

TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DE IMPLANTACIÓN DE NEUROESTIMULADOR A NIVEL DEL GANGLIO ESFENOPALATINO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS CEFALEAS CRÓNICAS REFRACTARIAS.

Natalia Ventura Martínez

Licenciada en Medicina

Médico especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial

Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina y Odontología

Universidad de Valencia

Febrero 2017





MIGUEL PUCHE TORRES, Jefe de Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Clínico Universitario de Valencia, y Profesor Asociado del Departamento de Anatomía y Embriología Humana de la Facultad de Medicina de Valencia,

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral titulada "EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DE IMPLANTACIÓN DE NEUROESTIMULADOR A NIVEL DEL GANGLIO ESFENOPALATINO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS CEFALEAS CRÓNICAS REFRACTARIAS", ha sido realizada por Dñª. Natalia Ventura Martínez, bajo mi dirección y que reúne, a mi juicio, los requisitos de calidad y rigor científico suficientes para su exposición y defensa con el fin de optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, firmo el presente certificado en Valencia, a trece de febrero de dos mil diecisiete.

Fdo.: Prof. Dr. Miguel Puche Torres

VNIVERSITAT (T) Facultat de Medicina i Odontologia Departamento de Cirugía



MARIANO SALVADOR MARQUÉS MATEO Profesor Asociado de Cirugía Maxilofacial del Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia

En mi condición de Director de Tesis (en co-dirección con el Prof. Dr. D. Miguel Puche Torres)

CERTIFICO

que la Licenciada en Medicina **Dña.** Natalia Ventura Martínez, ha desarrollado bajo mi dirección la **Tesis Doctoral** titulada "EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DE IMPLANTACIÓN DE NEUROESTIMULADOR A NIVEL DEL GANGLIO ESFENOPALATINO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS CEFALEAS CRÓNICAS REFRACTARIAS.", y reúne, a mi criterio, los suficientes requisitos de calidad científica, de metodología e institucionales, por lo que

AUTORIZO

a la mencionada, a que presente este trabajo a los responsables del Departamento de Cirugía y de la Universidad de Valencia, y proceda a la exposición y defensa de su contenido con el fin de la obtención del grado de Doctor.

Y para que así conste, firmo la presente en Valencia a trece de Febrero de dos mil diecisiete.

Prof. Dr. Mariano Marqués Mateo

Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina y Odontología.

EVALUACIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DE IMPLANTACIÓN DE NEUROESTIMULADOR A NIVEL DEL GANGLIO ESFENOPALATINO PARA EL TRATAMIENTO DE LAS CEFALEAS CRÓNICAS REFRACTARIAS.

Autora: Natalia Ventura Martínez

Licenciada en Medicina

Especialista en Cirugía Oral y Maxilofacial

Director: Dr. Miguel Puche Torres

Co-Director: Dr. Mariano Marqués Mateo

A Enrique

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. Miguel Puche Torres, director de esta tesis y jefe durante mi formación como residente, sin cuyo apoyo, además de una gran dosis de paciencia, este proyecto no hubiese sido posible.

Al Prof. Dr. Mariano Marqués Mateo, por aportar los datos y las ideas que faltaban para lograr el máximo rendimiento de esta tesis.

Al equipo de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, el Dr. Miguel Láinez y la Dra. Ana Suller, por proveerme de toda la información necesaria para el proyecto, y guiarme a través de ella.

Al Dr. José Bermúdez, del Departamento de Estadística de la Universitat de València, por su interés y aportación a esta tesis, sin la cual los datos no hubiesen sido correctamente "vestidos".

Al Dr. Juan Guarinós Carbó, Profesor colaborador de Cirugía Bucal de la Universitat de València, por la amable cesión de determinadas imágenes fotográficas para su edición posterior por el Prof. Puche y que han permitido ilustrar de forma adecuada el contenido de esta tesis doctoral.

A mis padres, María y Vicente, y a mi padrastro José, por educarme en el camino del esfuerzo y de la constancia, y por darme siempre el empujón necesario para llegar donde estoy.

A Enrique, por todos los años invertidos en mi futuro, por apoyarme siempre y por anteponer mi formación a todo lo demás.

ÍNDICE

ĺΝ	ÍNDICE DE ABREVIATURAS17		
ĺΝ	DICE DE ILU	JSTRACIONES	21
ĺN	DICE DE TA	\BLAS	25
1.	INTRODU	JCCIÓN	27
2.	FUNDAM	ENTOS	31
	21 1 1	MIGRAÑA	31
	Z.1. LA1	WIGHT	
	2.1.1.	Migraña episódica	31
	2.1.1.1.		
	2.1.1.2.		
	2.1.1.3.	Tratamiento	33
	2.1.2.	Migraña crónica	27
	2. 1.2. 2.1.2.1.	•	
	2.1.2.1.	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
		2.2.1. Tratamiento sintomático	
	2.1.2	2.2.2. Tratamiento preventivo	
	2.1.2.3.	·	
	2.2.1.	Cefaleas trigémino-autonómicas	43
	2.2.2.	Cefalea en racimos	4.4
	2.2.2. 2.2.2.1.		
	2.2.2.2.		
	2.2.2.3.		
	2.2.2.4.	<u> </u>	
	2.2.2.5.	. Tipos de cefalea en racimos	47
	2.2.2.6.		
	2.2.2.7.		
	a)	Tratamiento sintomático	
	b) c)	Tratamiento preventivoTratamiento quirúrgico	
	0)	Tratamiento quiturgico	
	2.2.3.	Otras cefaleas	74
	2.3. COS	STE DE TRATAMIENTO DE LAS CEFALEAS CRÓNICAS REFRAC	CTARIAS 75
	2.4. EL 0	GANGLIO ESFENOPALATINO	81
	2.5. LA F	FOSA PTERIGOPALATINA	87
	2.5.1.	Estructuras adyacentes a la FPP	87
	2.5.2.	Límites	89

	2.5.3.	Contenido	91
	2.5.4.	Medidas	93
2	2.6. A	NATOMÍA NERVIOSA DE LA FPP	95
	2.6.1. 2.6.1	Nervio trigémino	95
	2.6.2.	Nervio maxilar	
	2.6.2		
	2.6.3.	Nervio vidiano	100
	2.6.4.	Inervación autonómica	102
2	2.7. V	ASCULARIZACIÓN DE LA FPP	105
	2.7.1.	Localización anatómica de las estructuras vasculares	105
	2.7.2.	Arteria maxilar interna	106
	2.7.3.	Plexo venoso pterigoideo	109
3.	HIPÓTI	ESIS DE TRABAJO	111
4.	OBJET	IVOS	115
5.	MATER	RIAL Y MÉTODOS	117
Ę	5.1. D	ISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	117
Ę	5.2. S	UJETOS DEL ESTUDIO	117
Ę	5.3. N	IUESTRA	118
Ę	5.4. V	ARIABLES	118
	5.4.1.	Estudio preoperatorio	120
	5.4.2.	Descripción del abordaje	135
	<i>5.4.3.</i>	Material quirúrgico	144
	5.4.4.	Estudio postoperatorio	145
Ę	5.5. A	NÁLISIS DE DATOS	147
6.	RESUL	TADOS	149

6.1.1.	Muestra. Casuistica y número de implantes	149
6.1.2.	Características demográficas de la muestra	151
6.1.3.	Comorbilidades y hábitos tóxicos	153
<i>6.1.4</i> .	Tratamientos médicos previos	154
6.1.5.	Tratamientos quirúrgicos previos	155
6.1.6.	Procedimientos quirúrgicos asociados en el área orofacial	155
6.2. VAR	RIABLES INTRAOPERATORIAS	157
6.2.1.	Tipo de anestesia	157
6.2.2.	Cobertura antibiótica	158
6.2.3.	Descripción de material utilizado	158
6.2.4.	Utilidad del introductor SI-120	159
6.2.5.	Cirujanos y tiempo de implantación del neuroestimulador	160
6.3. IMP	LANTACIÓN	161
6.3.1.	Dificultad de implantación del neuroestimulador	161
6.3.2. relación a	Análisis estadístico del tipo de FPM descrito en el estudio preoperate la tiempo de implantación del neuroestimulador	
6.4. CON	MPLICACIONES	165
6.4.1.	Complicaciones intraoperatorias	166
6.4.2.	Complicaciones postoperatorias inmediatas	168
6.4.3.	Complicaciones postoperatorias tardías	170
6.4.4.	Otras complicaciones	172
6.4.5.	Análisis estadístico de las complicaciones	173
7. DISCUSIÓ	ÓN	177
7.1. VAL	ORACIÓN DE LA TÉCNICA	177
7.2. COM	MPARACIÓN DE LA TÉCNICA CON OTRAS TÉCNICAS QUIRÚR	GICAS
EXISTENTE	S	178
	COMPARACIÓN DE LA TASA COMPLICACIONES EN LA TÉ GICA DE IMPLANTACIÓN DEL NEUROESTIMULADOR Y EN LA OSTEO R TIPO LEFORT I	TOMÍA

	2.1.1. Inflamación y dolor	
	2.1.2. Alteraciones sensitivas	
TER 7. 7.	2. COMPARACIÓN DE LA TASA COMPLICACIONES EN LA TÉ RÚRGICA DE IMPLANTACIÓN DEL NEUROESTIMULADOR Y EN RMOABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA DEL GANGLIO ESFENOPALATINO 2.2.1. Alteraciones sensitivas	N LA O183 183
NEU	3. COMPARACIÓN DE LAS COMPLICACIONES EN LA IMPLANTACIÓ IROESTIMULADOR EN EL GEP CON OTROS ESTUDIOS DE IMPLANTACIÓ IROESTIMULADOR EN EL GEP PARA LAS CEFALEAS CRÓ FRACTARIAS.	ÓN DE NICAS
8. CON	CLUSIONES	191
8. ANE	xos	193
A.	ANEXO 1	193
B.	ANEXO 2	197
C.	ANEXO 3	199
D.	ANEXO 4	203
E.	ANEXO 5	205
F.	ANEXO 6	207
G.	ANEXO 7	211
9. BIBL	IOGRAFÍA	213

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Por orden alfabético

٥С Grados centígrados

3D Tres dimensiones

5 – Hidroxitriptamina 5-HT

٧ Quinto par craneal (nervio trigémino)

 V_1 Primera rama (oftálmica) del nervio trigémino

 V_2 Segunda rama (maxilar) del nervio trigémino

Tercera rama (mandibular) del nervio trigémino V_3

Séptimo par craneal (nervio facial) VII

IX Noveno par craneal (nervio glosofaríngeo)

Receptor alfa adrenérgico α-adrenérgico

Microsegundos μs

ACI Arteria carótida interna

Alt sensitivas Alteraciones sensitivas

AINE Antiinflamatorios no esteroideos

CGRP Péptido asociado a la Calcitonina cm³ Centímetros cúbicos

CR Cefalea en racimos

CRC Cefalea en racimos crónica

CTA Cefaleas trigémino-autonómicas

D₂ Receptor número dos de la Dopamina

Des. Tip. Desviación típica

EA Evento Adverso

FA Frecuencia absoluta de la aparición

FDA Agencia Americana de Alimentos y Medicamentos (en

inglés, US Food and Drug Administration)

FPM Fisura Pterigomaxilar

FPP Fosa pterigopalatina

FR Frecuencia relativa en tantos por ciento

G Gauge (unidad de medición del diámetro de las agujas)

g Gramos

GEP Ganglio esfenopalatino

GT Ganglio trigémino

h Hora

Hz Hercios

ICHD Clasificación Internacional de Cefaleas (en inglés,

International Classification of Headache Disorders)

IC95 Intervalo de confianza al 95%

Inflam Inflamación

I Litro

máx Máximo

mg Miligramos

mín Mínimo

ml Mililitros

mm Milímetros

ms Milisegundos

n Número de datos

N/A No aplicable

NCT Núcleo caudal trigeminal

NO Óxido nítrico

NPS Nervio petroso superficial

NS Neuroestimulador

NSS Núcleo salivar superior

PET Tomografía por emisión de positrones

PRGC Péptido relacionado con el gen de la calcitonina

SP Sustancia P

STV Sistema trigeminovascular

TC Tomografía computarizada

U Unidades de Botox®

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Puntos de infiltración de Botox®41
Ilustración 2: Sistema trigémino-vascular50
Ilustración 3: Esquema de uso del Tx360® y lugar de la aplicación del anestésico 53
Ilustración 4: Referencias anatómicas para alcanzar la fosa pterigopalatina en la cirugía de radiofrecuencia
Ilustración 5: Ganglio esfenopalatino y sus ramas
Ilustración 6: Fibras parasimpáticas pregangliónicas y postgangliónicas que hacen sinapsis en el GEP
Ilustración 7: Fibras sensitivas y simpáticas que atraviesan el GEP84
Ilustración 8: Dibujo esquemático que muestra la relación entre el plexo vascular de la
arteria maxilar con el nervio maxilar y el GEP86
Ilustración 9: Comunicación de la FPP con la fosa infratemporal y con la órbita 89
Ilustración 10: Imagen lateral de cráneo seco donde se muestran en diferentes colores
los huesos que delimitan la FPP90
Ilustración 11: Imagen lateral de cráneo seco donde se muestra la entrada a la FPP y
algunos elementos anatómicos relevantes91
Ilustración 12: Nervio trigémino y sus ramas95
Ilustración 13: Dibujo de una sección horizontal a nivel de la FPP derecha donde se
muestran estructuras nerviosas y vasculares presentes en la fosa101

Ilustración 14: Entrada de la inervación autonómica en la FPP			
Ilustración 15: Dibujo de la porción final de la arteria maxilar interna (porción			
pterigopalatina) con la distribución más frecuente de ramas107			
Ilustración 16: Imagen de la vascularización venosa de cabeza y cuello			
Ilustración 17: Variaciones en la forma de la FPP según radiografías123			
Ilustración 18: Detalle del instrumento de introducción SI-120124			
Ilustración 19: Esquema de medidas en la fisura pterigomaxilar			
Ilustración 20: FPP con dificultad de acceso tipo III (difícil)			
Ilustración 21: Vista general del neuroestimulador del GEP			
Ilustración 22: Diferentes longitudes del neuroestimulador			
Ilustración 23: Puntos anatómicos para obtener la longitud del neuroestimulador 129			
Ilustración 24: Posición del cuerpo del NS y la superficie de la piel131			
Illustración 25: Imagen en 3D de la anatomía del paciente utilizando el programa			
Mimics®132			
Ilustración 26: Valoración preoperatoria: Patología de seno maxilar derecho, así como			
patología odontogénica133			
Ilustración 27: Lugar de incisión para la implantación del neuroestimulador			
Ilustración 28: Detalle de la incisión para la implantación del neuroestimulador 137			

Ilustración 29: Detalle del introductor quirúrgico y ejemplo de imagen por radioscopia
138
Ilustración 30: Instrumental quirúrgico específico para la inserción del neuroestimulador
138
Ilustración 31: Detalle de la colocación del instrumental introductorio en el maxilar y de
los instrumentos introductorios SI-100 y SI-110
Ilustración 32: Detalle del neuroestimulador introduciéndose en el SI-120141
Ilustración 33: Maniobra de introducción del SI-120142
Ilustración 34: Detalle de la localización final del cuerpo del neuroestimulador 142
Ilustración 35: Posición final del neuroestimulador en la FPP. Radiografía antero-
posterior y lateral de cráneo143
Ilustración 36: Detalle de la introducción del fiador o Lead Blank y un ejemplo de vista
en radioscopia145
Ilustración 37: Diagrama de cajas del tiempo de implantación, medido en minutos 164
Ilustración 38: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo de recuperación de las
complicaciones sensitivas, medido en días175
Ilustración 39: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo de recuperación del dolor e
inflamación, medido en días176

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I: AINE indicados en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña	33
Tabla II: Indicaciones de los diferentes tipos de triptanes	36
Tabla III: Tipos de tratamiento quirúrgico para las cefaleas en racimos cró	
Tabla IV: Costes del tratamiento médico de las cefaleas crónicas	78
Tabla V: Comunicaciones de la FPP	88
Tabla VI. Contenido de los agujeros y fisuras que comunican con la FPP	92
Tabla VII: Lista de variables	119
Tabla VIII: Tipos de fisura pterigomaxilar en función de las medidas de la misma	125
Tabla IX: Características de las intervenciones	150
Tabla X: Características de los pacientes	151
Tabla XI: Características de las cefaleas	153
Tabla XII: Características de la medicación	154
Tabla XIII: Características cirugía oral asociada	156
Tabla XIV: Características anestesia	157
Tabla XV: Características material implantación	159
Tabla XVI: Relación del tipo de FPM con el número de casos	161

Tabla XVII: Descripción de los tiempos de implantación
Tabla XVIII: Características de las complicaciones
Tabla XIX: Complicaciones intraoperatorias
Tabla XX: Complicaciones postoperatorias inmediatas
Tabla XXI: Complicaciones postquirúrgicas tardías
Tabla XXII: Descripción de las complicaciones sensitivas, dolor e inflamación y hemorragia
Tabla XXIII. Descripción de los tiempos de resolución (en días) de las complicaciones sensitivas y del dolor e inflamación
Tabla XXIV: Comparación de las complicaciones en la osteotomía maxilar tipo LeFort I y en la cirugía de implantación del neuroestimulador
Tabla XXV: Comparación de las complicaciones en la TARF y en la implantación del neuroestimulador
Tabla XXVI: Diferencias entre este estudio y el estudio europeo
Tabla XXVII: Características básicas de los pacientes
Tabla XXVIII: Complicaciones postoperatorias inmediatas y tardías211

1. INTRODUCCIÓN

La cefalea tipo migraña, descrita por primera vez en el siglo II d. C., y la cefalea en racimos (o Cluster), descrita por Romberg en el 1890, comprenden un problema socio-sanitario desde su descripción inicial, pues todavía no se ha desarrollado un tratamiento que resulte eficaz en un alto porcentaje de pacientes sin que se produzca con ello un incremento en la incidencia de efectos adversos.

La **Migraña** está definida como una cefalea primaria (en la que no existe una enfermedad subyacente que pueda producirla de manera secundaria), y consiste en ataques de dolor moderado-severo, con sensación intensa de palpitaciones, de afectación unilateral, asociada con varios síntomas (por ejemplo náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia, osmofobia y empeoramiento con el esfuerzo), y en ocasiones auras visuales o sensoriales (1). Una migraña que aparece durante 15 días o más al mes durante más de tres meses, y que, al menos durante 8 días al mes se considera migraña crónica.

Estudios epidemiológicos han documentado la alta prevalencia de la migraña (entre un 12 y un 16% de la población general) y enorme impacto socioeconómico y personal, considerándose el tercer trastorno más prevalente y la séptima causa de incapacidad en el mundo (2–7).

El tratamiento médico utilizado habitualmente para este trastorno únicamente es eficaz en alrededor del 50% de los pacientes y muchos de ellos desarrollan efectos adversos significativos.

Existe además hasta un 5% de pacientes con migraña crónica que presenta una resistencia a los tratamientos convencionales, los cuales son diagnosticados de migraña de carácter refractario.

La **cefalea en racimos (o Cluster)** está caracterizada por dolor intenso periorbitario unilateral el cual sigue un patrón circadiano. Es una de las cefaleas más incapacitantes, según la ICHD, o Clasificación Internacional de Cefaleas (en inglés, *International Classification of Headache Disorders*). Está asociada con sintomatología autonómica tal como inyección conjuntival, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, miosis, ptosis y edema periorbitario. Típicamente dura entre 15 y 180 minutos, y puede ocurrir entre 1 y 8 veces al día. Los ataques aparecen en serie y se prolongan durante semanas o meses (los llamados "racimos") separados por períodos de remisión que suelen durar meses o años. Existen pacientes, hasta un 15%, en los que no existen periodos de remisión entre ataques agudos de cefalea, que serán clasificados como crónicos.

En un pequeño porcentaje de pacientes los tratamientos médicos no funcionan o producen graves efectos adversos; para ellos se han descrito múltiples tratamientos quirúrgicos. Sin embargo, ninguno de estos últimos posee una eficacia completa por sí solo, de modo que debe existir una asociación con otros tratamientos médico-quirúrgicos.

Se presenta además un 0,5% de pacientes resistentes a todo tipo de tratamientos, cuya cefalea en racimos es catalogada como refractaria.

Respecto a las técnicas quirúrgicas disponibles para el tratamiento de la cefalea en racimos, la cirugía ablativa y el bloqueo nervioso de estructuras implicadas en las vías del dolor en este tipo de cefaleas, son las que han sido utilizadas desde la antigüedad. La sección de la raíz del nervio trigémino fue el tratamiento más utilizado, pero los efectos secundarios descritos fueron dramáticos, encontrando casos de meningitis, fístula de líquido cefalorraquídeo e incluso la muerte (8–11), por lo que actualmente prácticamente no se realiza.

Recientemente se han desarrollado técnicas de neuromodulación, las cuales disminuyen de manera importante el número y sobre todo la gravedad de los efectos secundarios. La neuromodulación se refiere inicialmente a todas aquellas técnicas quirúrgicas que utilizan equipos implantables, los cuales liberan electricidad o sustancias químicas con la finalidad de alterar la transmisión de las señales nerviosas para conseguir inhibir (bloqueo) o estimular (neuroestimulación) la actividad de grupos y redes neuronales, con el fin de obtener un efecto terapéutico (12,13).

Las ventajas iniciales de estas técnicas son su reversibilidad, su posibilidad de bilateralidad, y que evitan en gran medida la gravedad de los efectos secundarios ocasionados con las técnicas tradicionales.

Una de las técnicas que ha demostrado tener una alta eficacia en pacientes con cefalea en racimos crónica refractaria, y una eficacia moderada en pacientes con migraña crónica refractaria, es la neuroestimulación del ganglio esfenopalatino, pues ésta estructura está implicada en las vías del dolor de ambas patologías.

Dados los pobres resultados a largo plazo obtenidos con el resto de terapias, ésta supone una promesa para el tratamiento a medio-largo plazo de este tipo de pacientes.

Otro dato importante a tener en cuenta a la hora de valorar el tratamiento médicoquirúrgico de las cefaleas crónicas refractarias, aparte de la efectividad, es el
coste socio-económico que generan (14–16). Para la migraña crónica está
descrito un gasto total en el tratamiento integral de un paciente de entre 836 y
1840 € en 6 meses (17), y para la cefalea crónica en racimos de 10.985 € en un
periodo de 6 meses (18).

La escasa respuesta a los tratamientos médico-quirúrgicos, junto con el alto coste socio-sanitario que supone este tipo de pacientes, lleva a replantearse una vez más si el tratamiento que se está ofreciendo a los pacientes posee una correcta relación coste-efectividad.

En este trabajo se desarrolla un protocolo pre-quirúrgico, se describe la técnica de implantación del neuroestimulador de modo que sea completamente reproducible y mejorable, se analizan las complicaciones asociadas y se evalúa la relación coste/efectividad de esta técnica que se muestra más eficiente que los tratamientos hasta ahora considerados.

2. FUNDAMENTOS

2.1. LA MIGRAÑA

2.1.1. Migraña episódica

La migraña episódica es una cefalea primaria frecuente e incapacitante. Estudios epidemiológicos han documentado su alta prevalencia y enorme impacto socioeconómico y personal. Según la Encuesta Global sobre a Carga de Enfermedades (en inglés, *Global Burden of Disease Survey*) del año 2010 (2), se considera el tercer trastorno más prevalente (la sufre el 12% de la población mundial) y es la séptima causa de incapacidad en el mundo (19).

2.1.1.1. Subtipos

La migraña se divide en dos subtipos principales (20):

- a) Migraña sin aura, que se caracteriza por episodios de cefalea recurrente de entre 4 y 72 horas de duración. Posee unas características típicas del dolor, que son: localización unilateral, carácter pulsátil, intensidad moderada o severa, empeoramiento con la actividad física, y la asociación con náuseas o fotofobia y fonofobia.
- Migraña con aura, que se define como episodios recurrentes de varios minutos de duración con síntomas sensitivos o del sistema nervioso

central unilaterales, transitorios y visuales, que se desarrollan progresivamente y suelen preceder a una cefalea y a síntomas asociados a migraña.

2.1.1.2. Fisiopatología

En la fisiopatología de la migraña se ha demostrado la participación de moléculas como el óxido nítrico (NO), la 5-hidroxitriptamina (5-HT) y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC).

Se ha identificado el circuito del dolor migrañoso asociado al sistema trigéminovascular y distintos aspectos de su neurotransmisión periférica y al núcleo caudal del trigémino, la sustancia gris central del mesencéfalo y el tálamo.

Los nuevos fármacos son altamente específicos de los receptores. Los triptanes (que son agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D/1F)} y los antagonistas del receptor PRGC han demostrado su eficacia en el tratamiento agudo o sintomático de las crisis.

2.1.1.3. Tratamiento

Para las crisis leves, se recomienda el tratamiento con antiinflamatorios no esteoideos (AINE) vía oral, preferiblemente en combinación con metoclopramida o domperidona para el tratamiento de la sintomatología asociada (1).

No todos los AINE son útiles en el tratamiento de la migraña (Tabla I). Los que han demostrado su eficacia son el ácido acetilsalicílico, naproxeno sódico, ibuprofeno y dexketoprofeno trometamol.

Sus efectos secundarios a nivel gástrico constituyen el factor limitante más importante para el uso de estos fármacos en el tratamiento de la migraña.

Tabla I: AINE indicados en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña.

Compuesto	Dosis recomendadas y vía de administración
Ácido acetilsalicílico	500-1000 mg oral
Naproxeno sódico	550-1100 mg oral
Ibuprofeno	600-1200 mg oral
Diclofenaco sódico	50-200 mg oral; 100 mg rectal; 75 mg parenteral
Dexketoprofeno	25-50 mg oral; 50 mg parenteral

Los pacientes con crisis leves-moderadas que tienen falta de respuesta o intolerancia a AINE deben recibir triptanes, que son agonistas selectivos de los receptores 5-HT_{1B/1D/1F}.

