

EFECTO DE LA TOXINA BOTULÍNICA A EN EL TRATAMIENTO
DEL DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO

Tesis Doctoral

AUTOR: Gabriel Forteza González

Directora: Dra. María Rull Bartomeu

Departament de Ciències Mèdiques Bàsiques

Departament de Medicina i Cirurgia

Universitat Rovira i Virgili

“La ciencia es la única construcción fuerte de la Humanidad. Contra ese bloque científico del determinismo, afirmado ya por los griegos, ¿cuántas olas no han roto? Religiones, morales, utopías; hoy todas esas pequeñas supercherías del pragmatismo y de las ideas-fuerzas..., y, sin embargo, el bloque continúa incommovible, y la ciencia no sólo arrolla esos obstáculos, sino que los aprovecha para perfeccionarse.

-Sí-contestó Iturrioz-; la ciencia arrolla esos obstáculos y también arrolla al hombre”.

Pío Baroja. El árbol de la ciencia

Esta tesis ha sido posible gracias a la colaboración inestimable de la Dra. M. Olona, Jefe de la Unidad de Epidemiología y del Dr. A. Castel, psicólogo clínico de la Unidad del Dolor. De M^a Jesús Gallart, Jefe de Farmacia y de Silvia Jornet, farmacéutica clínica. Hospital Universitari Joan XXIII.

El ensayo clínico contenido en esta tesis ha sido realizado merced a una beca del Laboratorio Allergan, entidad a la que quiero agradecer su valiosa contribución.

- ◆ *A Nicolás Forteza “senior”, que me transmitió el entusiasmo por la vida.*
- ◆ *A Margarita González. De ella aprendí el valor del rigor y de la perseverancia.*
- ◆ *A Estrella, Irene y Nicolás “junior”, por tantas horas robadas.*
- ◆ *A Santiago Forteza, por las primeras singladuras, también en la Medicina.*
- ◆ *A Bartolomé Colmenero, Ignacio Pérez-Gastón y Vicente Martorell, mis maestros.*
- ◆ *A Silvia Jornet y M^a Jesús Gallart, farmacéuticas y colaboradoras directas en la preparación de las muestras para el ensayo.*
- ◆ *A Emili Mayayo, por las microfotografías*
- ◆ *A Belén Rivas y Charo Mancilla, guardianas durante meses del “libro de las toxinas”, y extraordinarias profesionales, sin cuya ayuda no hubiese podido realizar el ensayo.*
- ◆ *A Montse Pallàs, mi lazarillo en los laberintos académicos.*
- ◆ *A Mario Mateos, Javier Rodríguez y Ramón Galán, miembros de la “partida de bandoleros”. También por su apoyo y colaboración.*
- ◆ *A Pepa, de Laboratorios Allergan por su asistencia e interés.*

ÍNDICE

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.....	9
ÍNDICE DE TABLAS.....	10
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	11

I. INTRODUCCIÓN 12

1. DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO.....	13
1.1 DEFINICIÓN.....	13
1.2 HISTORIA.....	14
1.3 EPIDEMIOLOGÍA.....	17
1.4 SINOPSIS ANATOMICA. MÚSCULOS DE LA MASTICACIÓN.....	18
1.5 ETIOPATOGENIA.....	21
1.6 CLASIFICACIÓN.....	33
1.7 CLÍNICA.....	34
1.8 SDMMF Y FIBROMIALGIA.....	35
1.9 DIAGNÓSTICO.....	36
1.10 FACTORES PRONÓSTICO.....	38
1.11 TERAPÉUTICA.....	41
2. TOXINA BOTULÍNICA.....	57
3. DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO Y TOXINA BOTULÍNICA.....	74

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS83

III. MATERIAL Y MÉTODO.....85

1. TIPO DE ENSAYO.	86
2. MÉTODO DE EXPLORACIÓN.....	86
2.1 Evaluación de la personalidad. MCMI-II.....	86
2.2. Valoración subjetiva del dolor.....	93
2.3. Palpación.....	93
2.4. Cinesiología Mandibular.....	94
2.5. Efectos secundarios.....	95
3. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS.....	95

3.1 Criterios de inclusión	95
3.2 Criterios de exclusión.....	95
4. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA DEL ENSAYO	96
4.1 Criterios de retirada.....	97
4.2 Duración del período de reclutamiento	97
5. MATERIAL UTILIZADO PARA LA INFILTRACIÓN	97
6. TÉCNICA DE INFILTRACIÓN.....	98
7. MÉTODO DE VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	99
8. SEGUIMIENTO DE LOS RESULTADOS	101
9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	102
10. RECOGIDA DE DATOS	102
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	102
IV. RESULTADOS	104
1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.	105
1.1 Distribución por edad	105
1.2 Valoración de resultados	105
1.3 Efectos secundarios.....	115
V. DISCUSIÓN.....	117
<i>1. Metodología del ensayo.....</i>	<i>122</i>
<i>2. Exploración del dolor</i>	<i>124</i>
<i>3. Palpación.....</i>	<i>124</i>

4. Técnica de infiltración	126
5. Análisis de los resultados	126
Efecto analgésico	132
Efecto placebo	135
Evolución comparada TBA-Placebo	136
VI. CONCLUSIONES	139
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	141

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Fisiopatología de la placa motora disfuncional.....	29
Ilustración 2. Estructura mole ular de la Toxina Botulínica A. Separación de las cadenas pesada y ligera.....	63
Ilustración 3. Placa motora normal (unión neuromuscular).....	66
Ilustración 4. Formación de colaterales (flecha) en el axón terminal (“Sprouting”) tras la inyección de TBA.....	66
Ilustración 5. “End sprouting”	67
Ilustración 6. Armamentario para la infiltración guiada	100
Ilustración 7. Marcado del área a infiltrar. Músculo masetero. Puntos de inyección (1-5).....	100
Ilustración 8. Grupo placebo. Evolución	137
Ilustración 9. Grupo TBA. Evolución.....	138

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 . Tipos de fibras musculares. Distribución en los músculos masticadores.	24
Tabla 2. Anestésicos locales utilizados en el tratamiento del Dolor Miofascial.	45
Tabla 3. Esteroides utilizados en el tratamiento del Dolor Miofascial	48
Tabla 4. Indicaciones de uso de Toxina Botulínica A aprobadas en España.....	69
Tabla 5. Muestra normativa española. Medianas en Puntuación Directa. Población general....	92
Tabla 6. Resultado del total de la muestra. Escalas básicas de personalidad. Tasa base	106
Tabla 7. Resultado total de la muestra. Escalas trastornos de personalidad patológica y síndromes clínicos de gravedad severa. Distribución	107
Tabla 8. Ensayo clínico: Exploración clínica basal previa al tratamiento	109
Tabla 9. Localización global de puntos gatillo.....	110
Tabla 10. Ensayo clínico: Músculos maseteros. Localización de los puntos gatillo. Distribución según intensidad del dolor a la palpación. Exploración previa al tratamiento	111
Tabla 11. Ensayo clínico: Músculos temporales. Localización de los puntos gatillo. Distribución según intensidad del dolor a la palpación. Exploración previa al tratamiento	111
Tabla 12. Dolor en ATM asociado, según lado. Exploración previa al tratamiento	112
Tabla 13. Evolución tras el tratamiento. Dolor global.....	113
Tabla 14. Evolución tras el tratamiento. Dolor al hablar	113
Tabla 15. Evolución tras el tratamiento. Dolor al masticar	114
Tabla 16. Evolución de la apertura bucal	114
Tabla 17. Xerostomía post-tratamiento	115
Tabla 18. Pérdida de fuerza al masticar.	116

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AC: acetilcolina

ACE: acetilcolinesterasa

ACR: receptor de acetilcolina

AEE: Actividad eléctrica espontánea

ATM: Articulación Temporomandibular

DMFM: Dolor Miofascial Masticatorio

DTM: Disfunción Temporomandibular

EMG: electromiografía

FM: Fibromialgia

IS: Inyección seca

LTR: Local twitch response

MCMI: Millon Multiaxial Inventory

Pd: Puntuación directa

PER: Peristencia tras el tratamiento

PG: Punto-gatillo

PMR: posición de máxima relajación

PPT: potencial de placa terminal

PPTM: potencial de placa terminal miniatura

RDC/TMD: Research Diagnostic Criteria/Temporomandibular Disorders

REC: Recaída tras el tratamiento

REM: Remisión

SDMFM: Síndrome de dolor miofascial masticatorio

TB: Toxina botulínica

Tb: Tasa-base

TBA: Toxina botulínica A

TENS: Transcutaneous Electric Neuro-Stimulation

VAMP : Vesicle-associated membrane protein

I. INTRODUCCIÓN

1. DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO

1.1 DEFINICIÓN

El Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio (SDMFM) – También denominado Dolor Facial Miogénico - es un cuadro que, según estudios, afecta hasta al 25% de la población¹. Se caracteriza por la presencia de trismus, dolor facial, fatiga y limitación de la función en los músculos maseteros y temporales, preferentemente, aunque puede afectar a los músculos esternocleidomastoideos, esplenios, trapecios, periorales y al frontal². La localización preferente en los maseteros se caracteriza por la presencia de una *banda gatillo*, localizada en la región media del músculo, especialmente dolorosa a la palpación. Se distingue del Síndrome de Disfunción de la Articulación Temporomandibular por la ausencia de dolor u otra clínica articular. Sin embargo, ambos cuadros pueden asociarse.

El SDMFM representa, según Dworkin y Le Reesche³ un cuadro de dolor crónico con aspectos psico-sociales similares al dolor de espalda crónico y a la cefalea. Es un cuadro incapacitante de forma característica. Depresión, ansiedad, fatiga y trastornos del sueño acompañan con frecuencia al dolor y caracterizan también el SDMFM.

1.2 HISTORIA

La primera descripción en conjunto de los síntomas relacionados con la articulación temporomandibular corresponde a un otorrinolaringólogo llamado Costen. Dicho autor describió, en 1934 y en un grupo de 11 pacientes, un síndrome caracterizado por pérdida de audición, inestabilidad, tinnitus, cefalea, chasquido articular, dolor de oído, sequedad de boca y sensación de ardor en la lengua y la garganta⁴. Esta constelación de síntomas se denominó Síndrome de Costen. Posteriormente, diversos autores propusieron otros síntomas adicionales, mientras que otros propusieron la exclusión de algunos. Gradualmente, el término Síndrome de Costen fue cayendo en desuso, siendo sustituido por otros, con distintas variantes y clasificaciones que, si bien contribuyeron a una mejor sistematización, añadieron no poca confusión. En la actualidad, existe un término genérico que engloba las distintas afecciones del sistema articular temporomandibular y muscular masticatorio que se denomina, con una infeliz traducción del inglés, “Desórdenes Temporomandibulares” (Temporomandibular Disorders). Corresponde a una serie de situaciones clínicas que se pueden presentar acompañadas de signos y síntomas en la musculatura masticatoria y otros músculos vecinos de la cabeza y el cuello, los tejidos blandos y los

componentes óseos de las articulaciones temporomandibulares. Estos signos y síntomas se pueden agrupar en:

Trastornos musculares: (SDMFM)

Trastornos intracapsulares de la ATM (disco articular)

Cambios degenerativos de los componentes óseos de la ATM
(Artralgia/artritis/artrosis)

El término “Desórdenes Temporomandibulares” engloba en la actualidad, diversos cuadros, que son:

El SDMFM

La Disfunción Temporomandibular o Temporomandibular Internal
Derangement

La hipomovilidad mandibular crónica

El dolor facial atípico

El Bruxismo y el apretamiento dentario.

El objeto de esta tesis doctoral es el estudio y tratamiento del SDMFM. También se conoce como Dolor Miogénico Facial y como Disfunción Miofascial pero, a mi entender, el primer vocablo define de forma más certera el origen y topografía del cuadro. El término Disfunción Miofascial fue acuñado por Laskin en 1969, haciendo referencia a un grupo de pacientes que presentaban dolor facial localizado en la musculatura masticatoria sin clínica articular temporomandibular.

Aunque la primera mención de los trastornos de la ATM se remonta a 1890, éstos fueron atribuidos a causas extra-articulares. En 1972, Farrar⁵ fue el primero en reorientar la “Disfunción” temporomandibular hacia la estructura anatómica implicada, poniendo énfasis en las alteraciones internas como etiología más probable de estos trastornos. Posteriormente Block⁶, en 1980, publicó su clasificación citando por vez primera la Disfunción por Dolor Miofascial, diferenciando el origen muscular del dolor articular.

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos de la articulación temporomandibular son extraordinariamente frecuentes. Hansson y Nilner⁷, en una muestra de 1069 individuos de 20 a 65 años hallaron una incidencia del 79 % con algún síntoma articular o muscular, y un 30 % con más de un síntoma.

Un estudio epidemiológico sobre dolor orofacial en una población de mujeres jóvenes mostró que el dolor miofascial de los músculos masticadores afectaba al 50 % de dicha población, y que el 6 % de la muestra presentaba síntomas de características e intensidad idéntica a los de aquellas pacientes que acudían a consulta en busca de tratamiento⁸.

En un estudio poblacional en una clínica de dolor, el SDMFm fue identificado como responsable de dolor crónico en la cabeza y el cuello por el 54.6%. Otro estudio epidemiológico sobre dolor orofacial en mujeres jóvenes (edad 20-40 años) usando criterios específicos halló una prevalencia de SDMFm en alrededor del 50% de la población general. Dentro del grupo, el 6% tenía síntomas de intensidad comparable con las pacientes que acudían para tratamiento. En cuanto al sexo, diversos estudios atribuyen una clara prevalencia de las mujeres, oscilando entre el 75 y el 88,5 %, según los estudios^{8, 9, 10}. En cuanto a la edad, oscila entre los 36.8 y los 41.2 años¹¹.

1.4 SINOPSIS ANATOMICA. MÚSCULOS DE LA MASTICACIÓN

1.4.1 Músculo masetero

El Masetero es un músculo grueso, de forma cuadrilátera, formado por dos vientres, superficial y profundo¹². El superficial es el mayor, y se origina, mediante una aponeurosis tendinosa, en el proceso zigomático del maxilar y en los dos tercios anteriores del borde inferior del arco zigomático. Sus fibras se dirigen hacia atrás y abajo, a insertarse en el ángulo y mitad inferior de la cara externa de la rama ascendente mandibular. El vientre profundo es mucho menor, y más muscular en textura. Se origina en el tercio posterior del borde inferior y en la totalidad de la superficie interna del arco zigomático. Sus fibras se dirigen hacia abajo y adelante, y se insertan en la mitad superior de la rama y la cara lateral de la apófisis coronoides de la mandíbula. El vientre profundo en su porción anterior está parcialmente cubierto por el superficial. Su porción posterior está cubierta por la glándula parótida.

1.4.2 Músculo Temporal

El músculo temporal está situado en la región lateral de la cabeza. Se origina en toda la amplitud de la fosa temporal (excepto en su porción zigomática) y en la superficie profunda de la fascia temporal. En forma de abanico, sus fibras descienden y convergen en un tendón, que pasa por dentro del arco zigomático y termina insertándose en la cara medial, punta y borde anterior de la apófisis coronoides y de la rama ascendente de la mandíbula, llegando hasta el triángulo retromolar y tercer molar inferior.

1.4.3 Músculo Pterigoideo interno

Es un músculo grueso, de forma cuadrilátera. Se origina en la cara medial de la lámina lateral de la apófisis pterigoides y la apófisis piramidal del hueso palatino. Un segundo origen es en la tuberosidad del maxilar. Desde estos orígenes, sus fibras se dirigen hacia abajo, atrás y afuera, insertándose en las porciones inferior y posterior de la cara interna de la rama mandibular. Estas inserciones alcanzan, por arriba, el foramen mandibular.

1.4.4 Músculo Pterigoideo externo

Es un músculo corto, grueso, en forma groseramente cónica, que se dispone casi horizontalmente entre la fosa infratemporal y el cóndilo de la mandíbula. Se origina en dos haces o vientres, uno superior, en la cara externa del ala mayor del esfenoides y en la cresta infratemporal; el

inferior se origina en la lámina lateral de la apófisis pterigoides. Sus fibras pasan horizontalmente hacia atrás y abajo, para insertarse en una depresión anterior en el cuello del cóndilo y en el margen anterior del disco articular temporomandibular.

1.4.5 Inervación

Los músculos masticadores están inervados por la tercera rama del nervio Trigémico que recibe el nombre de nervio Mandibular. Dicha rama da origen a los nervios que reciben el mismo nombre que los músculos inervados.

1.4.6 Acción

Los músculos temporales, maseteros y pterigoideos internos elevan la mandíbula contra el maxilar con gran fuerza. El músculo pterogoideo externo produce traslación anterior del cóndilo y de la mandíbula. La contracción unilateral de los pterigoideos externo e interno produce lateralización contralateral de la mandíbula.

1.5. ETIOPATOGENIA

1.5.1 FACTORES DE RIESGO

Shiffman y cols¹³ realizaron en 1992 un estudio entre 269 mujeres jóvenes, estudiantes de enfermería para valorar la evolución y los factores de riesgo asociados a la disfunción temporomandibular, incluyendo el SDMMF. Los resultados demostraron que los hábitos de masticación anómalos y los acontecimientos vitales generadores de estrés fueron factores significativos en el desarrollo del SDMMF. Los hábitos masticatorios anómalos – parafunciones- se consideraron factores iniciadores o prolongadores. Los trastornos oclusales no se asociaron a aparición de SDMMF. El estrés fue considerado un factor predisponente. En 2002, Huang y cols¹⁴ publicaron un estudio poblacional sobre posibles factores de riesgo asociados a los diferentes subgrupos diagnósticos de trastornos temporomandibulares. La muestra correspondió a 97 sujetos con dolor miofascial, 157 con dolor miofascial y artralgia, y 20 con artralgia solamente, respecto de 195 de control. En los análisis multivariados con ajuste simultáneo para la presencia de cada factor de riesgo, se asoció un riesgo aumentado a los siguientes factores:

1. Trauma facial
2. Apretamiento dentario

3. Extracción previa de tercer molar

4. Somatización

5. Sexo femenino

El hallazgo más novedoso de este estudio es la asociación con la extracción previa de terceros molares, como factor de riesgo. Los datos anteriores apoyan la teoría multifactorial para el SDMFM, evidenciando la complejidad del cuadro.

Otro de los cuadros a los que se puede asociar, aunque no necesariamente, es el *bruxismo* (hábito involuntario de rechinar los dientes, preferentemente durante el sueño). Sin embargo, los pacientes revisados no presentan dicho síntoma. Según Moldofsky¹⁵, existe una elevada incidencia de dolor crónico y trastornos del sueño en pacientes afectados de bruxismo. Rugh y Ware¹⁶ sugirieron que una incidencia elevada de bruxismo durante la fase de sueño REM se asocia al dolor facial. Sin embargo, Lavigne y col.¹⁷ cuestionan la relación en sentido inverso. Según ellos, los pacientes con dolor facial tienen menos episodios de bruxismo por hora de sueño que los que no tienen dolor.

1.5.2 MECANISMOS DE PRODUCCIÓN

Según la literatura actual sobre dolor crónico, se considera que en el SDMMF concurren mecanismos centrales y periféricos del Sistema Neuromuscular, comunes a los del dolor miofascial del tronco y las extremidades, aunque su naturaleza exacta sigue siendo una incógnita¹⁸.

Según Han y Harrison, la aparición del Punto-Gatillo (PG) se debería a la presencia de microtraumas repetidos, suficiente causa de disrupción del retículo sarcoplásmico de las fibras musculares. Los factores predisponentes incluirían posturas inadecuadas, sedentarismo, desequilibrios nutricionales – especialmente déficit vitamínico -, hábitos bucales parafuncionales, trastornos del sueño y alteraciones articulares.

1.5.2.1 LESIÓN DE FIBRAS MUSCULARES TIPO I

Los músculos esqueléticos contienen diversas proporciones de fibras que se agrupan en tres categorías principales: Tipo I, tipo II A y tipo II B. Los tipos II C y II M están presentes durante el desarrollo y no son frecuentes en el músculo masticador del adulto, en condiciones normales (tabla 1).

Las fibras tipo I se asocian funcionalmente al tono muscular estático y postural. Su contracción es lenta. Son resistentes a la fatiga y contienen un alto número de mitocondrias, necesarias para la fosforilación oxidativa, parte del metabolismo energético. Las fibras tipo II se asocian

<i>Tipos de fibras</i> (%)	I	IM	IIA	IIB	IIC
<i>Masetero</i>	63	6	2	27	3
<i>Pterigoideo</i> <i>Interno</i>	54	8	0	6	2
<i>Pterigoideo</i> <i>externo</i>	70	14	0	11	5
<i>Temporal</i>	53	5	0	39	2
<i>Digástrico</i>	34	0	27	38	0

Tabla 1 . Tipos de fibras musculares. Distribución en los músculos masticadores.

funcionalmente con contracciones rápidas pero breves. Se fatigan rápidamente, son ricas en glucógeno y utilizan la glucólisis aerobia para obtener energía. La proporción entre los distintos tipos de fibras puede variar dependiendo de las demandas a que se someta al músculo. Así, Uhlig, en 1995 halló signos de transformación de fibras I a II C en músculos cervicales afectos de dolor y disfunción tras espondilodosis.

La inactividad y el dolor crónico pueden determinar la disminución en el número y el tamaño de las fibras I, necesarias para mantener la actividad

postural y en reposo normales. Por otro lado, un excesivo aumento en la actividad postural puede producir un aumento en el número de fibras I, como demostraron Bengtsson y cols^{19, 20}. El exceso de tensión muscular asociado a la masticación de chicle, o al bruxismo puede provocar un aumento del número de fibras I en detrimento de las II. Si el aumento de actividad sobre las fibras I va mas allá de ciertos parámetros, los componentes intracelulares de estas fibras podrían dañarse. Una actividad continuada excesiva de la unidad motora ocasionaría la hiperpolarización exterior del músculo debido a una elevada concentración de potasio por daño en la bomba de K^+ . Ello conduciría a lesionar los filamentos de actina y miosina, con disrupción del retículo sarcoplásmico y de la bomba de Ca^{++} , y disminución del flujo sanguíneo local. A nivel del sarcómero, ocasionaría despolarización sostenida, isquemia, hipoxia tisular y daño celular con lesión de las fibras musculares, disrupción miofibrilar, y liberación de metabolitos mediadores de la inflamación y del dolor^{21, 22}. Estudios histológicos y bioquímicos realizados a partir de muestras biópsicas de áreas musculares dolorosas sugieren una alteración en el metabolismo oxidativo del músculo, especialmente en las fibras tipo I, con producción de metabolitos tóxicos y alteración de la nocicepción periférica.

Los cambios histológicos, según Bengtsson y col., apoyan esta hipótesis y se caracterizan por lisis miofibrilar, presencia de fibras de aspecto apolillado, fibras tipo I rotas con depósito de glucógeno y mitocondrias anormales pero escasa evidencia de inflamación celular.

