión microvascular, la rizotomía sensorial parcial y la radiocirugía estereotáctica, concluyeron que la descompresión microvascular y la radiocirugía estereotáctica son los procedimientos más utilizados, sin embargo, la rizotomía sensorial parcial es la más rentable (11.5 veces más), siendo la modalidad de tratamiento menos utilizada de los tres. Por último, cabe destacar la revisión sistemática de Zakrzewska et al.⁹⁴ (2012) en la que, tras analizar la eficacia de las diferentes intervenciones quirúrgicas en la NT, concluyeron que los estudios actuales son deficientes y de baja calidad. De manera, que existen pocas pruebas que ayuden a la toma de decisiones comparativas acerca del mejor procedimiento quirúrgico.

Desde el punto de vista fisioterápico, la neuralgia del trigémino es una patología que se aborda en la clínica, con diferentes modalidades de tratamiento como puede ser la masoterapia, la termoterapia o la electroterapia. Sin embargo, no existen publicados protocolos de actuación específicos basados en la evidencia científica, que estandaricen la intervención desde la fisioterapia, en esta patología.

En esta revisión sistemática, hemos localizado sólo 1 artículo en el que se utiliza el TENS como modalidad terapéutica desde la fisioterapia, para abordar el dolor en la NT. Por este motivo (escasos artículos publicados) no podemos realizar una discusión orientada a la comparación de resultados. Pero, si apuntar que estamos ante una patología con una prevalencia estimada en 1-2 sujetos cada 10.000 habitantes y una incidencia entre 1868-2335 casos nuevos de NT al año en España y entre 111-139 casos nuevos anuales en Galicia, con una cifra total de afectados entre 278-556³. De esta patología, en la literatura existen numerosos artículos publicados (113 analizados en nuestra revisión sistemática) sobre el abordaje farmacológico y quirúrgico, por lo tanto, desde la fisioterapia se deben de desarrollar ECA que aporten evidencia sobre las distintas modalidades terapéuticas empleadas en el abordaje de la NT y poder así, desarrollar protocolos estandarizados en el tratamiento de esta patología.

8. CONCLUSIONES

- El tratamiento de la NT en la actualidad, se basa fundamentalmente en dos terapias: farmacológica y quirúrgica. La primera línea de actuación es el manejo conservador con fármacos, cuyo objetivo es tratar el principal síntoma de esta patología: el dolor. Reservando el tratamiento quirúrgico, para aquellos casos en los que los fármacos no son suficientes para aliviar el dolor y/o los efectos secundarios derivados del fármaco no son tolerados.
- No existe ningún fármaco desarrollado específicamente para tratar la NT. Actualmente los fármacos empleados son los antiepilépticos con un nivel de evidencia moderado, como la carbamazepina y la oxcarbazepina, en dosis entre 200-1200mg/día y 600-800mg/día, respectivamente. No existe consenso en cuanto a dosis iniciales y pauta de administración.
- En cuanto a los procedimientos quirúrgicos, las técnicas ablativas (mínimamente invasivas) son efectivas y de fácil aplicación, pero la tendencia a la recidiva conduce a la elección de técnicas no ablativas (invasivas). Sin embargo, no existen ECA comparativos que determinen con un buen nivel de evidencia la superioridad de una técnica sobre otra.
- No existen suficientes estudios publicados sobre el abordaje de la NT desde la fisioterapia. Siendo necesarios estudios en los que se protocolice el abordaje de esta patología, mediante la utilización de recursos terapéuticos propios y utilizados desde la fisioterapia. A posteriori, será necesario realizar ECC y/o ECA que comparen la eficacia y efectividad de los protocolos utilizados.
- La mayoría de los artículos analizados, presentan nivel de evidencia medio-bajo y un grado de recomendación B.
- En cuanto a la calidad metodológica, los ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego son escasos, predominando los ensayos clínicos de baja calidad metodológica.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Muriel C. Dolor crónico: diagnóstico, clínica y tratamiento. Volumen 2. 1ª edición. Madrid: Arán; 2007. p. 245-258.
2. Alcántara-Montero A, Sanchez-Carnerero CI. Update on the management of trigeminal neuralgia. *Semergen*. 2016;42(4):244-53.
3. Varela-Lema L, Maceira-Rozas MC, Ferreiro-Cadahía I. Radiocirugía estereotáctica con aceleradores lineales para la neuralgia del trigémino. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t), 2013. Issue 12. Art nº: CD 2013/03. 2013.
4. Bescos A, Pascual V, Escosa M, Malaga X. Treatment of trigeminal neuralgia: an update and future prospects of percutaneous techniques. *Revista de Neurología*. 2015;61(3):114-24.
5. Boto GR. Neuralgia del trigémino. *Neurocirugía*. 2010;21:361-372.
6. Fromm GH, Terrence CF, Maroon JC. Trigeminal Neuralgia. Currents concepts regarding etiology and pathogenesis. *Archives of neurology*. 1984;41:1240-7.
7. Parmar M, Sharma N, Modgill V, Naidu P. Comparative evaluation of surgical procedures for trigeminal neuralgia. *Journal of maxillofacial and oral surgery*. 2013;12(4):400-9.
8. Zorrilla J, Aguilar F. Un vistazo a la medicina alternativa. *Plasticidad y restauración neurológica*. 2005;4(1-2):67-74.
9. Maya J., Albornoz M. Estimulación eléctrica transcutánea y neuromuscular. 1ª edición. Barcelona: Elsevier; 2010.
10. Centre for evidence based medicine de Oxford. Levels of evidence and grades of recommendation [Internet]. Oxford: Centre for evidence based medicine de Oxford [acceso el 2 de noviembre del 2017]. Disponible en http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.
11. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trial*. 1996; 17:1-12.
12. Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. *Neurosciences*. 2015;20(2):107-14.
13. Hodaie M, Coello AF. Advances in the management of trigeminal neuralgia. *Journal of Neurosurgical Sciences*. 2013;57(1):13-21.
14. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia: diagnosis and treatment. *Cephalalgia*. 2017;37(7):648-57.
15. Reddy GD, Viswanathan A. Trigeminal and Glossopharyngeal Neuralgia. *Neurologic Clinics*. 2014;32(2):539.
16. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *British Medical Journal*. 2014;348-474.