En las crisis moderadas-graves los ergóticos son los medicamentos específicos más utilizados. Éstos comparten con los triptanes su acción agonista sobre los receptores 5-HT_{1B/1D}, responsables del control del dolor migrañoso. Sin embargo, farmacodinámicamente interactúan con otros muchos receptores (5-HT_{1A}, 5 HT₂, 5-HT₅; 5-HT₇, α-adrenérgicos, dopaminérgicos D₂), lo que explica su variado perfil de efectos adversos.

Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas y los vómitos, ya de por sí habituales en las crisis de migraña, y se producen por el efecto directo de la ergotamina sobre los receptores dopaminérgicos (D₂) del tronco del encéfalo.

Los efectos secundarios más temidos de la ergotamina y la dihidroergotamina son los cardiovasculares. Estos fármacos inducen vasoconstricción no selectiva, más intensa y duradera que con los triptanes. Se han descrito elevaciones de la tensión arterial, angina/infarto de miocardio e isquemia de miembros inferiores, incluso tras una sola dosis de estos fármacos (21,22).

El empleo crónico de la ergotamina se asocia a efectos adversos específicos. Destaca la capacidad de la ergotamina para inducir cefalea de rebote y desencadenar la cefalea crónica diaria por abuso de ergóticos. Además, la utilización prolongada de ergotamina puede dar lugar a claudicación intermitente y acrocianosis de miembros inferiores, náuseas constantes, úlceras rectales y trastornos fibróticos del tipo de la fibrosis peritoneal, miocárdica o pleural (1).

Un grave inconveniente que influye en su limitado nivel de eficacia es su baja biodisponibilidad: 1% por vía oral y un máximo de un 3% por vía rectal. La biodisponibilidad de la dihidroergotamina nasal, 40%, es buena, pero esta formulación no está a la venta en España. Teniendo en cuenta la superior eficacia y el perfil más limpio de los triptanes, se ha concluido que los ergóticos no están indicados en pacientes con migraña de reciente aparición, en los que son siempre preferibles los triptanes.

Por tanto, los triptanes son fármacos con eficacia demostrada en el tratamiento sintomático de las crisis de migraña, siendo hoy en día el tratamiento de elección para las crisis de migraña moderada-grave.

Existen en este momento siete triptanes comercializados (Tabla II), que no se diferencian en su mecanismo de acción o farmacodinámica, pero sí presentan diferencias farmacocinéticas relevantes que hacen que haya triptanes más adecuados para cada tipo de crisis.

Tabla II: Indicaciones de los diferentes tipos de triptanes.

Compuesto	Formulación	Indicación
	Subcutánea 6 mg	Crisis fuertes resistentes a vía oral y nasal
	Nasal 20 mg	Crisis resistentes a vía oral
Sumatriptán		Pacientes con vómitos
	Nasal 10 mg	Niños y adolescentes
	Oral 50 mg	Paciente migrañoso estándar
	J	Paciente posiblemente embarazada
-	Oral 2,5 mg y 5 mg	Paciente migrañoso estándar
Zolmitriptán	Nasal 5 mg	Crisis resistentes a vía oral
	J	Pacientes con vómitos
Naratriptán	Oral 2,5 mg	Crisis leves-moderadas de larga duración
	-	Efectos adversos con otros triptanes
Rizatriptán	Oral 1 mg	Crisis fuertes, rápidas y de corta duración
·		Paciente migrañoso estándar
		Paciente migrañoso estándar
Almotriptán	Oral 12,5 mg	Efectos adversos con otros triptanes
		Niños y adolescentes
Eletriptán	Oral 20 y 40 mg	Crisis fuertes de larga duración
Frovatriptán	Oral 2,5 mg	Crisis leves-moderadas de larga duración

2.1.2. Migraña crónica

Se define como una cefalea que aparece durante 15 días o más al mes durante más de tres meses, y que, al menos durante 8 días al mes, presenta características de cefalea migrañosa (20). Algunos estudios la consideran como una migraña con mala evolución (4).

La prevalencia está estimada entre un 1.4 y un 4%, y aproximadamente entre un 2.5 y 3% de los pacientes con migraña progresan a migraña crónica cada año (23).

Están descritos múltiples factores relacionados con la cronificación de la migraña, entre los cuales se encuentran el estilo de vida, comorbilidades, disfunciones metabólicas, estado de ánimo, herencia genética y abuso de medicación (23). Destacan la alta frecuencia de crisis y el abuso de fármacos. Sin embargo, es muy probable que la predisposición genética sea el factor más importante (3).

2.1.2.1. Criterios diagnósticos

- a) Cefalea (tipo tensional o migrañoso) durante un período de 15 o más días al mes durante más de 3 meses que cumple los criterios b) y c).
- Aparece en un paciente que ha sufrido al menos cinco crisis que cumplen algunos de los criterios diagnósticos para la Migraña con o sin aura.

- c) Durante un período de 8 o más días al mes por espacio de más de 3
 meses cumple cualquiera de los siguientes:
 - 1. Criterios diagnósticos para la Migraña sin aura.
 - 2. Criterios diagnósticos para la Migraña con aura.
 - 3. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o con derivados ergóticos.

2.1.2.2. Tratamiento de la migraña crónica

2.1.2.2.1. Tratamiento sintomático

La medicación de tipo sintomático para las crisis de dolor será la previamente reseñada para la migraña episódica, con los **AINE** y los **triptanes** como base del tratamiento (1). En estos pacientes con crisis asiduas debemos estar atentos al aumento en la frecuencia de uso de fármacos sintomáticos para evitar el abuso de medicación. El límite máximo recomendado de uso de triptanes al mes estaría en 10 tomas, y en 15 las de AINE.

2.1.2.2.2. Tratamiento preventivo

El tratamiento preventivo por vía oral de elección para la migraña episódica consiste en betabloqueantes o topiramato (antiepiléptico), dependiendo del tipo de paciente que vayamos a tratar. Si no hay respuesta o existe intolerancia o contraindicaciones con estos fármacos, las siguientes opciones para tratar preventivamente la migraña serían la flunarizina y el ácido valproico. Es posible

que estas recomendaciones sean válidas para el caso de la migraña crónica, pero únicamente disponemos de datos contrastados con el topiramato. Sin embargo, no disponemos de datos que confirmen la eficacia de las opciones restantes en la migraña crónica.

Por tanto, el **topiramato** es el tratamiento preventivo de elección por vía oral en pacientes con migraña crónica en general. Es el único fármaco con el que se han obtenido resultados positivos en ensayos clínicos sobre migraña episódica y crónica, y es también el primero del que se ha demostrado que es eficaz en pacientes con migraña crónica (incluso en caso de abuso de analgésicos). La dosis recomendada de este fármaco es de 100 mg/día.

Para aquellos pacientes que no toleren el topiramato y el ácido valproico o en los que estos estén contraindicados, una opción podría ser el uso de otros neuromoduladores, si bien no existen estudios controlados.

Ante la ausencia de ensayos clínicos reglados, la experiencia clínica ha demostrado que es eficaz el tratamiento utilizando varios de estos fármacos en combinación. Es probable que, al tener mecanismos de acción diferentes, la combinación de fármacos consiga un efecto sinérgico con un incremento en su eficacia.

La combinación más usada en la migraña episódica es: betabloqueante + dosis baja de amitriptilina nocturna (entre 20 y 50 mg).

Estudios más recientes han demostrado como claramente eficaz la combinación de los dos fármacos de elección en el tratamiento de la migraña, betabloqueantes y antiepilépticos: Propranolol/Nadolol + topiramato /valproato (24,25).

Toxina botulínica pericraneal

Este tratamiento ya se viene usando en la práctica clínica como medicación de uso compasivo. En la mayoría de pacientes mejora la calidad de vida, ya que influye en la frecuencia de la crisis, la intensidad de la cefalea y la respuesta al tratamiento sintomático.

Se recomiendan dosis de 100 a 200 U de Botox® (toxina botulínica A) infiltradas pericranealmente en 31 puntos estipulados (Ilustración 1). Se administran estas dosis cada 3 ó 4 meses, y se debe administrar al menos en dos ocasiones para valorar la eficacia, debido a que en algunos pacientes la respuesta se obtiene a medio o largo plazo.

Los efectos adversos son locales y transitorios, de escasa entidad y muy bien tolerados (26–30).

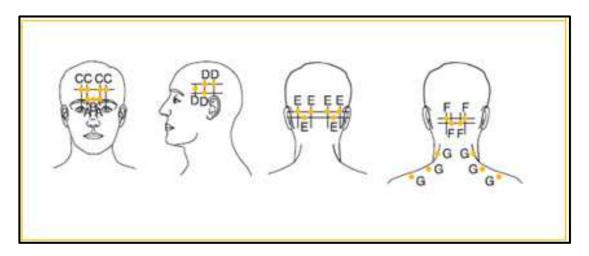


Ilustración 1: Puntos de infiltración de Botox® utilizados en algunos ensayos clínicos para el tratamiento de pacientes con migraña crónica o cefalea por abuso de la medicación. Se administran 5 unidades de Botox® en cada uno de los puntos (tomada de 31).

El uso de la toxina botulínica como preventivo en la migraña crónica es perfectamente compatible con el mantenimiento de la profilaxis oral, sin que aumenten los efectos adversos. No obstante, en los pacientes que responden, se suelen rebajar las dosis y el número de fármacos utilizados.

2.1.2.3. Otros tipos de tratamiento de la migraña crónica

Para los pacientes con migraña crónica que no mejoran con ninguna de las opciones terapéuticas convencionales, están descritas técnicas quirúrgicas basadas en la neuromodulación, como son la colocación quirúrgica de neuroestimuladores suboccipitales bilaterales, o recientemente el uso de neuroestimulación con la colocación de electrodos en la cercanía del ganglio esfenopalatino.

Esta última técnica de neuroestimulación del ganglio esfenopalatino se utiliza también en pacientes con cefalea en racimos crónica que no responden al tratamiento y se describe más adelante en el tratamiento de las mismas (Ver 2.2.2.7.c.).

LAS CEFALEAS TRIGÉMINO-AUTONÓMICAS Y LA CEFALEA 2.2. **EN RACIMOS**

2.2.1. Cefaleas trigémino-autonómicas

Las cefaleas trigémino-autonómicas (CTA) comparten las características clínicas de la cefalea, que suele ser de localización lateral y, por lo general, con signos autonómicos parasimpático-craneales destacados que, de nuevo, son de localización lateral y homolateral a la cefalea. Los estudios de imagen funcional, experimentales y en humanos, sugieren que estos síndromes están implicados en la activación de las vías nociceptivas trigémino-vasculares junto con el reflejo craneal de activación autonómica (20,32-34).

Tipos de CTAs:

- Cefalea en racimos: 1.
 - a. Cefalea en racimos episódica
 - b. Cefalea en racimos crónica
- 2. Hemicrania paroxística
 - a. Hemicránea paroxística episódica
 - b. Hemicránea paroxística crónica
- Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración 3.
 - a. Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con inyección conjuntival y lagrimeo

- b. Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con síntomas autonómicos craneales
- 4. Hemicrania contínua
- 5. Cefalea trigémino-autonómica probable

La mayoría de las veces, las características clínicas y la respuesta a medicación de estas entidades son indistinguibles.

2.2.2. Cefalea en racimos

2.2.2.1. Otras denominaciones

Cluster; Neuralgia ciliar; eritromelalgia cefálica; eritroprosopalgia de Bing; hemicránea angiopléjica; hemicránea neuralgiforme crónica; cefalea histamínica; cefalea de Horton; neuralgia hemicraneana (de Harris); neuralgia petrosa (Gardner); neuralgia de Sluder; neuralgia esfenopalatina; neuralgia vidiana.

2.2.2.2. Descripción

Ataques de dolor severo estrictamente unilaterales en región orbitaria, supraorbitaria, temporal, o en cualquier combinación de estos lugares, con una duración de 15-180 minutos, que se presentan con una frecuencia variable desde un ataque cada dos días hasta ocho ataques al día. El dolor está asociado a inyección conjuntival homolateral, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea,

sudoración frontal o facial, miosis, ptosis o edema palpebral, y/o a inquietud o agitación.

2.2.2.3. Criterios diagnósticos

- a) Al menos cinco ataques que cumplen los criterios b-d.
- Dolor de unilateral de intensidad severa o muy severa en región orbitaria, b) supraorbitaria o temporal, con una duración de 15 a 180 minutos sin tratamiento.
- Cualquiera o los dos los siguientes: c)
 - 1. Al menos uno de los siguientes síntomas o signos, homolaterales a la cefalea:
 - i. Inyección conjuntival y/o lagrimeo
 - ii. Congestión nasal y/o rinorrea
 - Edema palpebral iii.
 - Sudoración frontal y facial iv.
 - Rubefacción frontal y facial ٧.
 - vi. Sensación de taponamiento en los oídos
 - Miosis y/o ptosis vii.
 - 2. Inquietud o agitación.

- d) La frecuencia de los ataques varía entre una vez cada dos días y ocho al día durante más de la mitad del tiempo que el trastorno está activo.
- e) Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III (35).

2.2.2.4. Características

Los ataques aparecen en serie y se prolongan durante semanas o meses (los llamados "racimos") separados por períodos de remisión que suelen durar meses o años. Alrededor de un 10-15% de los pacientes padecen **cefalea en racimos crónica** sin estos períodos de remisión.

El dolor de la cefalea en racimos (CR) es de mayor intensidad en la región orbitaria, supraorbitaria, temporal o en cualquier combinación de ellas, pero puede irradiarse a otras regiones de la cabeza. Durante los peores ataques la intensidad del dolor es insoportable. Por lo general, los pacientes son incapaces de permanecer en decúbito y característicamente deambulan sin cesar. El dolor casi invariablemente recurre en el mismo lado de la cabeza durante un racimo individual y los ataques acontecen regularmente y pueden ser provocados por alcohol, histamina o nitroglicerina.

La edad de comienzo suele estar comprendida entre los 20 y 40 años, y por motivos que se desconocen, los varones se ven afectados tres veces más que las mujeres.

Está descrito que en el 5% de los casos, la cefalea en racimos puede ser trasmitida de forma autosómica dominante (36).

2.2.2.5. Tipos de cefalea en racimos

a) Cefalea en racimos episódica

Ataques de cefalea en racimos que se manifiestan en períodos que duran de siete días a un año, separados por fases libres de dolor que duran como mínimo un mes (20).

Criterios diagnósticos

- I. Ataques que cumplen los criterios de la cefalea en racimos y ocurren en brotes (períodos de racimo).
- II. Al menos dos períodos de racimo que duran de 7 días a 1 año (sin tratamiento), separados por períodos de remisión sin dolor que duran un mes o más.

Cefalea en racimos crónica b)

Ataques de cefalea en racimos que se presentan durante más de un año sin períodos de remisión o con períodos de remisión que duran menos de un mes.

Criterios diagnósticos

- I. Ataques que cumplen los criterios de la cefalea en racimos y el criterio II
- II. Sin período de remisión, o con remisiones que duran menos de 1 mes durante como mínimo un año.

2.2.2.6. Fisiopatología de la cefalea en racimos

La fisiopatología de la cefalea en racimos (CR) no se conoce con exactitud. Se ha descrito que el defecto primario se produce en los centros reguladores del hipotálamo (37). Apoyan esta hipótesis las alteraciones en los ritmos biológicos de secreción de hormonas hipofisarias durante los periodos activos de CR y los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) que muestran incremento de la irrigación y cambios estructurales en la materia gris hipotalámica durante los ataques agudos de CR.

Los estudios de PET también muestran un aumento de actividad en las grandes arterias de la base craneal y en el seno cavernoso, específicamente en el segmento de la arteria carótida interna (ACI), lo que resulta en una vasodilatación (38), que producirá una disminución de la función simpática tras la activación del hipotálamo (37). Esta alteración de la función simpática explica la ptosis y la miosis durante los ataques agudos de CR.

Curiosamente, un patrón similar de vasodilatación de la ACI se observa en estudios PET realizados tras la estimulación artificial del nervio trigémino (39). Dado que el nervio trigémino posee una rica red de fibras perivasculares en la circulación craneal, las cuales contienen neuropéptidos vasodilatadores, la vasodilatación observada en los ataques agudos de CR podría ser también consecuencia de la estimulación del nervio trigémino.

Algunos estudios sugieren que en modelos clínicos y en animales, se produce un reflejo parasimpático trigeminal en la CR, y que tal reflejo viaja por una vía denominada sistema trigeminovascular (40–45).

El sistema trigeminovascular es un sistema de células bipolares de la rama oftálmica del nervio trigémino (par craneal V₁). Las ramas aferentes sinaptan en los grandes vasos craneales, como la ACI, y las conectan con la parte espinal del núcleo sensitivo del nervio trigémino, llamado núcleo caudal trigeminal (NCT) (Ilustración 2).

Durante un episodio agudo de CR el reflejo parasimpático se activa debido a la vasodilatación de los grandes vasos, y sigue el siguiente recorrido (37):

- El reflejo parasimpático vasodilatador se produce y las señales de dolor van por la vía aferente desde los vasos craneales dilatados a través de V₁ y sinaptan en el NCT.
- Tras la sinapsis, el reflejo doloroso se proyecta al tálamo, produciéndose
 dolor en la zona afectada a través de la activación del córtex cerebral.
- La sensación dolorosa inmediatamente desemboca en una activación del sistema parasimpático a través del reflejo trigeminal. Está señal se transmite desde el NCT hasta el núcleo salivar superior (NSS), que es el núcleo parasimpático del nervio facial.
- La activación del NSS provoca que la señal se extienda al nervio facial y sus ramas, predominantemente al nervio petroso superficial (NPS), que sinapta en el ganglio esfenopalatino (GEP).

 Desde el GEP se envían señales eferentes, provocando síntomas autonómicos como lagrimeo, inyección conjuntival, congestión nasal, además de vasodilatación de las arterias cerebrales.

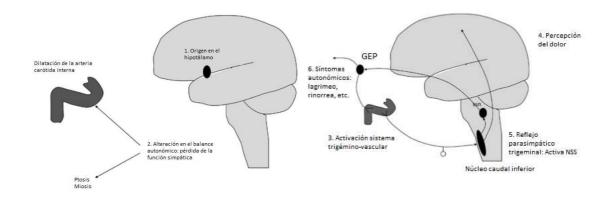


Ilustración 2: Sistema trigémino-vascular. ssn: Núcleo salivar superior (tomada de 46).

La activación del sistema trigeminovascular no es inherente a la CR, pero es una característica en la generación del dolor facial.

Estudios anatómicos describen un plexo nervioso extenso en el seno cavernoso, que está conectado con la ACI, el GEP y el ganglio trigémino, y que recibe fibras simpáticas, parasimpáticas y sensitivas, proveyendo así de un sustrato anatómico para el concepto del sistema trigeminovascular (47).

2.2.2.7. Tratamientos

a) Tratamiento sintomático

Es común para las dos variedades de la CR, episódica y crónica. Se administra en cada ataque, en cuanto aparece el dolor (1,48).

i. <u>Triptanes</u>

El **sumatriptán** es el fármaco de elección. Administrado por vía **subcutánea**, a dosis de 6 mg, alivia parcial o completamente el dolor en menos de 15 minutos en el 95% de los ataques. La dosis diaria máxima recomendada son dos inyecciones de 6 mg.

La formulación intranasal de 20 mg de sumatriptán es menos efectiva y tiene un inicio de acción más lento que el preparado inyectable, además, se puede emplear indefinidamente, salvo contraindicaciones, sin riesgo de taquifilaxia.

El zolmitriptán en formulación intranasal (5 mg) tiene una eficacia comparable o algo mayor que la del sumatriptán intranasal.

Los triptanes no deben asociarse a ergotamínicos y están contraindicados en pacientes con cardiopatía isquémica, angina inestable, vasculopatía cerebral o periférica, hipertensión arterial mal controlada y si el paciente es alérgico al producto.

Los efectos secundarios generalmente no son significativos: molestias en el área de la inyección, picor, náuseas, fatiga, opresión torácica y cervical, parestesias y, con los preparados intranasales, disgeusia.

ii. Oxígeno

La respiración de **oxígeno normobárico a alto flujo** es eficaz en la mayoría de pacientes con CR. El paciente debe estar sentado y respirar lenta y profundamente mediante mascarilla que ocluya nariz y boca, a una velocidad de salida de 7-12 l/minuto, durante al menos 15 minutos antes de decidir su ineficacia.

La oxigenoterapia tiene varias ventajas: bajo coste, disminución del número de tomas de triptanes, ausencia de efectos secundarios, y puede utilizarse en pacientes con patología vascular cerebral y cardiaca.

iii. Otros fármacos

Los **derivados ergóticos**, ergotamina y dighidroergotamina, fueron los primeros fármacos utilizados para el tratamiento del CR. Sin embargo, su eficacia es menor que la de los triptanes. La forma más eficaz, la dihidroergotamina intravenosa, es difícil de autoadministrar y no está disponible en España.

La **lidocaína** se ha ensayado a través de diferentes vías de administración. La más efectiva es la instilación en la fosa nasal homolateral al dolor. La dosis

recomendada es de 1 ml (4-10%). Su eficacia es moderada y podría utilizarse como adyuvante en pacientes que no responden al tratamiento de primera elección.

Estudios recientes demuestran un efecto beneficioso con la infiltración repetida de **Bupivacaína** en la mucosa adyacente a la fosa pterigopalatina (FPP) (49–53): Utilizando un dispositivo diseñado para tal fin (el Tx360®), el cual contiene un tubo pequeño, flexible y suave, de plástico, que permite avanzar por debajo del cornete medio, hasta llegar a la cercanía de la FPP. Se infiltran 0.3 ml de anestésico (0.5% bupivacaína) se inyecta a través del tubo, directamente en la mucosa que recubre el GEP (llustración 3).

Los efectos secundarios más comúnmente descritos son: lagrimeo, gusto desagradable y entumecimiento de la boca.

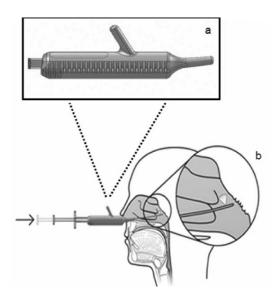


Ilustración 3: (a) Esquema de uso del Tx360® y (b) Lugar de la aplicación del anestésico, entre la cavidad nasal y el GEP (tomado de 52).

b) Tratamiento preventivo

En general, este tipo de tratamiento se suele asociar al sintomático y la asociación es obligada cuando el enfermo tiene más de dos ataques diarios.

Algunos fármacos preventivos actúan de inmediato y su efecto es breve (tratamiento preventivo de transición o de acción rápida), mientras que otros tardan dos semanas o más en ejercer su acción (tratamiento preventivo retardado). Se aconseja utilizar desde el inicio un tratamiento preventivo de acción rápida, junto a otro de acción retardada.

El tratamiento preventivo se mantiene hasta que el paciente está libre de crisis durante al menos dos semanas (en la forma crónica cuando el paciente lleva al menos seis meses) y a partir de ahí se suspende progresivamente, reanudándolo al inicio del siguiente periodo sintomático.

I. Tratamiento preventivo a corto plazo

Los **corticoesteroides** están indicados. El más utilizado es la prednisona por vía oral a dosis de 60 mg/día durante 3-5 días, seguida de una reducción de 10 mg cada 3 días.

No está indicado prolongar el tratamiento más de tres semanas, ni repetirlo más de dos veces al año.

Los corticoesteroides deben utilizarse con precaución en pacientes diabéticos, hipertensos, infecciosos o con úlcera gastroduodenal.

La segunda opción es la ergotamina en dosis de 1 a 4 mg/día, por vía oral o rectal, repartidas en dos tomas.

El efecto secundario más frecuente es la intolerancia gástrica. Su uso continuado puede ocasionar ergotismo. Está contraindicado durante el embarazo y en enfermos con patología vascular; además, está descrito que los ergotamínicos no se deben asociar a los triptanes.

Se ha descrito además que el bloqueo anestésico del nervio occipital mayor proporciona eficacia terapéutica en la CR. La infiltración es una combinación entre lidocaína y un corticoesteroide de acción prolongada (triamcinolona o betametasona) (48).

II. Tratamiento preventivo a largo plazo

El fármaco de elección es el verapamilo, debido a su eficacia, seguridad y baja tasa de interacciones, que permite la combinación con otros tratamientos preventivos y sintomáticos.

Se administra por vía oral, con una dosis inicial de 240 mg/día (80 mg/8 h o 120 mg/12 h).

El efecto secundario más frecuente es el estreñimiento, pero también pueden producirse bradicardia, cefalea y edemas en las piernas. En tratamientos prolongados se han descrito casos de hiperplasia gingival y está contraindicado en casos de patología cardíaca.

Como terapia de segunda línea, se puede elegir entre uno de estos dos compuestos:

Carbonato de litio por vía oral. El litio puede interactuar con otros fármacos y causar numerosos efectos secundarios que obligan a monitorizar las concentraciones de litio en sangre y las funciones renal y tiroidea durante el tratamiento. Sus efectos secundarios más comunes son temblor, diarrea y poliuria.

Los tratamientos prolongados con litio pueden producir hipotiroidismo e insuficiencia renal.

Topiramato. Sus efectos secundarios más frecuentes son disfunción cognitiva, parestesias, alteración del gusto, pérdida de peso, fatiga y mareos.

No deben recibir topiramato los pacientes con historia de nefrolitiasis.

Como terapia de tercera línea, se han administrado los siguientes fármacos:

- Ácido valproico. Los efectos secundarios son aumento de peso, temblor,
 fatiga, alopecia y náuseas. Se recomienda el seguimiento periódico del
 hemograma y la función hepática mientras dure el tratamiento.
- Gabapentina. Es un fármaco bien tolerado, cuyos efectos secundarios más comunes son somnolencia, fatiga, mareos, aumento de peso, edema periférico y ataxia.