1.5.2.2 ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA PLACA MOTORA

1.5.2.2.1 Activación de los receptores musculares nociceptivos

Diferentes metabolitos comprometidos en la inflamación y toxicidad celular tales como Potasio, Bradiquinina, Histamina o Prostaglandina PGE₂ pueden aparecer en áreas de daño muscular y provocar dolor local. El potasio es un eficaz agente irritante sobre los receptores nociceptivos tipo IV y podría ser el responsable de la sensibilización periférica de dichos receptores. Esta sensibilización periférica se cree que podría jugar un papel fundamental en la aparición de dolor espontáneo y a la palpación.

Se ha estudiado la relación entre los niveles plasmáticos de Histamina y distintos procesos musculares que cursan con dolor y que se relacionan con el dolor miofascial. Así, los pacientes afectos de Artritis Reumatoide seropositivos presentan elevados niveles de Histamina sérica, mientras que los pacientes afectos de Fibromialgia presentan los niveles más bajos. En lo que se refiere a la relación entre dolor muscular e Histamina, los estudios publicados son parcialmente contradictorios.

La Histamina también puede actuar como modulador de la microcirculación local en el músculo en pacientes afectos de fibromialgia y como modulador de la hiperalgesia en algunos pacientes afectos de mialgia local. Estudios experimentales de microdiálisis en músculo masetero en sujetos sanos ponen de manifiesto que la inyección intramuscular de Histamina a concentración de 1000 mmol/L provoca una disminución del umbral de dolor a la presión y un descenso de la temperatura local.

1.5.2.3 TEORÍA MECÁNICA

Los estudios acerca de las férulas oclusales en el tratamiento de la Disfunción Temporomandibular y del SDMFH han permitido aumentar nuestro conocimiento de la fisiología de los músculos masticadores, en consonancia con los conceptos expuestos acerca de su histología.

1.5.2.3.1 Posición funcional de reposo

En condiciones normales, en vigilia, en reposo y en sujetos relajados, la mandíbula adopta una posición variable de ligera apertura, que oscila entre los 2,1 y los 2,8 mm de distancia interincisal²². Estudios electromiográficos demuestran que en esta posición, en condiciones basales, la actividad eléctrica de los músculos elevadores – maseteros y temporales- es mínima y que, si se incrementa esta distancia interincisal,

aumenta la eficacia contráctil de estos músculos. Los fenómenos descritos en el apartado anterior –lesión de fibras musculares tipo I- como consecuencia de una actividad aumentada en reposo, por apretamiento, rechinamiento o bruxismo, con acortamiento de la longitud funcional de los músculos elevadores, explicaría la aparición del dolor asociado al SDMMF.

1.5.2.3.2 Contracción excéntrica

Los músculos esqueléticos, estriados, pueden realizar tres tipos de contracciones: isométricas, concéntricas y excéntricas. Según los estudios de Lieber²³, las contracciones excéntricas repetidas o sostenidas se asocian a daño muscular, de características parecidas a las descritas y dolor de aparición tardía tras el esfuerzo. Es el dolor característico del individuo no entrenado que realiza un ejercicio físico no habitual. La contracción excéntrica se da en los músculos durante la contracción de sus antagonistas y tiene como función estabilizar el miembro o región anatómica correspondiente. En el caso de la mandíbula, se trata de los músculos elevadores del lado de no trabajo en las excursiones laterales.

1.5.2.4 ELECTROFISIOLOGÍA

Según Simons²⁴, el daño muscular ocurriría primariamente al nivel de las placas motoras, como consecuencia de una “crisis de energía”

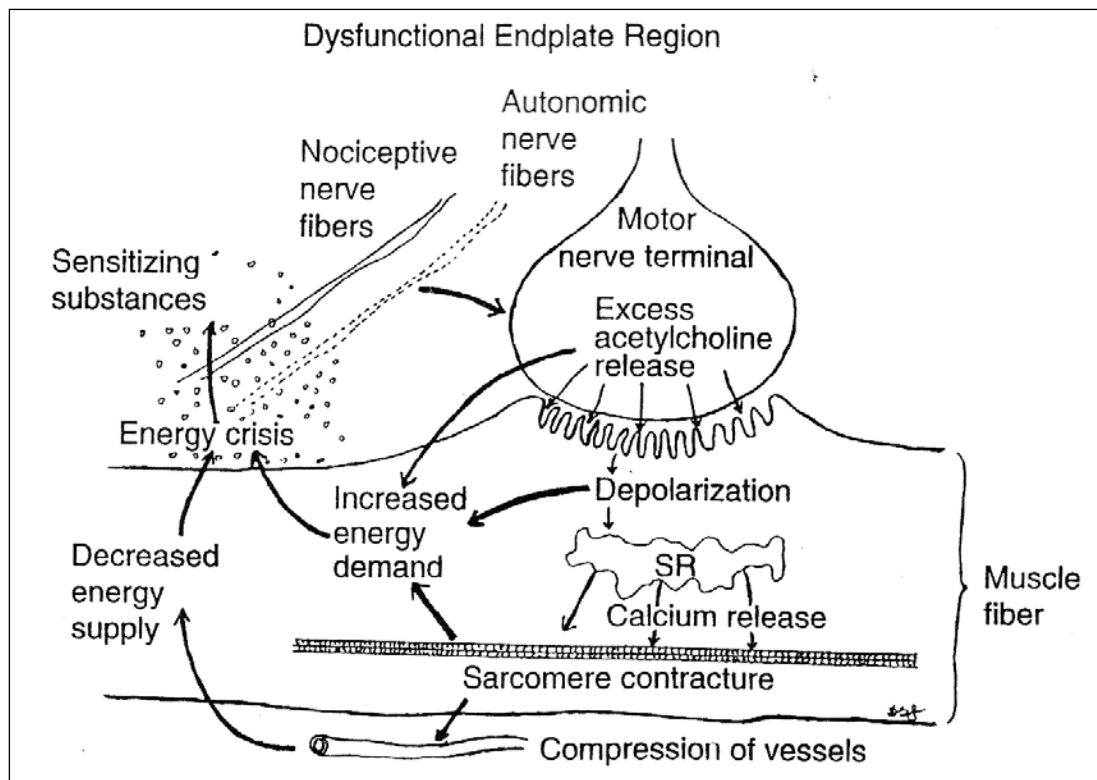


Ilustración 1. Fisiopatología de la placa motora disfuncional. Hong CZ. Simons DG. Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation. 1998;79(7):863-872.

ocasionada por el incremento en la liberación de Acetilcolina en la placa motora. Ello, según Hong²⁵, daría origen a la generación de numerosos potenciales de placa motora, con incremento en la demanda de energía, despolarización sostenida de la membrana post-sináptica y cambios en las mitocondrias (ilustr.1). La exploración electromiográfica de los músculos afectados de Dolor Miofascial mediante aparatos convencionales de uso clínico no muestra cambios concluyentes en la actividad eléctrica. Weeks y Travell²⁶ insertaron un electrodo de aguja coaxial en el área de un punto gatillo (PG) en un músculo en reposo y registraron actividad de

potencial con un amplitud de 1000 μ V y elevada frecuencia de (10-12/seg). Sin embargo, la exploración simultánea de las áreas adyacentes no presentó actividad eléctrica alguna. Hubbard y Berkoff²⁷ hallaron actividad eléctrica aumentada al examinar los PG activos mediante electromiografía de aguja en el músculo trapecio. Detectaron indistintamente actividad en salvas y continua. Sin embargo, esta actividad espontánea, que definieron como Actividad Eléctrica Espontánea (AEE), sólo fue detectable en los PG activos y no en los latentes ni en las áreas adyacentes. Las características de las ondas detectadas en la AEE son similares a las que se describen como “ruido de placa motora”, por lo que los PG activos guardan relación con las placas motoras. Los potenciales normales de la placa motora suelen ser potenciales de acción en miniatura, monofásicos, discretos, cortos y negativos, que se producen sólo algunas veces por segundo. Sin embargo, patrones similares a los de la AEE, con descargas continuas de baja amplitud, se asocian a potenciales de placas motoras anormales en la literatura. Ito y col²⁸. demostraron experimentalmente la relación entre este tipo de potencial, similar al de la AEE y la presencia de acúmulos anormales de Acetilcolina. Los estudios electrofisiológicos en pacientes afectos de SDMMF presentan resultados contradictorios. Harness y col.¹¹, en 1990, publicaron un estudio sobre 150 pacientes afectos de Trastornos Temporomandibulares. De ellos, 45 correspondían al

SDMFM. Paradójicamente, el estudio EMG en condiciones basales de ese grupo demostró los potenciales más bajos de la muestra en los músculos maseteros, temporales y frontales. Para los autores, los débiles voltajes observados se explicarían por la fatiga que afectaría a los músculos de la masticación. No obstante, un interés creciente en el estudio del Dolor Miofascial en otras localizaciones ha reactivado el interés por los posibles trastornos de la actividad bioeléctrica en los músculos afectos.

1.5.2.5 TRANSMISIÓN DEL DOLOR AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los impulsos aferentes de los receptores musculares tipo III y IV se transmiten al SNC a través de las neuronas de la lámina I, V y, posiblemente, IV de las astas posteriores de la médula espinal hasta el córtex cerebral, produciendo la percepción del dolor local. Sin embargo, en el área correspondiente al nervio trigémino los impulsos se transmiten a las neuronas de segundo orden situadas en el tronco del encéfalo, incluyendo la lámina superficial del subnúcleo caudado y también las porciones interpolaris y oralis. De éstas el impulso puede saltar a otras neuronas en el tálamo, núcleos motores craneales o el sistema reticular. Estos impulsos pueden también converger con otros de origen cutáneo o articular y ser responsables de la percepción de dolor referido .

1.5.2.6 MODIFICACIÓN DEL IMPULSO NOCICEPTIVO CENTRAL

Los impulsos nociceptivos aferentes pueden ser inhibidos o modificados por múltiples alteraciones iniciadas a nivel central o periférico. La estimulación eléctrica de baja – y alta – intensidad de los nervios periféricos o los estímulos nocivos de puntos distantes del sitio de dolor original puede suprimir las respuestas nociceptivas en las neuronas trigeminales del tronco del encéfalo así como los reflejos asociados²⁹. Otros tipos de estímulos como frío, calor, medicamentos analgésicos, masaje, inyecciones musculares y estimulación eléctrica transcutánea pueden inhibir la transmisión de impulsos aferentes. Por otro lado, la actividad persistente nociceptiva central o periférica puede producir un aumento en el número de cambios neuroplásticos en las neuronas cutáneas y profundas. Estos cambios neuroplásticos pueden incluir respuesta prolongada a estímulos aferentes, aumento del tamaño del campo receptivo y descargas espontáneas de actividad. Estudios experimentales en animales han demostrado acúmulo de canales de sodio y receptores adrenérgicos alfa. En ausencia de estímulo periférico, las corrientes de sodio que entran en la célula a través de estos nuevos canales y la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa por las catecolaminas circulantes pueden provocar descargas nerviosas espontáneas y la aparición de dolor³⁰.

Estos cambios neuroplásticos serían los responsables de facilitar o acentuar los impulsos periféricos procedentes del dolor articular persistente, la actividad muscular mantenida a partir del apretamiento dentario o la tensión postural y, en consecuencia, de la aparición de una actividad neuronal aumentada. Otras alteraciones del sistema nervioso central como la ansiedad o la depresión podrían actuar de la misma forma. Esta alteración del impulso aferente recibe el nombre de “Mecanismo Central de Modulación”, que reduce o amplía el impulso periférico. La aparición de dolor local y referido produciría una alteración en los sistemas de modulación central que perpetuarían el dolor.

1.6. CLASIFICACIÓN

La Clasificación RDC/TMD (Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders) incluye el SDMFM dentro de los trastornos temporomandibulares de tipo muscular. Dicha clasificación, publicada por Dworkin y Le Reesche³ en 1992 representa el intento más ambicioso para sistematizar la patología y la referencia taxonómica para estudios posteriores. Su principal utilidad clínica es la de permitir la calibración de los datos y normalizar los resultados. Es una clasificación de Eje-dual, que permite una clasificación basada en aspectos clínicos físicos (Eje RDC/TMD I) y psico-sociales, tales como depresión,

ansiedad, síntomas físicos inespecíficos y limitación funcional (Eje RDC/TMD II).

1) Trastornos musculares

1 a. Dolor miofascial

1 b. Dolor miofascial con limitación de apertura

2) Desplazamientos del disco articular

3) Artralgia/artritis/artrosis.

1.7 CLÍNICA

El síndrome de dolor miofascial, de etiología desconocida, se caracteriza por la presencia de dolor, en reposo y a la contracción, de intensidad variable, localizado en el seno de la musculatura estriada, alrededor de determinados puntos o áreas, denominados PG (*Trigger points*). Los PG se distinguen como nódulos o bandas tensas a la palpación, en los que la presión desencadena la sensación dolorosa. Las localizaciones preferentes son las regiones facial, pericraneal, cervical, lumbar, los hombros y las extremidades. Existen dos tipos de PG: El *Activo* y el *Latente*. El primero se caracteriza por la presencia de dolor continuo y referido, que se puede alterar con la palpación. El segundo presenta hipersensibilidad en ausencia de dolor continuo. Los músculos afectados pueden mostrar una predisposición aumentada a la fatiga, rigidez,

sensación de debilidad, y dolor a la movilización, sin restricción articular. Los músculos más frecuentemente afectados son los maseteros (79-84 %) y los temporales (56-65 %) ³¹, seguidos de los pterigoideos internos y externos y los digástricos.

Los estudios electromiográficos de rutina, mediante los electromiógrafos de uso en la clínica, no muestran cambios significativos, según Friction.

Según Berry y Yemm ³², la piel sobre los PG medida con detectores de radiaciones infrarrojas, está más caliente. Según Han y Harrison ³³, los puntos “calientes” (hot spots) corresponden a PG activos y latentes, y se caracterizan por una elevación de la temperatura entre 0,5 y 1,0 ° C respecto al lado opuesto del cuerpo.

Los pacientes afectos de SDMMF son más sensibles a la estimulación por presión y a la compresión vascular de los miembros superiores que los sujetos normales. También tienen parámetros de respiración alterados, más fatigabilidad, depresión, y trastornos del sueño que la población sana.

1.8 SDMMF Y FIBROMIALGIA

La Fibromialgia, según los criterios diagnósticos del American College of Rheumatology ³⁴ es un síndrome de dolor generalizado, que se puede reproducir mediante la palpación de un mínimo de 11 de 18 sitios topográficos. De acuerdo con los criterios diagnósticos del RDC/TMD ³,

el diagnóstico de SDMFm requiere la presencia de dolor a la palpación en 3 o más de 20 puntos específicos de la cara. Raphael y cols.³⁵ estudiaron en una muestra de 162 pacientes afectados de Dolor Miofascial la presencia de Fibromialgia. El 23,5 % (38 pacientes) presentaron la asociación FM/SDMFm. Según estos autores, los pacientes que presentan dicha asociación, que denominan comorbilidad, tienen una sintomatología más severa, responden peor al tratamiento y tienen peor pronóstico que los pacientes que sólo presentan SDMFm.

1.9 DIAGNÓSTICO

Para que un paciente sea diagnosticado de SDMFm debe establecerse la presencia de los siguientes síntomas:

1. Dolor de origen muscular, o dolor asociado a la palpación de los músculos masticadores.
2. Sensación de dolor en la mandíbula, sienes, cara, área preauricular o en el interior del conducto auditivo en reposo o durante la función, más
3. Dolor a la palpación de tres o más de los siguientes 20 puntos musculares (lado derecho e izquierdo cuentan por separado): temporal posterior, medio, anterior; origen, vientre e inserción del masetero; región mandibular posterior, submandibular; area del

pterigoideo lateral, y tendón del temporal. Al menos uno de los puntos debe hallarse en el lado del dolor original.

4. Dolor miofascial con limitación de apertura: Movilidad bucal reducida y rigidez muscular masticatoria durante el estiramiento en presencia de dolor miofascial.

1.9.1 MÉTODO DE EXPLORACIÓN DE LOS PUNTOS-GATILLO

Los PG no pueden ser identificados mediante pruebas de laboratorio o de imagen, ni tampoco mediante pruebas electrofisiológicas. Tampoco presentan hallazgos histológicos distintivos, por lo que algunos investigadores cuestionan su existencia. Sin embargo, la palpación de los PG es un método de examen altamente fiable, especialmente si el explorador está habituado a detectar dichas zonas³⁶. La presión moderada sobre un PG produce dolor local y, con frecuencia, referido. El paciente a menudo refiere que esa acción reproduce de forma precisa el dolor de forma que no existe duda sobre el diagnóstico. Hong y col.³⁷ utilizan un método simple para provocar el dolor: presionar con los dedos hasta que los lechos ungueales palidecen. Ello, según los autores, ocurre al aplicar una fuerza igual a 3-4 Kg/cm². Wright aconseja mantener la presión durante 5 segundos sobre el área del PG³⁶.

1.9.2 DOLOR REFERIDO

Las localizaciones más frecuentes de referencia del SDMFM son las mejillas, los oídos, y los dientes. Esta última localización debe ser tenida muy en cuenta ya que con gran frecuencia, pacientes afectos de dolor orofacial presuntamente dental padecen en realidad DMFM.

1.10 FACTORES PRONÓSTICO

Rammelsbeg y col.³⁸ han publicado en 2003 un estudio longitudinal prospectivo a 5 años de una muestra de 235 sujetos afectos de SDMFM. Los pacientes fueron clasificados, según la evolución, en tres grupos: aquellos que presentan persistencia tras el tratamiento (PER), los que presentan recurrencia de síntomas tras un periodo asintomático (REC) y los que presentan remisión completa (REM). El resultado fue que, transcurridos 5 años, en el 31% de los pacientes persistían los síntomas (PER); el 33% habían experimentado remisión (REM) y el 60% habían recaído (REC).

1.10.1 EJE I (factores somáticos)

El estudio de Rammelsberg y col.³⁸ evidencia que una frecuencia elevada de presentación del dolor, el número de PG, y el número total de puntos corporales con dolor son factores predictivos significativos de

persistencia del dolor. La presencia de síntomas del grupo 3 (Artralgia) es significativamente más frecuente en los pacientes del grupo PER.

1.10.2 EJE II (factores psico-sociales)

En 1996, Fricton y Olsen³⁹ publicaron un estudio sobre 94 pacientes afectados de DTM. El estudio permitió aislar 10 factores potencialmente determinantes de la respuesta al tratamiento para los pacientes afectados de trastornos temporomandibulares crónicos, y son:

1. Escasa confianza en el tratamiento
2. Baja autoestima
3. Cansancio
4. Sentimiento de preocupación
5. Actividad sexual reducida
6. Hábitos alimenticios defectuosos
7. Sensación de confusión
8. Falsas expectativas de tratamiento
9. Falta de sueño
10. Uso del trastorno como excusa de evitación de actividad.

La baja autoestima, sensación de preocupación, falta de fuerzas y actividad durante el sueño, permitieron predecir el resultado del tratamiento en 41 de 47 individuos ($p < 0.0001$). Ello sugiere que el estudio psico-social del paciente previo permitiría predecir el resultado

del tratamiento en los trastornos temporomandibulares como el SDMFMM y que la depresión mediaría la respuesta al tratamiento del dolor crónico (Fricton 1999)¹⁸.

En el estudio de Rammelsberg y col.³⁸ la depresión, sin embargo, medida en escala de puntuación, no fue un factor pronóstico significativo. Solamente el grupo REM presentó una proporción significativa de sujetos con depresión al inicio del tratamiento, pero esta proporción se redujo de forma significativa en los controles sucesivos. Posiblemente, en el grupo REM, la depresión estaba relacionada con la presencia del dolor y desapareció después de aliviarse el trastorno muscular.

Los pacientes que presentan comorbilidad, es decir la asociación del SDMFMM y la FM (Fibromialgia) responden peor al tratamiento que los que sólo presentan SDMFMM.

1.11 TERAPÉUTICA

Tradicionalmente, el tratamiento del SDMFM ha incluido el uso prolongado de AINE, férulas oclusales, fármacos miorrelejantes, antidepresivos, terapia física y técnicas de relajación⁴⁰. En otras localizaciones, se han utilizado los ultrasonidos, la estimulación electrogalvánica, el masaje y la acupuntura, las inyecciones con anestésicos locales, los estiramientos musculares, la hipnoterapia y el bio-feedback.

Dao y col.⁴¹, tras estudiar el efecto de las férulas oclusales, sugieren que los resultados de cualquier tipo de terapia en el SDMFM pueden responder a factores inespecíficos como efecto placebo, remisión espontánea, fluctuaciones naturales, progresión y a la relación terapéutica entre el proveedor y el paciente. Por ello, resulta especialmente necesario realizar estudios contrastados con métodos estadísticamente válidos.

1.11.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO VÍA ORAL

1. Aines
2. Analgésicos opiáceos
3. Antidepresivos tricíclicos
4. Fármacos antiepilépticos
5. Miorrelajantes

1.11.1.1 AINES

Los AINE han demostrado ser eficaces en el tratamiento del dolor miofascial utilizados en estudios bien diseñados. Sin embargo, se desaconseja su uso prolongado debido a la elevada frecuencia de aparición de trastornos renales y gastrointestinales. Ningún fármaco ha demostrado eficacia superior respecto de otros. La filosofía dominante es el uso rotacional de fármacos de distintas familias químicas.

Clasificación:

1. Derivados del Acido propiónico
2. Acetatos
3. Oxicams
4. Naphthylalkanona
5. COX-II Inhibidores
6. Salicilatos
7. derivados del p-Aminofenol

1.11.1.2 ANALGÉSICOS OPIÁCEOS

El uso juicioso de opiáceos de efecto prolongado, a dosis reducidas y basado en pautas limitadas en el tiempo resulta beneficioso en el

tratamiento del dolor miofascial. Mejora la función en algunos pacientes, especialmente si se incluye en un plan junto a terapia física y conductual. Idealmente, debe ir acompañado de un consentimiento por escrito donde se detallen los inconvenientes del uso de tales fármacos. Los analgésicos opiáceos de corta duración provocan una rápida sensación de euforia y de reducción del dolor por lo que fácilmente puede aparecer adicción psicológica. Por dicho motivo, estarían más indicadas las formulaciones de liberación retardada.

1.11.1.3 ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Los antidepresivos tricíclicos más utilizados son la amitriptilina (Tryptizol[®]) y la ciclobenzaprina (Yurelax[®]). Mejoran el sueño a corto plazo y reducen el dolor crónico, aunque tienden a perder eficacia al cabo de un mes. En dolor crónico suelen darse por períodos largos, mínimo tres meses si no aparecen efectos secundarios.