17. Zakrzewska JM, Linskey ME. Summaries of BMJ clinical evidence Trigeminal neuralgia. *Bmj-British Medical Journal*. 2015;350:1238.
18. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal Neuralgia. *American Family Physician*. 2016;94(2):133-5.
19. Masthan KMK, Aravindha N, Balachander N, Jha A, Elumalai M. Trigeminal neuralgia an update. *Biosciences Biotechnology Research Asia*. 2012;9(2):881-4.
20. Obermann M. Update on the challenges of treating trigeminal neuralgia. *Orphan Drugs: Research and Reviews*. 2015; 5:11-6.
21. Montano N, Conforti G, Bonaventura R, Meglio M, Fernandez E, Papacci F. Advances in diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:289-99.
22. Sreenivasan P, Raj SV, Ovallath S. Treatment options in trigeminal neuralgia an update. *European Journal of General Medicine*. 2014;11(3):209-16.
23. Spina A, Mortini P, Alemanno F, Houdayer E, Iannaccone S. Trigeminal neuralgia: toward a multimodal approach. *World neurosurgery*. 2017;103:220-30.
24. Cruccu G, Truini A. Refractory Trigeminal neuralgia non surgical treatment options. *CNS Drugs*. 2013;27(2):91-6.
25. Hitchon PW, Holland M, Noeller J, Smith MC, Moritani T, Jerath N, et al. Options in treating trigeminal neuralgia: experience with 195 patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2016; 149:166-70.
26. Ibrahim S. Trigeminal neuralgia: Diagnostic criteria, clinical aspects and treatment outcomes: a retrospective study. *Gerodontology*. 2014;31(2):89-94.
27. Rodríguez-Mansilla J, González-Sánchez B, Toro-García A, López-Arza MV. Efficacy of transcutaneous electrical stimulation in trigeminal neuralgia. *Rehabilitación*. 2016;50(2):81-6.
28. Zhang J, Yang M, Zhou M, He L, Chen N, Zakrzewska J. Fármacos no antiepilépticos para la neuralgia del trigémino. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 12. Art nº: CD 004029.
29. Hu Y, Guan X, Fan L, Li M, Liao Y, Nie Z, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia: a systematic review. *Journal of Headache and Pain*. 2013; 14:72.
30. Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, Khalil AM, Altibi AMA, Vu TL, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin a therapy in trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Headache and Pain*. 2016;17(1):63.
31. Oomens E, Forouzanfar T. Pharmaceutical management of trigeminal neuralgia in the elderly. *Drugs Aging*. 2015;32(9):717-26.
32. Shackleton T, Ram S, Black M, Ryder J, Clark GT, Enciso R. The efficacy of botulinum toxin for the treatment of trigeminal and postherpetic neuralgia: a systematic review with