- Baclofeno. Los efectos secundarios más comunes son mareo, ataxia, debilidad muscular y somnolencia
- Clonidina por vía transdérmica. Los efectos secundarios más frecuentes son astenia e hipotensión.
- Metisergida. Es efectiva pero no está recomendada porque provoca complicaciones fibróticas. No está disponible en España.
- Melatonina. Como tratamiento preventivo en el Cluster episódico y como terapia coadyuvante en la CR crónica.

c) Tratamiento quirúrgico

Este tratamiento sólo está indicado en pacientes con CR crónica refractaria (la indicación para migraña crónica refractaria se encuentra en fase de ensayo clínico) que no responden al tratamiento médico y con una personalidad y perfil psicológico estables y sin tendencia a las adicciones. No es estrictamente necesario que la cefalea sea unilateral, puesto que hay casos que se tratan quirúrgicamente de manera bilateral.

El efecto de este tipo de tratamiento puede ser temporal o permanente dependiendo de la técnica y los agentes químicos utilizados, incluyendo anestésicos y neurolíticos.

Hay dos tipos de procedimientos: lesivos y no lesivos. Entre los no lesivos se encuentran las técnicas de neuromodulación, que pueden ser el bloqueo y la neuroestimulación (que actualmente es la más utilizada) (Tabla III al final del capítulo).

1) Procedimientos quirúrgicos lesivos

Se trata de intervenciones quirúrgicas en la raíz sensitiva del nervio trigémino (V par craneal) homolateral, como son la ablación por radiofrecuencia del ganglio de Gasser, la rizotomía trigeminal sensitiva, la cirugía de la raíz trigeminal con bisturí gamma y la descompresión microvascular del trigémino.

La técnica más agresiva es la extirpación ganglionar (gangliectomía). Otro de los métodos lesivos es la extirpación neuroquirúrgica de los puntos gatillo dependiendo del tipo de cefalea (por ejemplo en la migraña serían la zona temporal, frontal y occipital), realizando exéresis de los músculos y nervios asociados a estas áreas.

Todas estas técnicas descritas forman parte del espectro de técnicas quirúrgicas propuestas para el tratamiento de las algias faciales (entre las que se incluyen la migraña y el Cluster), llevadas a cabo durante mucho tiempo, a falta de técnicas más novedosas. Es importante advertir e informar al paciente de que ni siguiera la sección completa de la raíz trigeminal asegura la remisión del dolor, mientras que los efectos adversos son importantes.

Otra técnica quirúrgica, menos invasiva, es la termoablación por radiofrecuencia del ganglio esfenopalatino. Consiste en irradiar el contenido de la FPP con el objetivo de disminuir los estímulos aberrantes neuronales sin la completa destrucción del GEP (54-56). Ésta técnica se lleva a cabo en un número mayor de pacientes que las mencionadas previamente, y se describe a continuación:

Termoablación por radiofrecuencia (TARF)

La termoablación por radiofrecuencia (TARF) es una modalidad de destrucción tisular mediante la generación de calor por fricción de los iones y moléculas que oscilan bajo la acción de altas frecuencias (de 300-500 KHz de ondas AM de radio) de corriente alterna. Fue aplicada por primera vez para las cefaleas tipo Cluster en 2011 (54).

La corriente administrada se conduce entre una aguja especial de radiofrecuencia y un electrodo de toma de tierra. La aguja está eléctricamente aislada con solo 5-15 mm de la punta de la misma expuesta a la corriente, en la cual se produce un campo eléctrico de alta densidad.

El electrodo de toma de tierra tiene una amplia área de contacto con la piel con baja concentración de energía por unidad de superficie, la cual no produce efectos biológicos apreciables.

Las temperaturas superiores a 45,8 °C producen termocoagulación con hemorragia local y pérdida de fibras mielínicas.

Al calentar la punta de la aguja a 80,8 °C durante entre 60 y 90 segundos se produce la respuesta deseada en un área de entre 8 y 10 mm alrededor de la parte no protegida de la punta de la aguja.

Otro tipo de radiofrecuencia es la pulsada (RFP). Utiliza entre 300 y 500 KHz con 45 V de corriente alterna en ciclos cortos de 2 Hz (que son 20 ms) de duración del pulso espaciados por periodos de inactividad de 480 ms. El procedimiento tiene una duración de entre 2 y 8 minutos y la temperatura de la punta de la aguja no excede los 42,8 °C, por lo que no produce coagulación local del tejido.

El mecanismo de acción de esta técnica no se conoce aún con exactitud, por lo que a pesar de estar descrita como más segura que la TARF (57), no está aprobada para su uso en algunos países.

Técnica quirúrgica (58,59):

Con el paciente en decúbito supino, se obtiene una visión lateral con el aparato de escopia para determinar que ambas ramas mandibulares estén superpuestas para la mejor visualización de la fosa pterigopalatina (FPP).

Dado que el arco cigomático impide la entrada en visión en túnel, una vez localizado el objetivo, se traza una línea en la cara que siga el borde posterior del maxilar superior, a lo largo de la fosa pterigomaxilar. El punto en que esta línea cruza el borde inferior del arco cigomático es el punto de entrada de la aguja de bloqueo o radiofrecuencia (Ilustración 4). Se desinfecta la piel con clorhexidina o povidona yodada y se infiltra la piel con 1 ml de anestésico local.

Se utiliza una aguja roma específica para la radiofrecuencia, de 22 G de diámetro, 10 cm de longitud, y con una punta activa y ligeramente curva de 5 mm.

La aguja se introduce avanzando en dirección medial, craneal y ligeramente posterior hacia la FPP utilizando la fluoroscopia en tiempo real, con el objetivo de alcanzar el tercio superior de la fosa.

Una vez obtenida la dirección deseada, se realiza una vista anteroposterior para ver que la aguja esté situada a nivel del cornete medio, sin perforar la mucosa nasal.

Se realiza primero una prueba de estimulación sensitiva, con una frecuencia de 50 Hz y menos de 0,5 V, para producir parestesias profundas por detrás de la raíz nasal.

Si la estimulación se siente en los incisivos superiores indica que la punta de la aguja está en posición craneal, estimulando la rama maxilar del trigémino, debiendo reposicionarse caudalmente. Si la estimulación se siente en el paladar, la aguja está anterior y lateral, estimulando los nervios palatinos, por lo que debe reposicionarse más posterior y medial.

Una vez estimulada y previamente a la lesión, se inyectan 0,2 – 0,5 ml de contraste bajo fluoroscopia en tiempo real para descartar difusión intranasal o intravascular. Se inyectan posteriormente 0,5 ml de Lidocaína al 2% y se llevan a cabo un par de sesiones de radiofrecuencia a 80 °C durante 60 segundos cada una. Tras la radiofrecuencia, se inyectan 0,5 ml de bupivacaína y 5 mg de triamcinolona para prevenir la neuritis postquirúrgica.

Llegados a este punto se realiza la radiofrecuencia por termoablación, empleando dos sesiones de entre 60 y 90 segundos a 80 °C.

Para la radiofrecuencia pulsada no existe protocolo estandarizado para la estimulación, aunque por regla general se realizan tres lesiones de 120 segundos a 4 voltios.



Ilustración 4: Referencias anatómicas para alcanzar la fosa pterigopalatina en la cirugía de radiofrecuencia. 1=Fisura pterigopalatina; 2=Ganglio esfenopalatino; 3=Nervio maxilar; 4=Arco cigomático; 5=Mandíbula; N=Aguja (tomado de 55).

Complicaciones de la TARF

Están descritas complicaciones como alteraciones sensitivas (hiperestesia del territorio de V₂), hemorragia por lesión vascular al introducir la aguja, lesión definitiva del GEP, abolición del reflejo corneal por lesión del nervio nasociliar (rama de V₁ o nervio oftálmico) y también taquicardia refleja por la rica cantidad de conexiones que posee el GEP (60).

 Procedimientos quirúrgicos no lesivos. Técnicas de bloqueo y neuromodulación.

Comprende el total de intervenciones quirúrgicas sobre las estructuras que componen la vía del dolor en este tipo de cefaleas, sin el resultado de la anulación definitiva de la función de dicha estructura. Es decir, se actúa de manera reversible sobre la estructura, produciendo tanto un bloqueo como una estimulación de la misma.

Las estructuras sobre las que se aplican estas técnicas son aquellas descritas como implicadas en la fisiopatología de las cefaleas.

Técnicas de bloqueo:

La técnica más utilizada es el bloqueo del nervio occipital mayor por sus conexiones con las fibras trigeminales en el llamado complejo trigeminocervical, a nivel cervical alto en la médula espinal, por lo que se considera parte de la vía del dolor en las cefaleas y puede ser aliviado mediante el bloqueo anestésico y por neurolisis del nervio (61–63).

Sistema trigeminocervical

Es un sistema de conexiones neuronales y nerviosas periféricas complejo.

Por un lado, se produce el estímulo nociceptivo va desde la duramadre hasta la primera sinapsis en el tronco encefálico (transmitido mediante fibras A y C aferentes de la división oftálmica del nervio trigeminal) hacia las neuronas

nociceptivas de segundo orden del complejo trigeminocervical (núcleo caudal trigeminal y astas dorsales de C1 y C2). Por otro lado, están implicados los estímulos nociceptivos desde las estructuras suboccipitales (que se transmiten por fibras aferentes de pequeño diámetro de las raíces cervicales altas) que terminan en el asta dorsal de la médula cervical (desde C2 hasta el bulbo). La principal contribución aferente en este caso viene mediada por la raíz de C2, (representada periféricamente por el nervio occipital mayor) (64).

Técnica de bloqueo del nervio occipital mayor

Existen diferentes técnicas de inyección utilizadas para el bloqueo nervioso y todas parecen ser efectivas. En la técnica de la inyección proximal, el anestésico es inyectado en la parte del músculo donde el nervio occipital mayor emerge, a 3 cm por debajo y 1.5 cm lateral al inion (proyección más prominente del hueso occipital en la parte postero-inferior del cráneo). Como resultado, los músculos paraespinales cercanos a la región suboccipital quedan infiltrados con el agente anestésico, anestesiándose con ello uno de los puntos gatillo. Ésta técnica sugiere que la infiltración de los tejidos blandos adyacentes puede ser importante (65).

Otra de las técnicas de inyección es más distal sobre la cresta occipital, interceptando el nervio en una zona libre de músculo. Se recomienda la palpación de la arteria occipital a un tercio del camino desde el inion al proceso mastoideo, inyectando el anestésico en la zona medial a dicha arteria, además de 1 cm lateral y medial a ese punto.

Están descritas de manera anecdótica otras localizaciones anatómicas para la inyección del agente anestésico, como el borde lateral de la inserción del trapecio (a un tercio de la distancia desde el inion hasta el proceso mastoideo se inserta la aguja 1,5 cm en ángulo oblicuo, y se infiltra en el plano subcutáneo a lo largo de la cresta occipital hasta retirar la aguja, por el mismo trayecto de inserción de la misma (el cual cruzará el nervio) (66).

Los agentes anestésicos más habitualmente utilizados son la lidocaína (cuya vida media es entre 1,5 y 2 horas) y la bupivacaína (cuya vida media es de 3,5 horas). Además, está descrita la inyección de agentes anestésicos en combinación con corticoesteroides, pero la única evidencia positiva es para el tratamiento de la cefalea tipo Cluster (66).

El efecto de la anestesia local afecta sobre todo a las fibras sensitivas. En el bloqueo de un solo nervio, se alcanza la completa anestesia de las fibras del dolor, sin alterar las fibras motoras. Este comportamiento está en relación al grosor de las vainas de mielina, las cuales se ven afectadas por la penetración de las drogas y la densidad del canal de sodio en los diferentes tipos de axones.

Complicaciones bloqueo nervio occipital mayor

La técnica del bloqueo del nervio occipital mayor es en esencia segura. Se han descrito efectos adversos locales tras la inyección de corticoesteroides tales como alopecia e hipopigmentación, y en pacientes a los que se les inyectó anestésico local presentaron infección, hematoma, daño de estructuras

adyacentes (probablemente debido a la inyección no deseada en tejidos circundantes).

Los efectos adversos sistémicos incluyen mareo y náuseas, los cuales son los más comunes, y raramente se pueden presentar arritmias cardíacas, convulsiones, depresión respiratoria y reacciones de hipersensibilidad durante los días siguientes a la intervención (66–69).

Existen otras localizaciones para los bloqueos nerviosos, como el nervio supraorbitario o el GEP, siendo este último muy complicado por la dificultad que conlleva realizarlo.

o Bloqueo del GEP

La interrupción de la función del GEP puede ser llevada a cabo mediante múltiples agentes químicos: lidocaína, bupivacaína, cocaína, fenol, alcohol y esteroides (70–72).

El GEP posee características únicas que lo hacen favorable para ser objetivo del tratamiento de muchos dolores de cabeza y cuello. Una de sus características más importantes es la ausencia de límites óseos entre la cavidad nasal y la fosa pterigopalatina (FPP), además de existir entre ellas una fina capa mucosa de 1-2 mm, que facilita enormemente la difusión de agente anestésico desde la pared de la nasofaringe.

El bloqueo del GEP posee varios grados de eficacia en función del abordaje y el medicamento inyectado, además de influir la experiencia del cirujano y la anatomía propia del paciente (49,52,73–75), y se utiliza para el control del dolor agudo durante un periodo de tiempo corto o como prevención (59).

El abordaje tradicional (descrito por primera vez por el doctor Greenfield Sluder en 1908) y el más utilizado, es la vía transnasal, mediante el paso de un algodón impregnado en anestésico a través de una cánula nasal o a ciegas guiado manualmente en la nasofaringe. Actualmente hay dispositivos diseñados específicamente para este abordaje (Ilustración 3 en página 45).

El objetivo es que difunda hasta la FPP, depositando el agente anestésico en la pared lateral de la nasofaringe.

A pesar de que se ha descrito su efectividad en cefaleas en racimos y migraña, este procedimiento no está extento de riesgos, como epistaxis, infecciones del sistema nervioso central (muy raras), y la certeza de que la difusión del anestésico a la FPP es impredecible.

Otros abordajes del GEP son a través de la boca (transorales) (71). Son utilizados habitualmente por los odontólogos para la infiltración de vasoconstrictor con el objetivo de disminuir la hemorragia durante la actuación quirúrgica intraoral, o por los otorrinolaringólogos para evitar la hemorragia intraoperatoria y la posterior epistaxis en la cirugía endoscópica sinusal y la

septorrinoplastia. Se infiltra el anestésico a través del agujero palatino mayor mediante una aquia fina y flexible.

La dificultad reside en controlar la profundidad de la inyección y el ángulo, para no provocar efectos secundarios tales como inyección intravascular, lesión de nervio infraorbitario y anestesia o daño del nervio óptico.

Un tercer método empleado para el bloqueo del GEP es el abordaje infracigomático, conducido mediante fluoroscopia, con una cánula percutánea guiada a través de la fisura pterigomaxilar. El anestésico es instilado a través de la cánula en la FPP.

Esta técnica quirúrgica es la misma que para la termoablación por radiofrecuencia descrita más arriba (Ilustración 4 en página 55). Además, se considera el abordaje más seguro pero más complicado de realizar, requiriendo una considerable experiencia por parte del cirujano.

Técnicas de neuroestimulación. Existen varios subtipos:

Neuroestimulación central

Se propuso la técnica de la estimulación profunda cerebral del hipotálamo postero-inferior para el tratamiento de la cefalea tipo Cluster en base al argumento de que esa es la zona donde se genera la enfermedad (76). Estudios de imagen funcional muestran activación cerebral a nivel de la región diencefálica y mesencefálica, cercanas a la región posterior del tercer ventrículo, durante los ataques de cefalea tipo Cluster (77). En esta región, que corresponde a la materia gris hipotalámica, se visualizan cambios de densidad en las imágenes obtenidas en pacientes con CR (78).

Esta técnica se ha ensayado en pacientes con CR crónica que no responden al tratamiento farmacológico, pues la estimulación hipotalámica profunda bilateral puede proporcionar alivio persistente y satisfactorio.

La técnica consiste en la estimulación a nivel del hipotálamo posterior, 2 mm lateral a la línea media, 3 mm posterior y 5 mm inferior al punto medio de la comisura (79–81).

El electrodo implantado contiene cuatro puntos de contacto, y se coloca mediante técnicas estereotáxicas siguiendo los puntos de referencia clásicos: comisura blanca anterior y posterior y la línea entre ellas atravesando sus centros.

El contacto más profundo se posiciona en el punto deseado (*target*) y se utiliza para la estimulación más inmediata.

El electrodo se coloca ipsilateral al lado del dolor y después se conecta al generador de pulsos de estimulación.

La frecuencia de la estimulación se ha establecido en 185 Hz con un pulso de duración de 60 µs en modo monopolar (11,79,82).

Desafortunadamente esta técnica no está exenta de riesgos; se han descrito casos de infección subcutánea de los electrodos, pérdida de conciencia con hemiparesia poco después del test de estimulación (9), hemorragia cerebral, incluso el fallecimiento de un paciente, y su indicación requiere el cumplimiento de un protocolo estricto de selección (10,11). Además, no todos los estudios describen una respuesta completa, por lo que el riesgo/beneficio podría ser inferior a lo esperado (9–11,79,83,84).

Neuroestimulación periférica

Este apartado se refiere a la neuroestimulación del nervio occipital mayor y del ganglio esfenopalatino. Esta última, que conforma uno de objetivos de esta tesis, pudiera ser una alternativa terapéutica para la cefalea en racimos (CR) y también para la migraña crónica refractaria (todavía en desarrollo con ensayos clínicos) que resultan intratables con otros procedimientos. Será, por tanto, descrita más adelante con todo detalle.

Los principios básicos de la neuroestimulación periférica consisten en administrar una corriente eléctrica de alta frecuencia (la cual ha sido descrita como de 80 Hz) (85) en la cercanía de la estructura a tratar. Se actúa directamente sobre las vías del dolor, provocando una interrupción de la señal,

tanto sensitiva, como autonómica (en casos de Cluster), y con ella por tanto el dolor y la respuesta autonómica propia de la cefalea tipo Cluster (12,86–93).

Neuroestimulación del nervio occipital mayor

A diferencia de la técnica de bloqueo descrita anteriormente, la neuroestimulación del nervio occipital mayor requiere de mayor complejidad quirúrgica.

El paciente se coloca en decúbito prono y se realiza una pequeña incisión en la línea media posterior a la altura de la unión craneocervical, a través de la cual se introducen percutáneamente los electrodos, comprobándose su correcta colocación con fluoroscopia intraoperatoria. Los electrodos se fijan a la fascia cervical para evitar su migración, realizando un bucle con el cable para evitar tensión del mismo. En una segunda fase se tunelizan los cables hasta la región torácico-axilar, la pared lateral abdominal o la nalga, donde se implantará el generador (64,94,95).

La estimulación del nervio occipital mayor es una técnica poco invasiva, pero se han descrito complicaciones que en ocasiones requieren la revisión o el reemplazo de los electrodos. La complicación más frecuente es la migración del electrodo, seguida de otras complicaciones menos frecuentes como son la infección (el 5,78% de los casos), la desconexión y la rotura de algún elemento (2,47%) (96–100). Una de las principales desventajas de la neuroestimulación del nervio occipital es la necesidad de utilización de una batería (implantable a

nivel de la pared abdominal) la cual tiene una necesidad de recambio a lo largo de su vida útil.

Neuroestimulación del ganglio esfenopalatino

Ésta técnica es uno de los pilares de esta tesis y se desarrolla en profundidad más adelante.

Tabla III: Tipos de tratamiento quirúrgico para las cefaleas en racimos crónicas refractarias.

Procedimientos quirúrgicos lesivos	Intervenciones quirúrgicas en la raíz sensitiva del nervio trigémino (V par craneal) homolateral Termoablación por radiofrecuencia del GEP (menos agresiva)		
	Bloqueo	Bloqueo del nervio	o occipital mayor
Procedimientos		Bloqueo del GEP	
quirúrgicos no lesivos		Neuroestimulación central	
	Neuroestimulación	Neuroestimulación periférica	Neuroestimulación del nervio occipital mayor Neuroestimulación del GEP

2.2.3. Otras cefaleas

2.2.3.1. Hemicránea paroxística

Episodios de dolor estrictamente unilateral muy severo, en la zona orbitaria y temporal, de duración entre 2 y 30 min, varias veces al día acompañado de síntomas autonómicos. La diferencia principal con la CR no es la sintomatología, sino la respuesta absoluta al tratamiento con Indometacina.

2.2.3.2. Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración

Engloba varias condiciones que se describen como ataques de cefalea moderada o severa, estrictamente unilateral, que duran entre segundos y minutos, que ocurren al menos una vez al día y están usualmente asociadas a síntomas autonómicos homolaterales. Para su tratamiento, recientemente se ha recomendado la Lamotrigina como primera opción.

2.2.3.3. Hemicrania contínua

Se define como una cefalea persistente, estrictamente unilateral asociada a síntomas autonómicos, que responde completamente a Indometacina.

Mientras la mayoría de los tipos de CTAs responden a tratamientos farmacológicos convencionales, un pequeño pero significativo grupo de pacientes resultan resistentes a estos tratamientos. En estos casos, se acude a opciones alternativas como son los medicamentos inyectables, la cirugía resectiva o lesional y la neuroestimulación.

2.3. COSTE DE TRATAMIENTO DE LAS CEFALEAS CRÓNICAS **REFRACTARIAS**

La migraña crónica refractaria (MCR) en una enfermedad incapacitante y está relacionada con una baja calidad de vida en relación a la salud (o HRQoL, Health-related quality of life). Está asociada con un incremento en la carga de morbilidad, mayor comorbilidad psiquiátrica, mayor uso de los recursos sanitarios y costes mayores que en la migraña episódica (14). Sin embargo, en comparación al 12% de la población mundial que sufre migraña, se estima que tan sólo entre un 0,9% y un 2,2% de los pacientes tienen migraña crónica refractaria (15,101).

En un estudio estadounidense del año 2008 se refleja que de los pacientes que sufren MCR, tan sólo el 20% están correctamente diagnosticados (102). Esto es debido a que mientras que la migraña episódica puede ser tratada por el médico de cabecera y con múltiples medicaciones, la migraña crónica refractaria debe ser tratada en centros especializados, además de que no todas las medicaciones que son útiles en el tratamiento de la migraña episódica lo son en la crónica refractaria.

Los pacientes con migraña crónica refractaria pueden sufrir, además, depresión y ansiedad, otras condiciones dolorosas y en ocasiones el uso excesivo de medicación (103); por tanto es básico un diagnóstico preciso de la migraña, y su tratamiento, además del tratamiento de las comorbilidades que el paciente pueda asociar, como son la obesidad, el infarto isquémico, la enfermedad

cardiovascular, los desórdenes del sueño, el dolor crónico, el dolor de espalda, el asma y la rinitis alérgica.

Estas comorbilidades empeoran el pronóstico, tratamiento y los resultados clínicos de los pacientes con migraña crónica (15,104–106). Se debe tener en cuenta además la alta incidencia de alteraciones psiquiátricas tales como depresión (la cual sufren hasta un 56% de los pacientes), agorafobia (33%) y tendencias suicidas (hasta un 25% de los pacientes) (107).

La calidad de vida relativa la salud (o HRQoL) está considerada esencial para evaluar el coste de una condición y diferentes cuestionarios, como el **MIDAS** (*Migraine Disability Assessment* o Evaluación de la Discapacidad por la Migraña) o el **HIT-6** (*Headache Impact Test-6* o Test 6 de Impacto de la Cefalea) pueden ser utilizados para determinar la carga de enfermedad y la funcionalidad ante las actividades de la vida diaria (108,109), contribuyendo con ello al diagnóstico de los pacientes con migraña tanto episódica como crónica (110,111).

Se ha descrito que los pacientes con migraña crónica tienen un resultado inferior en todos los cuestionarios, en relación a los pacientes que sufren migraña episódica, además de ser más propensos a padecer otras discapacidades tales como incapacidad para el trabajo, funciones sociales o para desempeñar tareas de la rutina diaria (14).

Debido a que la migraña se produce en rango de edad de población activa, esta enfermedad tiene consecuencias sobre la economía.

Algunos estudios estiman una pérdida de productividad en los Estados Unidos de entre 5,6 y 17,2 billones de dólares al año por trabajo perdido debido a las bajas por enfermedad relacionadas con esta enfermedad (5).

En un estudio realizado en 2008 en ciudadanos norteamericanos, se demostró que hasta un 60% de los pacientes con migraña crónica reportaban una reducción en la productividad de las tareas de la casa de entre 5 días y 3 meses y hasta un 75% describían un efecto negativo de la cefalea en relación a su trabajo (102).

Además, los pacientes con migraña crónica describieron un mayor número de pérdida de días laborales y mayor descenso en la productividad debido a la enfermedad, que los pacientes con migraña episódica (112).

Como resultado, se concluye que los pacientes con migraña crónica tienen un enorme coste socio-económico (14–16) (Tabla IV). Como un claro ejemplo de ello, en un estudio publicado en 2011 en Norteamérica y Canadá (17) se revela un coste del tratamiento de la migraña crónica de \$1.036 (920€) y \$471 (418€) respectivamente, en un periodo de 3 meses.

Respecto a la cefalea en racimos crónica (CRC), la sufren hasta un 15% de los pacientes con cefalea en racimos, de los cuales un 0,8% no responderá al tratamiento, por lo que podrá considerarse refractaria.

Estas cefaleas, a pesar de no ser muy frecuentes, son la causa de un altísimo coste de enfermedad además de costes directos e indirectos relacionados con el sistema de salud (107,113).

Debido a la ausencia de mejoría con el tratamiento, los pacientes con CRC desarrollan incapacidad para el trabajo o jubilación anticipada (se describe hasta un 19%), además de un mayor porcentaje de incapacidad crónica, disfunción social, disminución en la calidad de vida, y síntomas psiquiátricos, lo que sin duda tiene un alto coste social, laboral y de mala calidad de vida (Tabla IV).