1.11.1.4 FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

- Gabapentina
- Topiramate
- Pregabalina

1.11.1.5 MIORRELAJANTES

- lonazepam

- Orphenadrine
- Chlorzoxazone
- Methocarbamol
- Ciclobenzaprine
- Tizanidine
- Baclofen

1.11.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO LOCAL

Históricamente, las inyecciones terapéuticas en los tejidos blandos han sido utilizadas para tratar empíricamente trastornos dolorosos neuromusculares, en ocasiones con resultado favorable, a pesar del riesgo de posibles efectos secundarios. Con frecuencia, el tratamiento local del dolor miofascial ha ido dirigido al PG más sintomático o doloroso.

1.11.2.1 ANESTÉSICOS LOCALES

El tiempo de latencia de los anestésicos locales depende de la concentración, dosis total, distancia entre el punto de inyección y el PG y la capacidad de penetración del preparado. La duración depende de las propiedades farmacodinámicas del anestésico, de la concentración, de la dosis total y de la vascularización de la región a tratar. La toxicidad depende de los anteriores factores y de la biotransformación.

Todos los anestésicos locales comparten una estructura básica común, con un radical aromático y otro amino unidos por una cadena intermedia.

Los amino-ésteres comparten una unión éster entre el anillo aromático y la cadena intermedia. Las amino-amidas más usadas son la lidocaína, la bupivacaína y la mepivacaína. La más utilizada es la lidocaína debido a su rapidez de acción, potencia y capacidad de penetración.

La bupivacaína tiene duración más prolongada, pero altera la conducción miocárdica con mayor severidad que la lidocaína^{42, 43}. Su uso en pacientes con enfermedad cardíaca requiere monitorización. Muchos autores limitan la concentración máxima de bupivacaína a 0.125% y la de lidocaína a 0.5%, para evitar reacciones anafilácticas y debido a su potencial mio-toxicidad. La inyección repetida de anestésicos locales, como la bupivacaína puede producir inflamación y mio-necrosis. Las dosis máximas a utilizar en una sola sesión son de 2.5 mg/kg de bupivacaína y de 300 mg de lidocaína (tabla 2).

	Concentración habitual (%)	t acción	Duración (h)	Dosis máxima única (mg)
Lidocaína	0,5-2,0	Rápido	1-2	500
Mepivacaína	1,0-1,5	Rápido	2-3	500
Bupivacaína	0,25-0,5	Lento	4-12	200

Tabla 2. Anestésicos locales utilizados en el tratamiento del Dolor Miofascial.

1.11.2.2 CORTICOIDES

Los esteroides inyectados han sido utilizados extensamente por los clínicos para el tratamiento del dolor miofascial. Sin embargo, la

relación dosis efecto y la eficacia de los mismos no ha sido probada. El mecanismo de acción teórico es la inhibición de la respuesta inflamatoria mediante el bloqueo de la fosfolipasa A2, que provoca la interrupción de la actividad de la ciclo-oxigenasa y de la lipo-oxigenasa. Entre los efectos adversos de los esteroides inyectados localmente está la inhibición de la síntesis de colágeno, con posibilidad de roturas tendinosas, atrofia grasa y fatiga muscular.

A menudo, la elección del esteroide antiinflamatorio se basa en criterios arbitrarios. Los ésteres han sido utilizados con preferencia debido a su seguridad y eficacia, por su relativa solubilidad, que disminuye la toxicidad. Los esteroides relativamente insolubles tienen acción más prolongada y, por tanto, mayor riesgo de toxicidad. En la tabla 3 se enumeran los distintos preparados de esteroides utilizados en el tratamiento del dolor miofascial.

1.11.3 MÉTODOS FÍSICOS

Entre los métodos físicos, los ultrasonidos se han empleado en el tratamiento del SDMF. Sin embargo, no existen en la literatura series de calidad que permitan atribuir efecto terapéutico en el SDMF⁴⁴. Otro método físico utilizado con éxito es el denominado en inglés “Stretch and spray”. Consiste en provocar anestesia local en el área del PG y de dolor referido y, a la vez, realizar estiramientos pasivos del músculo afecto. El preparado más popular utilizado es el Cloruro de Etilo, que a la

presión atmosférica ambiental pasa a la fase gaseosa. Ello provoca una disminución local de la temperatura y una anestesia superficial “a frigore”. Como inconvenientes destacan su rápida acción como anestésico general, y el peligro de ignición y explosión.

Solubilidad/ nombre genérico	Dosis equivalente
MÁS SOLUBLES	
Betametasona fosfato sódico	0,6
SOLUBLES	
Dexametasona fosfato sódico	0,75
Prednisona fosfato sódico	5
LIGERAMENTE SOLUBLES	
Triamcinolona acetato	4
Metilprednisolona acetato	4
Prednisolona tebutato	
Relativamente insolubles	
Hidrocortisona acetato	20
Dexametasona acetato	0,75
Prednisolona acetato	5
Triamcinolona acetónido	4
Triamcinolona hexacetónido	4
COMBINACIÓN	
Dexametasona fosfato sódico- betametasona acetato	0,6

Tabla 3. Esteroides utilizados en el tratamiento del Dolor Miofascial

La Estimulación Eléctrica Transcutánea (TENS) se utiliza en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Si bien no está clasificado como tratamiento específico para el dolor miofascial, ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de los PG. Su uso se basa en la teoría de la “Puerta del Dolor” (Pain Gate) expuesta en la página siguiente. Otras teorías sobre el mecanismo de acción del TENS se basan en la producción de opiáceos endógenos⁴⁵, modulación de la respuesta autónoma⁴⁶, y bloqueo parcial de las fibras C⁴⁷.

En un estudio controlado, doble-ciego, el TENS de alta intensidad se demostró eficaz como tratamiento del dolor miofascial, aunque sin alterar la sensibilidad del PG, por lo que no se considera un tratamiento eficaz a largo plazo⁴⁸.

1.11.3.1 INYECCIÓN SECA (“DRY NEEDLING”)

El efecto terapéutico de esta técnica ha sido bien estudiado. Puede reducir o abolir el dolor miofascial, lo que parece estar relacionado con el estímulo del SNC durante la punción²⁶. El efecto terapéutico de la Inyección Seca (IS) radica en la disrupción mecánica o en la estimulación directa del PG. La analgesia inmediata que se produce se denomina “efecto aguja”. Se consigue al puncionar el punto más doloroso con una aguja fina, que puede ser de acupuntura. Según Hong, el efecto máximo analgésico se obtiene mediante la técnica “fast-in, fast-

out” de movimiento de la aguja²⁵, que consiste en introducir y retirar rápidamente la punta de la aguja en el PG, lo que provoca con frecuencia la aparición de una respuesta de espasmo local (Local Twitch Response, LTR). La introducción lenta de la aguja, técnica propia de la acupuntura, produce un efecto analgésico menor y no suele acompañarse de LTR.

Hong⁴⁹ comparó la eficacia de la inyección de lidocaína y de la IS para tratar PG localizados en la porción superior de los músculos trapecios, en un ensayo controlado, doble ciego. En ambos grupos, la mejoría subjetiva del dolor, elevación del umbral doloroso y mejoría del grado de movimiento fueron significativamente más evidentes cuando la IS fue acompañada de una LTR.

Lewit⁵⁰, en un ensayo no controlado, estudió el efecto de la IS en 312 PG, con analgesia inmediata tras IS en 271(86,8%). En 92 de esas estructuras, el alivio tras la IS fue permanente. En un estudio reciente, se comparó el efecto local de la inyección de lidocaína, lidocaína con un esteroide, enfriamiento local e IS. El resultado fue de 63% de respuesta favorable en los tratados con IS, mientras que el resultado de la inyección de anestésico local fue de mejoría en el 42% (p= 0.09). Así pues, la IS resulta igual de eficaz que la inyección local de anestésicos o corticoides⁵¹.

Melzack⁵² aventura la hipótesis de que tanto la IS como la Acupuntura fundamentarían su eficacia en la teoría de la “Puerta del Dolor” (Pain

Gate), postulada por Melzack y Wall en 1965⁵³, que afirma que la estimulación de baja intensidad del TENS activa selectivamente las fibras de gran diámetro de las astas posteriores en la médula espinal o a nivel superior, “cerrando la puerta del dolor” mediante la creación de circuitos de reverberación, al igual que el TENS, que veremos más adelante. La “Analgésia por hiper-estimulación” provocaría el cierre de la “Puerta del Dolor”.

1.11.4 MÉTODOS CONDUCTUALES

1.11.4.1 Biofeedback y técnicas de relajación

En 1977, Clarke y Kardachi⁵⁴ y utilizaron técnicas de Feedback con control EMG. De 7 pacientes, 4 experimentaron mejoría. Peck y Kraft⁵⁵, también en 1977 trataron a 6 mujeres afectas de DTM. Transcurridas 4 semanas, tan sólo 2 de ellas mejoraron. Una permaneció sin cambios y 3 empeoraron. Olson⁵⁶, también en 1977, trató a 15 pacientes refractarios al tratamiento con drogas y férula oclusal. El resultado fue una ligera mejoría del dolor. Así pues, el EMG-biofeedback no parece un tratamiento de elección para el SDMFm.

En cuanto a las técnicas de relajación y autocontrol, parecen muy efectivas, según Rugh y Dahltrom⁵⁷ (ver apartado 7.7: comparación de tratamientos).

1.11.5 MÉTODOS ORTOPÉDICO-DENTALES

- a. Férula oclusal
- b. Ajuste oclusal
- c. Comparación de tratamientos
- d. Férula oclusal – Auto-regulación (Carlson)

Diferentes tipos de férulas han sido utilizados tradicionalmente para el tratamiento de trastornos tan dispares como las desarmonías oclusales, el bruxismo y otros hábitos parafuncionales, la prevención del desgaste dental, la movilidad de los dientes, la apnea obstructiva del sueño, y los trastornos de la ATM. También se ha utilizado para aumentar la capacidad y el rendimiento en los atletas²².

El efecto terapéutico de las férulas oclusales sobre el dolor en los trastornos de la ATM está bien documentado en la literatura. Clark, en 1984⁵⁸, revisó diversos estudios publicados sobre el uso de férulas oclusales y concluyó que, pese a la necesidad de realizar estudios contrastados, la eficacia del tratamiento oscilaba entre el 60 y el 80%. Mientras que el efecto de las férulas es predecible, el mecanismo de acción es menos conocido. Courant⁵⁹ propone su uso basándose en que el recubrimiento de las superficies oclusales por la férula distribuye las fuerzas en los movimientos no funcionales – como los del bruxismo -, en

un área máxima de soporte dental. Previene movimientos excesivos de dientes individuales y los protege de traumas oclusales secundarios.

1.11.5.1 TIPOS DE FÉRULAS

1. Estabilización
2. Reposición
3. De pivote
4. Blanda

El tratamiento más efectivo es la férula oclusal de estabilización, que disminuye la actividad muscular en reposo. Confeccionada en material acrílico, a partir de modelos tomados del paciente, montados en articulador, se adapta a los dientes de una de las arcadas y proporciona contacto oclusal preciso con la arcada contraria. Debe proporcionar contacto con los dientes antagonistas incluso cuando los cóndilos mandibulares estén en posición anterosuperior, en contacto con el disco y la vertiente posterior de la eminencia articular. Los contactos excéntricos se dan a nivel canino exclusivamente al incluir *guías* caninas en el diseño. Debe ser utilizada por el paciente durante la noche, de preferencia, o durante todo el día, según la respuesta. En la literatura han sido descritos diversos modelos, con diversas variaciones. Existe acuerdo en que deben cubrir toda la longitud de las arcadas dentarias para evitar alteraciones en la oclusión –intrusión o extrusión dentaria. Se cree que su

efecto terapéutico se debe a que disminuye la actividad de los músculos elevadores de la mandíbula (maseteros, temporales, pterigoideos internos) en reposo y durante el sueño^{60 61 62}, por dos mecanismos:

1. Los contactos entre los caninos en las excursiones laterales de la mandíbula disminuyen la actividad eléctrica de los músculos elevadores (maseteros y temporales) hasta en un 81%
2. En condiciones normales, la mandíbula en reposo adopta una posición de ligera apertura, que de promedio es de 2.1-2.8 mm de separación entre incisivos. Esta posición se denomina “posición de reposo mandibular”²².
3. Un aumento en la dimensión vertical interoclusal produce una disminución en la actividad de los músculos elevadores. Según Manns⁶³, una separación de entre 10 y 12 mm entre incisivos produce una disminución máxima en la actividad EMG de maseteros y temporales, respectivamente⁶⁴.
4. El uso de una férula que incremente la distancia interincisal en reposo ayuda a disminuir la actividad de los músculos elevadores⁶⁵.
5. Si el alivio del dolor en el SDMF⁶⁶ está relacionado con la disminución de la actividad de los músculos elevadores, el uso de una férula de grosor superior a la dimensión correspondiente a la posición de reposo mandibular producirá un alivio mayor.

Sin embargo, todos estos tratamientos tienen el inconveniente de precisar un tiempo de aplicación prolongado y la reaparición de la sintomatología tras la interrupción.

1.11.6 COMPARACIÓN DE TRATAMIENTOS. FÉRULA OCLUSAL – TERAPIA CONDUCTUAL

El tratamiento conductual es, al parecer, más efectivo a largo plazo que la terapia dental estándar. Rugh y Dahltrom⁵⁷ revisaron diversos estudios experimentales basados en terapias psicológicas para el SDMF y concluyeron que pueden producir resultados equivalentes a los obtenidos tras el empleo de las férulas oclusales. Carlson comparó la eficacia de la férula oclusal frente a la auto-regulación física. En una muestra de 44 pacientes dividida aleatoriamente en dos grupos de pacientes, en el primero se proporcionó a los pacientes una férula oclusal plana según lo descrito por Okeson⁶⁶. En el segundo, se proporcionó a los pacientes estrategias de autocontrol para 7 dominios específicos. Estas estrategias se orientaron hacia:

1. Monitorizar y reducir las parafunciones de los músculos de la cabeza y el cuello.
2. Entrenamiento de percepción propioceptiva para mejorar la posición simétrica de cabeza y cuello.
3. Instrucciones para mejorar el sueño.
4. Entrenamiento postural orientado a la relajación.

5. Actividad física.
6. Alimentación y deglución.
7. Respiración diafragmática.

El estudio demostró una eficacia similar de ambos métodos transcurridas 6 semanas, pero una mejoría más sostenida en la intensidad del dolor y en la apertura bucal a lo largo del tiempo (4 meses) en el grupo tratado con técnicas de autocontrol.

2. TOXINA BOTULÍNICA

2.1 HISTORIA

La Toxina Botulínica A (TBA) es una de los siete tipos inmunológicos distintos de una familia de neurotoxinas que producen parálisis al bloquear la liberación de Acetilcolina en la unión neuromuscular. Debido a la elevada toxicidad del tipo A y su participación en brotes de botulismo de origen alimentario en Estados Unidos, fue el primero en ser investigado, y consecuentemente, el primero en ser utilizado como medicamento en humanos⁶⁷.

En 1928, Snipe y Sommer, de la Universidad de California, en San Francisco, realizaron el primer intento de purificar la TBA. Descubrieron que el 90% de de la toxina producida en cultivo podía ser precipitada ajustando el pH a 3,5, mediante la adición de ácido. Este precipitado de color marrón y aspecto similar al barro fue el utilizado como fuente para múltiples investigaciones e incluso fue considerado como potencial arma biológica en la segunda guerra mundial. Por ésta última razón, En Fort Detrick, Maryland, se iniciaron las investigaciones por parte del Ejército. En dicho laboratorio se procedió a purificar, cristalizar y a determinar las propiedades químicas, físicas y biológicas de la TBA. Desde dicho laboratorio, se distribuyó TBA a diversos centros de todo el mundo que colaboraron en el conocimiento de la neurotoxina. Edward Schantz,

toxicólogo, realizó estudios sobre TBA en Fort Detrick desde 1944 hasta 1971 y, desde 1972, en el Food Research Institute de la Universidad de Wisconsin.

El Dr. Alan Scott, cirujano oftalmólogo, había estado estudiando el tratamiento no quirúrgico del estrabismo en monos Rhesus, y contactó con el Dr. Schantz en busca de una sustancia que ejerciera un efecto similar al de la cirugía, paralizando un músculo ocular espástico en lugar de realizar una sección quirúrgica del mismo. El objetivo era hallar una alternativa al tratamiento quirúrgico del estrabismo. La corrección de la desviación ocular en los animales de experimentación tras la inyección de toxina impulsó los trabajos de Scott y Schantz. Transcurridos 10 años de experimentación animal, la FDA autorizó, en 1979, la realización de estudios clínicos en pacientes humanos voluntarios. En tal fecha, la TB dejó de ser considerada un veneno para pasar a ser un medicamento. En 1989 su uso fue aprobado por la FDA americana para el tratamiento del blefarospasmo y estrabismo asociados a distonía, en pacientes de más de 12 años.

2.2 ORIGEN

Clostridium Botulinum es una bacteria anaerobia que produce siete toxinas (A, B, C, D, E, F, G) pero sólo se han utilizado los tipos A, B, y F en la práctica clínica. El serotipo A es el veneno de origen biológico más potente que se conoce. En humanos, una dosis de 0,1 µg por vía oral

es suficiente para provocar la muerte. Se produce por fermentación del cultivo de *C. Botulinum* tipo A.

2.3 OTROS TIPOS DE TOXINAS

Los siete tipos conocidos de Toxina Botulínica han sido aislados y caracterizados. Los tipos A (Botox®, Dysport®) y B (Myoblock®) son los únicos autorizados en USA. Algunos autores han propuesto el uso de otros serotipos en pacientes productores de anticuerpos anti -TBA o refractarios a la misma. Los tipos A, B y E se relacionan con el Botulismo en humanos, aunque el tipo F fue asociado a dos brotes de envenenamiento. Los distintos tipos se diferencian entre sí por sus distintas especificaciones serológicas, receptores celulares, mecanismos de acción, eficacia y duración. Pueden ocurrir reacciones cruzadas. Los tipos E y F muestran mayor incidencia de reacciones cruzadas entre sí y los tipos C1 y D también.

Los distintos tipos serológicos se han asociado a distintos cuadros clínicos de envenenamiento, siendo el producido por el tipo B el más benigno y el del A el más grave. Estas diferencias en toxicidad pueden reflejar su distinta eficacia terapéutica.

2.4 COMPOSICIÓN

1. **BOTOX®**: Cada vial de Botox® contiene una preparación de 100 (+/- 30 U) UI de TBA cristalina con 0,5 mg de Albúmina sérica humana y cloruro sódico al 0,9 %.
2. **DYSPORT®**: Cada vial contiene 50 UI de complejo de toxina-hemaglutinina tipo A con 125 mcg de solución de albúmina al 20% y 2,5 mcg de lactosa.

2.5 SEGURIDAD. DOSIS LETAL

Se desconoce la cantidad mínima para causar envenenamiento en humanos, pero se ha estimado en 3500 dosis de ratón del tipo de Toxina Botulínica B. La dosis se estimó en 0,1 a 1 µg (3000 a 30.000 LD₅₀ de ratón. Ya que la toxina causa la enfermedad al ser ingerida, probablemente la dosis mediante inyección debe ser menor. En base a estudios realizados en primates, la dosis letal estimada en humanos es de 1 ng(30-40 UI)/kg de peso corporal. La experiencia clínica aconseja no sobrepasar las 300-400 UI de TBA en una sólo dosis⁶⁸.

2.6 MECANISMO DE ACCIÓN

La TBA bloquea la transmisión del impulso eléctrico en la placa motora, uniéndose de forma altamente específica a las terminaciones nerviosas colinérgicas, en las que inhibe la liberación de Acetilcolina (AC). Las

terminales nerviosas colinérgicas se encuentran en las uniones neuromusculares – placas motoras – de los músculos esqueléticos y en el Sistema Nervioso Autónomo (SNA). La unión de TBA a la terminal presináptica disminuye la cantidad de AC liberada tras la despolarización. Esta disminución provoca una transmisión neuromuscular ineficaz y la consecuente debilidad generalizada. En las neuronas del SNA, el efecto de la TBA es menos específico, debido a las relaciones dinámicas entre las neuronas colinérgicas y adrenérgicas. Los pacientes con bloqueo colinérgico del SNA muestran hipotensión, náusea, vómitos, calambres intestinales y dilatación pupilar. En la Unión neuromuscular, la AC es sintetizada por el enzima Colina - Acetiltransferasa en la terminal pre-sináptica a partir de Acetil-coenzima A y Colina, y almacenada en vesículas en la neurona pre-sináptica. Las vesículas liberan su contenido (moléculas de AC) en la sinapsis espontáneamente (una cada vez) o en masa, cuando un potencial de acción alcanza la terminal sináptica. Las moléculas de AC atraviesan la sinapsis para unirse a los receptores de AC (ACR) de la membrana muscular post-sináptica. La interacción AC-ACR provoca la apertura de los canales iónicos en la membrana adyacente. El movimiento iónico resultante provoca la aparición de despolarización local. La AC liberada espontáneamente de las vesículas provoca una pequeña despolarización local de la membrana muscular o potencial de placa terminal miniatura

(PPTM), que no se propaga más allá del área de la sinapsis. Sin embargo, la ruptura de múltiples vesículas de AC tras la despolarización nerviosa terminal, provoca múltiples interacciones AC-ACR y, como consecuencia, la aparición de una despolarización amplia, en la membrana post-sináptica muscular o potencial de placa terminal (PPT). Si el PPT es suficientemente amplio, como consecuencia de la formación de suficientes uniones AC-ACR, se obtiene un potencial de acción propagado en la membrana muscular que provocará la activación de las miofibrillas y como consecuencia, la contracción muscular⁶⁹.

La Toxina Botulínica interfiere la transmisión colinérgica bloqueando irreversiblemente la liberación espontánea de AC y, también, la formación del PPT. Pero no afecta la propagación del potencial de acción en la fibra nerviosa. Tampoco interfiere en la síntesis o almacenamiento de AC. En consecuencia, únicamente bloquea el proceso de liberación de AC.

La inhibición de la liberación de AC no es inmediata, ya que inicialmente la TB debe unirse a los receptores de membrana y después ser internalizada al interior de la neurona para provocar allí el bloqueo de la AC. La TB también es transportada de forma retrógrada a través del axón, ya que, como veremos, ha sido aislada en el cuerpo celular de algunas motoneuronas⁷⁰.