- meta-analyses. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*. 2016;122(1):61-71.
33. Guardiani E, Sadoughi B, Blitzer A, Sirois D. A New Treatment paradigm for trigeminal neuralgia using botulinum toxin type A. *Laryngoscope*. 2014;124(2):413-7.
 34. Kowacs PA, Utiumi MAT, Nascimento FA, Piovesan EJ, Teive H. Onabotulinum toxinA for trigeminal neuralgia: a review of the available data. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2015;73(10):877-84.
 35. Xia J-H, He C-H, Zhang H-F, Lian Y-J, Chen Y, Wu C-J, et al. Botulinum toxin A in the treatment of trigeminal neuralgia. *International Journal of Neuroscience*. 2016;126(4):348-53.
 36. Zhang H, Lian Y, Ma Y, Chen Y, He C, Xie N, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double blind, placebo, controlled trial. *Journal of Headache and Pain*. 2014;15:65.
 37. Ariyawardana A, Pallegama R, Sitheequ M, Ranasinghe A. Use of single- and multi-drug regimens in the management of classic (idiopathic) trigeminal neuralgia: an 11 year experience at a single Sri Lankan Institution. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2012;3(2):98-102.
 38. Birnbaum G, Iverson J. Dalfampridine may activate latent trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;83(18):1610-2.
 39. Valcárcel IG, Ramírez CR. Benefits of percutaneous microcompression of the Gasserian ganglion in essential trigeminal neuralgia. 2015;30(2):77-82
 40. Missios S, Mohammadi AM, Barnett GH. Percutaneous treatments for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2014;25(4):751-62.
 41. Wang JY, Bender MT, Bettgowda C. Percutaneous procedures for the treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2016;27(3):277-95.
 42. Li X, Ni J, Yang L, Wu B, He M, Zhang X, et al. A prospective study of Gasserian ganglion pulsed radiofrequency combined with continuous radiofrequency for the treatment of trigeminal neuralgia. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2012;19(6):824-8.
 43. Yao P, Deng Y, Hong T, Wang Z, Ma J, Zhu Y, et al. Radiofrequency thermocoagulation for V2/V3 idiopathic trigeminal neuralgia: effect of treatment temperatures on long-term clinical outcomes: A Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(26):4019.
 44. Yao P, Hong T, Wang Z, Ma J, Zhu Y, Li H, et al. Treatment of bilateral idiopathic trigeminal neuralgia by radiofrequency thermocoagulation at different temperatures. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(29):4274.
 45. Tang Y, Jin D, Bian J, Li X, Lai G, Ni J. Long-term outcome of computed tomography-guided percutaneous radiofrequency thermocoagulation for classic trigeminal neuralgia patients older than 70 years. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2014;25(4):1292-5.

46. Asplund P, Blomstedt P, Bergenheim A. Percutaneous balloon compression vs percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for the primary treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2016;78(3):421-8.
47. Bergenheim A, Asplund P, Linderoth B. Percutaneous retrogasserian balloon compression for trigeminal neuralgia: review of critical technical details and outcomes. *World Neurosurgery*. 2013;79(2):359-68.
48. Ying X, Wang H, Deng S, Chen Y, Zhang J, Yu W. Long-term outcome of percutaneous balloon compression for trigeminal neuralgia patients elder than 80 years. *Medicine (United States)*. 2017;96(39).
49. Chan MD, Shaw EG, Tatter SB. Radiosurgical management of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2013;24(4):613.
50. Baschnagel AM, Cartier JL, Dreyer J, Chen PY, Pieper DR, Olson RE, et al. Trigeminal neuralgia pain relief after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2014;117:107-11.
51. Monaco III EA, Kano H, Kooshkabi A, Dade Lunsford L. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: a review. *European Neurological Review*. 2012;7(3):196-200.
52. Lee JK, Kim DR, Huh YH, Kim JK, Namgung WC, Hong SH. Long-Term outcome of Gamma Knife surgery using a retrogasserian petrous bone target for classic trigeminal neuralgia. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2013;116:127-35.
53. Amutio-Gutiérrez S, Soto-González M. Effectiveness of gamma knife treatment in patients affected by idiopathic recurrent trigeminal neuralgia. *Neurologia*. 2016;31(7):482-90.
54. Régis J, Tuleasca C, Resseguier N, Carron R, Donnet A, Gaudart J, et al. Long-term safety and efficacy of gamma knife surgery in classical trigeminal neuralgia: a 497-patient historical cohort study. *Journal of Neurosurgery*. 2016;124(4):1079-87.
55. Régis J, Tuleasca C, Resseguier N, Carron R, Donnet A, Yomo S, et al. The very long-term outcome of radiosurgery for classical trigeminal neuralgia. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2016;94(1):24-32.
56. Young B, Shivazad A, Kryscio RJ, Clair W, Bush HM. Long-term outcome of high-dose Gamma Knife surgery in treatment of trigeminal neuralgia. *Journal of Neurosurgery*. 2013;119(5):1166-75.
57. Varela-Lema L, Lopez-Garcia M, Maceira-Rozas M, Munoz-Garzon V. Linear accelerator stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Pain Physician*. 2015;18(1):15-27.
58. Han KR, Chae YJ, Lee JD, Kim C. Trigeminal nerve block with alcohol for medically intractable classic trigeminal neuralgia: long-term clinical effectiveness on pain. *International Journal of Medical Sciences*. 2017;14(1):29-36.
59. Ko AL, Ozpinar A, Lee A, Raslan AM, McCartney S, Burchiel KJ. Long-term efficacy and safety of internal neurolysis for trigeminal neuralgia without neurovascular compression. *Journal of Neurosurgery*. 2015;122(5):1048-57.