Se han descrito una serie de parámetros para valorar el coste del tratamiento de las cefaleas en racimos crónicas (18). Como costes directos se tomaron tanto la medicación utilizada en el tratamiento agudo de las crisis como la del tratamiento profiláctico, además de los costes de hospitalización, técnicas y rehabilitación. Respecto a los costes indirectos, se tuvieron en cuenta la discapacidad y la reducción en la capacidad de ganancia. El gasto total en el tratamiento integral de un paciente con CRC fue de 10.985 € en un periodo de 6 meses, distribuidos de tal forma que los gastos directos fueron de 9.073€ y los indirectos de 1.912€.

Tabla IV: Costes del tratamiento médico de las cefaleas crónicas (tomado de 110).

Tipo de cefalea	Coste total por paciente/año
Migraña crónica	1.652€ - 3.680€
Cefalea en racimos crónica	21.970€

Por tanto, debido al infradiagnóstico y al diagnóstico erróneo de este tipo de cefaleas, muchos pacientes no reciben el tratamiento adecuado (114). De hecho, está descrito que algunos pacientes reciben tratamientos inadecuados en diferentes disciplinas (técnicas de imagen innecesarias, visitas al dentista, etc.), lo que conlleva un alto coste para el sistema sanitario y una disminución en la calidad de vida del paciente.

Este es un aspecto de gran relevancia a la hora de buscar alternativas terapéuticas para los pacientes que no responden a los tratamientos convencionales.

2.4. EL GANGLIO ESFENOPALATINO

El ganglio esfenopalatino (GEP), también conocido como ganglio pterigopalatino, de Meckel o esfenomaxilar, es el mayor ganglio parasimpático del organismo. Deriva de las células preóticas mielencefálicas de la cresta neural y su morfología se completa en el último trimestre del desarrollo fetal (115).

Por su localización, cercana a importantes estructuras neuroanatómicas relacionadas con la recepción del dolor (ramas sensitivas faciales, trigeminales y autonómicas) se ha descrito como implicado en la fisiopatología del dolor facial idiopático y de determinadas cefaleas.

Su conexión con las fibras autonómicas que emergen del puente encefálico hace suponer que está implicado en las situaciones de desequilibrio autonómico. Podría jugar un papel importante como vasodilatador para proteger al cerebro de la isquemia producida en el infarto o en la migraña con aura (116).

Dado que el GEP es la mayor fuente de fibras parasimpáticas postgangliónicas, es posible que esté implicado en la regulación del tono vascular cerebral. Además está relacionado con el mantenimiento de la presión intraocular.

Se encuentra situado en la parte superior de la fosa pterigopalatina (FPP), posee una forma triangular o de corazón, y de él parten ramificaciones que se distribuyen de la siguiente manera (llustración 5):

- 1. Ascendentes (ramas orbitarias)
- 2. Posteriores (ramas faríngeas)
- 3. Mediales (ramas nasales)
- 4. Descendentes (ramas palatinas)

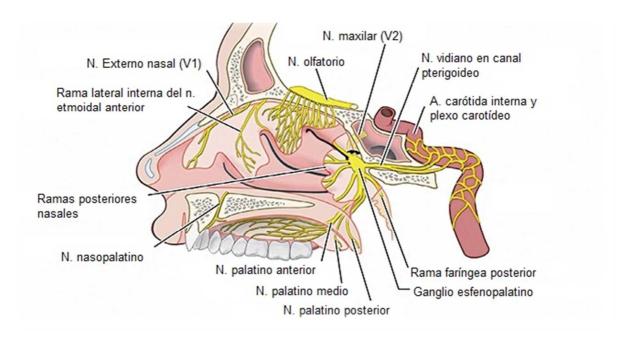


Ilustración 5: Ganglio esfenopalatino y sus ramas.

Las fibras que atraviesan el GEP están compuestas por tres tipos de inervación (Ilustraciones 6 y 7):

- 1. Fibras parasimpáticas, que han hecho sinapsis en el ganglio esfenopalatino.
- 2. Fibras simpáticas, que provienen del ganglio cervical superior y pasan a través del GEP sin hacer sinapsis en él.
- 3. Fibras sensitivas, que conectan con el nervio maxilar superior, glosofaríngeo y facial a través de los nervios esfenopalatinos, plexo timpánico y nervio vidiano respectivamente, y tampoco hacen sinapsis en el GEP.

La estimulación parasimpática es secretora y vasodilatadora, en tanto que la simpática es antagonista de la anterior.

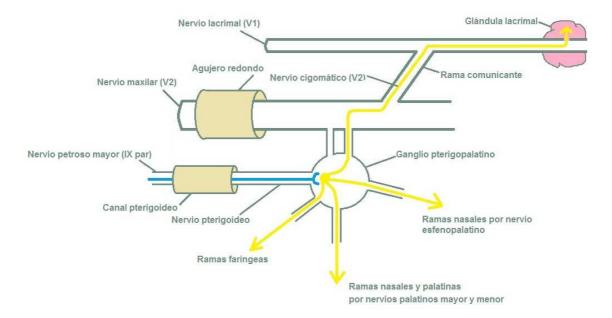


Ilustración 6: Fibras parasimpáticas pregangliónicas (en azul) y postgangliónicas (en amarillo) que hacen sinapsis en el GEP.

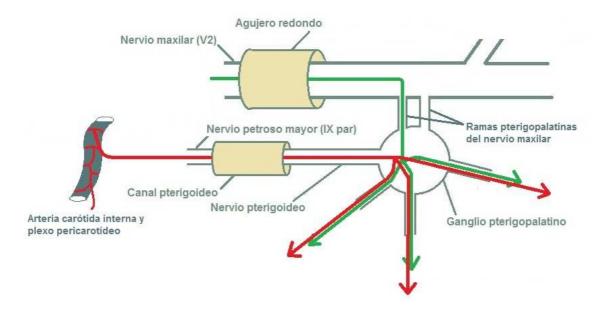


Ilustración 7: Fibras sensitivas (en verde) y simpáticas (en rojo) que atraviesan el GEP.

La función del GEP es, en el caso de las fibras parasimpáticas, hacer de primera neurona donde hacen sinapsis en su recorrido. En el caso de las fibras simpáticas y sensitivas no hace otra función que la de paso.

A través del GEP pasan fibras que provienen del nervio facial (sensitivas y parasimpáticas), del nervio trigémino, del nervio glosofaríngeo, del estatoacústico (la unión del nervio petroso mayor con el profundo forma el nervio vidiano, que lleva fibras autonómicas al GEP y las reparte por sus ramas a las diferentes localizaciones anatómicas con las que están conectadas) (Ilustración 8).

- Las **ramas ascendentes**, faríngeas y orbitarias.

Las ramas faríngeas alcanzan la faringe a través del canal palatovaginal, que atraviesa el suelo del seno esfenoidal.

Las ramas orbitarias, se dirigen hacia el ápex, a través de la fisura orbitaria superior. Llevarán, además de la inervación sensitiva, la inervación

autonómica a las glándulas lacrimales. A estas ramas se les unen fibras simpáticas del plexo perivascular de la arteria maxilar y sus ramas, que viajarán también a través de la fisura orbitaria superior (117).

- Las ramas mediales, como las posterosuperiores nasales, que pasan a través del aquiero esfenopalatino, y llevarán la inervación tanto sensitiva como autonómica a la nariz.
- Las ramas descendentes son las palatinas, nervio palatino mayor y profundo, que alcanzan los canales palatinos desde la parte inferoposterior del GEP, y desembocarán en la cavidad oral. Las arterias palatinas mayor y profunda acompañan a los nervios de su mismo nombre, e irrigan el paladar duro, encía y glándulas palatinas (118).

Distalmente al agujero redondo, además de realizar el recorrido habitual, entrecruzándose en el GEP y su vecindad con ramas autonómicas, el nervio maxilar contribuye con fibras que van a parar directamente al plexo arterial de la arteria maxilar y sus ramas (llamándose ramas arteriales trigeminales) (118).

Por tanto, el llamado plexo trigémino-autonómico está presente en la vecindad del GEP, y está descrito como una estructura que posee un entramado complejo de fibras tanto sensitivas (de la rama maxilar del nervio trigémino), como simpáticas y parasimpáticas.

Esta serie de conexiones entre diferentes sistemas lleva a concluir en la importancia del GEP en la fisiopatología de las cefaleas trigémino-autonómicas como la cefalea en racimos.

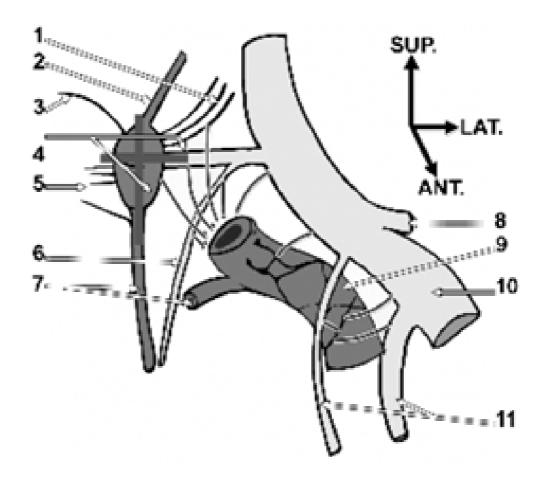


Ilustración 8: Dibujo esquemático que muestra la relación entre el plexo vascular de la arteria maxilar con el nervio maxilar y el GEP. 1 Ramas orbitarias del GEP; 2. Nervio vidiano; 3. Rama faríngea del GEP; 4. GEP y nervio pterigopalatino; 5. Ramas nasales y nervio palatino mayor del GEP; 6. Rama palatina mayor del nervio maxilar; 7. Nervio palatino mayor del GEP y arteria palatina descendente; 8. Nervio cigomático (rama del nervio maxilar); 9. Arteria maxilar; 10. Nervio maxilar; 11. Nervios alveolares posterosuperiores (ramas del nervio maxilar) (tomado de *118*).

2.5. LA FOSA PTERIGOPALATINA

La fosa pterigopalatina (FPP) es un pequeño espacio de forma piramidal con límites óseos incompletos que se localiza entre los huesos maxilar, esfenoides y palatino (119).

Su variabilidad anatómica depende en gran medida de las variaciones individuales de las celdas etmoidales y del seno esfenoidal.

Debido a la conexión con estructuras faciales e intracraneales, y por albergar estructuras neurovasculares importantes, la FPP representa un camino importante para la diseminación de tumores malignos e infecciones de cabeza, cuello y base de cráneo.

2.5.1. Estructuras adyacentes a la FPP

9):

La FPP comunica con varias estructuras anatómicas (Tabla V) (Ilustración

- Anterosuperiormente con el ápex orbitario a través de la fisura orbitaria inferior (infraorbitaria).
- Posterosuperiormente, con la fosa craneal media a través del agujero redondo.
- Inferiormente, comunica con la cavidad oral mediante los agujeros palatinos mayor y menor.
- En la parte medial con la cavidad nasal a través del agujero esfenopalatino.

- Lateralmente con la fosa infratemporal mediante la fisura pterigomaxilar.
- Posteriormente, a través del canal pterigoideo (o vidiano) conecta con el agujero rasgado anterior (o foramen lacerum), que conecta con la fosa craneal media.
- Y posteromedialmente con la nasofaringe mediante los canales palatovaginales y vomerovaginales.

El canal palatovaginal está formado por el proceso esfenoidal de la lámina perpendicular del hueso palatino y el proceso vaginal del hueso esfenoides y el canal vomerovaginal está formado por el proceso vaginal del hueso esfenoides y el ala vomeriana.

Tabla V: Comunicaciones de la FPP

Lugar anatómico	Estructura que permite la comunicación
Fosa infratemporal	Fisura pterigomaxilar
Órbita	Fisura orbitaria inferior
Cavidad nasal	Agujero esfenopalatino
Fosa craneal media	Agujero redondo
Paladar	Agujero y canal palatino mayor y menor
Fosa craneal media	Agujero rasgado (a través del canal
	pterigoideo)
Faringe	Canal faríngeo

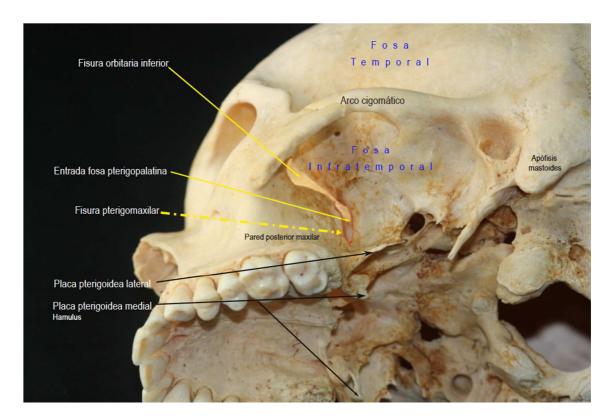


Ilustración 9: Comunicación de la FPP con la fosa infratemporal a través de la fisura pterigomaxilar y comunicación de la FPP con la órbita a través de la fisura orbitaria inferior.

2.5.2. Límites

Anteriormente, la FPP está delimitada por la pared posterior del seno maxilar (la cual comunica con el ápex orbitario a través de la porción medial de la fisura orbitaria inferior), posteriormente por el borde anterior de las apófisis pterigoides del hueso esfenoides, y medialmente por la lámina perpendicular del hueso palatino. La FPP se funde lateralmente, a través de la fisura pterigomaxilar, con el espacio masticador de la fosa infratemporal.

El ápex de la pirámide (la parte más inferior de la FPP) se continúa con los agujeros palatinos mayor y menor.

La base de la pirámide está formada por el cuerpo del hueso esfenoides en la unión proximal con las alas del esfenoides y la lámina pterigoidea (llustración 10).

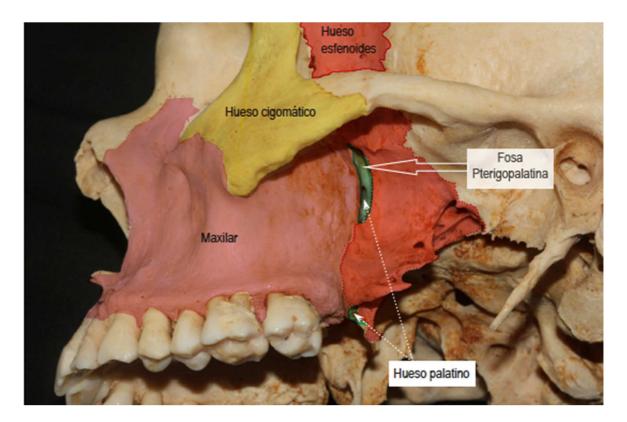


Ilustración 10: Imagen lateral de cráneo seco donde se muestran en diferentes colores los huesos que delimitan la FPP.

Lateralmente es un espacio estrecho contiguo a la fisura orbitaria y está formado por el escalón que queda entre los márgenes curvos de los huesos maxilar y esfenoides. Este espacio está puenteado inferomedialmente por el hueso palatino (120,121) (Ilustración 11).

Los agujeros redondo y esfenopalatino, los canales vidiano y palatovaginal, y los agujeros palatinos mayor y menor conectan los elementos que contiene la FPP con las regiones anatómicas circundantes (Tabla VI) (122).

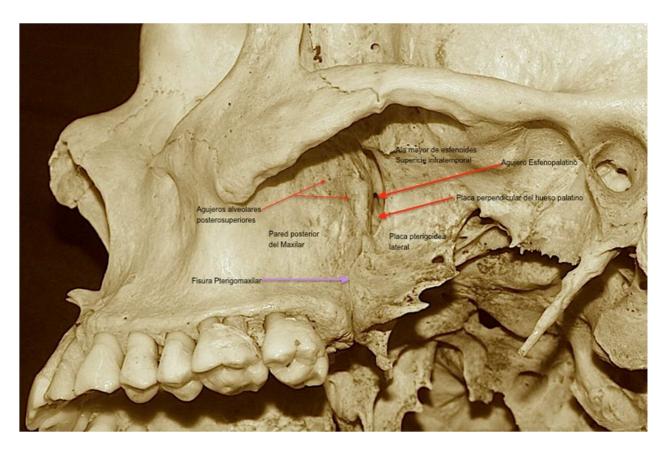


Ilustración 11: Imagen lateral de cráneo seco donde se muestra la entrada a la FPP y algunos elementos anatómicos relevantes.

2.5.3. Contenido

El contenido de la FPP está formado por una compleja red de estructuras vasculares y neurales, embebidas en un cuerpo adiposo pterigopalatino, el cual se continúa superiormente hacia el ápex orbitario y se extiende más allá hacia la grasa parasellar, diferente del cuerpo adiposo orbitario.

El compartimento anterior contiene las estructuras vasculares y el compartimento posterior las neurales.

El compartimento anterior o vascular, contiene el tercer segmento de la arteria maxilar y sus ramas. Esta arteria alcanza la FPP atravesando la fisura pterigomaxilar.

Respecto al contenido venoso, se encuentra la vena pterigopalatina, un plexo venoso periarterial alrededor de la arteria maxilar, y además llegan pequeñas venas del plexo pterigomaxilar, desde la fisura pterigomaxilar.

Tabla VI. Contenido de los agujeros y fisuras que comunican con la FPP.

Comunicación a través de	Contenido
Agujero redondo	Rama maxilar del nervio trigémino (V2)
Agujero esfenopalatino	Arteria y vena esfenopalatinas
	Ramas nasales del nervio maxilar
Canales palatinos mayor y	Arteria, vena y nervio palatino mayor y menor
menor	Arteria palatina descendente
Canal pterigoideo	Arteria, vena y nervio vidiano
Fisura orbitaria inferior	Rama cigomática del nervio maxilar
	Arteria, vena y nervio infraorbitario
Fisura pterigomaxilar	Arteria maxilar
r roar a prorrigormamia.	Arteria, vena y nervio alveolar posterosuperior
Canal faríngeo	Arteria, vena y nervio faríngeo

En el compartimento posterior o neural se encuentra el GEP y sus ramas (en la porción más posteroinferior, justo anterior al canal pterigoideo el cual contiene el nervio vidiano) y el nervio maxilar (segunda rama del nervio trigémino o V₂). Se

puede observar una comunicación constante entre el GEP y el nervio maxilar (V₂), que corresponde al nervio pterigopalatino.

2.5.4. Medidas

Diferentes estudios han evaluado las medidas de la FPP con el objetivo de acceder a ella mediante múltiples técnicas quirúrgicas orientadas a la actuación sobre el GEP o sobre alguna de las ramas sensitivas que atraviesan la FPP (123–125). El resultado obtenido es que el volumen de la FPP es variable.

El análisis morfométrico de la FPP en cadáver revela que el volumen medio es de 0,7 cm³ con variaciones entre 0,1 y 1 cm³ (126).

La anchura media es de 5 mm (rango 1-9 mm) y la altura y profundidad es de 18 y 13 mm en el lado derecho y de 17 y 15 mm en el lado izquierdo, respectivamente (72).

2.6. ANATOMÍA NERVIOSA DE LA FPP

2.6.1. Nervio trigémino

El nervio trigémino es el quinto par craneal (par V), y se divide en tres ramas: Oftálmica (V₁), maxilar (V₂) y mandibular (V₃). V₁ y V₂ son puramente sensitivas, mientras que V₃ es sensitiva y motora (llustración 12).

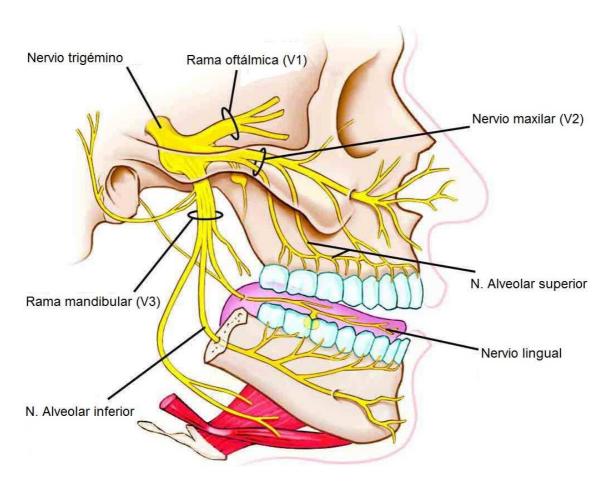


Ilustración 12: Nervio trigémino (tomado de ramas http://www.thefreedictionary.com/ y modificado por la autora).

El nervio trigémino se origina en el ganglio semilunar o de Gasser, el cual contiene la primera neurona sensitiva de las tres ramas, a excepción de las fibras propioceptivas de V₃, cuya primera neurona se halla en el mismo núcleo mesencefálico.

Una vez pasado el ganglio semilunar, las fibras nerviosas del trigémino continúan su camino hacía las cisternas prepontinas, y posteriormente alcanzarán el tronco cerebral.

Una vez allí, las fibras se dividen para alcanzar diferentes núcleos sensitivos. El principal es el que se localiza en el puente y lleva la información de presión y tacto de V₁ a V₃. Los núcleos mesencefálicos de la unión del puente con la línea media cerebral reciben predominantemente la información propioceptiva de V₃.

El núcleo espinal que se extiende desde la unión pontomedular hasta la médula cervical superior recibe las fibras del dolor y temperatura de V_1 a V_3 (127,128).

Las segundas neuronas se proyectan desde estos núcleos hasta el tálamo, y las terceras neuronas alcanzan desde allí el córtex cerebral.

El componente motor de V_3 nace desde el núcleo motor del suelo del cuarto ventrículo. Tras atravesar el tronco cerebral, viaja hasta la cisterna prepontina y entra en el ganglio trigeminal donde se une al componente sensitivo de V_3 en la base del cráneo para formar el nervio mandibular V_3 .

La rama V_2 es la que, en su camino a inervar estructuras del tercio medio facial, pasa por la FPP.

2.6.1.1. Mecanismo de acción del nervio trigémino en cefaleas

Los vasos sanguíneos del cerebro, piamadre y duramadre están inervados por densas redes de fibras nerviosas desmielinizadas.

Para estructuras supratentoriales, la inervación se origina desde el ganglio trigémino (GT), constituyendo el sistema trigeminovascular (STV); para estructuras infratentoriales, la inervación se origina desde las raíces cervicales superiores.

Estás células nerviosas contienen varios neurotransmisores incluida la sustancia P (SP) y el péptido asociado a la calcitonina (CGRP, en inglés Calcitonin generelated peptide). La estimulación de los grandes vasos cerebrales y meníngeos produce dolor seguido de la activación de fibras nociceptivas que inervan estas estructuras.

De manera similar, la estimulación del nervio trigémino produce la liberación de SP, CGRP, neurokinina A y otros neurotransmisores a las paredes de los vasos sanguíneos meninges, produciendo inflamación, vasodilatación extravasación de proteínas plasmáticas. Estas reacciones pueden producirse más allá de las estructuras cerebrales.

2.6.2. Nervio maxilar

Es la segunda rama del nervio trigémino (V₂) y al ramificarse en el ganglio de Gasser sale de la base del cráneo por el agujero redondo.

La parte de V_2 que atraviesa la FPP se denomina división esfenopalatina o pterigopalatina, la cual emite hacia el GEP una rama denominada nervio esfenopalatino, el cual contiene:

- Fibras parasimpáticas postgangliónicas que van hacia la glándula lacrimal, uniéndose a la rama cigomáticotemporal de V₂, y aprovechando su comunicación con el nervio lacrimal, para alcanzar la glándula del mismo nombre.
- Fibras sensitivas del periostio orbitario y de la mucosa de la nariz, el paladar y la faringe.

Las diferentes ramas en las que se divide en nervio maxilar y que pasan por el GEP fueron descritas ampliamente en el <u>Capítulo 2.4. EL GANGLIO</u> ESFENOPALATINO.

Después de dar la rama al GEP, V₂ se desvía lateralmente hacia la fisura orbitaria inferior, donde dará las ramas cigomática y alveolar posterosuperior.

La rama cigomática, acompañada por la arteria infraorbitaria (rama de la arteria maxilar interna), recorre el canal infraorbitario, y emerge por el agujero infraorbitario, tomando el nombre de nervio infraorbitario, rama terminal de V₂.

Tras esto, V₂ se dirige medialmente como nervio infraorbitario, atravesando el canal infraorbitario, donde da las ramas alveolares superiores media y anterior.

2.6.2.1. Función de V₂

La función de la segunda rama del trigémino es sensitiva exclusivamente. Inerva la zona cutánea de la región temporal, párpado inferior, pómulo, ala de la nariz y labio superior.

Inerva además la mucosa de fosas nasales, seno maxilar, bóveda palatina, encías superiores, y todos los dientes del maxilar superior.

No posee función autonómica (las fibras simpáticas y parasimpáticas viajan junto a V₂ pero no pertenecen a él) ni tampoco inervación motora (puesto que los músculos del velo del paladar, que en la antigüedad se pensaba que eran inervados por él, dependen del nervio vago o neumogástrico).

2.6.3. Nervio vidiano

Esta estructura nerviosa viaja a través del canal del mismo nombre, el cual conecta la FPP con el agujero rasgado anterior (o foramen lacerum), donde converge el nervio, la arteria y la vena vidiana, además de tejido adiposo (Ilustración 13).

La salida a la FPP del canal vidiano se localiza inferomedial al agujero redondo en la pared posterior de la FPP.

La salida posterior del canal se localiza por encima de la apófisis pterigoides medial, llegando medialmente al aquiero oval y la salida de V₃.

Está formado por la unión del nervio petroso superficial mayor (rama del nervio facial), nervio petroso profundo (rama del nervio glosofaríngeo) y fibras simpáticas procedentes del plexo carotídeo.

El nervio petroso superficial mayor contiene fibras del gusto de la mucosa palatina y fibras parasimpáticas pregangliónicas que nacen del núcleo salivar superior en el córtex cerebral.

Tras hacer sinapsis en el GEP, las fibras parasimpáticas postgangliónicas pasan a través de V_2 y su rama cigomática para entrar en la órbita a través de la fisura orbitaria superior y alcanzar la glándula lacrimal a través de una comunicación con la rama lacrimal del nervio oftálmico (V_1).

El nervio petroso profundo contiene fibras simpáticas postgangliónicas que emergen del ganglio cervical superior y viajan por el plexo de la arteria carótida interna.