TBA es una Zinc-endopeptidasa⁷¹, una proteína de doble cadena, de 150 kD de peso, compuesta por una cadena pesada unida a otra ligera por puentes disulfuro (Ilustración 2). La ruptura de las dos cadenas por enzimas proteolíticas de la propia bacteria, en el caso de la TBA, conduce a la disociación de la cadena pesada, de 100 kD y de la ligera, de 50 kD. La primera facilita la unión a los receptores presinápticos y la penetración de la toxina en la neurona. Los distintos serotipos actúan sobre distintas proteínas neurosecretoras. Así, la TBA actúa uniéndose a la SNAP-25 (synaptosomal associated protein), una de las más importantes proteínas sinaptosomales, de 25kDa, que participa en el proceso de exocitosis en las células neurales y endocrinas. La TBB actúa sobre la VAMP (vesicle associated membrane protein) denominada Sinaptobrevina

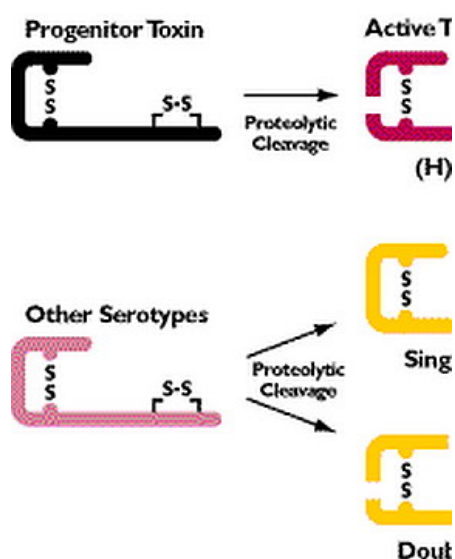


Ilustración 2. Estructura molecular de la Toxina Botulínica A. Separación de las cadenas pesada y ligera.

La cadena ligera actúa al nivel de las proteínas de superficie de las vesículas pre-sinápticas que contienen la acetilcolina, provocando su ruptura. Ello impide la coalescencia de las vesículas con la membrana pre-sináptica y, en consecuencia, la liberación de la acetilcolina al espacio sináptico, lo que bloquea temporalmente la transmisión nerviosa⁷². Actúa selectivamente sobre las terminaciones colinérgicas periféricas⁷³. Ello produce relajación muscular, disminución de la compresión de los vasos musculares, y eventualmente, disminución de la concentración de metabolitos excitantes⁷⁴.

Otro mecanismo de acción posible es mediante el bloqueo de los sistemas de control nociceptivo tras captación retrógrada de la TBA al SNC. Los serotipos B, F y la Toxina Tetánica pueden ser internalizados por los astrocitos del hipocampo en ratas. La liberación de neuropéptidos es inhibida por la TB en las neuronas de las raíces dorsales de las neuronas ganglionares. Esta captación retrógrada, en forma de metabolitos de la TB, produciría su efecto a través del bloqueo de determinados péptidos neurotransmisores, responsables de la sensación dolorosa. La liberación de Acetilcolina y sustancia P, pero no de noradrenalina del tejido ocular del conejo es inhibida por TBA⁷⁵. Estos resultados pre-clínicos – in vitro e in vivo- prueban la actividad antinociceptiva de la TB, aparte de su bien conocido efecto de bloqueo

sobre la placa motora y otros nervios colinérgicos, si bien serán precisos estudios adicionales^{70, 76}.

2.7 HISTOLOGIA

Como consecuencia del bloqueo de la unión neuromuscular, y por mecanismos no bien conocidos, transcurridos entre 7 y 10 días de la inyección de TB, se produce una extensa formación de nuevas terminaciones colaterales desmielinizadas a nivel del axón terminal de la placa motora. Este fenómeno se conoce como “End Sprouting”, es reversible, y desaparece progresivamente al cesar el efecto de la TB⁷⁷ (ilustraciones 3,4 y 5). A los 10-14 días, las fibras musculares empiezan a atrofiarse. Este proceso continúa durante 4 a 6 semanas. Ambos procesos son reversibles, lo que indica que no se producen cambios tróficos permanentes tras la inyección de TB, y que el proceso de reinervación es completo. Este fenómeno se ha comprobado en animales de experimentación y en humanos.

La inyección de TB provoca la atrofia del músculo, manifestada por reducción en el diámetro de las fibras musculares y en el volumen del músculo. Este fenómeno también es reversible, y desaparece a los 4 meses de la inyección.

2.7.1 Relación entre la dosis y la difusión de la TB.

Según estudios en ratas, la superficie a través de la cual difunde la TB tras la inyección intramuscular es dosis-dependiente. Utilizando como marcador la actividad de la Acetilcolinesterasa (ACE), determinada en el

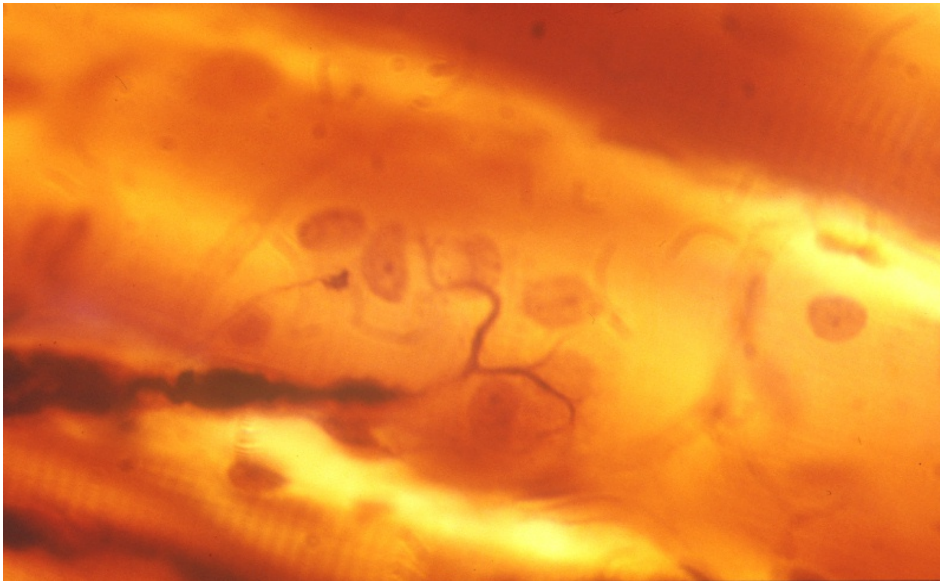


Ilustración 3. Placa motora normal (unión neuromuscular) (Karnofsky) (Cortesía de E. Mayayo)

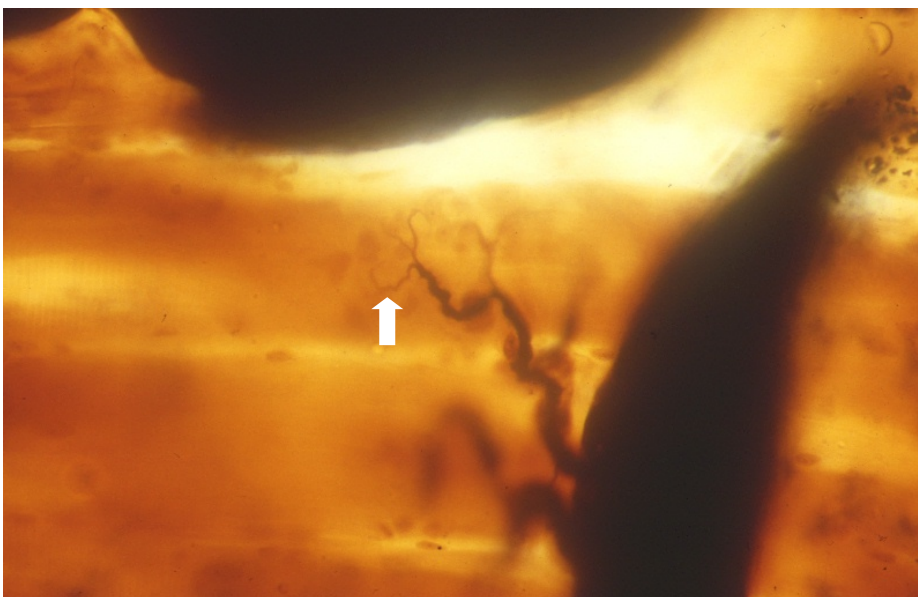


Ilustración 4. Formación de colaterales (flecha) en el axón terminal (“Sprouting”) (flecha) tras la inyección de TBA (Karnofsky). (Cortesía de E. Mayayo)

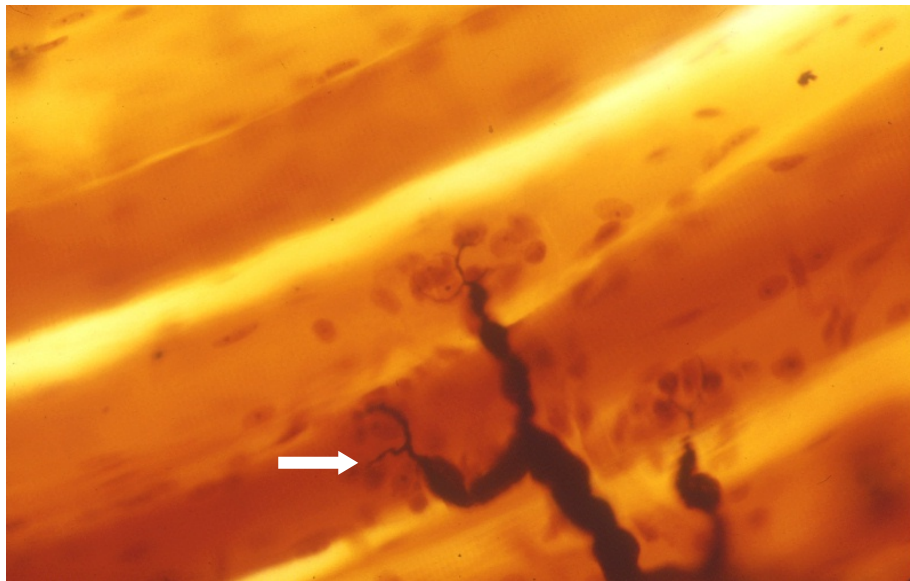


Ilustración 5. “End sprouting” (flecha). (Cortesía de E. Mayayo)

interior del músculo, parece que dosis de 2,5-10 UI de TBA producen efecto biológico en una extensión de 45 mm. Dosis menores (1 UI) producen escasa actividad de ACE, prácticamente inapreciable. Basada en estos hallazgos, una estrategia de inyección en múltiples puntos produce un beneficio clínico superior comparado con puntos de inyección únicos o limitados a una única área del músculo.

2.8 FARMACOCINÉTICA

La toxina botulínica se une muy rápidamente al músculo que se inyecta y, a su vez, se une tan firmemente que sólo una mínima cantidad de la dosis administrada pasa a la circulación general, produciendo, por tanto, mínimos efectos sistémicos. Penetra con dificultad en la barrera

hematoencefálica debido a su elevado peso molecular. La toxina botulínica no se une a las proteínas plasmáticas y no se conocen metabolitos de la toxina en sangre, aunque tampoco existen estudios de su excreción tras su administración por vía intramuscular. La toxina botulínica tipo A se caracteriza por ser mucho más potente y tener una acción más duradera que los serotipos B y F, pero estas toxinas pueden ser útiles en aquellos pacientes que, por sensibilización, no responden al serotipo A. El tiempo de latencia de la TBA, al igual que en cualquier fármaco aplicado mediante inyección local, depende de la concentración, dosis total, distancia entre el punto de inyección y el PG y la capacidad de penetración del preparado.

2.9 INDICACIONES

La toxina botulínica tipo A está indicada para el tratamiento del blefaroespasma, espasmo hemifacial y distonías focales asociadas, así como para la corrección del estrabismo en pacientes con 12 años y mayores. Asimismo está indicada para la reducción de signos y síntomas del tortícolis espasmódico (distonía cervical). También está indicada para la deformidad dinámica del pie equino producida por espasticidad en niños de dos o más años de edad con o sin parálisis cerebral y recientemente, también se ha aprobado su uso para el tratamiento de la espasticidad del brazo en pacientes que han sufrido un accidente vascular

cerebral, aunque esta última indicación sólo está aprobada para la especialidad farmacéutica Dysport[®] (tabla 4).

INDICACIONES	DYSPORT [®]	BOTOX [®]
Blefaroespasmio	✓	✓
Espasmo hemifacial	✓	✓
Estrabismo	✓	✓
Tortícolis espasmódico	✓	✓
Espasticidad asociada o no a parálisis cerebral infantil	✓	✓
Espasticidad del brazo en pacientes con ACV	✓	-
Dolor miofascial masticatorio	-	-

Tabla 4. Indicaciones de uso de Toxina Botulínica A aprobadas en España

2.10 CONTRAINDICACIONES

La toxina botulínica está contraindicada en caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes que acompañan a su formulación, cuando existen trastornos generalizados de la actividad muscular, por ejemplo, en pacientes con miastenia gravis o Síndrome de Eaton Lambert. Cuando se esté administrando o se piense administrar antibióticos aminoglucósidos o espectinomicina y en caso de inflamación o infección

en el punto de inyección. También hay que tener especial precaución en el caso de embarazo o durante el periodo de lactancia.

2.11 DOSIS

La dosis máxima recomendada en una sólo inyección es de 400 UI. Dosis inferiores (198 –300 UI) se utilizan en la Disonía Cervical. En los pacientes afectos de SDMMF tratados en el estudio preliminar^{78, 79}, las dosis totales variaron entre 50 y 150 UI.

2.12 PREPARADOS COMERCIALES

Existen dos preparados comerciales de TBA, Botox® (Allergan Inc., Irvine, California, EEUU) y Dysport® (Ipsen Limited. 190 Bath Road, Slough Berkshire, SL1 3XE, GB). La TBB se comercializa con el nombre de Myobloc®

2.13 EQUIVALENCIA

Debido a diferencias en el método de ensayo utilizado para cuantificar la eficacia de los diferentes preparados, no existe coincidencia en las unidades de ambos. Sin embargo, ambas se dosifican en unidades internacionales. Según los estudios comparativos publicados, una unidad de Botox® equivale a 3-4 de Dysport®^{80, 81, 82}. La aplicación de esta equivalencia permite obtener los mismos resultados en cuanto a actividad y duración. Esta diferencia se debe tener en cuenta a la hora de utilizar

indistintamente ambos preparados si se pretende obtener los mismos efectos.

2.14 INTERACCIONES

La TBA no se debe administrar conjuntamente con antibióticos *aminoglucósidos*, *espectinomicina* o cualquier otro fármaco que también inhiba la transmisión neuromuscular, como por ejemplo, las *polimixinas*, las *tetraciclinas*, la *lincomicina* o los relajantes musculares tipo *tubocurarina*. En este último caso, hay que reducir la dosis inicial o utilizar uno de acción intermedia como el *vecuronio* o *atracurio*. La *cloroquina* antagoniza la parálisis causada por la toxina botulínica debido, probablemente, a la inhibición de su unión o de su internalización en el terminal neuronal, aunque también se puede deber a la inhibición del procesamiento lisosomal de la toxina.

2.15 EFECTOS ADVERSOS

En general, las reacciones adversas producidas por la administración de la toxina son transitorias y se suelen producir en los días siguientes a la inyección.

Si las inyecciones se aplican profundamente o en sitios inadecuados, pueden producirse efectos secundarios con parálisis transitoria de otros grupos de músculos cercanos y si las dosis son excesivas pueden causar parálisis de los músculos distantes al punto de inyección. Las

inyecciones se han asociado a veces con una sensación de quemazón que dura no más de 1 ó 2 minutos.

Los efectos adversos más frecuentes en el tratamiento del blefarospasmo y el espasmo hemifacial son ptosis, diplopía, queratitis y sequedad del ojo. En el tratamiento del tortícolis espasmódico es común que aparezca disfagia, debilidad local y dolor. En los niños con parálisis cerebral, cuando se utiliza para el tratamiento de la espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino, es frecuente que aparezca mialgia, debilidad muscular e incontinencia urinaria. Y finalmente, en el tratamiento de la espasticidad del brazo post-ictus en el adulto, el acontecimiento adverso más frecuente es la debilidad muscular local. De todas maneras, estos efectos adversos van disminuyendo con el tiempo y no suelen durar más de dos semanas. En los pacientes tratados de SDMMF 2 de 9 pacientes presentaron algún efecto adverso. En un caso, sequedad bucal, y en el otro, pérdida de fuerza al masticar, ambos transitorios.

2.15.1 ANTIGENICIDAD

Debido a que se necesitan repetidas inyecciones de toxina, durante tiempo indefinido, para conseguir una respuesta correcta en muchas de las patologías en que la toxina está indicada, se ha visto la formación de anticuerpos que reducen la eficacia del tratamiento en un determinado

número de pacientes que reciben la toxina botulínica. Así pues, la aparición de anticuerpos neutralizadores se ha correlacionado con el uso de grandes dosis de toxina, del número de inyecciones dadas y de la frecuencia de administración⁸³. Es por ello que se aconseja espaciar un mínimo de dos meses – idealmente tres - el intervalo entre dos administraciones. Esto tiene vital importancia en el caso de las toxinas botulínicas tipo B y F. Para conseguir efectos similares en aquellos pacientes que no han tenido respuesta con la toxina botulínica tipo A, se les ha dado dosis mayores para conseguir una potencia similar y un efecto igual de prolongado. Además, hay que tener en cuenta también la posibilidad de aparición de reacciones antigénicas cruzadas que pueden aparecer entre los distintos serotipos de toxinas.

3. DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO Y TOXINA BOTULÍNICA

La eficacia de la toxina botulínica en el tratamiento del estrabismo, el blefarospasmo, el espasmo hemifacial, las distonías focales y la espasticidad muscular ha sido probada. Sin embargo, un uso creciente, a veces de manera empírica y con escaso rigor, en el tratamiento de diversos cuadros que cursan con hiperactividad muscular local ha desatado en estos últimos años un alud de publicaciones que describen y preconizan múltiples aplicaciones adicionales de la TBA, aparte de las citadas. Ello incluye también cuadros de dolor de origen muscular, como el dolor miofascial. Las principales propiedades farmacológicas que hacen de la TBA un fármaco muy interesante para el tratamiento del SDMM son:

1. La toxina es altamente selectiva, actuando sobre las células colinérgicas, característica que disminuye la probabilidad de efectos secundarios adversos.
2. Se administra de forma aislada, en dosis única.
3. Tiene un efecto prolongado. La acción puede mantenerse entre varios meses y un año. El intervalo promedio de duración, dependiendo de la indicación es de 3-4 meses, después de una única dosis. Después de este período se puede administrar una nueva dosis.

4. Puede ser titulada de forma exacta e individualizada para cada paciente para asegurar la máxima eficacia terapéutica y mínima toxicidad.
5. Mayor comodidad que los métodos ortopédico-dentales (férulas oclusales). Estos dispositivos tienen efecto sintomático, y la recaída suele ser la norma tras su retirada.
6. Mayor comodidad que las técnicas de terapia conductual, pues no requeriría el adiestramiento del paciente.
7. Su uso evitaría los efectos secundarios de los AINE o reducir sus dosis, en caso de tratamiento concurrente.

Revisión de la Literatura. El uso de la TBA en el tratamiento del dolor de origen neuromuscular se inicia con la publicación de casos clínicos aislados de dolor miofascial por Acquadro y Borodic(1994)⁸⁴, Cheshire y col.(1994)⁸⁵. En todos ellos, los resultados han sido favorables, con reducción significativa de la sintomatología. En el ámbito de la musculatura facial, se han publicado casos aislados de hipertrofia maseterina idiopática (Moore y Wood, 1994⁸⁶, Von Lindern y col.⁸⁷), dolor facial (Girdler, 1994⁸⁸), y cefalea tensional (Zwart y col., 1994⁸⁹), tratados con TBA. En este último estudio, el resultado fue negativo, con seis pacientes tratados con 30-40 UI de TBA (Botox[®]), que no experimentaron mejoría. Otros estudios abiertos sobre cefalea tensional

han dado resultados positivos (Krack y col., 1995⁹⁰; Relja, 1997⁹¹ ; Relja, 2000⁹² ; Schultte-Mattler y col. 1999⁹³). Sin embargo, los estudios controlados, aleatorios, con placebo y doble-ciego no demostraron eficacia en cuanto a disminuir la intensidad del dolor, el número de días sin dolor o la frecuencia en el uso de analgésicos (Rollnik y col, 2000⁹⁴). En 2002, Evers⁹⁵ y col. revisaron la literatura publicada referente al tratamiento de la cefalea idiopática y cervicogénica con TBA, según los criterios de la medicina basada en la evidencia. En total, tan sólo hallaron dos estudios con nivel de evidencia I (randomizados, controlados y con número de pacientes suficiente) en el caso de la cefalea tensional. En ambos, la evidencia fue negativa. En los estudios de nivel II y III hallaron igualdad de positivos y negativos. En el caso de la migraña, los autores hallaron un estudio de nivel I a la vez positivo y negativo, uno positivo en parte de nivel II y tres positivos de nivel III. En la cefalea cervicogénica dos estudios de nivel II y III fueron contradictorios y varios casos aislados fueron positivos. En la cefalea vasomotora hallaron casos aislados positivos y negativos. Como conclusión, los autores afirman que no existe suficiente evidencia positiva para tratar la cefalea idiopática o cervicogénica con TBA. Se necesitan estudios adicionales para evaluar definitivamente los grupos que se pueden beneficiar de su uso.

En 1994, Cheshire y col.⁹⁶ publicaron un ensayo clínico con una muestra de seis pacientes afectos de Dolor Miofascial Cervical Paraespinal y de la cintura escapular, en los que administraron de forma aleatoria y doble-ciego TBA y placebo (suero fisiológico). Cuatro de los pacientes tratados con TBA experimentaron una mejoría del dolor del 30% o más, por lo que concluyeron que TBA era eficaz en el tratamiento del Dolor miofascial. Porta, en 2000⁹⁷, realizó un estudio aleatorio en una muestra de 40 pacientes, comparando la eficacia de la TBA respecto de metilprednisolona con lidocaína 0,5 % para el tratamiento del dolor miofascial refractario. A los 30 días de la inyección, el dolor había disminuido significativamente en ambos grupos de tratamiento en la escala visual analógica, pero sin diferencias significativas entre ellos. Tan sólo a los 60 días se apreciaba un efecto más persistente de la TBA respecto de metilprednisolona.

Wheeler y col.⁹⁸ realizaron un estudio aleatorio, doble-ciego en el que compararon la eficacia de la TBA respecto del placebo –suero fisiológico- en el Dolor Miofascial Cervical Paraespinal refractario. Dividieron la muestra de 33 pacientes, aleatoriamente, en tres grupos. Uno fue tratado con placebo, otro con 50 UI de TBA y el tercero con 100 UI de TBA. Las inyecciones se realizaron en los PG. Los resultados se cuantificaron mediante la escala NPAD (Neck Pain And Disability Visual Analog Scale) y algometría de presión, y se determinaron a las 1,

3, 6, 9, 12 y 16 semanas. Los tres grupos presentaron mejoría significativa y sostenida en el tiempo – aún presente a las 16 semanas -, con un elevado nivel de significación ($p < 0,0001$). Sin embargo, no se apreciaron diferencias significativas entre los tres grupos ni en la NPAD ni en la algometría. De dichos resultados se desprende que la inyección de suero fisiológico en los PG es eficaz - en igual medida - que la toxina en la muestra estudiada. Dicha conclusión coincide con los datos aportados por gran parte de los ensayos randomizados y doble-ciego publicados sobre dolor Miofascial y, como hemos visto, concuerda con los resultados del presente ensayo. Sin embargo, y de manera arbitraria, Wheeler y col. administraron una segunda inyección a 11 pacientes de la muestra, sin explicar el motivo ni el método de selección utilizado. Entre ellos, 4 correspondían al grupo control, 5 al grupo de 50 UI de TBA y 4 al grupo de 100 UI. De los resultados, que se caracterizan por mejoría en 1 de 4 pacientes del grupo placebo, 4 de 5 del grupo de 50 y 3 de 4, los autores aventuran la hipótesis de que un aumento en las dosis puede mejorar el efecto de la TB. Parece más bien que tal decisión compromete el resultado del ensayo, y sólo aporta confusión.