60. Gao J, Fu Y, Guo S, Li B, Xu Z. Efficacy and prognostic value of partial sensory rhizotomy and microvascular decompression for primary trigeminal neuralgia: A comparative study. *Medical Science Monitor*. 2017;23:2284-91.
61. Kodeeswaran M, Ramesh VG, Saravanan N, Udesh R. Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia: A simple, safe, cost-effective procedure. *Neurology India*. 2015;63(6):889-94.
62. Sarnvivad P, Bumpenboon A, Chumnavej S. Retrospective long term outcome following microvascular decompression surgery in Thai patients with trigeminal neuralgia. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2013;96(7):801-6.
63. Pollock BE. Surgical management of medically refractory trigeminal neuralgia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2012;12(2):125-31.
64. Safi MT, Iftikhar M. Effectiveness of microvascular decompression of trigeminal nerve for the treatment of trigeminal neuralgia. *Journal of Medical Sciences (Peshawar)*. 2015;23(1):38-41.
65. Phan K, Rao PJ, Dexter M. Microvascular decompression for elderly patients with trigeminal neuralgia. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016;29:7-14.
66. Martínez-Anda JJ, Barges-Coll J, Ponce-Gomez JA, Perez-Pena N, Revuelta-Gutierrez R. Surgical management of trigeminal neuralgia in elderly patients using a small retrosigmoidal approach: analysis of efficacy and safety. *Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery*. 2015;76(1):39-45.
67. Zhao H, Tang Y, Zhang X, Li S. Microvascular decompression for idiopathic primary trigeminal neuralgia in patients over 75 years of age. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2016;27(5):1295-7.
68. Yang DB, Wang ZM, Jiang DY, Chen HC. The efficacy and safety of microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia in patients older than 65 years. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2014;25(4):1393-6.
69. Amagasaki K, Watanabe S, Naemura K, Shono N, Nakaguchi H. Safety of microvascular decompression for elderly patients with trigeminal neuralgia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2016;141:77-81.
70. Xia L, Zhong J, Zhu J, Wang YN, Dou NN, Liu MX, et al. Effectiveness and safety of microvascular decompression surgery for treatment of trigeminal neuralgia: a systematic review. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2014;25(4):1413-7.
71. Broggi M, Acerbi F, Ferroli P, Tringali G, Schiariti M, Broggi G. Microvascular decompression for neurovascular conflicts in the cerebello-pontine angle: Which role for endoscopy? *Acta Neurochirurgica*. 2013;155(9):1709-16.
72. Lee JYK, Pierce JT, Sandhu SK, Petrov D, Yang AI. Endoscopic versus microscopic microvascular decompression for trigeminal neuralgia: equivalent pain outcomes with possibly decreased postoperative headache after endoscopic surgery. *Journal of Neurosurgery*. 2017;126(5):1676-84.

73. Setty P, Volkov AA, D'Andrea KP, Pieper DR. Endoscopic vascular decompression for the treatment of trigeminal neuralgia: clinical outcomes and technical note. *World Neurosurgery*. 2014;81(3-4):603-8.
74. Zakrzewska JM, Coakham HB. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: update. *Current Opinion in Neurology*. 2012;25(3):296-301.
75. Dumot C, Brinzeu A, Berthiller J, Sindou M. Trigeminal neuralgia due to venous neurovascular conflicts: outcome after microvascular decompression in a series of 55 consecutive patients. *Acta Neurochirurgica*. 2017;159(2):237-49.
76. Inoue T, Hirai H, Shima A, Suzuki F, Yamaji M, Fukushima T, et al. Long-term outcomes of microvascular decompression and gamma knife surgery for trigeminal neuralgia: a retrospective comparison study. *Acta Neurochirurgica*. 2017;159(11):2127-35.
77. Niranjana A, Lunsford LD. Radiosurgery for the management of refractory trigeminal neuralgia. *Neurology India*. 2016;64(4):624-9.
78. Montano N, Papacci F, Cioni B, Bonaventura R, Meglio M. What is the best treatment of drug-resistant trigeminal neuralgia in patients affected by multiple sclerosis? A literature analysis of surgical procedures. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013;115(5):567-72.
79. Alvarez-Pinzon AM, Wolf AL, Swedberg HN, Barkley KA, Cucalon J, Curia L, et al. Comparison of percutaneous retrogasserian balloon compression and gamma knife radiosurgery for the treatment of trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *World Neurosurgery*. 2017;97:590-4.
80. Noorani I, Lodge A, Vajramani G, Sparrow O. Comparing percutaneous treatments of trigeminal neuralgia: 19 years of experience in a single centre. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2016;94(2):75-85.
81. Du Y, Yang D, Dong X, Du Q, Wang H, Yu W. Percutaneous balloon compression (PBC) of trigeminal ganglion for recurrent trigeminal neuralgia after microvascular decompression (MVD). *Irish Journal of Medical Science*. 2015;184(4):745-51.
82. Liu P, Zhong W, Liao C, Yang M, Zhang W. The role of Percutaneous Radiofrequency Thermocoagulation for persistent or recurrent trigeminal neuralgia after surgery. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2016;27(8):752-5.
83. Zhang X, Zhao H, Tang Y, Zhu J, Wang X, Li S. Comparison of the efficacy of reoperation, percutaneous radiofrequency thermocoagulation when microvascular decompression of trigeminal neuralgia is invalid. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2016;27(7):688-90.
84. Wolf A, Kondziolka D. Gamma Knife surgery in trigeminal neuralgia. *Neurosurgery Clinics of North America*. 2016;27(3):297.
85. Tuleasca C, Carron R, Resseguier N, Donnet A, Roussel P, Gaudart J, et al. Repeat gamma knife surgery for recurrent trigeminal neuralgia: long-term outcomes and systematic review. *Journal of Neurosurgery*. 2014;121:210-21.