Por tanto, el nervio vidiano contiene fibras sensitivas, simpáticas y parasimpáticas. Como ya se ha comentado, estas últimas hacen sinapsis en el GEP, sin embargo las sensitivas y las simpáticas no.

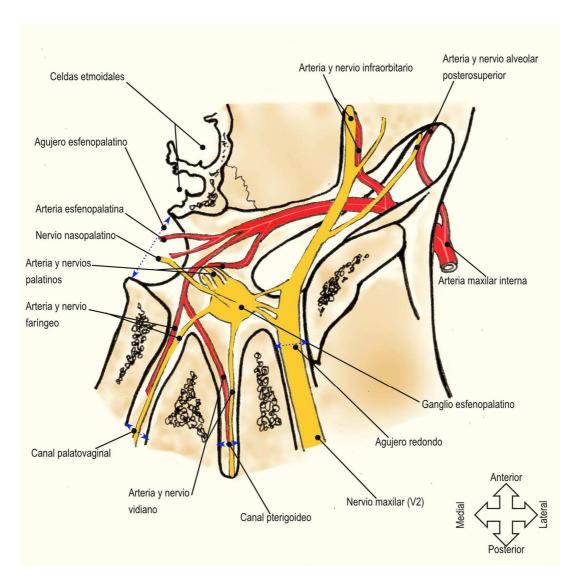


Ilustración 13: Dibujo de una sección horizontal a nivel de la FPP derecha donde se muestran estructuras nerviosas y vasculares presentes en la fosa.

2.6.4. Inervación autonómica

Las neuronas del **componente parasimpático** se originan en el núcleo salival superior. Desde allí viajan a la zona craneal a través de los nervios oculomotor (III par craneal), el facial (VII par) y el glosofaríngeo (IX par), que transportarán fibras pregangliónicas hasta los principales ganglios parasimpáticos craneales, los cuales están situados dentro de la órbita (el ganglio ciliar), en la fosa infratemporal (el ganglio ótico) y en la fosa pterigopalatina (ganglio esfenopalatino) (129–132).

Las neuronas del **componente simpático** se originan en el cordón torácico superior y sus fibras preganglionares hacen sinapsis en el ganglio simpático cervical superior con elementos postgangliónicos que se unen a los plexos carotídeos, nervio petroso profundo y nervio vidiano. Igualmente, hay elementos que se dirigen a las glándulas lagrimales, nasales y a la mucosa palatina (130,133).

El paso de la inervación simpática a través de la fosa pterigopalatina se ha considerado tradicionalmente mediante fibras que atraviesan el GEP, pero hay estudios que describen un refuerzo de fibras que llegan desde plexos periarteriales (133).

Estas fibras simpáticas eferentes adicionales llegarían desde dos orígenes: por una parte el plexo de la arteria maxilar (que proviene de la arteria carótida

externa), el cual es reforzado por la fibras simpáticas del nervio vidiano (que proviene de la arteria carótida interna) (Ilustración 14).

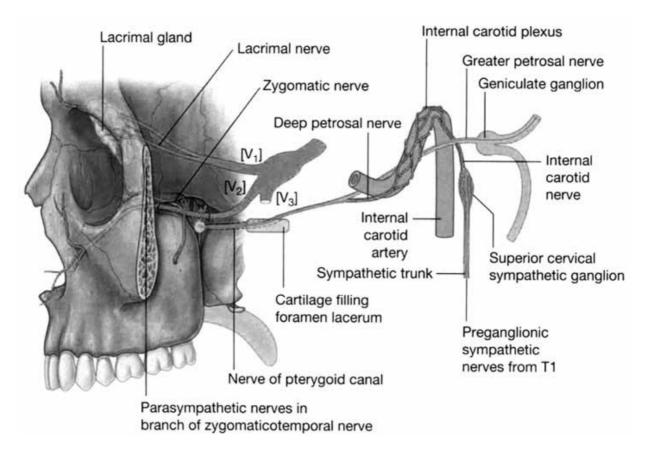


Ilustración 14: Entrada de la inervación autonómica en la FPP (tomada de 37).

Como ya se ha comentado con anterioridad, el GEP recibe tres tipos de fibras:

- 1. Sensitivas del nervio maxilar (V₂), que no hacen sinapsis en el ganglio.
- 2. Simpáticas que nacen del plexo asociado a la arteria carótida interna. Llegan como nervio petroso profundo, que se une con el nervio petroso mayor formando el nervio vidiano, el cual emerge por el canal pterigoideo (o vidiano), y tampoco hace sinapsis.

3. Parasimpáticas, las cuales viajan desde el nervio facial a través del nervio petroso superficial mayor. Se combinan las fibras con las del nervio petroso profundo para formar el nervio pterigoideo (o vidiano), el cual continúa hacia la FPP. Existe además una conexión parasimpática desde la FPP con las glándulas lacrimales a través de la rama oftálmica del trigémino (V₁) (134).

La actividad autonómica en torno al GEP es importante para mantener el balance de la presión intraocular y para controlar la vasodilatación cerebral, la cual está implicada en la fisiopatología de las cefaleas.

2.7. VASCULARIZACIÓN DE LA FPP

2.7.1. Localización anatómica de las estructuras vasculares

La FPP es un espacio relleno de grasa situado entre la pared posterior del seno maxilar y el proceso pterigoideo del esfenoides (135). Todas las estructuras que contiene la FPP están completamente sumergidas en este tejido graso. El contenido de la FPP está constituido, además del cuerpo adiposo, por un complejo de estructuras vasculares y neuronales, como son la porción terminal de la arteria maxilar interna y sus ramas, el ganglio esfenopalatino (GEP) y sus conexiones, y el nervio maxilar (118,136).

El componente vascular de la FPP está situado en parte anterior de la misma, y lo integra principalmente la arteria maxilar (rama de la arteria carótida externa) y sus ramas a ese nivel, además del plexo venoso pterigoideo, el cual se extiende más allá de la fisura pterigomaxilar. Al margen de la vena esfenopalatina, que se extiende en una dirección oblicua en una localización intraósea en la porción anterior de la FPP, no hay venas de importancia a este nivel.

2.7.2. Arteria maxilar interna

La arteria maxilar interna es la mayor rama terminal de la arteria carótida externa y nace a nivel del cuello del cóndilo mandibular. Esta arteria tiene un papel muy importante en el suministro de sangre a zonas como la porción profunda de la cara, la fosa infratemporal, además de estructuras intracraneales mediante su rama meníngea media (122,137).

Tiene un curso ondulado, y avanza en dirección superior para terminar en la FPP, donde emitirá ramas terminales. La arteria maxilar accede a la FPP a través de la fisura pterigomaxilar en una dirección de atrás hacia delante, medial y superior.

Emite numerosas ramas antes de terminar a nivel del agujero esfenopalatino donde emitirá su rama terminal que es la arteria esfenopalatina.

El tercer segmento (y final) de la arteria maxilar interna, la porción pterigopalatina, llega a la FPP a través de la fisura pterigomaxilar tras pasar lateral al músculo pterigoideo lateral (llustración 15).

Se han descrito variaciones anatómicas de las ramas de la tercera porción pterigopalatina, siendo el patrón más habitual de ramificación de dicha arteria el siguiente: La arteria alveolar posterosuperior y la arteria infraorbitaria nacen de la zona más proximal a la FPP, seguidas distalmente por las ramas palatina descendente, vidiana y esfenopalatina (75,93).

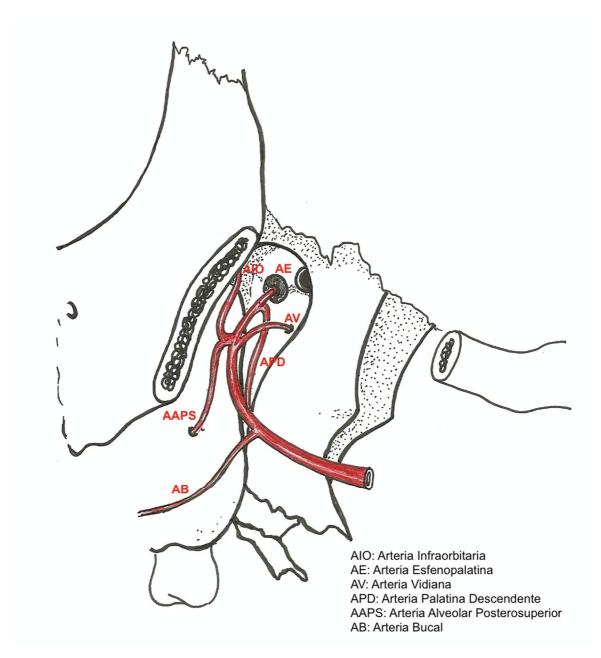


Ilustración 15: Dibujo de la porción final de la arteria maxilar interna (porción pterigopalatina) con la distribución más frecuente de ramas encontrada a ese nivel. (Ilustración original del Profesor Puche según 136).

Con respecto a las ramas distales, que son las que nos interesan por estar incluidas en la FPP:

La rama palatina descendente se introduce en el conducto palatino mayor, a nivel de la porción perpendicular del hueso palatino e irriga el paladar (velo y bóveda palatina). Es necesario conocer su recorrido ya que puede ser fácilmente lesionada durante las osteotomías realizadas en la zona maxilar, por ejemplo en la osteotomía tipo LeFort 1.

- La arteria vidiana, que se introduce junto con el nervio del mismo nombre por el conducto pterigoideo.
- La arteria pterigopalatina (o esfenopalatina), la cual es la rama terminal de la arteria maxilar interna, se introduce por el agujero esfenopalatino y se dirige a la fosa nasal, contribuyendo a la irrigación del septo nasal, seno y concha nasal. Previamente a su paso por dicho agujero, la arteria maxilar emite la rama faríngea descendente (arteria faríngea de Bock) que irriga la bóveda faríngea.

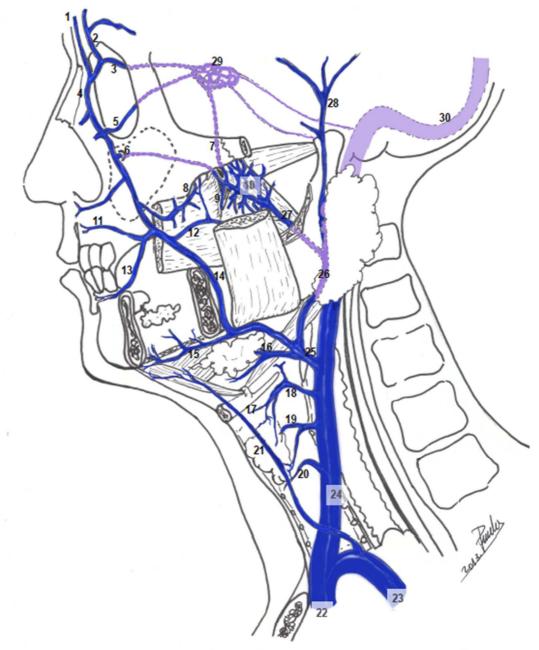
2.7.3. Plexo venoso pterigoideo

El plexo venoso pterigoideo es un entramado venoso situado parte entre el músculo temporal y el músculo pterigoideo lateral, y parte entre ambos músculos pterigoideos (llustración 16).

Es la principal fuente de irrigación venosa de la FPP, y se origina a partir de las venas correspondientes a las ramas de la arteria maxilar interna; en su extremo posterior se unifica dando la vena maxilar, que discurre paralela a la arteria maxilar en la zona medial del cuello del cóndilo mandibular, y se unirá a la vena temporal superficial a la altura de la glándula parótida para formar la vena retromandibular.

Mediante la vena retromandibular, el plexo venoso pterigoideo comunicará con la circulación de la vena facial por la parte inferior, y superiormente se comunica con el seno cavernoso mediante ramas que atravesarán el agujero de Vesalio, el agujero oval y el agujero rasgado. Debido a esta comunicación, la infección en el territorio del tercio medio facial puede alcanzar la circulación intracraneal.

La única vena que atraviesa la FPP es la vena esfenopalatina, cuyo trayecto es oblicuo o justo subperióstico a la FPP, tras el cual se unirá a la vena maxilar y continuará el trayecto habitual de drenaje.



1 Vena supratoclear, 2 Vena supraorbitaria, 3 Vena oftálmica superior, 4 Vena angular, 5 Vena oftálmica inferior, 6 Vena infraorbitaria, 7 Vena comunicante con seno cavernoso, 8 Venas alveolares posterosupeiores, 9 Vena palatina, 10 Plexo pterigoideo, 11 Vena labial superior, 12 Vena facial profunda, 13 Vena labial inferior, 14 Vena facial, 15 Vena submentoniana, 16 Vena lingual, 17 Vena laríngea superior, 18 Vena tiroidea superior, 19 Vena tiroidea media, 20 Vena tiroidea inferior, 21 Vena yugular anterior, 22 Vena braquiocefálica, 23 Vena subclavia, 24 Vena yugular interna, 25 Tronco común tirolinguofacial, 26 Vena retromandibular, 27 Vena maxilar, 28 Vena temporal superficial, 29 Seno cavernoso, 30 Seno sigmoideo.

Ilustración 16: Imagen de la vascularización venosa de cabeza y cuello. El plexo venoso pterigoideo se sitúa a nivel de las superficies lateral a medial del músculo pterigoideo externo (Ilustración original del Profesor Puche).

HIPÓTESIS DE TRABAJO 3.

¿Qué sabemos con certeza?

- La neuroestimulación del GEP entra dentro de las opciones quirúrgicas.
- Las técnicas quirúrgicas hasta ahora empleadas tienen alto riesgo quirúrgico.
- Su efecto es escaso o poco duradero.
- Las técnicas quirúrgicas empleadas hasta ahora tienen efectos secundarios a menudo graves.

Se ha descrito que la neuroestimulación del GEP ofrece una opción reversible y ajustable para controlar el dolor debilitante de la cefalea en racimos crónica y la migraña crónica refractarias.

Se cree que esta solución de neuroestimulación, que utiliza frecuencias más altas que la estimulación fisiológica, interrumpe una localización específica en la vía del dolor de las cefaleas refractarias, además de los síntomas autonómicos de la cefalea en racimos.

Los datos de los que se dispone son los publicados recientemente procedentes de los estudios PATHWAY CH-1 y M-1 (cuyos números de identificación de ensayo clínico en la web ClinicalTrials son NCT01616511 y NCT01540799, respectivamente) (139).

Ambos estudios clínicos, considerados de tipo multicéntrico, aleatorizado y controlado con estimulación simulada, han puesto de manifiesto que la estimulación eléctrica del GEP con el sistema de neuroestimulación ATI es muy eficaz para tratar la cefalea en racimos crónica refractaria y eficaz en la migraña crónica refractaria.

Esta eficacia de tratamiento conlleva, no sólo la solución definitiva a estas cefaleas, sino un incremento en la calidad de vida de los pacientes y una disminución en el coste anual producido por la migraña crónica refractaria y la cefalea en racimos crónica refractaria.

¿Qué queremos demostrar?

- Es una técnica segura (descripción de complicaciones y comparación con otras técnicas quirúrgicas en la misma zona).
- Tiene menos efectos secundarios y éstos son asumibles.
- Es una técnica reproducible (protocolo prequirúrgico).

En este trabajo queremos valorar la seguridad de la implantación de un neuroestimulador intraoral que actúa sobre el ganglio esfenopalatino para el tratamiento de las cefaleas crónicas refractarias. Creemos que el tipo de abordaje y fijación del dispositivo no debe entrañar excesivos peligros, pero la colocación de la punta del mismo dentro de la fosa pterigopalatina tiene potenciales riesgos hemorrágicos (arteria maxilar interna) y sensoriales – sensitivos (2ª rama del n. trigémino – rama maxilar, sistema simpático y parasimpático) que es necesario conocer y evaluar antes de dar por válida esta técnica.

- ¿Cómo lo queremos demostrar?
- -Casos intervenidos en el Hospital Clínico de Valencia.
- -Estudio retrospectivo.

Para ello contaremos con una serie de casos realizados en el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Clínico Universitario de Valencia entre los años 2011 y 2015, en el tratamiento de la cefalea crónica en racimos y la migraña crónica refractarias.

OBJETIVOS

Para el análisis del nivel de seguridad de implantación, y estudiando los casos realizados, se pretenden establecer primero los criterios de implantación quirúrgica, basados en un protocolo de evaluación anatómica prequirúrgica, cuyo objeto es determinar la correlación de la dificultad anatómica evaluada en el estudio preoperatorio y la complejidad de la cirugía; y segundo estudiar las complicaciones intra y postoperatorias.

Esquemáticamente, el propósito del presente trabajo es investigar los siguientes apartados:

- Establecer el protocolo prequirúrgico de evaluación anatómica y 1. morfológica en la implantación del neuroestimulador a nivel del ganglio esfenopalatino:
 - Criterios anatómicos de implantación del neuroestimulador
 - Pruebas complementarias
 - Instrumental quirúrgico general y específico
- 2. Describir la técnica quirúrgica, de manera que se caracterice como una técnica perfectamente tipificable en pasos, reproducible y mejorable.
- 3. Describir las posibles complicaciones tanto intraoperatorias como postoperatorias inmediatas y tardías.

 Comparar las complicaciones quirúrgicas de esta técnica de implantación con otras relacionadas, con el objeto de valorar el riesgo/beneficio del abordaje intraoral del ganglio esfenopalatino.

MATERIAL Y MÉTODOS 5.

5.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio prospectivo no randomizado.

Este estudio reunió las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones, y los acuerdos del Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a aplicaciones de la biología y de la medicina (Anexo 1).

5.2. SUJETOS DEL ESTUDIO

Población base del estudio

Analizamos 24 pacientes consecutivos, 14 hombres y 10 mujeres, entre 21 y 66 años de edad (media de 41 años), enviados desde el Servicio de Neurología al Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial para valoración de implantación de neuroestimulador, los cuales fueron hospitalizados entre 2011 y 2015 en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. De todos los pacientes, 13 de ellos tenían un diagnóstico de cefalea en racimos crónica refractaria, y 11 de migraña crónica refractaria (Anexo 2). El seguimiento fue de un año.

5.3. MUESTRA

El tamaño muestral limitado se justifica dado que se trata de una serie de un solo centro y sólo dos cirujanos implantadores, en una enfermedad de baja incidencia. Dicha situación ofrece mayor coherencia interna, pero impide obtener un tamaño muestral mayor.

5.4. VARIABLES

Previamente a la recogida de datos, se diseñó un Consentimiento Informado adaptado a las necesidades de esta tesis y una Hoja de Información al Paciente, los cuales fueron firmados por los pacientes tras una minuciosa explicación del tipo de datos personales que se iban a recabar (Anexo 3).

A continuación se recopilaron datos referentes a múltiples variables, siguiendo un orden cronológico, con el objetivo de realizar una valoración íntegra del paciente y del acto quirúrgico (ver el cuestionario utilizado en Anexo 4). *A posteriori,* se reevaluaron los datos recogidos, y se elaboró la lista definitiva de variables requeridas para este trabajo (Tabla VII).

Tabla VII: Lista de variables

Preoperatorias	Generales del paciente	Alergias Edad Sexo Comorbilidades Tratamientos	
	Específicas zona quirúrgica	Alteraciones anatómicas Cirugías previas Tamaño NS tras estudio	
Intraoperatorias	Preparación del paciente	Medicación periquirúrgica Cirujano	
	Relacionadas con la anestesia	Infiltración anestesia local Tipo intubación	
	Específicas de la cirugía	Tiempo implantación Dificultad Tornillos Utilización SI-120 Tipo sutura	
	Complicaciones	Hemorragia Epistaxis Perforación seno maxilar Imposibilidad implantación	
Postoperatorias	Complicaciones inmediatas	Alt. Sensitivas Dolor Inflamación Trismus	
	Complicaciones tardías	Lagrimeo Alt. Sensitivas Dolor Sensibilidad dental Ojo seco Explante/revisión NS	

El primer grupo de variables descritas comprende las características generales del paciente (edad, sexo, alergias, comorbilidades, tratamientos previos, tanto médicos como quirúrgicos), y el estudio específico de la zona quirúrgica mediante la realización de pruebas complementarias, en las que se valoraron parámetros como la accesibilidad a la fosa pterigopalatina (cuyo análisis ha sido ideado y desarrollado por el cirujano principal, el Dr. Puche), la existencia o no de infección loco-regional y de enfermedades óseas asociadas, así como los defectos óseos preexistentes.

El segundo grupo de variables se referían al periodo perioperatorio y comprende el tipo de medicación administrada, la intubación, el abordaje quirúrgico, el instrumental quirúrgico utilizado y el tipo de sutura. Además, se toman datos sobre las complicaciones acaecidas durante la cirugía (como pueden ser la hemorragia, la epistaxis, la perforación del seno maxilar o la imposibilidad de implantación del NS).

Por último, se hace mención a las variables relacionadas con el periodo postoperatorio, que son principalmente las complicaciones, tanto inmediatas (alteraciones sensitivas, dolor, inflamación, trismus...) como tardías (lagrimeo, alteraciones sensitivas, dolor, inflamación, sensibilidad dental, ojo seco, explante/revisión del NS).

5.4.1. Estudio preoperatorio

Para el estudio preoperatorio de cada paciente, se ha establecido un protocolo de evaluación tanto de las características del paciente (comorbilidades, factores de riesgo cardiovascular, antecedentes quirúrgicos y médicos, medicación, etc.) como de las características de la fosa pterigopalatina del paciente al cual se le implantará el neuroestimulador (Tabla VII) (Protocolo de implantación en Anexo 5).

A cada paciente se le proporcionó toda la información necesaria sobre la intervención y posteriormente se firmó un Consentimiento Informado específico de implantación de un neuroestimulador en la fosa pterigopalatina para cefaleas crónicas refractarias (Anexo 6).

La evaluación anatómica preoperatoria del paciente debe incluir los siguientes datos:

- 1. Accesibilidad a la FPP
- 2. Estudio prequirúrgico customizado
- 3. Valoración de signos de infección regional
- 4. Valoración de signos de enfermedad destructiva ósea
- 5. Valoración de defectos óseos preexistentes

La anatomía del tercio medio facial, y en particular la de la FPP y la fisura pterigomaxilar, es muy variable entre pacientes e incluso en el mismo paciente.

Debido a estas variaciones, se recomienda realizar a cada paciente un estudio preoperatorio que consista en una tomografía computarizada (TC) con cortes de un grosor entre 0.5 y 1.0 mm, sobre los cuales se aplican las ventanas tanto ósea como de partes blandas, con una reconstrucción multiplanar posterior mediante el programa OsiriX[®].

Para excluir patología dental se recomienda además realizar una ortopantomografía preoperatoria.

1. Accesibilidad a la FPP

El propósito principal de la reconstrucción en 3D del TC del paciente es la obtención de las dimensiones de la fosa pterigopalatina (FPP), a partir de las cuales se identifica al paciente como adecuado para la implantación de neuroestimulador o no. Y si es así, se valora de manera inicial la dificultad de la implantación.

Es fundamental conocer y entender la anatomía de la fosa pterigopalatina para poder llevar a cabo una correcta inserción del neuroestimulador, ya que los electrodos del mismo deben ser colocados dentro de dicha fosa de manera que alcancen el ganglio esfenopalatino. Únicamente de esta forma se podrá esperar un resultado favorable de neuromodulación del GEP.

Así y con todo, es absolutamente imprescindible que, además del conocimiento anatómico, se posean conocimientos quirúrgicos para lograr un abordaje correcto de la FPP, y con ello una correcta inserción del neuroestimulador.

La accesibilidad a la FPP se determina mediante la visualización de la forma, anchura y altura de la fisura pterigomaxilar (FPM), la cual es la apertura lateral de la FPP a la fosa infratemporal (Ilustración 17).

En general, morfológicamente la fisura pterigomaxilar (FPM) en la parte superior es más amplia y se estrecha progresivamente hacia abajo para convertirse en el canal pterigopalatino.

Las configuraciones varían desde una forma alargada de fisura a una abertura en forma de lágrima algo más triangular (140):

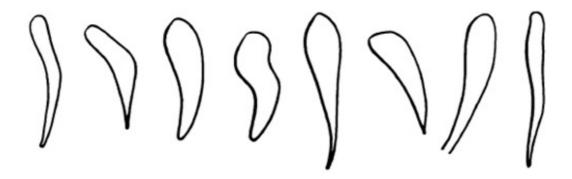


Ilustración 17: Variaciones en la forma de la FPP según radiografías (tomado de 136).

Con objeto de evaluar la dificultad de introducción de los electrodos del neuroestimulador al interior de la FPP, el elemento limitante más importante es la estrechez y morfología que ofrece la fisura pterigomaxilar.

Se precisa de unos mínimos en cuanto a las dimensiones de la entrada a la fosa pterigopalatina (que sería, como se ha comentado más arriba, la fisura pterigomaxilar), ya que esta entrada debe ser idealmente mayor o igual a 1,2 mm para ser accesible a la introducción del electrodo y de forma real o más pragmática debería contar con un tamaño mínimo de 2 mm, ya que el electrodo implantable tiene un diámetro de 1mm, y a su vez, precisa de una envoltura del instrumento introductor (SI-120) especialmente diseñado y que permite colocar el electrodo dentro de la fosa (Ilustración 18).



Ilustración 18: Detalle del instrumento de introducción SI-120.

Con toda esta información en mente, el cirujano principal de la técnica, para evaluar la accesibilidad a la FPP, planificó agrupar dentro del protocolo de estudio preoperatorio las morfologías básicas de la FPM de manera que se correlacione ésta morfología con la dificultad real de implantación.

Es por ello que finalmente llevamos a cabo un sencillo protocolo de agrupar en cuatro los tipos de fisura pterigomaxilar en función de las medidas encontradas de anchura de la misma en sus tres tercios (superior, medio e inferior, según el eje mayor vertical de la fisura). Se trata, en definitiva, de evaluar las medidas de anchura de la fisura pterigomaxilar.