Respecto a la TBA y su uso en el tratamiento del SDMMF, las referencias se limitan a los dos artículos publicados por Freund y col. Estos autores publicaron, en 1999⁹⁹, un estudio piloto, abierto, no controlado, que denominaron “estudio preliminar”. Trataron con TBA a

15 pacientes, afectos de Trastornos de la ATM, de naturaleza dispar. El fundamento del estudio era tratar la supuesta hiperactividad muscular que las teorías mecánicas asocian a alguno de los trastornos de la ATM. Desde el punto de vista metodológico, sin embargo, el estudio adolece de falta de rigor. Entre los pacientes de la serie se incluyeron cuadros de Dolor Miofascial, de Lesión Interna de la ATM, y también de Dolor Miofascial más Lesión interna y más inflamación (artritis). Tal dispersión en la clínica hace que la interpretación de los resultados sea poco fiable. Otro aspecto que resta fiabilidad al estudio de Freund es la inclusión en el estudio de pacientes intervenidos quirúrgicamente de Disfunción ATM, e incluso, pacientes con puntuaciones patológicas en escalas de depresión y síntomas vegetativos. Los parámetros estudiados fueron 1) dolor subjetivo 2) dolor a la palpación 3) fuerza de mordida y 4) apertura bucal. Las dosis de TBA (Botox[®]) fueron de 50 UI en cada músculo masetero y 25 UI en cada músculo temporal. Las distintas variables del estudio fueron evaluadas antes, a las dos, a las cuatro, a las ocho y a las dieciséis semanas de la inyección. Todos los pacientes aquejaban dolor crónico de más de 6 meses de evolución. Predominaron las mujeres con una relación 13:2 respecto de los hombres. Salvo la fuerza de mordida, que disminuyó, según los autores, todos los parámetros mejoraron. Dicha mejoría apareció alrededor de los 8 días de la inyección y persistió, según los autores, a lo largo del estudio.

Resulta evidente la debilidad del estudio de Freund y col., no ya por ser un estudio abierto, no aleatorio ni doble-ciego, sino por el origen dispar de la muestra: Se incluyen pacientes con distintas patologías, que no se identifican en el estudio, con disfunción articular degenerativa y otros que no, y se comparan con pacientes afectos de dolor miofascial e incluso con pacientes intervenidos quirúrgicamente. Por otro lado, la inclusión de pacientes con puntuaciones altas en una escala de depresión puede restar validez a los resultados, como así sucede. Se trata pues, de un estudio piloto, del que se pueden sacar pocas conclusiones y que debería servir como preámbulo para un ensayo más riguroso. Clark¹⁰⁰, en la discusión de dicho artículo, recomienda la realización de ese tipo de ensayo. Sin embargo, los autores no han presentado, desde entonces, nuevos datos contrastados al respecto¹⁰¹. En 2000, Freund y col.¹⁰². publicaron una nueva serie, continuación de la anterior, abierta, no contrastada, de 46 pacientes afectos de trastornos temporomandibulares, en los mismos términos que la anterior. Es decir, un grupo heterogéneo incluyendo distintos grupos diagnósticos, pacientes afectos de depresión y normales, sin grupo de control. Como conclusión, sus resultados carecen pues, de valor estadístico.

En 2005, Seedorf y cols.¹⁰³ han publicado los resultados del tratamiento de una muestra de 20 pacientes afectos de dolor facial miogénico con TBA (Dysport®) a bajas dosis -25-50 UI-, sin grupo control. Según los

autores, todos los pacientes mejoraron de manera significativa. Al igual que ocurre con el estudio de Freund y col.¹⁰², al tratarse de un ensayo no ciego ni randomizado, su valor es escaso.

Thant y Tan, tras revisar las aplicaciones más recientes de la TBA, entre las que incluyen el dolor miofascial, recomiendan una interpretación prudente de los resultados publicados en la literatura, por las siguientes razones:

1. Un elevado número de ensayos no es ciego ni controlado, y sujeto, por tanto, a interpretación sesgada.
2. Muchos de los estudios incluyen muestras de pacientes demasiado pequeñas, lo que limita la potencia estadística necesaria para un análisis significativo.
3. No existen datos finales sobre eficacia y efectos adversos obtenidos a partir de estudios a largo plazo.
4. La definición del trastorno y los criterios diagnósticos de inclusión difieren según los estudios.
5. En muchos estudios no se detallan las dosis de toxina ni la titulación, por lo que permanece ignorada la dosis óptima de TB para cada trastorno.
6. Se desconoce la influencia en el resultado de los ensayos de la experiencia clínica y de la destreza de los investigadores que administran los diferentes preparados.

7. Se ha estudiado escasamente el valor de la inyección guiada mediante EMG en la mejora de los resultados.
8. No se ha establecido la relación coste/eficacia de la TB, comparado con la del mejor tratamiento conocido.

Por todo lo anterior, y a partir de la primera publicación de Freund y col.⁹⁹, decidí realizar un estudio piloto, cuyos resultados fueron expuestos anteriormente, y dieron origen al trabajo de investigación prólogo de esta tesis. Dada la ausencia de estudios de diseño probado, aleatorios, para averiguar la eficacia real de la TBA, decidí contrastar los resultados de Freund y col^{99, 101, 102} ya comentados.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis: La TBA resulta un método eficaz de tratamiento del SDMMFM.

Objetivos: Evaluar la posible eficacia, efectos indeseables, de la TBA en un grupo de pacientes voluntarios, afectados de SDMMFM, mediante la realización de un ensayo clínico paralelo, randomizado y en condiciones doble-ciego.

III. MATERIAL Y MÉTODO

1. TIPO DE ENSAYO.

Se diseñó un ensayo clínico piloto unicéntrico, prospectivo, aleatorizado, controlado y doble-ciego de una especialidad farmacéutica en condiciones de uso diferentes a las autorizadas. Dicho ensayo fue autorizado por la Comisión de Ensayos Clínicos del Hospital Universitari Joan XXIII y realizado a lo largo del año 2003.

2. MÉTODO DE EXPLORACIÓN.

2.1 Evaluación de la personalidad. MCMI-II.

Los pacientes que cumplieron los criterios de Dworkin y Le Resche diagnosticados de SDMFm y que aceptaron participar en el estudio fueron sometidos al Inventario Clínico Multiaxial de Millon-II (MCMI-II; Millon Behavioral Inventory)¹⁰⁴. Consta de 150 preguntas verdadero – falso que miden los tipos de personalidad y las actitudes relevantes para dolencias específicas. Contiene un índice pronóstico que pretende predecir la respuesta al tratamiento del dolor. Se evalúan diversos *ítems* de la personalidad, divididos en tres grupos. El primero comprende los tres primeros parámetros y se denomina “*Escalas de Validación*” (validez-alteración). El segundo se denomina “*Escalas básicas de personalidad*” (esquizoide-autodestructiva; 1-8B) y se refiere a los rasgos distintivos de la estructura básica de la personalidad. El tercero corresponde a las “*Escalas trastornos de personalidad patológica*”

(esquizotípica-límite-paranoide; (S,C,P) que se corresponden con estados de mayor patología de aquellas estructuras. Los síndromes clínicos moderadamente graves (escalas A, H, N, D, Y T), especialmente los de tipo neurótico, se separan y evalúan independientemente de otros con características paralelas pero de naturaleza más “psicótica” en las *“Escalas de síndromes clínicos de gravedad severa”* (escalas SS, CC, PP).

Cada una de las 22 escalas clínicas está construida como una medida operacional de un síndrome derivado de una teoría de la personalidad y la psicopatología. Por tanto, las escalas y los perfiles del MCMI-II miden variables derivadas de la teoría de forma directa y cuantificable. Puesto que estas variables están ancladas en una teoría amplia y sistemática, sugieren diagnósticos específicos y dinámicas clínicas de los pacientes, así como hipótesis comprobables sobre la historia social y el comportamiento habitual de los pacientes.

2.1.1 Población normal

Las escalas diseñadas para el diagnóstico diferencial no pueden crearse a partir de la selección de ítems que discriminen sólo los grupos clínicos de los normales; los sujetos normales no son una referencia adecuada o grupo de comparación. En la construcción del MCMI-I y el MCMI-II, todas las selecciones de ítems se basan en datos en los que los grupos *diana* fueron contrastados con una población representativa pero

indiferenciada de pacientes psiquiátricos. Asimismo, se han realizado estudios en población normal, tanto en población americana como española.

2.1.2 Evaluación multiaxial

Siguiendo las teorías psicodiagnósticas actuales, el informe interpretativo que se genera tiene una estructura de evaluación multiaxial. Además de ofrecer una descripción compleja de la dinámica del síndrome, recoge aspectos de distintas dimensiones o ejes: el síndrome clínico, el trastorno de personalidad, los elementos de estrés psicosocial, la gravedad del trastorno y las implicaciones terapéuticas.

2.1.3 Puntuación

La prueba permite asignar una puntuación a cada escala con dos parámetros: Puntuación directa (Pd) y Tasa-base de prevalencia (Tb). La Tasa-base resulta de corregir la Puntuación directa y se expresa en porcentaje, de 1 a 100. En las escalas de personalidad – 1 a 8B-, las puntuaciones Tb iguales o superiores a 60 deben tenerse en consideración cuando se formula una descripción de la personalidad del individuo. La Tb de 75 se denomina *línea de corte*. Las puntuaciones iguales o superiores a 75 se consideran significativas. Por dicho motivo, los pacientes de la muestra que presentaron puntuaciones superiores a 75 en las escalas sindrómicas fueron excluidos del ensayo. Las puntuaciones obtenidas en las escalas de personalidad de los pacientes

con puntuaciones normales en las escalas sindrómicas y de gravedad se utilizaron para análisis de la muestra.

2.1.4 Limitaciones

Se emplean los datos de Tb actuarial para calcular y cuantificar las medidas de las escalas, en lugar de las transformaciones estándar de puntuaciones normalizadas. Proporcionan una base para seleccionar un diagnóstico diferencial óptimo mediante las líneas de corte y aseguran que la frecuencia de diagnósticos generados y los prototipos de los perfiles del MCMI-II sean comparables con tasas de prevalencia clínicamente representativas. Aunque los niveles de precisión varían de un contexto a otro, estas diferencias reflejan en su mayor parte dificultades para captar la presencia de un trastorno en el momento en que está siendo evaluado. También se hace difícil valorar la prevalencia del trastorno o tasa-base; en términos puramente matemáticos, los grupos diagnósticos con tasas-base notablemente bajas (p.e. *suicidio*) o altas (p.e. *distimia*) ponen de evidencia las dificultades de tipo estadístico porque incluso las líneas de corte mejor seleccionadas, frecuentemente producen puntos elevados que son sólo ligeramente superiores al azar.

La presencia de estados ansiosos y depresivos acentúan las puntuaciones en las escalas de Personalidad Autodestructiva y Límite, mientras que disminuyen notablemente las de las escalas de Personalidad Histriónica, Narcisista y Antisocial.

2.1.5 Uso clínico

El MCMI-II sirve para identificar qué grupo de personas con dificultades emocionales y personales puede requerir una evaluación más intensa o atención profesional psiquiátrica. Por la simplicidad de su aplicación y la disponibilidad de corrección e interpretación mecanizada, el cuestionario puede ser utilizado de forma general con pacientes ambulatorios, en centros comunitarios, centros de salud, programas de asesoramiento, así como para informes periciales de todo tipo. En concreto, se utiliza en las Unidades de Dolor a fin de estudiar la personalidad de los pacientes así como la influencia recíproca entre dolor y personalidad. En la actividad experimental, permite descartar a los pacientes con alteración de la personalidad o con trastornos patológicos, a fin de evitar sesgos o interferencias.

2.1.6 Tasa-base de prevalencia (Tb)

Como se ha comentado, las puntuaciones directas del MCMI-II se transforman en puntuaciones de Tasa Base, en lugar de puntuaciones “T” lineales, ya que desde el modelo teórico propuesto no es asumible la hipótesis de la distribución normal de las puntuaciones; dicho de otro modo, se asume que el rasgo medido no se distribuye normalmente en la población. Estas puntuaciones Tb se obtiene de datos conocidos de prevalencia de los distintos trastornos, mediante la utilización de las correspondientes puntuaciones de corte diseñadas para maximizar las

clasificaciones diagnósticas correctas, “verdaderos positivos”, reduciendo al mínimo posible los “falsos positivos”. Por tanto, ha de considerarse que el principal propósito del instrumento clínico no es tanto localizar la posición relativa de un paciente en una distribución de frecuencias como identificar o calcular la probabilidad de que el paciente sea o no miembro de una entidad diagnóstica conocida.

2.1.7 Muestra normativa española

La aplicación clínica del MCMII-II en España se basa en una muestra clínica variada de 377 sujetos, una muestra de 773 sujetos normales, que utilizamos en este estudio y que se expone en la tabla 5, y complementariamente, una muestra clínica de 1034 toxicómanos.

Escala	Nombre	Varones	Mujeres
2	Fóbica	18	18
3	Dependiente	29	29
4	Histriónica	34	33
5	Narcisista	37	36
6 A	Antisocial	32	28
6 B	Agresivo-sádica	33	33
7	Compulsiva	35	36
8 A	Pasivo-agresiva	31	32
8 B	Autodestructiva	18	18
	Límite	27	28
P	Paranoide	30	27
S	Esquizotípica	15	14
A	Ansiedad	4	6
H	Histeriforme	10	12
N	Hipomanía	26	25
D	Distimia	8	11
B	Abuso de Alcohol	16	16
T	Abuso de drogas	29	26
SS	Pensamiento psicótico	11	10
CC	Depresión mayor	6	8
PP	Trastorno delirante	14	11

Tabla 5. Muestra normativa española. Medianas en Puntuación Directa. Población general (N=773).

2.2. Valoración subjetiva del dolor

En el cuestionario del paciente se midió el dolor actual espontáneo mediante una Escala Visual Analógica (EVA): 0= ausencia de dolor: 10= máximo dolor imaginable) y un índice funcional mediante múltiples EVA.

1. Global
2. Para masticar
3. Para hablar

Para describir la intensidad, se solicitó a los pacientes que marcaran sobre una línea de 100 mm (ver anexo IV), entre 0 y 100 la intensidad máxima del dolor en los sucesivos controles.

2.3. Palpación.

La exploración clínica inicial fue realizada por el mismo observador. con el paciente sentado en el sillón de exploración, la mandíbula en posición de reposo, y los dientes ligeramente separados, se realizó palpación bimanual a ambos lados de la cara. En caso preciso, se le solicitó que apretara ligeramente los dientes, a fin de localizar mejor los músculos. Con los dedos índice, medio y anular de cada mano, se procedió según la siguiente secuencia:

1. Vientre de ambos músculos temporales

2. Vientre de ambos músculos maseteros

3. Parte lateral de ambas Articulaciones Temporomandibulares

Las localizaciones preferentes, constantes en todos los pacientes, fueron los músculos maseteros y, en menor medida, los temporales (ver tabla 9). Por ello, el cuestionario incluyó la palpación de dichos músculos y el registro de PG así como su localización. Para la medición del dolor provocado a la palpación se utilizó la Escala Verbal Simple, de 0 a 4: 0= ausencia de dolor; 1= dolor ligero; 2= dolor moderado; 3= dolor intenso; 4= dolor muy intenso.

2.4. Cinesiología Mandibular

A continuación se midió la apertura bucal máxima interincisal no forzada (sin asistencia), y la desviación a la apertura, mediante calibrador milimetrado. La medición se realizó con el paciente sentado en el sillón de exploración, solicitando al paciente que abriera la boca al máximo, o hasta que se lo permitiese el dolor. En el mismo acto se valoró la presencia de desviación a la apertura. En caso afirmativo, se registró mediante el calibrador la distancia entre la línea media interincisal inferior y la vertical correspondiente al espacio interincisal superior. Se registraron dichos datos inmediatamente antes del tratamiento y en todos los controles sucesivos.

2.5. Efectos secundarios

En el formulario de recogida de datos se incluyeron los efectos secundarios más frecuentes del estudio piloto, que fueron

Sequedad bucal (xerostomía)

Pérdida de fuerza al masticar.

3. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

Durante el período comprendido entre septiembre de 2001 y septiembre de 2002, 72 pacientes afectados de SDMFm aceptaron participar en el estudio. El diagnóstico de SDMFm se realizó basándose en los criterios diagnósticos definidos por Dworkin y LeResche -Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders- correspondientes a trastornos musculares (grupo I)¹⁰⁵ para el SDMFm

3.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes afectados de SDMFm - según los criterios de Dworkin y Le Resche
2. 6 o más meses de duración.
3. Con o sin Disfunción Temporomandibular.
4. Puntuación normal en las escalas sindrómicas del Test de Millon.

3.2 Criterios de exclusión

1. Negativa del paciente a participar en el estudio
2. Edad menor a 18 a.

3. Enfermedad neuromuscular
4. Embarazo o lactancia
5. Tratamientos concomitantes
6. Test de personalidad de Millon (escalas sindrómicas) alterado.

4. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA DEL ENSAYO

Entre los 72 pacientes diagnosticados de SDMFM en el intervalo citado, 33 cumplieron los criterios para participar en el ensayo. De éstos se seleccionaron aleatoriamente 30, repartidos aleatoriamente en dos grupos:

- ◆ Tratado con toxina botulínica
- ◆ Tratado con placebo.

El método de selección para los dos grupos fue mediante insaculación siguiendo los procedimientos habituales del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari Joan XXIII para ensayos clínicos.

El cálculo del tamaño de la muestra se efectuó sobre la base de:

Puntuación del dolor: en el grupo de tratamiento se consideró una mejoría media del dolor desde 7,3 a 4 y en el grupo placebo de 7,3 a 5,5, siendo la varianza de la diferencia de 4. Estos datos se estimaron a partir de revisión de la literatura.

Potencia del 90%. Riesgo alfa del 5%

4.1 Criterios de retirada

Un paciente podía ser retirado del ensayo en cualquier momento en que expresara su deseo de que así fuera o cuando a juicio del investigador se considerara conveniente por cualquier motivo, como falta de cumplimiento del tratamiento, tratamientos concomitantes que pudieran interferir en el desarrollo del ensayo, etc.

Los pacientes que no acudieron a las visitas de control se consideraron no válidos a todos los efectos.

4.2 Duración del período de reclutamiento

El período de inclusión para poder reunir los 30 pacientes necesarios y evaluación de la respuesta fue de 12 meses.

5. MATERIAL UTILIZADO PARA LA INFILTRACIÓN

Descripción de los productos en estudio (experimental y control)

1. Denominación genérica: Toxina Botulínica A.

Nombre comercial: Botox

Composición cualitativa y cuantitativa.

- Toxina Botulínica tipo A 100 U
- Albúmina humana 0,5 mg
- Cloruro sódico 0,9 mg
- Suero salino 0,9% 1,0 ml

2. Control. Denominación genérica:

- Suero salino 0,9% 1,0 ml

Material para la administración

Estudio piloto:

1. agujas *Botox Injection needle 37 mm x 27G*
2. amplificador eléctrico (*Botox Injection Amplifier. Allergan Inc. 2525 Dupont drive, Irvine, California 92612 USA*)
3. Jeringas de tuberculina de 1 ml, graduadas en escala decimal

Ensayo clínico

4. Agujas hipodérmicas 30G (0,3 x 13)
5. Jeringas de tuberculina de 1 ml, graduadas en escala decimal.

6. TÉCNICA DE INFILTRACIÓN

Se administró TBA (Botox[®]), o placebo. Inicialmente, en el estudio piloto, la administración se realizó mediante inyección intramuscular, en modo guiado. Se utilizaron agujas (Botox Injection needle 37 mm x 27G) conectadas a un amplificador eléctrico (Botox Injection Amplifier. Allergan Inc. 2525 Dupont drive, Irvine, California 92612 USA) (ver ilustración 6) . Este aparato permite registrar una señal acústica cuando se contrae el músculo en cuestión. La localización fue en músculo masetero, bilateral, y en músculo temporal, bilateral. En el ensayo, la localización se determinó por palpación. Se utilizaron agujas

hipodérmicas 30G. Para localizar los vientres musculares, se solicitó al paciente que apretara los dientes y se marcó con rotulador el área correspondiente a los músculos maseteros. En cada músculo se realizaron cinco inyecciones en cinco puntos (ver ilustración 7). Antes de inyectar, se aspiró a fin de evitar la inyección intra-vascular. En caso de aspirado hemático, se retiró la aguja y se introdujo en otra localización adyacente. Las dosis y diluciones fueron:

Localización	Titulación	Dosis/inyección	Nº inyecciones
Masetero	100 UI/ml	0,1 ml	5
Temporal	50 UI/ml	0,1 ml	5

7. MÉTODO DE VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los parámetros de evaluación fueron:

1. La Escala Visual Analógica del dolor (VAS) medida sobre 100 mm (0-100).
2. La Escala Verbal Simple de 0 a 4: 0= ausencia de dolor; 1= dolor ligero; 2= dolor moderado; 3= dolor intenso; 4= dolor muy intenso.