86. Mallory GW, Atkinson JL, Stien KJ, Keegan BM, Pollock BE. Outcomes after percutaneous surgery for patients with multiple sclerosis: related trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2012;71(3):581-6.
87. Udupi BP, Chouhan RS, Dash HH, Bithal PK, Prabhakar H. Comparative evaluation of percutaneous retrogasserian glycerol rhizolysis and radiofrequency thermocoagulation techniques in the management of trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2012;70(2):407-12.
88. Gubian A, Rosahl SK. Meta-analysis on safety and efficacy of microsurgical and radiosurgical treatment of trigeminal neuralgia. *World Neurosurgery*. 2017;103:757-67.
89. Dai ZF, Huang QL, Liu HP, Zhang W. Efficacy of stereotactic gamma knife surgery and microvascular decompression in the treatment of primary trigeminal neuralgia: a retrospective study of 220 cases from a single center. *Journal of Pain Research*. 2016;9:535-42.
90. Holland M, Noeller J, Buatti J, He W, Shivapour ET, Hitchon PW. The cost-effectiveness of surgery for trigeminal neuralgia in surgically naïve patients: a retrospective study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2015;137:34-7.
91. Sivakanthan S, Gompel JJ, Alikhani P, Loveren H, Chen R, Agazzi S. Surgical management of trigeminal neuralgia: use and cost-effectiveness from an analysis of the medicare claims database. *Neurosurgery*. 2014;75(3):220-6
92. Sandoval-Balanzario M, Álvarez-Vázquez L, Santos-Franco JA. Invasive management of trigeminal neuralgia: 8 years experience. *Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2015;53:S80-7.
93. Díaz IM, Suárez JEM, Hernández LSF, Gutiérrez AR, Paneque REJ, Costa TH. Decision analysis: cost-effectiveness in the surgical treatment of trigeminal neuralgia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2013;20(4):161-9.
94. Zakrzewska JM, Akram H. Intervenciones neuroquirúrgicas para el tratamiento de la neuralgia del trigémino clásica. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011. Issue 9. Art n°: CD007312.
95. Chen MJ, Zhang WJ, Guo ZL, Zhang WH, Chai Y, Li YW. Withdrawal reaction of carbamazepine after neurovascular decompression for trigeminal neuralgia. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014;338(1-2):43-5.
96. Cheng JS, Lim DA, Chang EF, Barbaro NM. A review of percutaneous treatments for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*. 2014;10(1):25-33.
97. Lettmaier S. Radiosurgery in trigeminal neuralgia. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*. 2014;30(5):592-5.
98. Ding W, Chen S, Wang R, Cai J, Cheng Y, Yu L, et al. Percutaneous radiofrequency thermocoagulation for trigeminal neuralgia using neuronavigation-guided puncture from a mandibular angle. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(40):4940.
99. Abhinav K, Love S, Kalantzis G, Coakham HB, Patel NK. Clinicopathological review of patients with and without multiple sclerosis treated by partial sensory rhizotomy for