Para ello, procedemos a obtener las medidas correspondientes a esos tres tercios (a, b y c), las cuales están tomadas en el plano parasagital que nos ofrece la pantalla 3DMPR Viewer Window del programa OsiriX®, en relación a los tres tercios en los que dividimos el eje mayor vertical (altura en milímetros de la fosa pterigopalatina), y tomada cranealmente desde el techo de la FPP, en el plano parasagital donde el agujero redondo se visualiza entrado a la FPP, hasta el inicio del canal palatino mayor caudalmente.

- a: Anchura de la fisura Pterigomaxilar tercio superior, medido en mm.
- b: Anchura de la fisura Pterigomaxilar tercio medio, medido en mm.
- c: Anchura de la fisura Pterigomaxilar tercio inferior, medido en mm.

Según lo anterior se consideró que, si el tamaño mínimo en cuanto a anchura que permitiera el acceso a la fosa era de 2 mm de anchura, podríamos describir cuatro tipos o morfologías básicas de fisura (Tabla VIII) (Ilustraciones 19 y 20):

- Fisura tipo I (acceso fácil): aquella que en sus tres tercios (superior, medio e inferior) posee una anchura mayor o igual a 2 mm.
- Fisura tipo II (acceso de dificultad moderada), aquella que en dos tercios (superior y medio) posee una anchura mayor o igual de 2 mm, con un tercio inferior menor de 2 mm.
- Fisura tipo III (acceso difícil), aquella que solamente tiene una anchura mayor o igual a 2 mm en su tercio superior, siendo más estrecha de 2 mm en sus tercio medio e inferior.
- **Fisura Tipo IV** (acceso contraindicado), aquella que en sus tres tercios, posee una anchura menor de 2 mm.

Tabla VIII: Tipos de fisura pterigomaxilar en función de las medidas de la misma

Tipo de fisura	Acceso	Medida a	Medida b	Medida c
I	Fácil	≥ 2mm	≥ 2mm	≥ 2mm
II	Moderado	≥ 2mm	≥ 2mm	< 2mm
III	Difícil	≥ 2mm	< 2mm	< 2mm
IV	Contraindicado	< 2mm	< 2mm	< 2mm

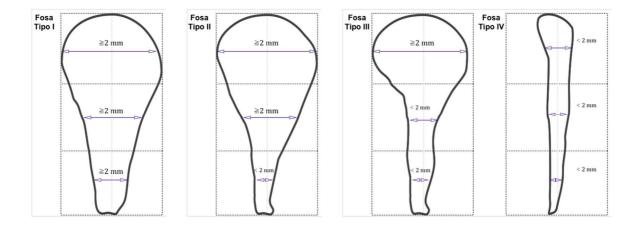


Ilustración 19: Esquema de medidas en la fisura pterigomaxilar.

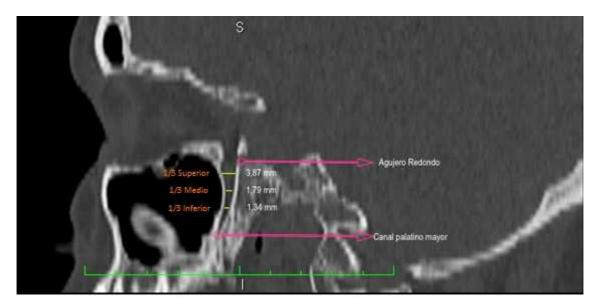


Ilustración 20: FPP con dificultad de acceso tipo III (difícil) debido a que solo en su tercio superior es mayor de 2mm. Aparentemente no es un fisura pterigomaxilar irregular y puede parecer de fácil acceso, sin embargo, la estrechez de sus dos tercios inferiores (menor de 2mm) impedirá el uso del introductor NS-120, lo cual directamente convierte en dificultoso el acceso a la fosa.

2. Estudio prequirúrgico customizado

Una vez garantizada la accesibilidad a la FPP, se requiere un estudio prequirúrgico customizado, que determinará:

- a. La longitud del neuroestimulador
- b. La posición concreta (o target) del mismo en el paciente (lo cual se realiza por parte de la empresa que ha desarrollado el neuroestimulador).

a. La longitud del neuroestimulador

El neuroestimulador es un implante miniaturizado con una derivación integral, que tiene seis electrodos de estimulación (Ilustraciones 21 y 22).

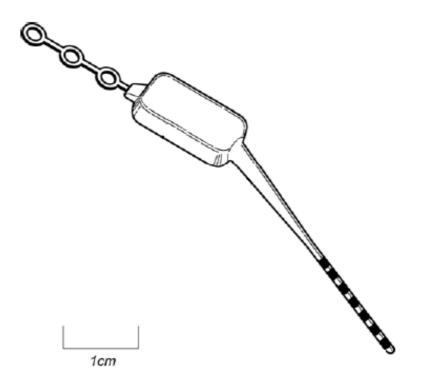


Ilustración 21: Vista general del neuroestimulador del GEP (tomado de 140).

Existen cuatro longitudes de neuroestimulador disponibles:

- Corta (Short): 3.6 cm

- Media (Medium): 4.4 cm

- Larga (*Long*): 5.2 cm

- Extra-larga (Extra long): 6.0 cm

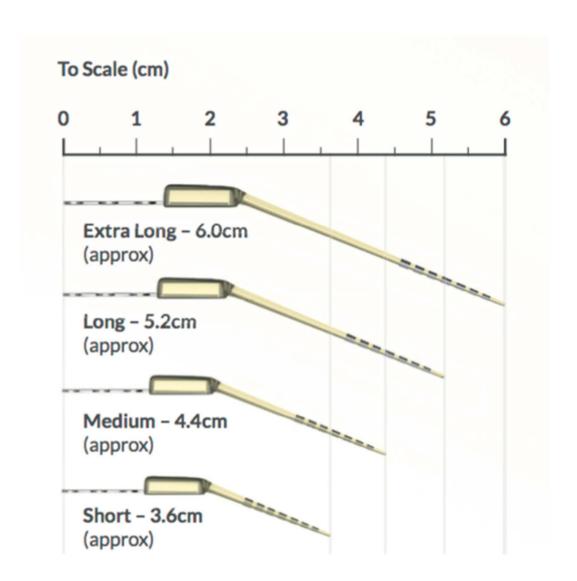


Ilustración 22: Diferentes longitudes del neuroestimulador.

Para determinar la longitud apropiada del neuroestimulador en cada paciente, se han establecido los siguientes puntos anatómicos fidedignos para realizar las mediciones (Ilustración 23):

- La parte superior del agujero esfenopalatino, la cual conecta la cavidad nasal con el GEP.
- 2. La parte postero-superior del maxilar, medial al hueso cigomático.

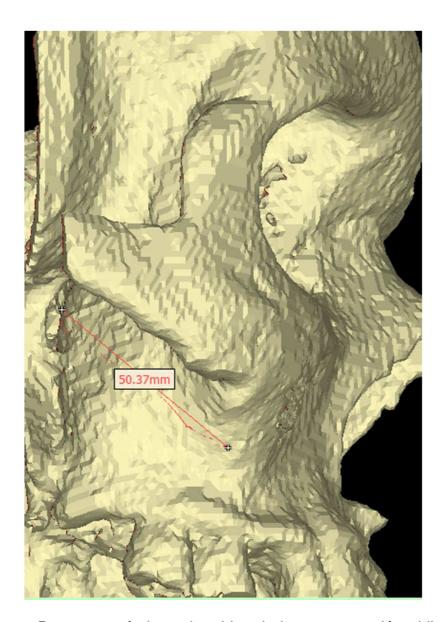


Ilustración 23: Puntos anatómicos obtenidos de la reconstrucción tridimensional (3D) obtenida a partir del TC del paciente utilizando el programa informático Mimics® (Materialise, Leuven, Bélgica). En este caso se estimó una longitud de 50,37mm, por lo que se aconsejó utilizar un NS de 52 mm de longitud.

Estos puntos anatómicos serán obtenidos de la reconstrucción tridimensional (3D) obtenida a partir del TC del paciente utilizando el programa informático MIMICS® (Materialise, Leuven, Bélgica). Utilizando este programa se obtiene un modelo estereolitográfico del tercio medio facial del paciente, sobre el cual se premodela la forma del neuroestimulador.

Estudios actuales han descrito una mayor anchura de la FPP, y por tanto una mayor distancia entre ambos puntos anatómicos en varones que en mujeres, y también mayor en la raza afroamericana que en la caucásica. Sin embargo, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad (142). Estos estudios dan pie a una estandarización en los protocolos prequirúrgicos para establecer la longitud del neuroestimulador, además de participar en la reducción de los efectos secundarios derivados del acoplamiento deficiente del dispositivo implantable a la anatomía de paciente.

Consideraciones adicionales sobre el establecimiento de la longitud incluyen la posición del neuroestimulador en relación a la anatomía del paciente y de la profundidad a la que quedará el cuerpo del dispositivo en relación a la mejilla del paciente (llustración 24).

Esta última medición es imprescindible debido a que el neuroestimulador carece de batería. Funciona con radiofrecuencia y ésta es administrada mediante un dispositivo externo de control remoto, el cual requiere una proximidad mínima para hacer funcionar el dispositivo.



Ilustración 24: Imagen de corte de TC donde evaluamos la posición del cuerpo del NS y la superficie de la piel. De esta manera evaluamos la capacidad de transmisión por radiofrecuencia del dispositivo externo de control remoto al cuerpo del NS.

b. La posición concreta (o target) del neuroestimulador

La posición (o *target*) más cercana al GEP en la que se colocará la punta activa del neuroestimulador será posterior a la proyección del cornete nasal medio, entre el canal vidiano y el agujero redondo (llustración 25).

Como ya se ha comentado con anterioridad, el canal vidiano está localizado en la parte postero-superior de la FPP y al agujero redondo en localización supero-lateral en la FPP.

Por tanto, la localización de la punta del neuroestimulador en el interior de la FPP es en la porción supero-medial, más concretamente en la porción superior del canal vidiano y todo lo medial posible en la FPP, contra la pared lateral nasal, sin entrar en ella.

La posición ideal para el cuerpo del neuroestimulador también se determina tomando en consideración las diferentes curvas anatómicas del maxilar del paciente.

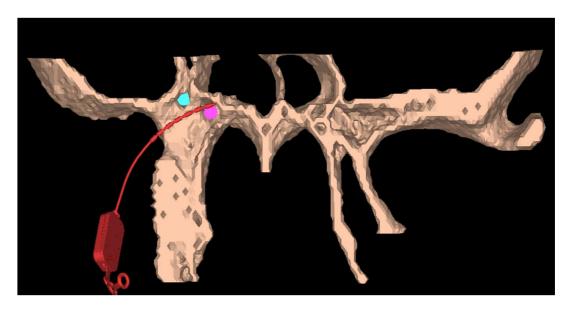


Ilustración 25: Imagen en 3D de la anatomía del paciente utilizando el programa Mimics®. Se obtiene una imagen de la anatomía del tercio medio del paciente, y mediante computación se concretan la posición del agujero redondo (punto azul) y la del nervio vidiano (punto rosa) y sobre esta imagen se proyecta la posición del neuroestimulador y de sus electrodos.

3. Valoración de signos de infección regional

Se debe poner especial cuidado en aquellos pacientes con signos de enfermedad regional (por ejemplo sinusitis activa o patología dental como pericoronaritis proveniente de un tercer molar semiincluido). Si existe alguna infección activa ipsilateral al lado de la implantación, ésta deberá ser tratada previamente a la implantación quirúrgica del neuroestimulador (llustración 26).

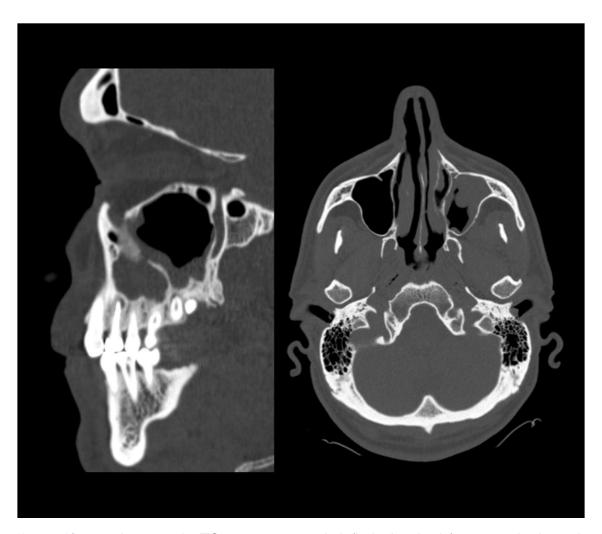


Ilustración 26: Imagen de TC, corte parasagital (lado izquierdo) y corte horizontal, perteneciente a un paciente con cefalea en racimos crónica refractaria de lado izquierdo y que presenta en la valoración preoperatoria imagen de ocupación de seno maxilar derecho con tabicación del mismo, así como patología odontogénica quística de tipo radicular. Inicialmente se contraindicó el implante hasta resolución de la patología del seno maxilar y tratamiento adecuado de la patología dental.

4. Valoración de signos de enfermedad destructiva ósea

Los pacientes con osteoporosis severa, especialmente aquella causada por tratamientos largos con corticoesteroides (tratamiento habitual para la cefalea tipo Cluster), o aquellos pacientes con atrofia maxilar severa, deberán ser minuciosamente evaluados por incremento del riesgo de fractura maxilar o malposición del neuroestimulador.

5. Valoración de defectos óseos preexistentes

Igualmente, pacientes con algún antecedente de cirugía en la base del cráneo u otros defectos óseos deben ser evaluados por una posible alteración de la anatomía de la FPP o dificultad en el acceso a la misma.

Con toda esta información, el cirujano adquiere un mejor conocimiento de la anatomía del paciente y tiene identificados los retos anatómicos a los que debe enfrentarse para la implantación.

5.4.2. Descripción del abordaje

El procedimiento de implantación quirúrgica del neuroestimulador implica una incisión en la mucosa oral con una disección subperióstica limitada desde la zona lateral y posterior maxilar para la correcta colocación de los electrodos localizados en la punta del neuroestimulador en la FPP y la posterior fijación del cuerpo del dispositivo al proceso cigomático del maxilar.

Hasta la fecha, las intervenciones se han realizado bajo anestesia general con el objetivo de mantener unas condiciones de trabajo y una colocación óptimas. Se recomienda la intubación oral, colocando el tubo en la parte contralateral a la implantación. La intubación nasal también es posible, pero presenta interferencias en las imágenes de fluoroscopia.

El paciente debe ser colocado en posición de decúbito supino, en una mesa de quirófano compatible con el aparato de fluoroscopia, y con el mentón ligeramente elevado para permitir un mejor acceso a la cavidad oral.

Se realiza una profilaxis antibiótica previa con un antibiótico de amplio espectro que cubra anaerobios (amoxicilina-clavulánico, clindamicina o macrólidos) según las guías estandarizadas para la prevención de infecciones en la cavidad oral tras cirugía poco invasiva.

Se recomienda además una desinfección de la cavidad oral previa a la cirugía mediante un enjuague oral de Clorhexidina al 0.12% y el lavado de la cavidad oral con torundas impregnadas en povidona yodada.

Estas prácticas, junto con un correcto cuidado dental preoperatorio, constituyen la mejor opción para la prevención de infecciones en este campo limpiocontaminado como es la cavidad oral.

Además de la anestesia general, se recomienda la utilización de 2-5 ml de anestesia local (Ultracain: 40 mg de hidrocloruro de articaína y 0,01 mg de epinefrina en cada ml). Se infiltra en la mucosa yugal previamente a la incisión para evitar la hemorragia intraoperatoria y el dolor postoperatorio.

La implantación mínimamente invasiva del neuroestimulador se realiza mediante un abordaje intraoral realizando una incisión de 1,5 – 2 cm en el surco gingival sobre el arbotante maxilar ipsilateral o paramarginal a lo largo de los molares, dejando inferiormente cierta cantidad de encía insertada para una fácil sutura posterior (Ilustraciones 27 y 28).



Ilustración 27: Lugar de incisión para la implantación del neuroestimulador (tomado de 140).

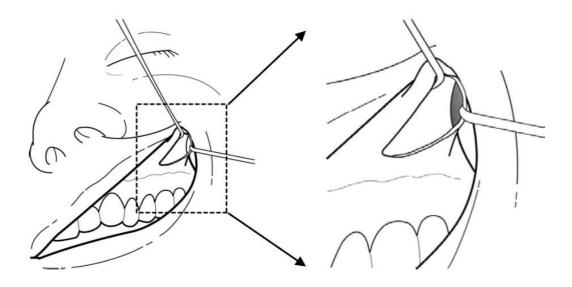
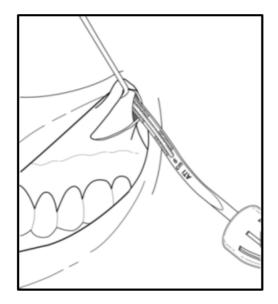


Ilustración 28: Detalle de la incisión para la implantación del neuroestimulador (tomado de 140).

Utilizando un periostotomo o elevador de periostio estándar, la mucosa gingival es elevada del hueso subyacente en una dirección superior y lateral, despejándose así un área en la cual se fijará la placa del neuroestimulador y otra área más posterior en la que se colocará el cuerpo del dispositivo (Ilustración 29).

Es muy importante mantenerse en un plano subperióstico para evitar la exposición del panículo adiposo bucal, lo cual dificultaría en gran medida la visión del campo quirúrgico.



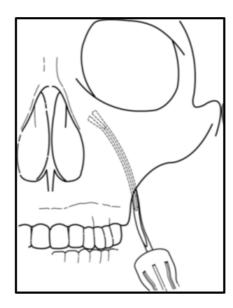


Ilustración 29: Detalle del introductor quirúrgico y ejemplo de imagen por radioscopia (tomado de 140).

El procedimiento es asistido por instrumental de inserción quirúrgica específico, desarrollado por la empresa de desarrollo de dispositivos médicos Autonomic Technologies, Inc. (ATI) (Ilustración 30).

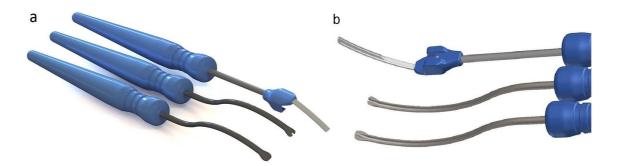


Ilustración 30: Instrumental quirúrgico específico para la inserción del neuroestimulador. a. De izquierda a derecha, vista posterior del SI-100, SI-110 y SI-120; b. Vista anterior.

La disección desde la parte postero-lateral del maxilar hasta la FPP se realiza con varios de estos instrumentos, los llamados SI-100 y SI-110, que son elevadores de periostio curvos diseñados específicamente para la curvatura anatómica del maxilar en esta zona. La diferencia entre ambos es la punta del

instrumento, en el primero curva y en el segundo también curva pero con una muesca en medio (llustración 31).

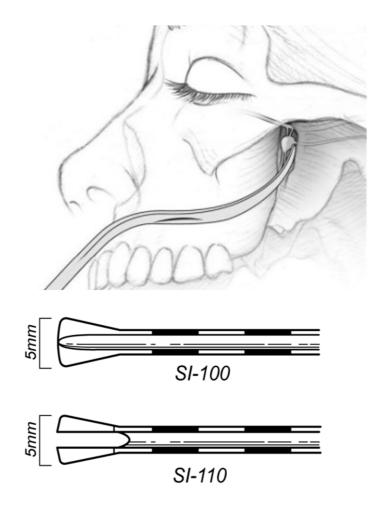


Ilustración 31: Detalle de la colocación del instrumental introductorio en el maxilar y de los instrumentos introductorios SI-100 y SI-110.

El uso de este instrumental específico permite una disección subperióstica roma, y por tanto atraumática, a la vez que mantiene un estrecho contacto con la pared posterior de la tuberosidad maxilar, evitando con ello el trauma de los tejidos blandos circundantes.

Ambos instrumentos son maleables, por lo que pueden optimizarse en el contorno de la curvatura posterior del seno maxilar, asegurando así la disección

subperióstica y evitando sangrados innecesarios del tejido blando la fosa infratemporal.

Con ambos instrumentos se hallará resistencia al paso al llegar a la FPP, pero en ocasiones, cuando la anchura de la FPP es mayor que la del instrumento, deberá tenerse especial cuidado en no sobrepasar la entrada a la FPP.

Una vez el SI-100 se encuentra localizado en la entrada de la FPP, se debe orientar la punta del instrumento en dirección supero-medial.

La funcionalidad del neuroestimulador debe ser comprobada previamente a su inserción, mediante un test de impedancias en un bol no metálico con suero salino. Tras dicha comprobación, el cuerpo del neuroestimulador se dobla para adaptarse a la anatomía del maxilar, con una ligera sobrecorrección para evitar movimientos en el momento de la fijación.

Se introduce entonces el neuroestimulador con la ayuda de un instrumento introductor específico denominado SI-120 (Ilustración 32), siguiendo el plano quirúrgico creado por el SI-100 y SI-110. El introductor SI-120 fue desarrollado como solución a un problema de correcta colocación del neuroestimulador. Inicialmente era necesaria una dilatación amplia del tejido con la intención de no alterar la forma del neuroestimulador al introducirlo. Con el SI-120 se consigue la entrada del dispositivo preformado sin que éste se doble, y sin la necesidad de dilatar demasiado los tejidos circundantes.

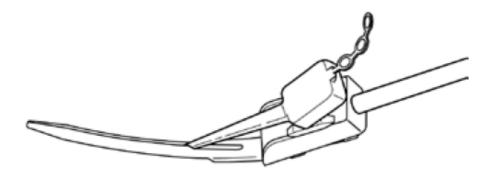


Ilustración 32: Detalle del neuroestimulador introduciéndose en el SI-120 (tomado de 140).

Se recomienda el uso de la escopia para asegurar la correcta trayectoria de la punta del neuroestimulador hacia la zona supero-medial de la FPP.

En la entrada de la FPP es posible encontrar resistencia del tejido blando al paso del SI-120, la cual es necesario alcanzar para conseguir un emplazamiento correcto del primer electrodo del neuroestimulador.

Durante el procedimiento quirúrgico, imágenes realizadas mediante fluoroscopia (escopia) permiten la visualización del neuroestimulador y de los instrumentos quirúrgicos de inserción del mismo, logrando con ello mayor exactitud en la implantación.

Una vez el objetivo quirúrgico (o *target*) es conseguido y ha sido verificado, el neuroestimulador se coloca ligeramente adelantado para liberarlo del SI-120, sujetando el cuerpo de éste contra el maxilar (llustraciones 33 y 34).

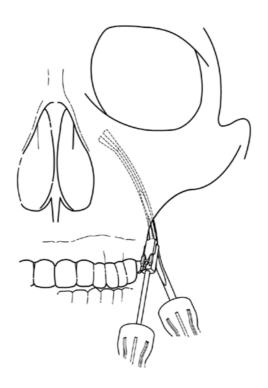


Ilustración 33: Maniobra de introducción del SI-120 (tomado de 140).

El neuroestimulador se ancla utilizando el agujero más distal (el más cercano al cuerpo del dispositivo) utilizando un tornillo estándar de osteosíntesis mediofacial (1,5 – 1,8 mm de diámetro, y entre 4,0 y 6,0 mm de longitud) colocándolo en un nivel superior a los ápices de las raíces dentales.

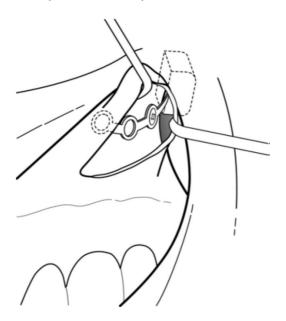


Ilustración 34: Detalle de la localización final del cuerpo del neuroestimulador (tomado de 140).

La correcta localización se comprueba mediante escopia en proyección anteroposterior y lateral.

Tras la fijación, pero antes de la sutura final, el dispositivo debe ser nuevamente comprobado mediante un test de impedancia para asegurar su correcto funcionamiento.

La herida se cierra con puntos sueltos de sutura reabsorbible o seda de 3.0 ó 4.0.

Todos los datos mencionados en este subapartado están recogidos para cada paciente, y se han utilizado para la elaboración de esta tesis doctoral (ver Variables y Tabla VII).

A posteriori, se comprueba la correcta colocación del neuroestimulador en la FPP con radiografías antero-posterior y lateral de cráneo (llustración 35).



Ilustración 35: Posición final del neuroestimulador en la FPP. Radiografía anteroposterior y lateral de cráneo.

5.4.3. Material quirúrgico

El material quirúrgico empleado en la implantación del neuroestimulador es en parte estándar, y en parte específico.

El instrumental estándar consta de:

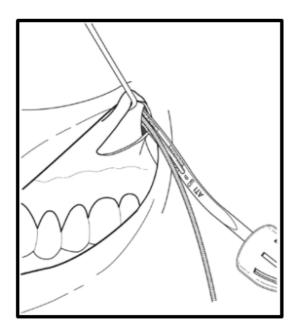
- Un bisturí con hoja del número 15
- Un periostotomo
- Separadores de Farabeuf y Langenbeck
- Portagujas
- Pinza de disección con dientes
- Tijera de Mayo
- Atornillador y tornillos estándar de osteosíntesis mediofacial (1,5 1,8 mm de diámetro, y entre 4,0 y 6,0 mm de longitud)
- Sutura reabsorbible o sutura de seda de 3.0 ó 4.0

El material específico para la realización del implante del neuroestimulador ha sido desarrollado por la empresa ATI junto con el mismo neuroestimulador, y se nos proporciona en el momento de la cirugía junto con el dispositivo implantable.

Este material consiste en:

- Los periostomos SI-100 y SI-110
- El introductor SI-120
- El fiador o Lead blank

Se ha comentado con anterioridad las características y la función del SI-100, SI-110 y SI-120. El fiador o *Lead Blank* es una varilla no rígida de acero inoxidable de 20 cm de longitud y 0,5 mm de diámetro, que se utiliza, en caso de necesidad, para realizar el trayecto de entrada en la FPP de los electrodos del neuroestimulador en lugar de utilizar los instrumentos introductores SI-100 y SI-110, con el fin de no dañar la zona de entrada a la FPP (llustración 36).