Ilustración 6. Armamentario para la infiltración guiada

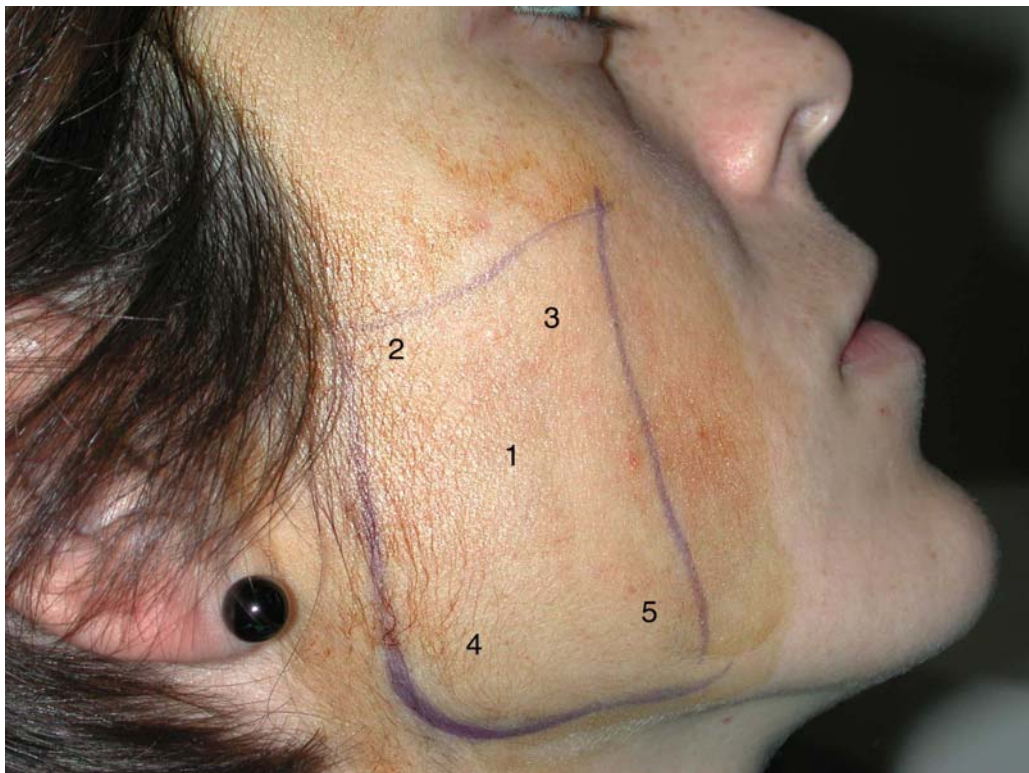


Ilustración 7. Marcado del área a infiltrar. Músculo masetero. Puntos de inyección (1-5)

3. Medición de la apertura bucal máxima interincisal sin asistencia, y la desviación a la apertura, mediante calibrador milimetrado.
4. Descripción y recogida de los efectos secundarios.

8. SEGUIMIENTO DE LOS RESULTADOS

Se realizaron entrevistas sucesivas a las 2, 4, 8 y 16 semanas del tratamiento. Se realizaron mediante la cumplimentación del formulario de recogida de datos y el cuestionario del paciente. En el primero se valoraron los siguientes parámetros:

- ◆ Apertura bucal máxima interincisal sin asistencia y desviación en mm medida mediante calibrador.
- ◆ Localización del dolor: Músculos maseteros, temporales. Unilateral o bilateral.
- ◆ Valoración objetiva del dolor por palpación del explorador. Escala verbal simple.

En el cuestionario del paciente se midió el dolor actual mediante la Escala Visual Analógica (0= ausencia de dolor: 100= máximo dolor imaginable):

1. En reposo
2. En actividad (masticar o hablar)

9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

En cada visita de seguimiento se cumplimentó, si procedió, la hoja de efectos indeseables.

En caso de presentarse, se realizó una valoración de gravedad según el cuadro adjunto:

Reacción adversa	Precisa tratamiento	Precisa abandono
Leve	No	No
Moderada	Si	No
Intensa	Si	Si

10. RECOGIDA DE DATOS

Los pacientes incluidos en el estudio realizaron una entrevista previa dirigida por el psicólogo de la Unidad del Dolor cumplimentando el cuestionario del test de Millon. Los pacientes incluidos que aceptaron participar en el ensayo fueron informados por el explorador acerca de las ventajas e inconvenientes del tratamiento, de los efectos terapéuticos o indeseables esperados mediante hoja de información y modelo de consentimiento informado.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El manejo de los datos y su análisis estadístico fue efectuado por la Unidad de Epidemiología del Hospital Joan XXIII.

1. Análisis descriptivo: la descripción de variables cuantitativas se efectuó mediante media y desviación estándar. Las variables categóricas se describieron con frecuencias absolutas y relativas.
2. Variables categóricas: se realizó análisis univariable para valorar la comparabilidad de los grupos tratamiento y placebo. La comparación de variables categóricas en los dos grupos se efectuó mediante la prueba de la Ji al cuadrado o la prueba exacta de Fisher si alguno de los esperados era menor de 5.
3. Variables continuas: La comparación se efectuó mediante la prueba U de Mann Withney.
4. La mejoría del dolor representada por la Disminución de la Intensidad del Dolor (DID) – diferencia entre la puntuación inicial y la medida en los controles- en la escala visual analógica se evaluó mediante análisis de la varianza para medidas repetidas de un factor (MANOVA).

El nivel de significación estadística aceptado fue menor o igual a 0,05. El análisis de los datos se efectuó utilizando el paquete de programas estadísticos SPSS versión 6.1.

IV. RESULTADOS

1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.

La muestra total para estudio del SDMFM fue de 73 pacientes. La distribución por sexo fue netamente en favor del sexo femenino: 72 mujeres y 1 varón (98,6%).

1.1 Distribución por edad.

Los 72 pacientes consecutivos analizados correspondientes a la muestra global tenían una edad media de 43,3 años (DE 15,5, Rango de 17 a 78 años). En la muestra sometida a ensayo, la edad media fue homogénea en los dos grupos, con un promedio idéntico de 41,2 años y una SD de 20 para el grupo de Toxina y de 13,8 para el del placebo.

1.2 Valoración de resultados

Estudio de la personalidad. Test de Millon (MCMI-II).

Muestra poblacional. Todos los pacientes de la muestra aceptaron someterse al MCMI-II (ver capítulo III.4.1). Los resultados de las distintas escalas se exponen en las tablas 7 y 8, así como la proporción de pacientes con puntuaciones iguales o superiores a 75.

Escala básica de personalidad. Las pacientes afectas de SDMFM presentan puntuaciones altas, superiores o iguales a 75, en la escala *esquizoide* (media 77,5), con una proporción del 54,2%, y *compulsiva* (media 71,6 %), con una proporción del 45% (tabla 6).

Escala	Media	DE	Mínimo	Máximo	> 75	
					Nº	%
Esquizoide	77,5	16,00	22	117	39	54,2
Fóbica	41,1	31,7	0	110	6	8,3
Dependiente	61,3	25,5	0	98	23	31,9
Histriónica	57,4	20,3	0	113	15	20,8
Narcisista	40,2	24,7	0	85	5	6,9
Antisocial	32,6	24,6	0	87	1	1,4
Agresivo/sádica	45,9	22,5	0	85	2	2,8
Compulsiva	71,6	18,1	7	104	33	45,8
Pasivo/agresivo	36,6	29,4	0	88	9	12,5
Autodestructivo	39,5	29,2	0	97	7	9,7

Tabla 6. Test de personalidad MCMI II. Resultado del total de la muestra. Escalas básicas de personalidad. Tasa base (N=73)

Escala	Media	DE	Mínimo	Máximo	> 75	
					Nº	%
Límite	23,1	21,8	0	67	-	-
Paranoide	59,1	14,8	16	98	6	8,3
Ansiedad	39,6	29,5	1	99	17	23,6
Histeriforme	42,2	25,4	1	81	5	6,9
Hipomanía	46,5	15,7	1	72	-	-
Neurosis depresiva	24,3	20,3	0	86	3	4,2
Abuso de alcohol	12,8	20,1	0	61	-	-
Abuso de drogas	32,9	19,5	0	63	-	-
Pensamiento psicótico	38,6	26,6	0	90	2	2,8
Depresión mayor	27,9	28,3	0	77	2	2,8
Delirios psicóticos	57,4	12,5	14	85	5	6,9

Tabla 7. Resultado total de la muestra. Test de personalidad MCMI II. Escalas trastornos de personalidad patológica y síndromes clínicos de gravedad severa. Distribución (N=73)

Escalas de personalidad patológica (tabla 7). Seis pacientes puntuaron por encima de 75 en la escala de personalidad *paranoide*, 17 en la de *ansiedad*, 5 en la *histeriforme*, 3 en la de Neurosis depresiva, 2 en la de *pensamiento psicótico*. 2 presentaban puntuación alta en la escala de *depresión mayor* y 5 en la de *delirios psicóticos*.

40 pacientes presentaron trastornos significativos en las escalas patológicas, lo que representa un 54,7% de la muestra.

Muestra para el ensayo clínico. A fin de constituir los grupos del ensayo clínico, se obtuvieron los datos de los 33 pacientes que no presentaban alteración en el MCMI-II. Fueron considerados pues, psicológicamente dentro de la normalidad. De ellos, 30 aceptaron participar en el ensayo y se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento y placebo.

Síntomas clínicos

En la tabla 8 se detallan los datos basales de la exploración clínica de ambos grupos. Los resultados no evidencian diferencias significativas, lo que confirma la homogeneidad de los dos grupos.

	TOXINA		PLACEBO	
	N=15		N=15	
	Media	DE*	Media	DE*
Edad (años)	41,2	20	41,2	13,8
Apertura bucal (mm)	39,6	5,6	37,3	5,9
Dolor global (EVA, mm)	63,4	17,9	57	24,8
Dolor activo (EVA, mm) (masticar, hablar)	60,8	22,8	62,6	27,3

Tabla 8. Ensayo clínico: Exploración clínica basal previa al tratamiento

(EVA= Escala visual analógica, 0-100 mm). * DE: Desviación estándar.

1.2.1 Datos basales.

Destacan una apertura bucal prácticamente normal en los dos grupos (39,6 en el de Toxina y 37,3 en el del placebo).

1.2.1.1 Localización de los PG

En todos los pacientes, tanto del grupo control como el de la Toxina, el dolor se localizó preferentemente en ambos músculos maseteros, mientras que en los temporales, la localización se dio en la mitad de los casos, aproximadamente (tablas 9, 10 y 11).

	TOXINA N=15	PLACEBO N=15
MASETERO		
SI	15	15
NO	0	0
TEMPORAL		
SI	5	3
NO	10	12

Tabla 9. Localización global de puntos gatillo, en el grupo de estudio

MASETERO	TOXINA N=15	PLACEBO N=15
Derecho		
0	2	2
≥1	13	13
Izquierdo		
0	1	0
≥	15	15

Tabla 10. Ensayo clínico: Músculos maseteros. Localización de los puntos gatillo. Distribución según intensidad del dolor a la palpación. 0= no dolor; 3= máxima intensidad). Exploración previa al tratamiento

TEMPORAL	TOXINA N=15	PLACEBO N=15
Derecho		
0	7	5
≥1	8	10
Izquierdo		
0	8	5
≥1	7	10

Tabla 11. Ensayo clínico: Músculos temporales. Localización de los puntos gatillo. Distribución según intensidad del dolor a la palpación. 0= no dolor; 3= máxima). Exploración previa al tratamiento

1.2.1.2 Dolor temporomandibular

El dolor articular fue un hallazgo inconstante en nuestra muestra, tanto en el tratado con TBA como en el placebo, lo que constituye una característica habitual del SDMFM (tabla 12).

LADO	TOXINA N=15	PLACEBO N=15
Derecho		
0	9	11
≥1	6	4
Izquierdo		
0	5	10
≥1	10	5

Tabla 12. Dolor en ATM asociado, según lado. 0= no dolor; 3= máxima intensidad. Exploración previa al tratamiento

1.2.1.3 Dolor global y dolor activo (hablar y masticar)

Ambos parámetros presentaron, de media, puntuaciones basales altas en los dos grupos (tablas 13, 14 y 15)

- Dolor global: TBA, 63,4±17,9 mm; Control, 57±24,8 mm
- Dolor activo: TBA, 60,8±22,8 mm; Control, 62,6±27,3 mm

INTERVALO (semanas)	TOXINA (N=15)			PLACEBO (N=14)		
	Media	DE*	Min / Max	Media	DE*	Min / Max
0	63,4	17,97	22/91	57	24,87	10/100
2	47,8	27,9	5/100	42,7	26,2	8/83
4	37,2	33	1/94	44,6	28,8	4/97
8	30,2	31,3	0/91	33,2	27,7	2/85
16	26,9	31,7	0/83	31,1	30,3	0/85

Tabla 13. Evolución tras el tratamiento. Dolor global (EVA, mm. *DE: desviación estándar) ($p<0,001$)

1.2.2 DATOS EVOLUTIVOS

1.2.2.1 Dolor global y activo

La mejora global fue acentuada en ambos grupos, con una destacada significación estadística ($p<0,001$), pero igual para ambos (tabla 13, 14 y 15).

INTERVALO (semanas)	TOXINA (N=13)			PLACEBO (N=15)		
	Media	DE*	Min / Max	Media	DE*	Min / Max
0	56,7	21,5	4/91	62,6	27,3	6/100
2	29	29,2	0/88	26,3	20,2	0/65
4	30,3	32,9	0/92	26,9	23,1	0/67
8	27,5	29,3	0/82	25,8	27,6	0/85
16	23,9	25,7	0/67	17	17,5	0/55

Tabla 14. Evolución tras el tratamiento. Dolor al hablar (EVA, mm. *DE: desviación estándar) ($p<0,001$)

INTERVALO (semanas)	TOXINA (N=13)			PLACEBO (N=15)		
	Media	DE*	Min / Max	Media	DE*	Min / Max
0	56,7	21,5	4/91	62,6	27,3	6/100
2	44,8	30,9	0/100	36,2	30,1	0/95
4	37,0	35,6	0/96	40,3	29,6	3/84
8	32,6	35,8	0/91	26,0	24,8	1/79
16	31,0	31,5	0/83	26,8	26,8	1/83

Tabla 15. Evolución tras el tratamiento. Dolor al masticar (EVA, mm. *desviación estándar) ($p<0,001$)

1.2.2.2 Apertura bucal

Como se aprecia en la tabla 16, la apertura bucal máxima no forzada, normal en el inicio, no se modificó en los controles sucesivos. No se produjeron cambios en la apertura bucal máxima no forzada a lo largo del ensayo en ninguno de los dos grupos.

INTERVALO (semanas)	TOXINA (N=13)			PLACEBO (N=15)		
	Media	DE*	Min / Max	Media	DE*	Min / Max
0	39,6	1,45	27/48	37,3	1,52	26/50
2	41	1,6	25/51	37,8	1,51	30/50
4	38,3	1,32	27/47	38,0	1,94	28/54
8	38,5	1,92	19/45	36,6	1,12	30/42
16	39,3	2,21	16/47	36,7	1,00	30/43

Tabla 16. Evolución de la apertura bucal (mm. *desviación estándar) ($p<0,001$)

1.3 Efectos secundarios

En una paciente a la que se le administró placebo, la inyección resultó extremadamente dolorosa. Dicho dolor persistió durante varias horas después de la inyección. En el resto, no se reseñaron molestias, asociadas. En ningún caso se produjo infección o hematoma en el lugar de la inyección.

1.3.1 Xerostomía

Seis pacientes (42,9 %) de los que recibieron toxina y dos (13,3 %) de los que recibieron placebo presentaron xerostomía como efecto secundario tras la inyección. En la tabla 17 se muestra la relación de dicho síntoma con el grupo terapéutico. No se observó asociación significativa entre la administración de TBA y la aparición de xerostomía ($p = 0,10$). No se registró la duración de dicho síntoma, aunque en algunos casos fue de varias semanas.

	Toxina N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Sí	6 (42,9)	2 (13,3)	8 (27,6)
No	8 (57,1)	13 (86,7)	21 (72,4)
Total	14 (48,3)	15 (51,7)	29 (100,0)

Tabla 17. Xerostomía post-tratamiento. Muestra ensayo (N=29). ($p=0,10$)

1.3.2 Pérdida de fuerza masticatoria.

Los pacientes tratados con TBA muestran una marcada incidencia de pérdida de eficacia masticatoria. De los 13 pacientes tratados con TBA 12, es decir, el 87,5 %, presentaron dicho síntoma, en ocasiones como síntoma dominante, acompañado de sensación de fatiga al masticar. En la tabla 18 se puede apreciar el nivel de significación estadística según el grupo terapéutico ($p < 0,0001$).

	Toxina N (%)	Placebo N (%)	Total N (%)
Si	12(85,7)	1(6,7)	13(44,87)
No	2(14,2)	14(93,3)	16(55,2)
Total	14(48,3)	15(51,7)	29(100)

Tabla 18. Pérdida de fuerza al masticar. Muestra ensayo (N=29). ($p < 0,0001$)

V. DISCUSIÓN

Como hemos visto, existen diferentes hipótesis etiopatogénicas en el SDMF. Uno de las primeras dudas acerca de su origen es si guarda relación con el Dolor Miofascial de otras localizaciones anatómicas, como el tronco, la espalda, o los miembros, o con otros cuadros complejos de dolor crónico, como la Fibromialgia. Uno de los interrogantes fundamentales de este estudio es si el SDMF obedece a una fisiopatología común a otros procesos neuromusculares que cursan con dolor crónico. En caso afirmativo, sería posible establecer pautas de tratamiento comunes. Es evidente que los músculos masticadores, y más específicamente, los elevadores de la mandíbula, Temporales, Maseteros y Pterigoideos presentan características únicas para el estudio del Dolor Miofascial. Su facilidad de exploración, la hipotética relación del dolor con la oclusión, la influencia del sistema nervioso central, la elevada presencia de trastornos de la personalidad asociados y, finalmente, la alta incidencia dentro de la población, hacen del SDMF una entidad extraordinariamente interesante dentro de los trastornos musculares que cursan con dolor crónico.

De la revisión de la literatura expuesta en el apartado correspondiente, se concluye la existencia de tres teorías que intentan explicar la etiopatogenia del SDMF. La primera es la que podríamos denominar “Teoría mecánica”. Dicha teoría explica la aparición del SDMF como consecuencia de un aumento de la actividad muscular. Bien sea por

hábitos parafuncionales – bruxismo, apretamiento, rechinar, diurno o nocturno-, por aumento del tono basal y modificación de la posición de reposo mandibular, o por contracciones excéntricas que, en situación anormal y en músculos predispuestos, ocasionarían contracción sostenida y fatiga muscular. Schwartz, en 1955, fue el primer autor que relacionó el dolor facial con “espasmo” muscular. A lo largo de las décadas siguientes, se fue manifestando un interés progresivo por el SDMF, especialmente desde que algunos autores repararon en las similitudes de este cuadro con el Dolor Miofascial y la fibromialgia. Estudios de laboratorio han demostrado que el estrés psicológico produce aumento de la actividad de los músculos masticadores. Esta hiperactividad muscular masticatoria puede causar síntomas de dolor facial. El estrés y la hiperactividad muscular pueden ser responsables de los síntomas.

La segunda teoría es la que denominaremos “Teoría mioeléctrica”, según la cual, los PG son, en realidad, áreas focales de distonía. Sin embargo, los hallazgos electromiográficos son contradictorios. Harness, como vimos en el apartado correspondiente, detectó un paradójico descenso en la actividad eléctrica en los maseteros de los pacientes de SDMF.

Otra teoría mixta en su origen, es la que denominaremos “Teoría Neurogénica Central”. Dicha teoría se desarrolla al amparo de otras teorías como las de la “neuroplasticidad” y de la “sensibilización” del SNC. Estas dos últimas teorías, aceptadas como explicación de la

persistencia de algunos tipos de dolor crónico, son antagónicas de la teoría de la “modulación”. La Teoría Neurogénica Central basa la explicación de la persistencia del dolor crónico en una alteración en el procesamiento de la información propioceptiva, procedente de la médula espinal o del tronco del encéfalo, que conduciría a una “sensibilización” del Sistema Nervioso Central, y a un descenso del umbral doloroso. Estímulos menores, asociados a un aumento del tono muscular, por ejemplo, serían procesados como dolor.

Resulta evidente que ninguna de estas teorías justifica, por sí sola, la aparición y persistencia del SDMF. Probablemente, los acontecimientos descritos se combinan entre sí para provocar el SDMF. Tampoco parece que exista, a la luz de los conocimientos actuales, un único tratamiento que sea útil para todos los casos. Así pues, la idea del origen multifactorial es, también, la más razonable y útil para el tratamiento. Los métodos farmacológicos –sistémicos o locales –, físicos, ortopédicos y conductuales forman parte del armamentario terapéutico del SDMF. Como hemos visto en el apartado correspondiente, ninguno de ellos es totalmente efectivo. Más bien, forman parte, en diferentes combinaciones, de un tratamiento multidisciplinario fruto, a menudo, de múltiples tentativas terapéuticas.

Basándonos en la teoría que hemos denominado “mecánica” acerca del origen del SDMF, que asocia la aparición del dolor a las lesiones

provocadas por la hiperactividad en las fibras musculares, decidimos contrastar la hipótesis de la eficacia de la TBA en el tratamiento del SDMF. En el apartado correspondiente revisamos los distintos métodos de tratamiento del SDMF. El más universal, la férula de estabilización oclusal, no siempre es bien tolerada ni siempre es efectiva. Precisa de un uso continuado durante la noche y, a veces, durante el día. En muchos casos tras un uso prolongado, al suprimirla, se produce la recaída. Su coste es variable, aproximadamente 300-500 €, y requiere revisión. Un diseño o un uso incorrecto pueden resultar contraproducentes o provocar la aplicación de alteraciones oclusales. Desde la primera descripción de los efectos terapéuticos de las férulas oclusales por Jarabak en 1956¹⁰⁶ en los espasmos de los músculos temporales, son numerosos los artículos sobre la eficacia de los dispositivos oclusales para el tratamiento del SDMF. La mayoría de los estudios no han sido debidamente contrastados, tratándose muchos de ellos de muestras reducidas y de escaso rigor estadístico. En cualquier caso, existe un acuerdo prácticamente unánime acerca de la eficacia de las férulas oclusales, especialmente de las de tipo completo (las que cubren todos los dientes), con mejoría del dolor entre el 60 y el 80%. Sin embargo, la mayoría de los estudios con seguimiento ulterior refieren recaída en la mayoría de los casos tras la suspensión del tratamiento,

transcurridas semanas o meses (Ver apartado 6. Métodos ortopédico-dentales).

Otro método de tratamiento del SDMFm de eficacia demostrada, es la terapia conductual. El tratamiento conductual es, al parecer, más efectivo a largo plazo que la terapia dental estándar. Como inconveniente, requiere una verdadera re-educación del paciente. (Ver apartado 7. 7.: Comparación de tratamientos. Férula oclusal – terapia conductual).

1. Metodología del ensayo.

Para seleccionar la muestra, decidimos utilizar los criterios diagnósticos de Dworkin y Le Reesche. Como vimos en el apartado del diagnóstico (Pág. 25), dicha clasificación es la más utilizada en la actualidad como norma y elemento de referencia en los trabajos de investigación sobre trastornos temporomandibulares. Otra clasificación utilizada en la literatura es el Índice Anamnésico y de Disfunción de Helkimo¹⁰⁷. Sin embargo, en la actualidad está ampliamente aceptado –y nuestro estudio lo confirma– que el SDMFm, al igual que otras entidades diagnósticas englobadas dentro de los criterios de los “Desórdenes Temporomandibulares”, es un trastorno dual, con aspectos y síntomas físicos (RDC/TD I- eje I) y psicosociales (RDC/TD II – eje II). Por ello, cualquier clasificación de la Disfunción Temporomandibular debe tener en cuenta tales características, e incluir un estudio de la personalidad. El

SDMFM se incluye en el apartado 1 (eje I) de la clasificación de Dworkin y Le Reesche (ver página 33).