- medically refractory trigeminal neuralgia: a 12-year retrospective study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2012;114(4):361-5.
100. Zhang WC, Zhong WX, Li ST, Zheng XS, Yang M, Shi J. Neuronavigator-guided percutaneous radiofrequency thermocoagulation in the treatment of trigeminal neuralgia. *Irish Journal of Medical Science*. 2012;181(1):7-13.
101. Weng Z, Halawa MAA, Liu X, Zhou X, Yao S. Analgesic effects of preoperative peripheral nerve block in patients with trigeminal neuralgia undergoing radiofrequency thermocoagulation of gasserian ganglion. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2013;24(2):479-82.
102. Yao P, Hong T, Zhu YQ, Li HX, Wang ZB, Ding YY, et al. Efficacy and safety of continuous radiofrequency thermocoagulation plus pulsed radiofrequency for treatment of V1 trigeminal neuralgia: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(44):5247.
103. Zhao WX, Wang Q, He MW, Yang LQ, Wu BS, Ni JX. Radiofrequency thermocoagulation combined with pulsed radiofrequency helps relieve postoperative complications of trigeminal neuralgia. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14(3):7616-23.
104. Ammori MB, King AT, Siripurapu R, Herwadkar AV, Rutherford SA. Factors in influencing decision making and outcome in the surgical management of trigeminal neuralgia. *Journal of Neurological Surgery*. 2013;74(2):75-81.
105. Hitchon PW, Zanaty M, Moritani T, Uc E, Pieper CL, He W, et al. Microvascular decompression and MRI findings in trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. A single center experience. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2015;139:216-20.
106. Ibrahim TF, Garst JR, Burkett DJ, Toia GV, Braca JA, Hill JP, et al. Microsurgical pontine descending tractotomy in cases of intractable trigeminal neuralgia. *Operative Neurosurgery*. 2015;11(4):518-29.
107. Jo KW, Kong DS, Hong KS, Lee JA, Park K. Long-term prognostic factors for microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013;20(3):440-5.
108. Liao C, Zhang W, Yang M, Zhong W, Liu P, Li S. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: The Role of Mechanical Allodynia. *World Neurosurgery*. 2016;91:468-72.
109. Loescher AR, Radatz M, Kemeny A, Rowe J. Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: outcomes and complications. *British Journal of Neurosurgery*. 2012;26(1):45-52.
110. Martínez-Moreno NE, Gutiérrez-Sárraga J, Rey-Portolés G, Jiménez-Huete A, Martínez-Álvarez R. Long-term outcomes in the treatment of classical trigeminal neuralgia by gamma knife radiosurgery: a retrospective study in patients with minimum 2 year follow up. *Neurosurgery*. 2016;79(6):879-87.
111. Masuoka J, Matsushima T, Inoue K, Nakahara Y, Takase Y, Kawashima M. Outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia treated with the stitched sling retraction technique. *Neurosurgical Review*. 2015;38(2):361-5.

112. Revuelta-Gutierrez R, Martinez-Anda JJ, Coll JB, Campos-Romo A, Perez-Peña N. Efficacy and safety of root compression of trigeminal nerve for trigeminal neuralgia without evidence of vascular compression. *World Neurosurgery*. 2013;80(3-4):385-9.
113. Ul-Haq N, Ali M, Khan HM, Ishaq M, Khattak MI. Immediate pain relief by microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad*. 2016;28(1):52-5.
114. Zhang X, Xu L, Zhao H, Tang YD, Zhu J, Yuan Y, et al. Long-term efficacy of nerve combing for patients with trigeminal neuralgia and failed prior microvascular decompression. *World Neurosurgery*. 2017;108:711-5.
115. Lucas JT, Nida AM, Isom S, Marshall K, Bourland JD, Laxton AW, et al. Predictive nomogram for the durability of pain relief from gamma knife radiation surgery in the treatment of trigeminal neuralgia. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2014;89(1):120-6.
116. Wang DD, Ouyang D, Englot DJ, Rolston JD, Molinaro AM, Ward M, et al. Trends in surgical treatment for trigeminal neuralgia in the United States of America from 1988 to 2008. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013;20(11):1538-45.
117. Hossain MA, Molla MR, Akhter M, Sikder MA, Haider MN. Comparative study on cryosurgery with carbamazepine and alcohol injection in trigeminal neuralgia. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 2012;11(3):197-200.
118. Nanda A, Javalkar V, Zhang S, Ahmed O. Long term efficacy and patient satisfaction of microvascular decompression and gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015;22(5):818-22.
119. Zhang L, Zhang Y, Li C, Zhu S. Surgical treatment of primary trigeminal neuralgia: Comparison of the effectiveness between MVD and MVD+PSR in a series of 210 patients. *Turkish Neurosurgery*. 2012;22(1):32-8.
120. Zhou X, Liu Y, Yue Z, Luan D, Zhang H, Han J. Comparison of nerve combing and percutaneous radiofrequency thermocoagulation in the treatment for idiopathic trigeminal neuralgia. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2016;82(5):574-9.

10. ANEXOS

Anexo I. Estrategia de búsqueda bibliográfica

COCHRANE

Términos de búsqueda	Neuralgia trigémino
Ecuación de búsqueda	(NEURALGIA TRIGÉMINO):TA
Resultados	9
Artículos seleccionados	3

PEDRO

Términos de búsqueda	Trigeminal Neuralgia
Límites	Publicado desde 2012
Resultados	3
Artículos seleccionados	0

CINALH

Términos de búsqueda	"Trigeminal neuralgia", "drug therapy", surgery, "physical therapy"
Ecuación de búsqueda	(MH "Trigeminal neuralgia") AND (("drug therapy" OR ("physical therapy") OR surgery))
Límites	Fecha de publicación: 2012-2017 Idioma: Inglés, español Tipo de estudio: Clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, review.
Resultados	7
Artículos seleccionados	2