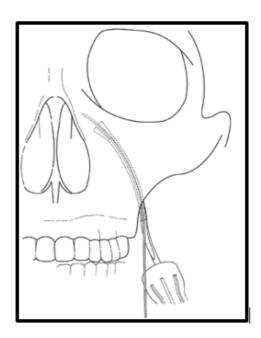


Ilustración 36: Detalle de la introducción del fiador o Lead Blank y un ejemplo de vista en radioscopia (tomado de 140).

5.4.4. Estudio postoperatorio

Las instrucciones postoperatorias al paciente incluyen evitar aumentar la presión en el área intervenida, dieta blanda, no fumar, no masticar chicle e higiene oral adecuada con enjuagues de Clorhexidina al 0.12% dos veces al día durante la primera semana y administrar medicación analgésica según lo requiera el paciente.

Entre el 7º y el 10º día postoperatorio, se debe realizar un control de la herida quirúrgica y retirar los puntos en caso de no ser reabsorbibles.

En el primer día postoperatorio, se realiza un TC o una radiografía de cráneo antero-posterior para confirmar la correcta posición del neuroestimulador, corroborando así los resultados obtenidos en quirófano mediante escopia.

Tras la implantación, y dejando un periodo de dos semanas para la cicatrización correcta de la herida y la desinflamación tisular circundante, los pacientes inician, en el servicio de Neurología, el período de adaptación y pruebas con el neuroestimulador para el tratamiento de su migraña crónica refractaria o cefalea en racimos crónica refractaria.

Como ya se ha comentado previamente (ver <u>Variables</u>) en el periodo postoperatorio se recogieron variables relacionadas mayoritariamente con las complicaciones postquirúrgicas inmediatas y tardías (<u>Tabla VII</u>).

5.5. ANÁLISIS DE DATOS

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis exploratorio de los datos obtenidos para las complicaciones sensitivas, dolor e inflamación, además de la hemorragia. Las variables dicotómicas se han descrito mediante sus frecuencias absolutas y relativas, también se han calculado los intervalos de confianza al 95% sobre los porcentajes utilizando la distribución binomial exacta.

Las variables cuantitativas se han descrito mediante sus valores mínimos y máximo, media y desviación típica, también se ha calculado el intervalo de confianza al 95% sobre la media utilizando la distribución t de Student.

Por último, los tiempos de recuperación de las diversas complicaciones se describen gráficamente utilizando curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Respecto al análisis exploratorio de datos de los tiempos de implantación, se han descrito gráfica y numéricamente, separando los tiempos en los tres grupos definidos por el 'tipo de fosa'. La descripción gráfica consiste en un diagrama de cajas. Para la descripción numérica se ha calculado el mínimo, máximo, media, desviación típica e intervalo de confianza al 95% sobre la de los tiempos en cada uno de los tres grupos.

También se han utilizado técnicas paramétricas y no paramétricas de comparación de grupos sin obtener resultados estadísticamente significativos.

6. **RESULTADOS**

6.1. VARIABLES PREOPERATORIAS

Veinticuatro pacientes con cefalea en racimos crónica refractaria y migraña crónica refractaria fueron remitidos al servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Clínico Universitario de Valencia por parte del servicio de Neurología, puesto que cumplían los requisitos para la implantación del neuroestimulador en la fosa pterigopalatina. Los pacientes formaban parte de los estudios Pathway CH-1 y Pathway M-1, llevados a cabo a nivel europeo.

6.1.1. Muestra. Casuística y número de implantes

De estos 24 pacientes remitidos, tres no se operaron (12,5%): un paciente mostró una fosa tipo IV en la reconstrucción 3D, por lo que la cirugía se contraindicó; en otro paciente se halló patología del seno maxilar, por lo que la cirugía no se pudo realizar, y la tercera paciente que no se intervino fue por decisión de la propia paciente.

Un paciente (4,16%) se implantó bilateralmente aunque en diferentes intervenciones. En otro paciente (4,16%) se realizó un reimplante unos meses después de la primera implantación por fallo del dispositivo, y en el mismo paciente se realizó un explante del neuroestimulador casi cuatro años después por falta de eficacia del mismo.

Por último, en una paciente (4,16%) se inició la cirugía pero se interrumpió por hemorragia que imposibilitaba la correcta implantación. Esta última paciente se reintervino a los pocos meses sin problemas (Tabla IX).

Tabla IX: Características de las intervenciones.

Procedimiento	Número de pacientes (% del total)
Total pacientes evaluados	24 pacientes (100%)
Pacientes operados	21 pacientes (87,5%)
Pacientes no operados	3 pacientes (12,5%)
Implantación en la 1ª cirugía	20 pacientes (83,33%)
Implantación en la 2ª cirugía	1 paciente (4,16%)
Reimplante de NS	1 paciente (4,16%)
Implante bilateral NS	1 paciente (4,16%)
Explante de NS	1 paciente (4,16%)
Total intervenciones	25
Total implantaciones NS	23

Es importante destacar que el total de los pacientes intervenidos es de 21, pero el total de intervenciones realizadas es de 25, debido a la reintervención de una paciente por la complicación hemorrágica acaecida en la primera intervención, (la cual interrumpió la cirugía), a la implantación bilateral de otro paciente (al cual el dolor se le hizo contralateral tras la implantación del neuroestimulador), al reimplante realizado a otro paciente (por mal funcionamiento del dispositivo) y al explante realizado en este mismo paciente por falta de efectividad.

6.1.2. Características demográficas de la muestra

La edad media del grupo de pacientes fue de 41 años con un rango de entre 21 y 66 años, y con respecto al sexo, 14 de los pacientes fueron hombres (58,33% del total) y 10 de ellos mujeres (41,66% del total de pacientes).

El diagnóstico específico de la cefalea crónica fue de 13 pacientes con cefalea en racimos (Cluster) crónica refractaria (51,17%), y de 11 pacientes con migraña crónica refractaria (45,83%).

Con referencia al lado de la implantación, que coincide con el lado más afecto por la cefalea, en 16 pacientes (66,67%), se implantó el neuroestimulador en el lado izquierdo, mientras que en 8 pacientes (33,33%), se implantó en el lado derecho (Tabla X).

Tabla X: Características de los pacientes.

Características pacientes	Número pacientes (% total)	
Sexo	14 Hombres (58,33%)	
Conc	10 Mujeres (41,66%)	
Diagnástico	13 Cluster (54,17%)	
Diagnóstico	11 Migraña (45,83%)	
Lado más afosto por la cafalac	16 Izquierdo (66,67%)	
Lado más afecto por la cefalea	8 Derecho (33,33%)	

Centrándonos en las características de la cefalea, el tiempo medio de persistencia de la enfermedad fue de 6,92 años, con un rango de entre 2 y 17

años en la cefalea en racimos crónica refractaria y de 24,81 años (rango entre 5 y 53 años) en la migraña crónica refractaria.

Respecto a la frecuencia media de ataques de ambas cefaleas a la semana que se obtuvo fue de 10,07 ataques por semana, con un rango de entre 1 y 30, en pacientes con cefalea en racimos crónica refractaria, y de 4,54 ataques por semana (rango 1-7) en los pacientes diagnosticados de migraña crónica refractaria.

La intensidad de la cefalea se mide sobre una Escala Visual Analógica (EVA) del dolor, que posee un total de 4 puntos: 1 *mild* (leve), 2 *moderate* (moderada), 3 *severe* (severa) y 4 *very severe* (muy severa). En la muestra de este estudio, la media de intensidad de la cefalea fue de 3,61 puntos (rango de entre 3 y 4), en pacientes con cefalea crónica en racimos crónica refractaria, y de 2,18 puntos (rango 2-3) en pacientes con migraña crónica refractaria.

Y teniendo en cuenta el tiempo de duración de las crisis de cefalea sin la administración de medicación abortiva, este fue de 75,83 minutos (con un rango entre 15 y 180) en pacientes con cefalea en racimos crónica refractaria y de 1.292,72 minutos (aproximadamente 21 horas) con un rango entre 180 y 4320 minutos) en la migraña crónica refractaria (Tabla XI).

Tabla XI: Características de las cefaleas.

Características	Duración
Años con la enfermedad	
Cefalea en racimos crónica refractaria	6,92 (rango 2-17)
Migraña crónica refractaria	24,81 (rango 5-53)
Frecuencia de ataques (ataques/semana)	
Cefalea en racimos crónica refractaria	10,07 (rango 1-30)
Migraña crónica refractaria	4,54 (rango 1-7)
Intensidad ataques cefalea (sobre 4)	
Cefalea en racimos crónica refractaria	3,61(rango 3-4)
Migraña crónica refractaria	2,18 (rango 2-3)
Duración crisis (minutos)	
Cefalea en racimos crónica refractaria	75,83 (rango 15-180)
Migraña crónica refractaria	1.292,72 (rango 180- 4320)

6.1.3. Comorbilidades y hábitos tóxicos

Con referencia a las comorbilidades, 14 de los pacientes evaluados (58,33%) no tenían ninguna comorbilidad. El 41,66% restante presentaban patología diversa tal como: depresión, asma, hipertensión arterial, diabetes mellitus, espondiloartropatía seronegativa, anorexia nerviosa, displasia fibrosa craneofacial izquierda, hipotiroidismo, etc.

Respecto a los hábitos tóxicos, es relevante mencionar que el 50% de los pacientes eran fumadores habituales.

6.1.4. Tratamientos médicos previos

Haciendo referencia al tratamiento médico previo de los pacientes, el 100% había estado tratándose con múltiples y variadas medicaciones durante mucho tiempo, incluso sufriendo sobremedicación debida a la escasa respuesta al tratamiento pautado.

Un total de 15 pacientes (62,50% del total) eran consumidores habituales de triptanes en las crisis agudas. El 54,16% (13 pacientes de 24) tenía entre su medicación habitual el topiramato, y el 33,33% (8 pacientes de 24) consumía verapamilo diariamente como parte de la terapia preventiva.

La cantidad media de medicación para la cefalea que consumían los pacientes era de 3,31 medicamentos distintos diarios (rango 2-6) (Tabla XII).

Tabla XII: Características de la medicación.

Medicamento	Total pacientes (% del total)
Media de medicamentos consumidos	3,31 (rango 2-6)
Triptanes	15 pacientes (62,50%)
Topiramato	13 pacientes (54,16%)
Verapamilo	8 pacientes (33,33%)

6.1.5. Tratamientos quirúrgicos previos

Respecto a los tratamientos quirúrgicos para las cefaleas que fueron llevados a cabo previamente a la implantación, son dos los que destacan: el bloqueo del nervio occipital mayor, al cual se sometieron 9 pacientes (37,50%), y la inyección de toxina botulínica con hasta otros 9 pacientes tratados (37,50%). Para esta última, los pacientes fueron sometidos con una periodicidad de hasta 7 sesiones previas a la implantación del neuroestimulador.

6.1.6. Procedimientos quirúrgicos asociados en el área orofacial

Centrándonos en las características de la zona quirúrgica, un total de 8 pacientes (33,33%) se sometieron a algún tipo de cirugía, bien previa o concomitante junto con la implantación del neuroestimulador.

Del total de pacientes mencionado, 5 pacientes (20,83%) fueron intervenidos de cirugía oral en la misma cirugía de implantación: A uno de ellos (4,16%) se le exodonciaron los cuatro cordales junto con un odontoma, mientras que a los otros cuatro (16,66%) se les realizó una exodoncia simple de un solo cordal en el mismo lado de la cirugía (1 paciente, 4,16%) o en distinto lado de la cirugía (3 pacientes, 12,5%).

Los restantes 3 pacientes mencionados (12,5%) habían sido sometidos a procedimientos variados de cirugía oral unos meses antes, sin complicaciones (Tabla XIII).

Tabla XIII: Características cirugía oral asociada.

Cirugía oral asociada	Número de pacientes (% total)
Total pacientes con cirugía asociada	8 pacientes (33,33%)
Pacientes con cirugía previa	3 pacientes (12,5%)
Pacientes con cirugía concomitante	5 pacientes (20,83%)
Del mismo lado de la implantación	2 pacientes (8,33%)
De diferente lado de la implantación	3 pacientes (12,5%)

6.2. VARIABLES INTRAOPERATORIAS

6.2.1. Tipo de anestesia

Las 23 implantaciones de neuroestimulador se realizaron bajo anestesia general. Sin embargo, el explante de neuroestimulador se llevó a cabo bajo anestesia local.

En el 100% de los pacientes (tanto a los que se implantó el neuroestimulador bajo anestesia general como al paciente que se le retiró bajo anestesia local) se infiltró anestesia local consistente en jeringas precargadas de Ultracaín: 40 mg de hidrocloruro de articaína y 0.01 mg de epinefrina en cada ml.

La intubación, realizada por parte del anestesista, fue por vía orotraqueal en 18 intervenciones de 24 con anestesia general (75%) mientras que la vía nasotraqueal se utilizó en 6 intervenciones (25%) (Tabla XIV). No se hallaron complicaciones relacionadas con la intubación; únicamente recalcar que se prefiere la intubación orotraqueal para que, en la fluoroscopia, la imagen que genera el tubo no interfiera con la precisión de localización del *target*.

Tabla XIV: Características anestesia.

Procedimiento anestésico	Número de intervenciones (% total)	
Anestesia general + local asociada	24 (96%)	
- Intubación orotraqueal	18 (75%)	
- Intubación nasotraqueal	6 (25 %)	
Anestesia local exclusiva	1 (4%)	

6.2.2. Cobertura antibiótica

En la media hora previa a la cirugía bajo anestesia general, se administró al 100% de los pacientes una cobertura antibiótica preventiva con Amoxicilina - Ácido Clavulánico 2 g por vía intravenosa, y al paciente del explante se le pautó Amoxicilina – Ácido Clavulánico 500 mg vía oral por 3 días tras la intervención. En caso de que un paciente fuese alérgico a los antibióticos beta lactámicos se le administraría Clindamicina 600 mg por vía intravenosa o de 300 mg por la vía oral.

6.2.3. Descripción de material utilizado

Se utilizaron materiales específicos de la marca ATI® para la implantación del neuroestimulador en todos los pacientes. El dispositivo de introducción del neuroestimulador SI-120 (ver subapartado <u>5.4.2. Descripción del abordaje</u> e llustración 33) fue necesario para la introducción correcta del neuroestimulador en 21 de 25 intervenciones (84%).

La longitud del dispositivo implantable (ver subapartado <u>5.4.1. Estudio</u> <u>preoperatorio</u>) fue de *Medium* (tamaño mediano) en 8 de 23 dispositivos implantados (34%), *Long* (tamaño grande) en 14 intervenciones (60%) y *Extralong* (tamaño extra grande) en una intervención (4%) (Tabla XV).

Para la fijación del dispositivo implantable se utilizaron entre dos y tres tornillos de osteosíntesis de diámetros de entre 1.5 y 1.7 mm y longitudes entre 4 y 5 mm, de distintas marcas. En 11 de 23 implantaciones (47,83%) se utilizaron tornillos

de la marca Osteoplac; en 11 intervenciones (47,83%) los tornillos fueron de la marca KLS Martin y en una intervención (4,34%) fueron de la marca Stryker. No se describieron complicaciones relacionadas con los tornillos ni se observó ninguna diferencia entre las diferentes casas comerciales.

En el 100% de los pacientes se realizó el cierre de la herida con sutura reabsorbible de grosor 3.0 de la marca Vicryl[®], que no requirió retirada.

Tabla XV: Características material implantación.

tal)	Material
	Introductor SI-120
	Longitud
	Neuroestimulador

6.2.4. Utilidad del introductor SI-120

Respecto a la utilidad del instrumento quirúrgico introductorio SI-120, desarrollado con el fin de facilitar el correcto posicionamiento del neuroestimulador en la fosa pterigopalatina, se interrogó a los cirujanos, una vez terminada la cirugía, sobre si habían encontrado mayor facilidad de implantación con el dispositivo SI-120, obteniendo una respuesta afirmativa en todos los casos.

Se concluye pues que la introducción del instrumento SI-120 ha supuesto una mejora en la facilidad de implantación del neuroestimulador en la fosa pterigopalatina.

6.2.5. Cirujanos y tiempo de implantación del neuroestimulador

Respecto a los cirujanos que llevaron a cabo el procedimiento, fueron únicamente dos principales. Esta exclusividad estriba en la necesidad de realizar un curso de entrenamiento específico y una actualización de entrenamiento para obtener el certificado que capacita para ser cirujano implantador. El 83,33% (20 intervenciones) fueron llevadas a cabo por el Cirujano 1 (Dr. Miguel Puche), y el 16,66% restante (4 intervenciones) por el Cirujano 2 (el Dr. Mariano Marqués).

La duración media del procedimiento de implantación fue de 148 minutos (rango 10-280 minutos), tomando como tiempo de inicio en el que se realiza la incisión y tiempo final en el que se termina el último punto de sutura.

6.3. IMPLANTACIÓN

6.3.1. Dificultad de implantación del neuroestimulador

La dificultad de implantación del neuroestimulador se ha determinado en función de una serie de factores, todos los cuales tienen influencia en mayor o menor medida. El factor más importante a tener en cuenta para medir la dificultad de implantación del neuroestimulador es el **tipo de fisura pterigomaxilar (FPM)** medida en la reconstrucción 3D del TC del paciente, mediante el programa OsiriX[®], mediante el cual se hallan las medidas de la fisura pterigomaxilar (ver subapartado <u>5.4.1</u>. Estudio preoperatorio).

Se procedió a la catalogación de la FPM en cada uno de los casos, obteniendo los resultados que se presentan en la siguiente tabla (Tabla XVI):

Tabla XVI: Relación del tipo de FPM con el número de casos.

Tipo de fisura pterigomaxilar	Número de casos (% de total)
Tipo I (acceso fácil)	3 casos (11,5%)
Tipo II (acceso moderada dificultad)	14 casos (55,8%)
Tipo III (acceso difícil)	8 casos (30,7%)
Tipo IV (cirugía contraindicada)	1 caso (3,8%)

Tomando 26 FPM evaluadas (de un total de 24 pacientes, dos de ellos implantados de forma bilateral, analizando por tanto ambas FPM de manera individual), el 11,5% fueron consideradas del tipo I o de acceso fácil, el 55,8% se incluyeron en el tipo II o con acceso de moderada dificultad, un 30,7% de tipo III

o acceso difícil, y tan solo el 3,8% fueron evaluadas como tipo IV o acceso contraindicado.

Otros factores a tener en cuenta son: el tiempo de implantación, la exploración física de la zona quirúrgica, la dificultad de apertura oral del paciente, las variaciones anatómicas de la zona pterigopalatina y zonas adyacentes (valoradas mediante el TC) y el entrenamiento del cirujano y del personal participante en la cirugía.

Todos estos factores influyen en el tiempo requerido para la implantación del neuroestimulador, por lo que se ha realizado un análisis estadístico para valorar si existe relación entre el tipo de FPM y el tiempo quirúrgico empleado en la implantación del neuroestimulador

6.3.2. Análisis estadístico del tipo de FPM descrito en el estudio preoperatorio en relación al tiempo de implantación del neuroestimulador

La tabla siguiente (Tabla XVII) muestra la descripción numérica de la variable tiempo de implantación en los tres grupos definidos por el tipo de fosa pterigomaxilar (FPM). El cuarto grupo, definido como "Tipo IV: Cirugía contraindicada", no se incluye en la tabla ni se ha tenido en cuenta en la estadística por no haberse obtenido datos sobre el tiempo de implantación al no haberse realizado la misma.

Se ha excluido un dato de implantación de 10 minutos de duración, al ser un dato demasiado extremo respecto a los demás, por lo que no tiene significación estadística en el grueso de la muestra.

Tabla XVII: Descripción de los tiempos de implantación (en minutos): Número de datos (n), mínimo (Min), máximo (Max), media (Media), desviación típica (Des. Tip.) e intervalo de confianza al 95% sobre la media (IC95).

	n	Min	Max	Media	Des. Tip.	IC95
Tipo I fácil	3	135	150	142.5	10.6	(47.2, 237.8)
Tipo II Moderada dificultad	14	90	225	136.9	36.5	(114.8, 159.0)
Tipo III difícil	8	105	280	159.4	52.7	(115.3, 203.4)

Para la FPM de tipo I (de fácil implantación), el tiempo medio de implantación fue de 142,5 minutos, mientras que para la tipo II (de moderada dificultad) fue de 136,9 minutos. La tipo III (de difícil implantación) obtuvo una media de tiempo de implantación de 159,4 minutos.

La descripción gráfica se presenta a continuación (Ilustración 37), en la cual se puede observar la distribución del conjunto de datos, agrupados según el tipo de FPM.

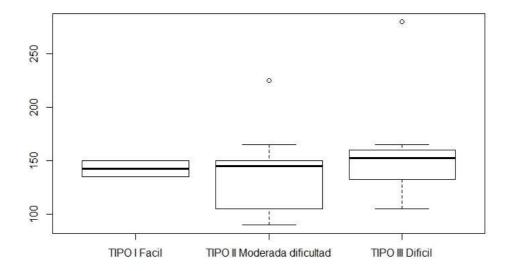


Ilustración 37: Diagrama de cajas del tiempo de implantación, medido en minutos.

Finalmente se ha realizado una comparación estadística entre grupos sin obtener resultados estadísticamente significativos. Para ello se han usado dos test: el test paramétrico habitual en la comparación de las medias de más de dos grupos, el test ANOVA de una vía, obteniendo un p-valor de 0.614, y su alternativa no paramétrica, el test de Kruskal-Wallis, que ha proporcionado un p-valor de 0.479.

Eliminando el primer grupo, del que sólo hay tres datos, y comparando tan sólo los otros dos grupos tampoco se obtienen resultados estadísticamente significativos. El test paramétrico habitual, el test t-Student, proporciona un p-valor de 0.261. Su alternativa no paramétrica, el test U de Mann-Whitney, proporciona un p-valor de 0.259.

En conclusión, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos medios de implantación y la dificultad de implantación.

6.4. COMPLICACIONES

En este trabajo se dividen las complicaciones en función del periodo en el que se produjeron. Así pues, los eventos adversos ocurridos durante la cirugía se consideran complicaciones intraoperatorias, mientras que los acaecidos en los primeros 7 días después de la cirugía son descritos como complicaciones postquirúrgicas inmediatas, y aquellos referidos por los pacientes entre 7 y 30 días después de la cirugía se conocen como complicaciones postquirúrgicas tardías.

De manera general, se han descrito un 70,8% de alteraciones sensitivas (17 pacientes afectos), con un periodo de resolución medio de 66,5 días (rango 35-98 días); además de un 41,6% de dolor e inflamación (10 pacientes) con una media de resolución de 12 días (rango 5-19 días).

Se han descrito además un 16,7% de complicaciones hemorrágicas (4 pacientes afectados), y otras complicaciones menos frecuentes que se describen a continuación (Tabla XVIII).

Tabla XVIII: Características de las complicaciones.

Tipo de evento adverso	Nº de pacientes	Media de días de
(EA)	afectos (% total	resolución (rango)
	pacientes)	
Todos los EA	20 (83,33%)	N/A
Hemorragia	4 (16,67%)	1(1)
Alteraciones	17 (70,83%)	66,5 (35.1, 97.8)
sensitivas		
- Parestesias	4 (16,66%)	
- Hipoestesias	12 (50%)	N/A
- Hiperestesias	1 (4,16%)	
Dolor o inflamación	10 (41,66%)	12,3 (5.4, 19.2)
Trismus	1 (4,16%)	7 (7)
Abolición reflejo	1 (4,16%)	7 (7)
corneal		
Ojo seco	2 (8,33%)	297 (7-270)
Sensibilidad dental	1 (4,16%)	20 (20)
Rinorrea	1 (4,16%)	7 (7)

6.4.1. Complicaciones intraoperatorias

Como se ha comentado anteriormente, se consideran complicaciones intraoperatorias las ocurridas durante la cirugía.

La única complicación quirúrgica objetivada en el periodo intraoperatorio es la hemorragia. En este estudio se muestran un total de 4 eventos de esta índole (16,67% del total de intervenciones realizadas), los cuales se describen como:

- a. Una hemorragia grave: la cual se intentó resolver intraoperatoriamente con medidas locales, pero al volver a intentar introducir el neuroestimulador el evento hemorrágico se repitió, por lo que dado que se necesita de un adecuado control hemostático para poder proceder al implante, debido al mínimo espacio donde se desarrolla el procedimiento, se decidió suspender la cirugía en ese momento.
- b. Dos hemorragias moderadas, que se solucionaron con medidas locales aplicadas durante unos minutos, tras lo cual se reanudó la cirugía.
- c. Una hemorragia leve, que también se solventó mediante compresión con gasa sin ser necesaria la interrupción de la cirugía.

Todos los eventos de hemorragia fueron solucionados intraoperatoriamente y no conllevaron ninguna pérdida hemática considerable al paciente (Tabla XIX).

Tabla XIX: Complicaciones intraoperatorias.

Complicaciones intraoperatorias	Número de pacientes (% del total)
Hemorragia grave	1 paciente (4,16%)
Hemorragia moderada	2 pacientes (8,33%)
Hemorragia leve	1 paciente (4,16%)

6.4.2. Complicaciones postoperatorias inmediatas

Se consideran complicaciones postoperatorias inmediatas los eventos acaecidos en los primeros 7 días después de la cirugía.

Un total de 28 eventos adversos (acaecidos de manera diversa en el total de pacientes intervenidos) se describen en el periodo postoperatorio inmediato, 9 de los cuales incluyen alteraciones sensitivas (un 32,14% del total de complicaciones postoperatorias inmediatas), y 15 de ellos de dolor e inflamación local (un 53,57%).

Un 82% de los eventos adversos (23 de 28) presentados se solucionaron al final del periodo postoperatorio inmediato. Los pacientes con alteraciones sensitivas describieron una mejoría de hasta un 44,44% al final de este periodo, además de que el 100% de los pacientes que sufrieron dolor y/o inflamación refirió mejoría completa al final del periodo postoperatorio considerado inmediato.