Una metodología rigurosa en el estudio del tratamiento farmacológico del SDMFM, vistos los componentes psico-sociales comentados, obliga a seleccionar a los pacientes candidatos a ensayo clínico, para evitar sesgos no deseados. Por ello, el diseño del estudio requiere descartar previamente dentro de la muestra global de pacientes diagnosticados de SDMFM, a aquellos que presentan trastornos de personalidad. La elevada incidencia de dichos trastornos en la muestra global – 54,7%-refuerza dicha necesidad.

ESTUDIO DE LA PERSONALIDAD

La elección del MCMI-II Millon Behavioral Inventory para evaluación de la personalidad se basa en criterios de eficacia y es el método utilizado en la Unidad del Dolor de nuestro Hospital. Es una herramienta versátil y actualizada, validada en España. Otros estudios publicados, mayoritariamente en EEUU, han utilizado el MMPI (Minnesota Multifactorial Personality Inventory), pero en nuestro ensayo fue desechado por su complejidad y escasa versatilidad. Además, su versión más moderna, el MMPI-2 no está validado en España. Así pues, el MCMI-II es un instrumento válido para inventariar la personalidad en los

pacientes afectos de dolor crónico, y permite seleccionar a los candidatos a intervención psicológica complementaria.

2. Exploración del dolor

Como hemos visto, el método de evaluación subjetiva del dolor fue la EVA, instrumento de validez comprobada en los estudios sobre dolor crónico como método diagnóstico pero, especialmente, para el control evolutivo de la respuesta al tratamiento.

Dadas las características de dolor crónico del SDMF, los pacientes debieron de señalar la intensidad del dolor en función de la situación. Así, se evaluó la intensidad del dolor de forma global, es decir, la percepción relativa del mismo en el tiempo, independientemente de la actividad o reposo. De forma complementaria, los pacientes respondieron a la evaluación del dolor en EVA, en relación con la actividad (Índice funcional).

3. Palpación

La palpación mediante aplicación de presión profunda sostenida y progresiva es el método de exploración y diagnóstico de los PG más usado. Es el método más utilizado en la literatura y, si bien es difícil determinar de forma objetiva la intensidad del dolor y sus variaciones en el tiempo, resulta fiable si el explorador está entrenado. Fue el método adoptado en este ensayo. Como cualquier método de exploración del dolor, presenta controversias en la literatura. Así, Conti y col.¹⁰⁸

estudiaron dos grupos de 16 pacientes. El primero, pacientes normales, y el segundo afecto de SDMF. Todos los pacientes fueron examinados mediante palpación de los músculos masticadores y cervicales, en tres ocasiones distintas, por cuatro profesionales diferentes, que utilizaron la escala 0-3. El nivel de concordancia fue considerado correcto y excelente para todos los músculos, independientemente del momento y del lado analizado. De Wijer y col.¹⁰⁹ también hallaron una correlación satisfactoria entre examinadores en la palpación de la musculatura masticatoria.

Sin embargo, algunos autores han recomendado el uso de un instrumento de medición del dolor muscular denominado algómetro de presión. Se trata de un dinamómetro que registra la fuerza aplicada progresivamente en un punto de la superficie corporal. Está calibrado entre 0 y 10 kg. Permite determinar el “Umbral de presión”, definido como el valor de presión mínima que produce dolor¹¹⁰. Con todo, otros autores como Farella¹¹¹ le atribuyen escaso valor predictivo positivo, por lo que no lo considera útil como instrumento de medición aislado.

Dado que el SDMF es un síndrome multiaxial, preferimos utilizar la valoración subjetiva del dolor mediante EVA como indicador principal de la respuesta al tratamiento y considerar el método de exploración por palpación como accesorio. Así pues, el instrumento de medida principal de este ensayo es la EVA.

4. Técnica de infiltración

La elección de los puntos de infiltración puede ser determinante de los resultados. Por dicho motivo decidimos seguir la técnica descrita por Freund en 2000¹⁰², estableciendo 5 puntos de inyección en los maseteros. Tal decisión está basada en la necesidad de alcanzar el mayor número de placas motoras, teniendo en cuenta la capacidad de difusión de la TB en el músculo.

5. Análisis de los resultados

Sexo. La distribución por sexo hallada de 98,6% a favor del sexo femenino concuerda con la encontrada en la literatura. Tan sólo un hombre de un total de 73 pacientes presentó sintomatología. Es una proporción abrumadora, aunque el significado es incierto. Las series consultadas muestran una elevada predilección por el sexo femenino, entre el 75 y el 88,5 %, según los estudios¹⁰³. De ello se deduce que las mujeres padecen este cuadro de manera casi exclusiva. Otra explicación posible es que tienen más propensión a consultar que los hombres. Nuestros resultados, sobre una muestra de tamaño significativo resaltan, aún más, que el SDMF¹⁰⁴ es una afección del sexo femenino.

Edad

La edad promedio de la muestra global fue de 43,3 años, ligeramente superior al de otras series, que oscilan entre los 36,2 y los 41,2 años¹⁰⁵. En el grupo de estudio, los datos fueron homogéneos y representativos de

la muestra global, con una edad media idéntica de 41,2 años en los dos grupos, y una SD de 20 para el grupo de Toxina y de 13,8 para el del placebo. Así pues, el SDMFm afecta mayoritariamente a mujeres adultas, y la muestra utilizada para el ensayo fue representativa de la población.

Personalidad

Una proporción muy elevada de las pacientes de la muestra global afectas de SDMFm – 54,7 % - presentó alteración de la personalidad, objetivada mediante el MCMI-II. Es una elevada proporción y lo consideramos un hallazgo de importancia. La escala patológica más frecuentemente alterada es la de ansiedad (42,5 %).

Ya hemos visto que el stress es un factor predisponente en el SDMFm. Es, a la vez un factor predisponente del SDMFm y un hallazgo asociado, como en nuestra muestra global. Sin embargo, resulta aventurado establecer una relación entre la alteración de la personalidad y el SDMFm. Diversos autores han estudiado la personalidad de los pacientes afectos de dolor facial. En sus estudios han descrito a los pacientes como ansiosos (Kydd¹¹², Schwartz¹¹³, Shipman¹¹⁴), y perfeccionistas. Raphael y cols. hallaron antecedentes de depresión mayor entre el 43,6% y el 71,1% de una muestra de 162 pacientes. Otros hallazgos se refieren a los antecedentes de somatización en estas pacientes. Los síntomas más frecuentemente asociados en el campo de

somatización son: dolor abdominal, meteorismo, estreñimiento, fatiga y hormigueo.

La aparición del SDMMF, dentro de los trastornos de la ATM, es un factor pronóstico fundamental de dolor crónico. Epker y col.¹¹⁵ desarrollaron un modelo de predicción a partir de una muestra de pacientes con DTM. En una muestra de 204 pacientes afectos de DTM agudo (<6 meses) y crónico (>6 meses) el estudio de regresión lineal demostró que la presencia de SDMMF, junto con una intensidad de dolor característica - Characteristic Pain Intensity (CPI) -, tienen mayor probabilidad de evolucionar hacia el estado crónico de dolor. Los autores concluyeron que en los pacientes afectos de DTM aguda, la palpación dolorosa de la musculatura masticatoria y una alta puntuación en la CPI - es decir, el promedio de dolor actual, máximo dolor en los tres meses anteriores a la visita y dolor promedio en los tres meses anteriores- presentan una elevada (91%) incidencia de dolor crónico. el grupo crónico presentó con mayor frecuencia trastornos de ansiedad, carácter, somatización, así como mayor incidencia de trastornos de la personalidad, con escalas positivas de distress psicológico, somatización, depresión, histrionismo, y ansiedad. Los autores concluyen que la presencia de estos parámetros de *riesgo* permite establecer un pronóstico y recomiendan iniciar precozmente el tratamiento de intervención con Biofeedback y/o Terapia Conductual. Ello pone de manifiesto que el

SDMF se asocia con mayor frecuencia a trastornos del Eje II, lo que puede hacer muy complejo el manejo terapéutico del mismo.

Apertura bucal máxima interincisal no forzada

A diferencia del estudio de Freund¹⁰², los pacientes presentaban una apertura bucal máxima no forzada basal prácticamente normal (tabla XVI). Ello aumenta la sospecha de que la muestra de Freund no está depurada y debe contener un gran número de pacientes con disfunción articular, o intervenidos quirúrgicamente. El SDMF aislado no tiene por qué asociar una limitación marcada de la apertura bucal.

Complicaciones

La inyección intramuscular de TBA a la titulación y dosis utilizadas en el ensayo, es prácticamente indolora. Tan sólo en un caso resultó molesta. En la apreciación personal del administrador, sin embargo, resulta más dolorosa la inyección en los músculos temporales que en los maseteros. El uso de agujas extrafinas (30G) y volúmenes muy reducidos por punción (0,1 ml) facilita mucho la administración.

Efectos secundarios

Efectos secundarios y placebo. Pese a que en la actualidad, la literatura científica considera que un ensayo controlado, aleatorio, doble ciego, es el mejor método de estudio de los efectos de los fármacos analgésicos en el dolor agudo o crónico, no debemos olvidar que los efectos secundarios o colaterales del fármaco a estudiar o del placebo pueden interferir en el

resultado¹¹⁶. Así, por ejemplo, cuando se ensaya el efecto analgésico de un fármaco, el efecto sedante o hipnótico asociado puede alterar la percepción del dolor por el paciente, introduciendo un efecto “falso-positivo”. Algunos autores, como Greenberg y Fisher¹¹⁷ aconsejan utilizar, a los efectos de evitar esos falsos-positivos, lo que se denominan “placebos activos”, constituidos por la asociación de un placebo “inerte” y un fármaco conocido cuyo efecto sea el correspondiente al efecto secundario del fármaco problema.

Xerostomía

Tradicionalmente, se ha atribuido a la TBA un escaso efecto sobre la secreción salival, bien como efecto directo, tras la inyección intraglandular, bien como efecto secundario, tras la inyección en territorios adyacentes y difusión por contigüidad. Sin embargo, la xerostomía fue un efecto secundario frecuente en los pacientes tratados con toxina (42% de pacientes respecto a un 13 de los no tratados). Pese a todo, dicha proporción no resulta estadísticamente significativa ($p=0,10$). Resulta extraño que Freund y col.^{99, 102} no reseñaran la presencia de xerostomía en su serie. Así pues, la nuestra es la primera es la que se describe la presencia de dicho síntoma en pacientes afectos de SDMMF tras inyección de Toxina Botulínica, en ensayo aleatorizado y randomizado. Autores como Ondo y cols¹¹⁸ han descrito la eficacia de la TBB en el tratamiento de la sialorrea asociada a Enfermedad de

Parkinson mediante inyección directa en las glándulas parótidas y submaxilares, respecto de placebo. En esos pacientes, la xerostomía es un efecto directo de la inyección intraglandular. Otros autores han utilizado, con éxito, la TBA en el tratamiento de diversas afecciones de las glándulas salivales que cursan con secreción anormal, hipersecreción o en lesiones de dichas glándulas, como carcinoma de cabeza y cuello, ictus, hipersalivación idiopática, sialoadenitis crónica o fístula salival^{119, 120, 121}. El efecto provocado por la TBA en nuestra serie se debe, probablemente, a la difusión por continuidad desde el espacio maseterino a la celda parotídea, o a través del espacio sub-SMAS. Hay que recordar que la TBA actúa selectivamente sobre la placa motora de las terminaciones colinérgicas, por lo que es improbable que dicho efecto se origine en una difusión retrógrada al SNC.

Pérdida de fuerza masticatoria

La pérdida de fuerza o eficacia masticatoria, descrita por los pacientes como “fatiga al masticar” fue un efecto secundario descrito de forma constante por los pacientes del grupo tratado con TBA. Todos los pacientes del grupo, salvo dos, relataron la sensación de pérdida de fuerza y de fatiga marcada al masticar en las primeras semanas. De hecho, fue el hallazgo más sólido por su significación estadística, respecto del grupo control – **P<0,0001**. Este hallazgo permite reforzar el la fiabilidad de los resultados obtenidos en el ensayo. La TBA sí resultó

eficaz como bloqueante de la placa motora en los pacientes a los que se les administró, cosa que no ocurrió con los del grupo control. El efecto de relajación de la TBA sobre los músculos *diana* es manifiesto, mientras que su efecto analgésico respecto del placebo en el SDMFM no ha podido ser demostrado. Freund y col.¹⁰² observaron una significativa pérdida de fuerza masticatoria a partir del octavo día tras la inyección, con una vuelta a la normalidad alrededor de la sexta semana.

Efecto analgésico

El objetivo de este ensayo era evaluar la posible eficacia de la TBA en un grupo de pacientes voluntarios, afectados de SDMFM, mediante la realización de un ensayo clínico paralelo, randomizado y en condiciones doble-ciego. El grupo tratado con TBA experimentó una mejoría significativa a lo largo de los sucesivos controles (ver tablas XIII, XIV, XV), sostenida en el tiempo y presente a las 16 semanas. Pero el dato más llamativo que hemos obtenido es la respuesta al tratamiento en el grupo tratado con placebo. En éste, la respuesta fue muy parecida al del grupo tratado con TBA, con una mejoría sostenida en el tiempo, similar a la del otro grupo. De hecho, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en ninguno de los parámetros clínicos estudiados: dolor global, al hablar o al masticar. Si tenemos en cuenta el hallazgo relativo a la pérdida de fuerza masticatoria observada en el grupo tratado con

toxina -que demuestra que la TBA sí actuó en los músculos diana, bloqueando las placas motoras -, podemos concluir que *la TBA es eficaz, pero no más que el placebo en el tratamiento del SDMFM*. Lo paradójico es que todos los pacientes mejoraron independientemente del grupo, y que la mejoría fue marcada, sostenida y estadísticamente significativa. De hecho, un alivio del dolor de un 30% o superior ya se considera significativo en el tratamiento del dolor crónico, por lo tanto el alivio del dolor obtenido por punción de los PG tiene un valor clínico considerable. ¿Cómo interpretar estos resultados a la luz de las distintas teorías etiopatogénicas del SDMFM?

Uno de los mecanismos posibles de acción local del placebo podría ser el de la Inyección Seca (IS) descrito en la página 48. Ahora bien, este método requiere introducir la aguja directamente en el/los punto/s gatillo. En el caso de los músculos maseteros, el PG suele ser más bien una “banda gatillo”, localizada en el centro del músculo (Pág. 10). Tan sólo uno de los 5 puntos de inyección utilizados en nuestro ensayo se sitúa, en teoría, sobre dicha banda.

Tschopp y Gysin¹²², en un ensayo controlado, doble ciego, administraron bupivacaína, lidocaína y suero fisiológico a tres grupos, de forma aleatoria, en una muestra de 107 pacientes afectos de SDMFM. El resultado fue de desaparición o mejoría del dolor en el 85%, 75,7% y 91,1%, respectivamente. Dado que el suero fisiológico no es una

sustancia con actividad farmacológica, los posibles mecanismos de acción, siguiendo a Han y Harrison, serían:

1. Disrupción mecánica de las fibras musculares y terminaciones nerviosas.
2. Disrupción mecánica de las fibras musculares, provocando liberación de potasio extracelular, que provoca la despolarización de las fibras nerviosas.
3. Interrupción de los mecanismos de feedback positivo que perpetúan el dolor.
4. Dilución local de sustancias nociceptivas en el suero salino
5. Vasodilatación, que facilitaría la eliminación de metabolitos.

Estos mecanismos explicarían también el efecto ocasionado por la inyección de anestésicos locales (Pág. 48). Según Han y Harrison, el efecto terapéutico de los mismos es independiente de la concentración de la solución utilizada. Además, la duración del efecto suele ser superior a la esperada del anestésico local. Todo ello avala la hipótesis de un mecanismo físico como responsable del efecto terapéutico del suero fisiológico e incluso de otros fármacos administrados en inyección local en el SDMMF.

Podemos proponer otros dos mecanismos por los cuales se produjo la mejoría en los dos grupos:

6. Placebo.

7. Inyección Seca (IS)

Efecto placebo

En general, el efecto placebo es “la modificación inducida de síntomas, signos u otros indicadores, que experimenta el organismo, que no es atribuible al mecanismo de acción específico de una terapéutica, ya sea mecánica, farmacológica, quirúrgica, ambiental o debida a cualquier otra situación curativa”. Y en lo que se refiere particularmente a la asociación efecto placebo/dolor, se puede definir, sin tener en cuenta algunos matices como: "un fenómeno generado en la psique del paciente por el que se reduce ostensiblemente su intensidad del dolor sentido o percibido, sin la mediación de ningún método terapéutico ya sea físico, químico o psicológico o cuya influencia se perciba más allá de la eficacia propia de una molécula bioactiva o de un principio farmacológico ".

En este ensayo, la evolución favorable de los pacientes tratados con placebo se explica no sólo por la administración del fármaco inerte, sino por el efecto benéfico del contacto repetido con el medio sanitario, y en este caso con el profesional que interviene en el ensayo.

Inyección seca. Como se explica en la página 50, el efecto terapéutico de la Inyección Seca (IS) radica en la disrupción mecánica o en la

estimulación directa del PG y fundamentaría su eficacia en la teoría de la “Puerta del Dolor” (Pain Gate) de Melzack.

Como comentamos en la página 119, Wheeler⁹⁸, recomienda aumentar la dosis de TBA para aumentar la eficacia. Si tenemos en cuenta que todos los pacientes tratados con TBA presentaron pérdida de fuerza masticatoria, un aumento de la dosis podría acarrear aumento de dicho efecto secundario.

Evolución comparada TBA-Placebo

Si observamos los gráficos 7 y 8 de la medición del dolor en la EVA a lo largo del tiempo, percibimos una mejoría persistente en ambos grupos, placebo y TBA. Sin embargo, el análisis estadístico, como vimos, no permite inferir diferencias significativas entre ellos. Con todo, resulta interesante observar que las curvas evolutivas del dolor en la EVA presentan, de forma característica, un descenso precoz y más acentuado en el grupo de TBA.

Resultaría interesante comparar, en el grupo de TBA, aquellos pacientes que respondieron al tratamiento respecto de los que no respondieron, en busca de condiciones diferentes. La respuesta llamativa de algunos pacientes tratados con TBA induce a pensar en la posible existencia de distintos tipos de SDMFm, pero lo reducido de la muestra impide este tipo de análisis. Finalmente, sería interesante realizar un ensayo

comparando la eficacia de la Inyección Seca con la inyección de suero fisiológico en el SDMFM, para contrastar la teoría de la “Puerta del Dolor” de Melzack y Wall⁵³, y su aplicación en el SDMFM.

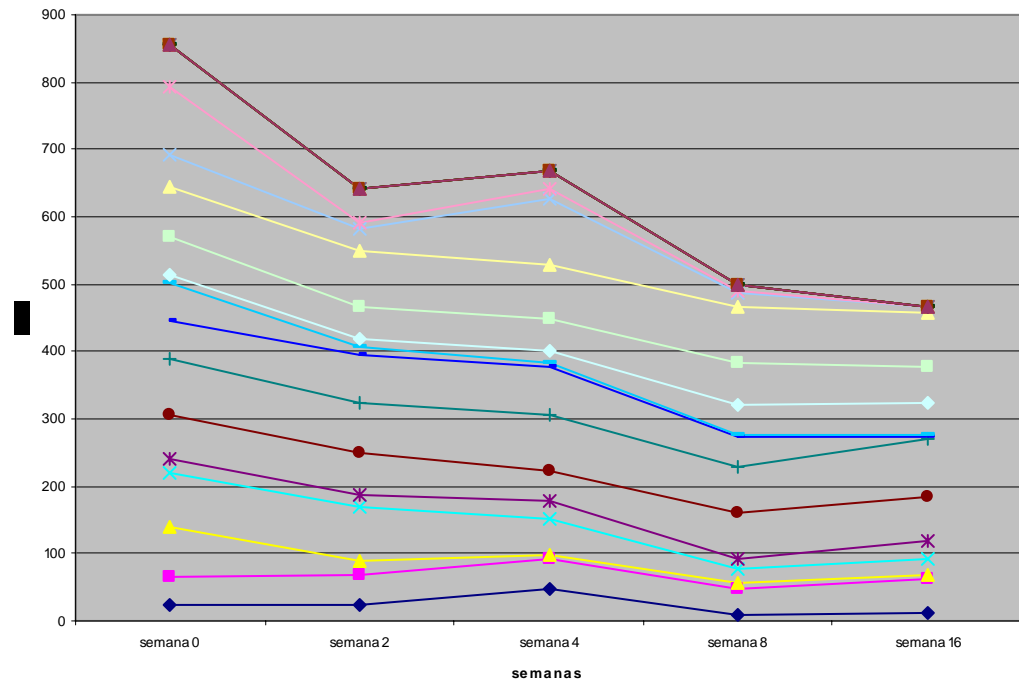


Ilustración 8. Grupo placebo. Evolución. Ordenadas: EVA (mm).

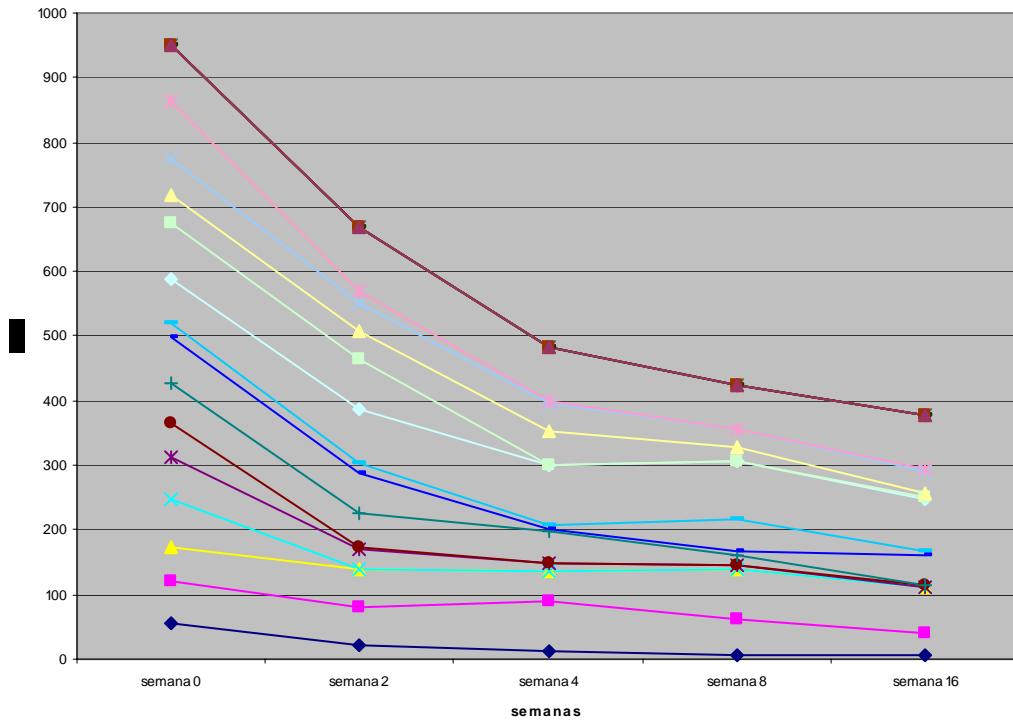


Ilustración 9. Grupo TBA. Evolución- Ordenadas: EVA (mm).