PUBMED

Términos de búsqueda	"Trigeminal neuralgia", "drug therapy", surgery, "physical therapy modalities"
Ecuación de búsqueda	"Trigeminal neuralgia"[All Fields] AND ("drug therapy"[All Fields] OR "physical therapy modalities"[All Fields] OR ("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields]))
Límites	Fecha de publicación: 2012-2017 Idioma: Inglés, español Tipo de estudio: Clinical trial, controlled clinical trial, meta-analysis, randomized controlled trial, systematic reviews Especie: Humanos
Resultados	55
Artículos seleccionados	22

WOS

Términos de búsqueda	"Trigeminal neuralgia", "drug therapy", surgery, "physical therapy"
Ecuación de búsqueda	("Trigeminal neuralgia") AND (("physical therapy" OR "drug therapy" OR surgery))
Límites	Fecha de publicación: 2012-2017 Idioma: Inglés, español Tipo de estudio: Clinical trial, review.
Resultados	206
Artículos seleccionados	26

SCOPUS

Términos de búsqueda	"Trigeminal neuralgia", "drug therapy", surgery, "physical therapy"
Ecuación de búsqueda	TITLE-ABS-KEY ("Trigeminal neuralgia" AND (surgery OR ("physical therapy") OR ("drug therapy")))
Límites	Fecha de publicación: 2012-2017 Idioma: Inglés, español Tipo de estudio: Article, review.
Resultados	464
Artículos seleccionados	60

Anexo III. Escala Oxford

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento)
	2 c	Investigación de resultados en salud
	3 a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	3 b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.
<p>*Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D</p>		

Anexo IV. Escala Jadad

1.- ¿El estudio fue descrito como randomizado/aleatorizado?

1. Si

2.No

2.- ¿Se describe el método para generar la secuencia de aleatorizado y este método es adecuado?

1.Si

2. No

3.- ¿El estudio se describe como doble ciego?

1. Si

2.No

4.- ¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?

1.Si

2.No

5.- ¿Existió una descripción de las pérdidas y las retiradas?

1. Si

2.No

La puntuación máxima que puede alcanzar un ECA es 5 puntos. Un ECA es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3.

La escala de Jadad sólo considera aquellos aspectos relacionados con los sesgos referidos a: la aleatorización, el enmascaramiento de los pacientes y del investigador al tratamiento (conocido como doble ciego), y la descripción de las pérdidas de seguimiento. Es un cuestionario sencillo, rápido de aplicar y ha sido validado.

Este cuestionario da una puntuación en una escala que va de 0 a 5 puntos, de manera que a mayor puntuación mejor calidad metodológica tiene el ensayo clínico aleatorizado (ECA) evaluado. Se considera como "riguroso" un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de 5 puntos. Un ECA es de pobre calidad si su puntuación es inferior a 3 puntos.

Anexo V- Resultados según el nivel de evidencia y el grado de recomendación.

Ref. bibliográfica	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Alcántara et al. ²	Revisión	5	D
Varela et al. ³	Revisión sistemática	1a	A
Bescos et al. ⁴	Revisión sistemática	1a	A
Parmar et al. ⁷	Revisión sistemática	1a	A
Al-Quliti et al. ¹²	Revisión	5	D
Hodaie et al. ¹³	Revisión	5	D
Maarbjerg et al. ¹⁴	Revisión	5	D
Reddy et al. ¹⁵	Revisión	5	D
Zakrzewska et al. ¹⁶	Revisión	5	D
Zakrzewska et al. ¹⁷	Revisión	5	D
Zakrzewska et al. ¹⁸	Revisión	5	D
Masthan et al. ¹⁹	Revisión	5	D
Obermann et al. ²⁰	Revisión	5	D
Montano et al. ²¹	Revisión	5	D
Sreenivasan et al. ²²	Revisión	5	D
Spina et al. ²³	Revisión	5	D
Cruccu et al. ²⁴	Revisión sistemática	1a	A
Hitchon et al. ²⁵	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Ibrahim et al. ²⁶	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Rodriguez-Mansilla et al. ²⁷	Revisión sistemática	1a	A
Zhang et al. ²⁸	Revisión sistemática	1a	A
Hu et al. ²⁹	Revisión sistemática	1a	A
Morra et al. ³⁰	Revisión sistemática y metaanálisis	1a	A
Oomens et al. ³¹	Revisión	5	D
Shackleton et al. ³²	Revisión sistemática y metaanálisis	1a	A
Guardiani et al. ³³	Revisión sistemática	1a	A