VI. CONCLUSIONES

1. La Toxina botulínica muestra la misma eficacia analgésica que el placebo.
2. La respuesta analgésica al dolor global y activo tiene significación estadística en ambos grupos.
3. La respuesta analgésica de la TB y del placebo se mantiene a lo largo de 16 semanas.
4. Se produjeron dos efectos secundarios clínicamente significativos: xerostomía y pérdida de la eficacia masticatoria, aunque la xerostomía no presenta significación estadística en este estudio.
5. La pérdida de la eficacia masticatoria de la muestra tiene significación estadística en relación al placebo.
6. La pérdida de fuerza al masticar en el grupo de pacientes tratados confirma que la técnica de inyección y la dosis elegida han sido correctas.
7. No se producen cambios en la apertura bucal máxima no forzada en ninguno de los grupos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Girdler NM: Uses of Botulinum Toxin. Lancet, Volume 349(9056) 1997;29:953.
- ² Raphael KG, Marbach JJ. A year of chronic TMPDS: relating patient symptoms and pain intensity. JADA 1992;123:49-55.
- ³ Dworkin SF, Le Reesche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Review, Criteria, Examinations and Specifications, Critique. J. Craniomand. Disorders: Facial & Oral Pain 1992;6(4):327.
- ⁴ Moss RA. Garrett JC. Temporomandibular joint dysfunction syndrome and myofascial pain dysfunction syndrome: a critical review. Journal of Oral Rehabilitation. 1984;11(1):3-27.
- ⁵ Farrar WB. Differentiation of temporomandibular joint dysfunction to simplify treatment. J Prosthet Dent 1972;28:555-629.
- ⁶ Block SL. Differential diagnosis of craniofacial-cervical pain. The Temporomandibular Joint. Sarnat BG, Laskin DM. 348-421. Springfield: Ed. C. Thomas;1980
- ⁷ Hansson T, Nilner M. a study of the occurrence of symptoms of diseases of the TMJ, masticatory musculature and related structures. J. Oral Rehas 1975;2:239

- ⁸ Heloe B, Heloe LA, Heiberg A. Relationship between sociomedical factors and TMJ symptoms in Norwegians with myofascial pain – dysfunction syndrome. *Commun. Dent. Oral epidemiol* 1977;5:207-212.
- ⁹ Butterword JC, Deadorff WW. Psychometric profiles of craniomandibular pain patients: identifying specific subgroups. *J. Craniomandibular pract* 1988;5:225-234.
- ¹⁰ Al-Hasson HK, Ismail AI, ash MM. Concerns of patients seeking treatment for TMJ dysfunction. *J. Prosthet Dent* 1986;56:217-220.
- ¹¹ Harness DM, Donlon WC, Eversole LR. Comparison Of Clinical Characteristics in Miogenic, TMJ Internal Derangement and Atypical Facial Pain Patients. *Clin J Pain* 1990;6:4-17.
- ¹² Gray, Henry. *Anatomy of the Human Body*. Pp. 245. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918; Bartleby.com;2000.
- ¹³ Shiffman E, Friction JR, Haley D. The relationship of occlusion, parafunctional habits and recent life events to mandibular dysfunction in a non-patient population. *J. Oral Rehabil.* 1992;19:201-203. Citado por Friction.

- ¹⁴ Huang GJ, Le Resche L, Critchlow CW, Martin MD, Drangsholt MT. Risk Factors for diagnostic subgroups of painful temporomandibular disorders. *J Dent Res* 2002;81(4):284-287.
- ¹⁵ Moldofsky HK. Disordered sleep in fibromyalgia and related myofascial facial pain conditions. *Dental Clin NA* 2001;45(4):701-713.
- ¹⁶ Rugh JD, Ware JC. Polysomnographic comparison of nocturnal bruxists with and without facial pain. Citado por Moldofsky. *J Dent Res* 1986;65:180.
- ¹⁷ Lavigne GJ, Rompre PH, Montplaisir JY. Motor activity in sleep bruxism with concomitant muscle pain: A retrospective pilot study. Citado por Moldofsky. *Eur J Oral Sci* 1997;105:92-95.
- ¹⁸ Fricton JR. Masticatory myofascial pain: an explanatory model integrating clinical, epidemiological and basic science research. *Bull group int rech sci stomatol odontol* 1999;41(1):14-25.
- ¹⁹ Bengtsson A, Henriksson KG, Jofeldt L, Kagedal B, Lenmarken C, Lindstrom F. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Sacand. J. Rheumatol* 1986;15:340-347.

- ²⁰ Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986;29:817-821.
- ²¹ Kopp S. Neuroendocrine, Immune, and Local Responses Related to Temporomandibular Disorders. *J. Orofacial Pain* 2001;15(1):9-27.
- ²² Boero RP. The physiology of splint therapy: a literature review. *Angle Orthodontist* 1989;59(3): 165-177.
- ²³ Lieber RL, Fridén. Mechanisms of Muscle Injury Gleaned from Animal Models. *J. Am J Phys Med Rehabil* 2002;81(11):S70-S79.
- ²⁴ Simons DG, Hong CZ, Simons LS. Nature of myofascial trigger points active loci. *J. Musculoskel Pain* 1995;3 suppl 1:62
- ²⁵ Hong CZ. Simons DG. Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1998;79(7):863-872.
- ²⁶ Weeks VD, Travell J. How to give painless injections. *AMA Scientific Exhibits*. Pp. 318-22. Nueva York:Ed. Grune & Stratton;1957.
- ²⁷ Wheeler HA. Myofascial pain disorders: Theory to therapy. *Drugs* 2004;64(1):45-62.

- ²⁸ Ito Y, Miledi R, Vincent A. Transmitter release induced by a “factor” in rabbit serum. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1974;187:235-241.
- ²⁹ Sessle BJ. Brainstem Mechanisms of Orofacial Pain. *Orofacial Pain and Temporomandibular Disorders.* Friction J, Dubner R Pp 43-60. Nueva York:Ed Raven Press Ltd;1995.
- ³⁰ Max MB. The Design of Clinical Trials for Treatment of Pain. *Interactive Textbook on Clinical Symptom Research.* National Institute of Dental and Craniofacial Research. NHI. Chapter 1. <http://symptomresearch.nih.gov/tablecontents.htm>.
- ³¹ Carlson CR, Bertrand PM, Ehrlich AD, Maxwell AW, Burton RG. Physical Self-Regulation Training for the Management of Temporal Disorders. *J Orofac Pain* 2001;15(1):47-55.
- ³² Berry DC, Yemm R. Variations in skin temperature of the face in normal subjects and in patients with mandibular dysfunction. *Brit. J. Oral Surg.* 1971;8:242-7.
- ³³ Han SC, Harrison P. Myofascial Pain Syndrome and Trigger-Point Management. *Reg Anesth* 1997;22(1):89-101.
- ³⁴ Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification

of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160-172.

³⁵ Raphael KG, Marbach JJ, Klausner J. Myofascial face pain. Clinical characteristics of those with regional vs. widespread pain. *J Am Dent Assoc.* 2000;131(2):161-171.

³⁶ Wright EF. Referred craniofacial pain patterns in patients with temporomandibular disorders. *JADA* 2000;131,1307-1315.

³⁷ Hong CZ, Kuan TS, Chen JT, Chen SM. Referred pain elicited by palpation and by needling of myofascial trigger points: a comparison. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78:957-960.

³⁸ Rammelsberg P, LeResche L, Dworkin S, Mancl L. Longitudinal Outcome of Temporomandibular Disorders: A 5-year Epidemiologic Study Of Muscle Disorders Defined By Research Diagnostic Criteria For Temporomandibular Disorders. *J. Orofacial pain* 2003;17:9-20.

³⁹ Friction JR, Olsen T. Predictors of outcome for treatment of temporomandibular disorders. *J Orofac Pain.* 1996;10(1):54-65.

⁴⁰ Sherman RA. Relationships between jaw pain and muscle contraction level: Underlying factors and treatment effectiveness. *Journal of Prosthetic Dentistry.* 1985;54(1): 114-117.

- ⁴¹ Dao TTT, Lavigne GJ, Carbonneau A, Feine JS, Lund JP. The efficacy of oral splints in the treatment of myofascial pain of the jaw muscles: A controlled clinical trial. *Pain* 1994;56:85-94.
- ⁴² Foster AH, Carlson BM. Myotoxicity of local anesthetics and regeneration of damaged muscle fiber. *Anesth Analg* 1980; 58:727-736.
- ⁴³ Pere P, Wamase H, Pitkanen M, Wahlstrom T, Rosenberg PH. Local myotoxicity of bupivacaine in rabbits after continuous supraclavicular brachial plexus block. *Reg Anesth* 1993;18:304-307.
- ⁴⁴ Van der Windt D, Vand der Heijden G, Van den Berg S, Ter Riet G, De Winter AF, Bouter LM. Ultrasound therapy for musculoskeletal disorders: a systematic review. *Pain* 1999;81: 257-271.
- ⁴⁵ Pomeranz BH, Chiu D. Naloxone blockade of acupuncture analgesia. Endorphin implicated. *Life Sci* 1976;19:1757-1762.
- ⁴⁶ Owens S, Atkinson R, Lees DE. Thermographic evidence of reduced sympathetic tone with TENS. *Anesthesiology* 1979;50:62-65.
- ⁴⁷ Ignelzi RJ, Nyquist JK. Direct effect of electrical stimulation of peripheral nerve evoked activity: Implications in pain relief. *J Neurosurg* 1976;45:159-65.

- ⁴⁸ Graff-Radford SB, Reeves JL, Baker RL, Chiu D. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on myofascial pain and trigger point sensitivity. *Pain* 1989;37:1-5.
- ⁴⁹ Hong C-Z. Trigger point injection: dry needling vs lidocaine injection. *Am J Phys Med Rehabil* 1994;73:256-63.
- ⁵⁰ Lewit K. The needle effect in the relief of myofascial pain. *Pain* 1979;6:83-90.
- ⁵¹ Garvey TA, Marks MR, Wiesel SW. A prospective, randomized, double blind evaluation of trigger-point injection for low-back pain. *Spine* 1989;14:962-964.
- ⁵² Melzack R. Myofascial trigger points. Relation to acupuncture and mechanism of pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1981;62:114-7.
- ⁵³ Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: New theory. *Science* 1965;150:971-979.
- ⁵⁴ Clarke NG, Kardachi BJ. The treatment of myofascial pain-dysfunction syndrome using the biofeedback principle. *J. Periodont* 1977;48:643.
- ⁵⁵ Peck CL, Kraft GH. Electromyographic biofeedback for pain related to muscle tension. *Arch Surg* 1977;112:889.

⁵⁶ Olson RE. Biofeedback for MPD patients non responsive to drug and biplate therapy. J Dent Res. 1977;56B:64.

⁵⁷ Rugh JD, Dahlstrom L. Psychological management of the orofacial pain patient. En: Stohler CS, Carlson DS. Biological and Psychological Aspects of Orofacial Pain.. Ann Arbor, MI:Ed University of Michigan Press;1994. Pp. 33.

⁵⁸ Clark GT. A critical evaluation of orthopedic interocclusal appliance therapy: design, theory, and overall effectiveness. J Am Dent Assoc. 1984 Mar;108(3):359-64.

⁵⁹ Courant P. Use of removable acrylic splints in general practice. J Can Dental Assoc 1967;33:494.

⁶⁰ Sheikoleslam A, Holmgren K, Riise C.: A clinical and electromyographic study of the long-term effects of an occlusal splint on the temporal and masseter muscles in patients with functional disorders and nocturnal bruxism. J Oral Rehab 1996;13:137-145.

⁶¹ Chong s, Hui yun W. Influence of an occlusal splint on integrated electromyography of the masseter muscles. J Oral Rehab 1991;18:253-6.

⁶² Kass CA, Tregaskes JN. Occlusal splint fabrication. J Prost Dent 1978;40(4):461-463.

- ⁶³ Olson RE. Biofeedback for MPD patients non responsive to drug and biplate therapy. *J Dent Res.* 1977;56B:64.
- ⁶⁴ Manns A, Miralles R, Cumsille F. Influence of vertical dimension on masseter muscle electromyographic activity in patients with mandibular dysfunction. *J Prosthet Dent* 1985;53(2):243-7.
- ⁶⁵ Manns A, Miralles R, Santander H, Valdivia J. Influence of the vertical dimension in the treatment of miofascial pain-dysfunction syndrome. *J Prosthet Dent.* 1983;50(5):700-9.
- ⁶⁶ Okeson J. Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 4^a ed. St Louis:Ed. Mostby;1997. Pp. 123-156.
- ⁶⁷ Shantz EJ, Johnson EA. Preparation and Characterization of Botulinum Toxin Type A for Human Treatment. En Jankovic J, Hallet M. *Therapy with Botulinum Toxin.* Pp.: 42-43. Nueva York:Ed. M Dekker;1994.
- ⁶⁸ Royal MA. Botulinum toxin in pain management. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003;14:805-20.
- ⁶⁹ Lange DJ. Systemic Effects of Botulinum Toxin. En Jankovic J, Hallet M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin.* New York, NY: Marcel Dekker, Inc;1994.p. 110

⁷⁰ Aoki KR. Proposed Botulinum Toxin Antinociceptive Action. En *Advances in Botulinum Toxin Therapy: An Update of Clinical and Basic Science*. Publicaciones Allergan, 2002;7DS002.

⁷¹ Thant ZS, Tan EK. Emerging therapeutic applications of botulinum toxin. *Med Sci Monit* 2003;9(2):RA40-47.

⁷² Coffield JA, Considine RV, Simpson LL. The site and mechanism of action of botulinum neurotoxin. In: Jankovic J, Hallet M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York, NY:Marcel ekker, Inc; 1994. Pp. 3-13.

⁷³ Simpson LL. Kinetic studies on the interaction between botulinum toxin type A and the cholinergic neuromuscular junction. *J. Pharmacol Exp Ther* 1980;212:16-21.

⁷⁴ Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Austermann K. Botulinum Toxin A in the treatment of headache syndromes and pericraneal pain syndromes. *Pain* 2001;91:195-199.

⁷⁵ Ishikawa H, Mitsui Y, Yoshitomi T. Presynaptic effects of botulinum toxin type A on the neuronally evoked response of albino and pigmented rabbit iris sphincter and dilator muscles. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44:106-109.

⁷⁶ Moreno-López B, Pastor AM, de la Cruz RR, Delgado-Garcia JM, Alvarez J. Dose-dependent, central effects of botulinum neurotoxin type A: a pilot study in the alert behaving cat. *Neurology* 1997;48:456-464.

⁷⁷ Borodic GE, Ferrante RJ, Pearce LB, Alderson K. Pharmacology and Histology of the Therapeutic Application of Botulinum Toxin. En Jankovic J, Hallet M. *Therapy with Botulinum Toxin*. Nueva York:Ed. M Dekker;1994. p.121-35.

⁷⁸ Forteza G, Mateos M, García EM, Jornet S, Gallart MJ: Estudio piloto de los efectos de la Toxina Botulínica A en el tratamiento del Dolor Miofascial Masticatorio. XV congreso de la Sociedad española de Cirugía Oral y Maxilofacial. Madrid, Junio de 2001.

⁷⁹ Forteza, G. La Toxina Botulínica en el tratamiento del Síndrome De Dolor Miogénico Facial (Dolor Miofascial Masticatorio). Estudio preliminar. Curso de Doctorado. Trabajo de Investigación. Facultad de Medicina. URV. Julio de 2001.

⁸⁰ Odegreen T, Hjaltason H, Kaakkola S, Solders G, Hanko J, Fehling C, Marttila RJ, Lundl H, Gedin S, Westergren I, Richardson A, Dott C, Cohen H. A double blind, randomised, pararell group study to investigate the dose equivalence of Dysport® and Botox® in the treatment of cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:6-12.

⁸¹ Sampaio C, Ferreira JJ, Simões F, Rosas MJ, Magalhães M, Correia A, Bastos-Lima A, Martins R, Castro-Caldas A. DYSBOT: A Single-Blind, Randomized Parallel Study to Determine Whether Any Differences Can Be Detected in the Efficacy and Tolerability of Two Formulations Of Botulinum Toxin Type A –Dysport and Botox- Assuming a Ratio of 4:1. *Mov Disord* 1997;12(6):1013-1017.

⁸² Nüßgens Z, Roggenkämper P. Comparison of two botulinum-toxin preparations in the treatment of essential blepharospasm. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235:197-199.

⁸³ Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995;45:1743-46.

⁸⁴ Acquadro MA, Borodic GE. Treatment of myofascial pain with botulinum A toxin. *Anesthesiology* 1994;80(3):705-706.

⁸⁵ Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin I the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain* 1994;59(1):65-69.

⁸⁶ Moore AP, Wood GD. The medical management of masseteric hypertrophy with botulinum toxin type A. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1994;32(1):26-27.

⁸⁷ Von Lindern JJ, Niederhagen B, Appel T, Berge S, Reich RH. Type A botulinum toxin for the treatment of hypertrophy of the masseter and

temporal muscles: an alternative treatment. *Plast Reconstr Surg* 2001;107(2):327-332.

⁸⁸ Girdler NM. Use of botulinum toxin to alleviate facial pain. *Br J Hosp Med* 1994;52(7):363.

⁸⁹ Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O. Tension headache: botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache* 1994;34:458-462.

⁹⁰ Krack P, Hornig C, Dorndorf W. Resolution of chronic tension headache after botulinum toxin treatment of idiopathic blepharospasm. *Mov Disord* 1995;10:387.

⁹¹ Relja MA. Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin. *Eur J Neurol* 1997;4(2):71-72.

⁹² Relja MA. Treatment of tension-type headache by local injection of botulinum toxin: 1-year follow-up. *Cephalalgia* 2000;20:336.

⁹³ Schultte-Mattler WJ, Wieser T, Zierz S. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Med Res* 1999;4(5):183-186.

⁹⁴ Rollnik JD, Tannenberg O, Schubert M, Schneider U, Dengler R. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double blind, placebo-controlled study. *Headache* 2000;40(4):300-5.

⁹⁵ Evers S, Rahmann A, Vollmer-Haase J, Husstedt IW. Treatment of headache with botulinum toxin A--a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia* 2002;22(9):699-710.

⁹⁶ Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain* 1994;59(1):65-69.

⁹⁷ Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain* 2000;85(1-2):101-5.

⁹⁸ Wheeler AH, Goolkasian P, Gretz SS. A Randomized, Double-Blind, Prospective Pilot Study of Botulinum Txin Injection for Refractory, Unilateral, Cervicothoracic, Paraspinal, Myofascial Pain Syndrome. *Spine* 1998;23(15):1662-1667.

⁹⁹ Freund B, Schwartz M, Symington JM. The Use of Botulinum Toxin for The Treatment of Temporomandibular Disorders: Preliminary Findings. *J Oral Maxillofac surg* 1999;57:916-920.

¹⁰⁰ Clark GT. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorders: preliminary findings. Discussion. *J Oral Maxillofac surg* 1999;57:920-921.

¹⁰¹ Schwartz M, Freund B. Treatment of temporomandibular disorders with botulinum toxin. *Clin J Pain* 2002;18(6 Suppl):S198-203.

¹⁰² Freund B, Schwartz M, Symington JM. Botulinum toxin: new treatment for temporomandibular disorders. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38(5):466-471.

¹⁰³ Seedorf H, Leuwer R, Bussopulos A, Fenske C, Jude HD. Influence of botulinum toxin on myogenous facial pain. *Schmerz*. 2005;19(1):18-25.

¹⁰⁴ Millon T. MCMI-II Inventario Clínico multiaxial de Millon-II. 2ª edición. Madrid: Ed. Tea S.A;1999.

¹⁰⁶ Jarabak JR. An electromyographic analysis of muscular and temporomandibular joint disturbances due to imbalances in occlusion. *The Angle Otrthodont*. 1956;26:170.

¹⁰⁷ Helkimo M. Studies on function and dysfunction of the masticatory system. II. Index for anamnestic and clinical dysfunction and occlusal state. *Sven Tandlak Tidskr* 1974;67(2):101-121.

¹⁰⁸ Conti PC, dos Santos CN, Lauris JR. Interexaminer agreement for muscle palpation procedures: the efficacy of a calibration program. *Cranio* 2002;20(4):289-294.

- ¹⁰⁹ De Wijer A, Lobbezoo-Scholte AM, Steenks MH, Bosman F. Reliability of clinical findings in temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 1995;9(2):181-191.
- ¹¹⁰ Johnson TW, Watson PJ. An inexpensive, self-assembly pressure algometer. *Anaesthesia*. 1997;52(11):1070-1072.
- ¹¹¹ Farella M, Michelotti A, Steenks MH, Romeo R, Cimino R, Bosman F. The value of pressure algometry in myofascial pain of the jaw muscles. *J Oral Rehab* 2000;27:9-14.
- ¹¹² Kydd WL. Psychosomatic aspects of Temporomandibular joint dysfunction. *J Am Dental Assoc* 1959;50:31.
- ¹¹³ Schwartz RA. Personality characteristics of unsuccessfully treated MPD patients. *J Dent Res* 1974;53B:127.
- ¹¹⁴ Shipman WG. Analysis of NMPI test results in women with MPD syndrome. *J Dent Res* 1973;82B:79.
- ¹¹⁵ Epker J, Gatchel RJ, Ellis III E. A model for predicting chronic TMD: practical application in clinical settings. *JADA* 1999;130:1470-475.
- ¹¹⁶ Max MB, Lynn J. Symptom Research: Methods and Opportunities. Libro interactivo. National Institute of Dental and Craniofacial Research. National Institutes of Health. <http://symptomresearch.nih.gov/index.htm>

¹¹⁷ Greenberg RP, Fisher S. Suspended judgment. Seeing through the double-masked design: a commentary. *Control Clin Trials* 1994;15(4):244-246.

¹¹⁸ Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology* 2004 Jan 13;62(1):37-40.

¹¹⁹ Ellies M, Gottstein U, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Laskawi R. Reduction of salivary flow with botulinum toxin: extended report on 33 patients with drooling, salivary fistulas, and sialadenitis. *Laryngoscope* 2004;14(10):1856-1860.

¹²⁰ Guntinas-Lichius O, Sittel C. Treatment of postparotidectomy salivary fistula with botulinum toxin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110(12):1162-1164.

¹²¹ Vargas H, Galati LT, Parnes SM. A pilot study evaluating the treatment of postparotidectomy sialoceles with botulinum toxin type A. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;(126(3):421-424.

¹²² Tschopp K, Gysin C. Local Injection Therapy in 107 Patients with Myofascial Pain Syndrome of the Head and Neck. *ORL* 1996;58:306-310.