Kowacs et al. ³⁴	Revisión sistemática	1a	A
Xia et al. ³⁵	Estudio experimental: EC	2b	D
Zhang et al. ³⁶	Estudio experimental: ECA doble ciego	1b	A
Ariyawardana et al. ³⁷	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Birnbaum et al. ³⁸	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Valcárcel et al. ³⁹	Revisión	5	D
Missios et al. ⁴⁰	Revisión	5	D
Wang et al. ⁴¹	Revisión sistemática	1a	A
Li et al. ⁴²	Estudio experimental: ECA doble ciego	1b	A
Yao et al. ⁴³	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Yao et al. ⁴⁴	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Tang et al. ⁴⁵	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Asplund et al. ⁴⁶	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Bergenheim et al. ⁴⁷	Revisión	5	D
Ying et al. ⁴⁸	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Chan et al. ⁴⁹	Revisión	5	D
Baschnagel et al. ⁵⁰	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Monaco et al. ⁵¹	Revisión	5	D
Lee et al. ⁵²	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Amutio-Gutiérrez S et al. ⁵³	Revisión sistemática	1a	A
Regis et al. ⁵⁴	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Regis et al. ⁵⁵	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Young et al. ⁵⁶	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Varela et al. ⁵⁷	Revisión sistemática	1a	A
Han et al. ⁵⁸	Estudio observacional casos y controles	3b	B

Ko et al. ⁵⁹	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Gao et al. ⁶⁰	Estudio experimental: ECA	1b	A
Kodeeswaran et al. ⁶¹	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Sarnvivad et al. ⁶²	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Pollock et al. ⁶³	Revisión	5	D
Safi et al. ⁶⁴	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Phan et al. ⁶⁵	Revisión sistemática y metaanálisis	1a	A
Martinez-Anda et al. ⁶⁶	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Zhao et al. ⁶⁷	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Yang et al. ⁶⁸	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Amagasaki et al. ⁶⁹	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Xia et al. ⁷⁰	Revisión sistemática	1a	A
Broggi et al. ⁷¹	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Lee et al. ⁷²	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Setty et al. ⁷³	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Zakrzewska JM et al. ⁷⁴	Revisión sistemática	1a	A
Dumot et al. ⁷⁵	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Inoue et al. ⁷⁶	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Niranjan et al. ⁷⁷	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Montano et al. ⁷⁸	Metaanálisis	1a	A
Alvarez-Pinzon et al. ⁷⁹	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Noonari I et al. ⁸⁰	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Du et al. ⁸¹	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Liu et al. ⁸²	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Zhang et al. ⁸³	Estudio observacional casos y controles	3b	B

Wolf et al. ⁸⁴	Revisión sistemática	1a	A
Tuleasca et al. ⁸⁵	Revisión sistemática y metaanálisis	1a	A
Mallory et al. ⁸⁶	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Udupi et al. ⁸⁷	Estudio experimental: ECC no aleatorizado	2b	D
Gubian et al. ⁸⁸	Metaanálisis	1a	A
Dai et al. ⁸⁹	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Holland et al. ⁹⁰	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Sivakanthan et al. ⁹¹	Estudio observacional transversal	2c	B
Sandoval et al. ⁹²	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Diaz et al. ⁹³	Revisión sistemática	1a	A
Zakrzewska et al. ⁹⁴	Revisión sistemática	1a	A
Chen et al. ⁹⁵	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Cheng et al. ⁹⁶	Revisión sistemática	1a	A
Lettmaier et al. ⁹⁷	Revisión	5	D
Ding et al. ⁹⁸	Estudio experimental: ECA	1b	A
Abhinav et al. ⁹⁹	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Zhang et al. ¹⁰⁰	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Weng et al. ¹⁰¹	Estudio experimental: ECA	1b	A
Yao et al. ¹⁰²	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Zhao et al. ¹⁰³	Estudio experimental: ECA	1b	A
Ammori et al. ¹⁰⁴	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Hitchon et al. ¹⁰⁵	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Ibrahim et al. ¹⁰⁶	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Jo et al. ¹⁰⁷	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Liao et al. ¹⁰⁸	Estudio observacional casos y controles	3b	B

Loescher et al. ¹⁰⁹	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Martinez et al. ¹¹⁰	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Masuoka et al. ¹¹¹	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Revuelta-Gutierrez et al. ¹¹²	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Ul Haq et al. ¹¹³	Estudio observacional transversal	2c	B
Zhang et al. ¹¹⁴	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Lucas et al. ¹¹⁵	Estudio observacional transversal	2c	B
Wang et al. ¹¹⁶	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Hossain et al. ¹¹⁷	Estudio experimental: ECC no aleatorizado	2b	D
Nanda et al. ¹¹⁸	Estudio observacional de cohortes	2b	B
Zhang et al. ¹¹⁹	Estudio observacional casos y controles	3b	B
Zhou et al. ¹²⁰	Estudio observacional casos y controles	3b	B

Anexo VI- Resultados según la calidad metodológica

Ref. bibliográfica	Tipo de estudio	Puntuación de la calidad metodológica
Zhang et al. ³⁶	Estudio experimental: ECA doble ciego	4
Li et al. ⁴²	Estudio experimental: ECA doble ciego	4
Gao et al. ⁶⁰	Estudio experimental: ECA	3
Din et al. ⁹⁸	Estudio experimental: ECA	3
Weng et al. ¹⁰¹	Estudio experimental: ECA	1
Zhao et al. ¹⁰³	Estudio experimental: ECA	3