Se presentaron además complicaciones tales como trismus, abolición del reflejo corneal, síndrome de ojo seco y rinorrea (los cuales representan un 3,57% del total de todos los eventos adversos), y tuvieron un porcentaje de resolución del 100% durante el periodo postoperatorio inmediato (Tabla XX).

Tabla XX: Complicaciones postoperatorias inmediatas

Tipo de evento adverso (EA)	Nº de EA postoperatorios inmediatos (% total EA)	Nº de EA postoperatorios resueltos en el postoperatorio inmediato (% del tipo de EA)
Todos los EA	28 (100%)	23 (82%)
Alteraciones sensitivas	9 (32,14%)	4 (44,44%)
- Parestesias	3 (10,71%)	2 (66,67%)
- Hipoestesias	5 (17,85%)	1 (20%)
- Hiperestesias	1 (3,57%)	1 (100%)
Dolor o inflamación	15 (53,57%)	15 (100%)
Trismus	1 (3,57%)	1 (100%)
Abolición reflejo corneal	1 (3,57%)	1 (100%)
Ojo seco	1 (3,57%)	1 (100%)
Rinorrea	1 (3,57%)	1 (100%)

6.4.3. Complicaciones postoperatorias tardías

Como ya se ha definido previamente, este tipo de complicaciones son las descritas entre 7 y 30 días después de la cirugía.

Se recoge un total de 17 eventos, y de todos ellos, 12 de 17 (un 70,58%) corresponden a alteraciones sensitivas y 2 de 17 (11,76%) a dolor o inflamación. De los 12 eventos de alteraciones sensitivas descritos, 5 de ellos son eventos que no han sido resueltos en el periodo postoperatorio inmediato y por lo tanto continúan en el tiempo. Los dos episodios de dolor e inflamación descritos en el periodo postoperatorio tardíos son de nueva aparición, así como dos nuevos eventos de síndrome de ojo seco (11,76%) y de un paciente con sensibilidad dental (5,88%).

En relación a la resolución de los eventos adversos postoperatorios tardíos, un 94,11% del total de eventos presentados durante este periodo se resolvieron al final del mismo: un 91,66% de las alteraciones sensitivas, el 100% de los eventos de dolor e inflamación, además de los de síndrome de ojo seco y de sensibilidad dental. Quedó por tanto una media de días de resolución de 66,5 días (rango 7-180) para las alteraciones sensitivas, de 41,66 días (rango 7-30) para el dolor y la inflamación y de 267 días (rango 7-270) para el síndrome de ojo seco, que fue la complicación que más tiempo tardó en resolverse (Tabla XXI).

Tabla XXI: Complicaciones postquirúrgicas tardías.

Tipo de evento adverso (EA)	Nº de EA postoperatorios tardíos (% total EA)	Nº de EA postoperatorios tardíos resueltos en este periodo (% del tipo de EA)
Todos los EA	17 (100%)	16 (94,11%)
Alteraciones sensitivas	12 (70,58%)	11 (91,66%)
ParestesiasHipoestesiasHiperestesias	5 (29,41%) 7 (41,17%) 0 (0%)	5 (100%) 6 (85,71%) 0 (0%)
Dolor o inflamación	2 (11,76%)	2 (100%)
Ojo seco	2 (11,76%)	2 (100%)
Sensibilidad dental	1 (5,88%)	1 (100%)

Las complicaciones postoperatorias inmediatas y tardías están recogidas en la Tabla XXVIII (<u>Anexo 7</u>).

6.4.4. Otras complicaciones

Se consideran en este apartado los procedimientos extra que se han llevado a cabo, y por tanto están fuera del procedimiento considerado estándar.

A una paciente (4,16% del total) se le interviene en un primer momento, pero durante la cirugía ocurre una hemorragia en la zona de implantación que imposibilita la continuación del procedimiento, por lo que se suspende la cirugía. El episodio hemorrágico fue resuelto con medidas locales y se le implantó el neuroestimulador varios meses más tarde sin complicaciones.

Otra de las complicaciones que cabe mencionar es la necesidad de recambio del neuroestimulador a un paciente (4,16% del total de pacientes) varios meses después por fallo en el funcionamiento del mismo, y retirada final cuatro años después por falta de eficacia.

6.4.5. Análisis estadístico de las complicaciones

La tabla siguiente (Tabla XXII) muestra la descripción de las variables dicotómicas. Los porcentajes corresponden a la categoría 'presencia' en cada una de las variables.

Tabla XXII: Descripción de las complicaciones sensitivas, dolor e inflamación y hemorragia: Número de datos (n), frecuencia absoluta de la aparición (F.A.), frecuencia relativa en tantos por ciento (F.R.) e intervalo de confianza al 95% sobre ese porcentaje (IC95).

Complicaciones	n	F.A.	F.R.	IC95
Complicaciones sensitivas	24	17	70.8%	(48.9, 87.4)
Dolor e inflamación	24	10	41.6%	(22.1, 63.3)
Hemorragia	24	4	16.7%	(4.7,37.3)

Para las complicaciones sensitivas, de un total de 24 pacientes, con una frecuencia absoluta de aparición en 17 pacientes, se describe una frecuencia relativa de un 70,8%, con un intervalo de confianza al 95% de entre 48,9 y 87,4. Para el dolor y la inflamación, los cuales se han presentado en 10 pacientes, se describe un 41,6% de frecuencia relativa, con un intervalo de confianza al 95% de entre 22,1 y 63,3.

Por último, para la hemorragia, la cual se presentó en 4 pacientes, con una frecuencia relativa de aparición del 16,7%, con un intervalo de confianza al 95 % de entre 4,7 y 37,3.

Esto se traduce en que si se interviene quirúrgicamente a un paciente para implantarle un neuroestimulador en la fosa pterigopalatina, la probabilidad de que desarrolle complicaciones sensitivas estará alrededor de 70,8%; más concretamente, está entre el 48,9% y el 87,4%, con una confianza del 95%. Y lo

mismo para el dolor y la inflamación, que podrán aparecer en alrededor del 41,6% de los pacientes, y la hemorragia, que podrá darse en alrededor del 16,7% de los pacientes.

La tabla siguiente (Tabla XXIII) muestra la descripción numérica de las variables cuantitativas "complicaciones sensitivas" y "dolor e inflamación", para la valoración del tiempo de resolución de las mismas, medido en días.

Tabla XXIII. Descripción de los tiempos de resolución (en días) de las complicaciones sensitivas y del dolor e inflamación: Número de datos (n), mínimo (Min), máximo (Max), media (Media), desviación típica (Des. Tip.) e intervalo de confianza al 95% sobre la media (IC95).

	n	Min	Max	Media	Des. Tip.	IC95
Complicaciones sensitivas	24	7	180	66.5	61.0	(35.1, 97.8)
Dolor e inflamación	24	7	30	12.3	9.6	(5.4, 19.2)

Para las complicaciones sensitivas, con un mínimo de 7 días de resolución y un máximo de 180, el tiempo de resolución medio fue de 66,5 días, con una desviación típica de 61,0 y un intervalo de confianza al 95% de entre 35,1 y 97,8. Mientras que en el dolor y la inflamación, con un tiempo de recuperación mínimo de 7 días y máximo de 30 días, la media fue de 12,3 días, con una desviación típica de 9,6 y un intervalo de confianza al 95% de entre 5,4 y 19,2.

La descripción gráfica de las variables cuantitativas se realiza mediante las curvas de Kaplan-Meier que se presentan a continuación.

En el eje vertical se encuentra la proporción (en tantos por uno) de pacientes con complicaciones sensitivas (llustración 38) o dolor e inflamación (llustración 39) conforme van avanzando los días.

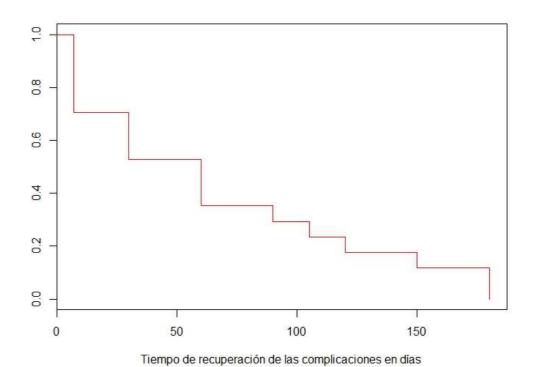


Ilustración 38: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo de recuperación de las complicaciones sensitivas, medido en días.

Tal y como se puede observar en la ilustración 38, conforme el tiempo avanza, se produce una recuperación de las complicaciones sensitivas. En los primeros 50 días el porcentaje de pacientes con complicaciones sensitivas se reduce a la mitad, y este porcentaje va descendiendo progresivamente hasta llegar a 0 al alcanzar los 180 días.

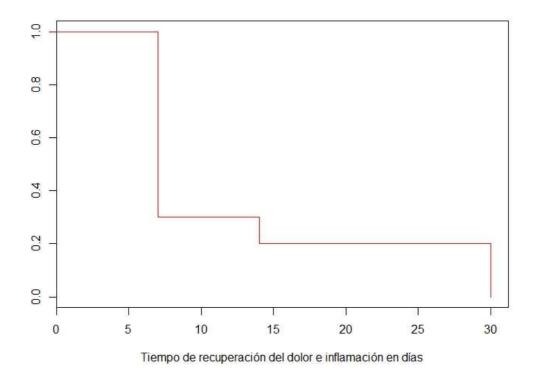


Ilustración 39: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo de recuperación del dolor e inflamación, medido en días.

En la ilustración 39 se puede observar la evolución del dolor y la inflamación en el tiempo. Así pues, al transcurrir los primeros 10 días sólo queda un 30% de pacientes con dolor e inflamación. Se ha recuperado el 70%. Y a partir de los 30 días ya no se observa a ningún paciente con dolor e inflamación.

DISCUSIÓN 7.

7.1. VALORACIÓN DE LA TÉCNICA

Esta técnica quirúrgica es valorada positivamente por los cirujanos implantadores, dado que posee una tasa de éxito de implantación (se considera un "éxito de la cirugía" el realizar la implantación del neuroestimulador y que éste funcione correctamente en el test de impedancias realizado al final de la cirugía) del 96%, con un porcentaje de complicaciones similar a otras técnicas que implican la cirugía intraoral, y además estas complicaciones tienen un tiempo de recuperación asumible.

A estos datos es imprescindible añadir que la tasa de éxito de la neuroestimulación del GEP es de hasta un 91% en pacientes con cefaleas crónicas refractarias tipo Cluster, y de hasta un 66,6% en pacientes diagnosticados de migraña crónica refractaria. De estos pacientes, al menos el 81% alcanzó más de un 50% de alivio del dolor en los ataques agudos, y una reducción de hasta un 50% en la frecuencia de los ataques de cefalea (92,143). El coste del implante es alto, pues alcanza los varios miles de euros, pero ha de tenerse en cuenta que la inversión es única, mientras que el coste de la medicación de las cefaleas crónicas refractarias es de 21.970€ al año para cada paciente con cefalea tipo Cluster y de entre 1.652 y 3.680€ en pacientes con migraña (ver 2.3. COSTE DE TRATAMIENTO DE LAS CEFALEAS CRÓNICAS REFRACTARIAS).

Por tanto, se puede concluir que el beneficio de la implantación del neuroestimulador en la FPP es mucho mayor que el coste de la misma, pues a pesar de ser una inversión inicialmente alta, requiriendo instrumental específico, formación de los cirujanos y del personal, se convierte hoy en la única alternativa posible para el tratamiento de este tipo de pacientes, además de que en un alto porcentaje de casos es tanto, o más efectiva que los tratamientos médicos tradicionales.

7.2. COMPARACIÓN DE LA TÉCNICA CON OTRAS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS EXISTENTES

Dado que no existe ninguna técnica descrita previamente para la implantación del neuroestimulador en la fosa pterigopalatina, ni por tanto estudios previos para poder comparar, se hace necesario establecer grupos de comparación en base a otras técnicas quirúrgicas que tienen su zona de acción en las proximidades de la fosa pterigopalatina, y por tanto efectos adversos que podrían ser comparables a nuestra técnica de implantación del neuroestimulador en la fosa pterigopalatina.

De modo que para la valoración de las complicaciones de la técnica quirúrgica de implantación del neuroestimulador en la fosa pterigopalatina mediante un acceso intraoral, se compara la tasa de complicaciones de la misma con dos técnicas quirúrgicas que actúan en la cercanía de la FPP, como son la osteotomía maxilar Le Fort tipo I y la termoablación del ganglio esfenopalatino realizada mediante radiofrecuencia.

La primera de las técnicas a comparar es la osteotomía maxilar tipo LeFort I, que se utiliza en la cirugía ortognática para pacientes con deformidad dentofacial. La técnica consiste en realizar un trazo de fractura en dirección transversal desde la tuberosidad maxilar y apófisis pterigoides hasta la apertura piriforme, tras lo cual se desarticula el maxilar de la base del cráneo, quedando libre para movimientos de avance, retrusión o rotación, requeridos en la cirugía ortognática. Se ha elegido esta técnica por la proximidad anatómica de la osteotomía a la porción caudal de la fisura pterigomaxilar.

La segunda técnica quirúrgica empleada para la comparación de las complicaciones es la termoablación del ganglio esfenopalatino realizada mediante radiofrecuencia. Ésta técnica ya ha sido descrita con anterioridad (Ver 2.2.2.7.c. Tratamiento quirúrgico), e implica la introducción de una aguja en la fosa pterigopalatina mediante un acceso infracigomático, para la ablación del GEP a través de ondas de radiofrecuencia.

Por último, se realiza una comparación de las complicaciones en la implantación del neuroestimulador del GEP realizada en nuestro centro, en relación a un estudio realizado a nivel europeo, con 99 pacientes, entre los cuales se encuentran nuestros 24 pacientes.

7.2.1. COMPARACIÓN DE LA TASA COMPLICACIONES EN LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DE IMPLANTACIÓN DEL NEUROESTIMULADOR Y EN LA OSTEOTOMÍA MAXILAR TIPO LEFORT I.

7.2.1.1. Inflamación y dolor

De acuerdo con los datos de la literatura, las complicaciones más frecuentes de la osteotomía LeFort I son la inflamación y el dolor postoperatorios, las cuales afectan al 100% de los pacientes, con un periodo de resolución progresivo durante las semanas siguientes a la cirugía en la práctica totalidad de los pacientes.

Estas variables, por tanto, no son comparables a la tasa de complicaciones de la técnica quirúrgica descrita en este trabajo, con tan sólo un 41,66% para el dolor y la inflamación de la zona quirúrgica.

Se concluye que, a pesar de no ser técnicas quirúrgicas comparables respecto al dolor y la inflamación, éstas variables se producirán en menor porcentaje tras la implantación del neuroestimulador.

7.2.1.2. Alteraciones sensitivas

En la técnica de osteotomía maxilar tipo LeFort I, se ha descrito una tasa de complicaciones sensitivas de hasta un 60% (144). En dichos estudios se describe una mejoría del 85% de los pacientes a los 180 días de la cirugía (144), mientras que otros describen la mejoría del 96% (145). Cabe destacar que en esta técnica quirúrgica las complicaciones se producen de manera bilateral, mientras que en la implantación del neuroestimulador serán ipsilaterales.

Los resultados de la implantación del neuroestimulador muestran un 70,83% de complicaciones sensitivas, con una resolución del 91,66% en un periodo de 66,5 días (rango 35-98).

Por lo tanto, se puede concluir que el porcentaje de alteraciones sensitivas descrito es ligeramente menor en la osteotomía tipo LeFort I, mientas que el tiempo de recuperación será mayor en esta última técnica que en la implantación del neuroestimulador.

7.2.1.3. Hemorragia

El tipo de hemorragia que se da en la cirugía tipo LeFort I, según lo descrito en la bibliografía, suele ser una hemorragia en la mayoría de los casos de moderada a grave, que en alguna ocasión ha amenazado la vida del paciente, estando descrito un porcentaje de hasta un 9% (146–148).

Sin embargo, el tipo de hemorragia derivada de la implantación del neuroestimulador en la fosa pterigopalatina, a pesar de presentarse en un 16,67% de los casos, está considerada de mínimo impacto para la vida del paciente en relación a la que se describe como complicación del LeFort I. La pérdida hemática es mínima, la resolución de la misma es inmediata, y el único problema que conlleva es la disminución de la visibilidad del campo quirúrgico, y la subsecuente suspensión de la cirugía. En ningún caso se teme por la vida del paciente ni se realizan pruebas complementarias para su seguimiento, por lo tanto la técnica de implantación de neuroestimulador en la FPP, en nuestra casuística, no ha generado una hemorragia grave que amenace la vida del paciente (Tabla XXIV).

En conclusión, a pesar de que la probabilidad de hemorragia en la técnica de implantación del neuroestimulador es mayor que en el LeFort I, la magnitud de la complicación será considerablemente menor.

Tabla XXIV: Comparación de las complicaciones en la osteotomía maxilar tipo LeFort I y en la cirugía de implantación del neuroestimulador.

Tipo de complicación	Afectación en osteotomía LeFort I (%)	Afectación en implantación de neuroestimulador (%)	
Complicaciones sensitivas	7 – 60%	70,83%	
Recuperación complicaciones sensitivas	85 – 96% a los 180 días	91,66% en 66,5 días (rango 35-98)	
Dolor e inflamación	100%	41,66%	
Recuperación dolor e inflamación	100% a los 90 días	100% a los 12,3 días (rango 5-19)	

Por tanto, se puede concluir que, a pesar de la mayor tasa de complicaciones sensitivas que tiene la implantación del neuroestimulador, éstas tienen un tiempo de recuperación más rápido que en la cirugía de Le Fort tipo I.

Respecto al dolor y la inflamación, dado que en el Le Fort I se actúa sobre tejido óseo, además de los tejidos blandos y el periostio, el porcentaje de estas complicaciones es mayor que en la implantación del neuroestimulador; además de los eventos hemorrágicos, que son de mayor índole en el LeFort I que en la implantación del neuroestimulador.

7.2.2. COMPARACIÓN DE LA TASA COMPLICACIONES EN LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DE IMPLANTACIÓN DEL NEUROESTIMULADOR Y EN LA TERMOABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA DEL GANGLIO **ESFENOPALATINO.**

7.2.2.1. Alteraciones sensitivas

Las alteraciones sensitivas en la TARF fueron de hasta un 13,63% con una mejoría completa en 90 días, en un grupo de 66 pacientes con cefalea tipo Cluster, 10 de los cuales sufrían de cefalea crónica (55).

Estos resultados se pueden comparar con los obtenidos en este estudio a raíz de la implantación del neuroestimulador en el ganglio esfenopalatino, en el cual, a pesar del 70,83% de complicaciones sensitivas en relación al territorio de V₂ (rama maxilar del nervio trigémino), se ha descrito una resolución de hasta un 91,66% en un periodo de 66,5 días (rango 35-98).

Por tanto, a pesar de que las alteraciones sensitivas tienen un mayor porcentaje en nuestra técnica de implantación del neuroestimulador que en la TARF, en esta última la recuperación es más lenta.

7.2.2.2. Complicaciones vasculares

Con respecto a la hemorragia, el porcentaje de casos en la TARF es de hasta un 12,12% de media, mientras que en la implantación del neuroestimulador fue de un 14,81%. En este caso, la complejidad de la hemorragia fue leve en ambas técnicas, y solucionable sin mayor pérdida hemática para el paciente.

En la TARF puede ocurrir además una epistaxis y un hematoma facial. En un estudio se describe un 12,12% de pacientes que presentaron epistaxis postoperatoria y un 16,67% de pacientes los cuales desarrollaron hematomas en la mejilla (55). Esto puede ocurrir tras el acceso infracigomático si la aguja penetra demasiado profunda y atraviesa la pared lateral nasal o daña los tejidos blandos faciales. Suele ser frecuente y no entraña complicaciones serias.

En conclusión, en ambas técnicas el porcentaje de hemorragia en la zona quirúrgica implicada y su gravedad es similar, pero además en la TARF puede darse epistaxis y hematoma facial, que aunque no entrañan complicaciones importantes, no se dan en la implantación del neuroestimulador.

7.2.2.3. Abolición reflejo corneal

Se describe en la TARF un caso de abolición del reflejo corneal debida a la lesión del nervio nasociliar (rama del nervio oftálmico) sin especificar el tiempo de resolución (60).

En nuestra casuística de implantación del neuroestimulador en la fosa pterigopalatina tenemos también un caso de alteración del reflejo corneal, con un porcentaje de resolución del 100% a los 7 días de la cirugía (Tabla XXV).

Por lo tanto, esta complicación está descrita en ambas técnicas, recogiéndose además un periodo de resolución rápido en la implantación del neuroestimulador.

Tabla XXV: Comparación de las complicaciones en la TARF y en la implantación del neuroestimulador.

Complicaciones	Bloqueo y TARF (%)	Implantación neuroestimulador (%)
Complicaciones sensitivas	13,63%	70,83%
Porcentaje recuperación	100% a los 180 días	91,66% en 66,5 días (rango 35-98)
Hemorragia	12,12%	16,67%
Alteración reflejo corneal	1 caso	1 caso

Respecto a la comparación de la técnica de TARF y la implantación del neuroestimulador, se puede concluir que, a pesar de que el TARF tiene menor tasa de complicaciones sensitivas y de eventos hemorrágicos, en la implantación del neuroestimulador las complicaciones sensitivas tienen un menor periodo de recuperación. Además, si hablásemos en términos de efectividad de la técnica y de duración del efecto, la comparación del coste/beneficio de ambas técnicas se inclinaría favorablemente hacia la técnica de implantación del neuroestimulador, tal como se ha descrito recientemente (149).

7.2.3. COMPARACIÓN DE LAS COMPLICACIONES EN LA IMPLANTACIÓN
DEL NEUROESTIMULADOR EN EL GEP CON OTROS ESTUDIOS DE
IMPLANTACIÓN DE NEUROESTIMULADOR EN EL GEP PARA LAS
CEFALEAS CRÓNICAS REFRACTARIAS.

La comparación de esta serie de pacientes con otras series es una tarea complicada por lo novedoso de la técnica quirúrgica. Sin embargo, existen varios artículos publicados a nivel europeo referentes a los ensayos clínicos PATHWAY CH-1 y M-1 (92,149,150,143), de los cuales también forman parte los pacientes de nuestro estudio, por lo que puede compararse nuestra serie de manera aislada con el conjunto de pacientes de los ensayos a nivel europeo (Tabla XXVI).

Dado que no disponemos de la relación completa de los datos obtenidos en los 99 pacientes del estudio europeo, no podemos más que realizar una descripción de las variables de interés entre el mismo y nuestro estudio de implantación del neuroestimulador.

En el ensayo clínico a nivel europeo se describen 99 pacientes con cefalea tipo Cluster a los que se les implantó el neuroestimulador (150).

Tomando como referencia el tiempo anotado por enfermería desde que se realiza la incisión quirúrgica hasta que se cierra la misma con puntos de sutura, la duración media de la implantación quirúrgica del neuroestimulador en el estudio europeo fueron 80 minutos (con rango entre 25 y 175 min), con un 96%

de pacientes implantados con éxito en la primera cirugía (se considera un "éxito de la cirugía" el realizar la implantación del neuroestimulador y que éste funcione correctamente en el test de impedancias realizado al final de la cirugía).

Sin embargo, en nuestro estudio se describen 24 pacientes, 13 de Cluster y 11 de migraña, con un tiempo quirúrgico medio de 133 minutos (rango 10-280), con un éxito en la primera cirugía también del 96% (debido a la imposibilidad de implantación en una paciente debida a la hemorragia grave intraoperatoria).

En el estudio europeo se realizaron dos implantes de neuroestimulador en el lado contralateral, 13 reintervenciones para el reajuste del neuroestimulador, una reintervención para colocar el neuroestimulador por intervención previa fallida y se explantó el neuroestimulador en 5 pacientes.

Las reintervenciones para la revisión del neuroestimulador de debieron a la subóptima colocación de la punta del mismo, quedando ésta inferior o lateral al canal vidiano, superior y lateral al agujero redondo. Otra de las causas de reintervención fue el emplazamiento del neuroestimulador en el seno maxilar.

En el estudio descrito en este trabajo, fue necesaria la implantación de un neuroestimulador (NS) en el lado contralateral en un solo caso, por aparición de la cefalea en ese lado; no fue necesario realizar reintervenciones, puesto que en todos los pacientes se aseguró el correcto emplazamiento del neuroestimulador mediante escopia previamente a la sutura final de la herida; y finalmente, el único explante realizado se llevó a cabo bajo anestesia local y debido a una ausencia de efectividad del mismo.

En el estudio europeo, las complicaciones perioperatorias incluyeron alteraciones sensitivas (73% de los pacientes), además de dolor e inflamación (47%), las cuales se resolvieron en un periodo de 104 días (rango 12-313) para las alteraciones sensitivas y 68 días (rango 0-312) para el dolor y la inflamación (150).

En nuestro estudio de implantación del neuroestimulador se ha descrito una tasa de alteraciones sensitivas del 70,83% y de dolor e inflamación de 41,66%, con un media de resolución de las complicaciones de 66,5 días (rango 35-98) y 12,3 días (rango 5-19), respectivamente.

Tabla XXVI: Diferencias entre este estudio y el estudio europeo.

	Implantación neuroestimulador en FPP	Estudio PATHWAY CH-1
Número de pacientes	24	99
Duración media cirugía	133 min	80 min
Duracier media en agra	(rango 10-280)	(rango 25-175)
Éxito primera cirugía	96%	96%
Alteraciones sensitivas	70,83%	73%
Dolor e inflamación	41,66%	47 %
Resolución alt sensitivas	66,5 días	104 días
	(rango 35-98)	(rango 12-313)
Resolución dolor e inflam	12,3 días (5-19)	68 días (rango 0-312)
Implantación contralateral	1	2
Cirugía revisión NS	0	14
Explante NS	1	5

Por tanto, se puede deducir que a pesar el mayor tiempo quirúrgico empleado en nuestros pacientes, el porcentaje de complicaciones y el tiempo de resolución de las mismas fueron inferiores. Cabe destacar además el bajo número de reintervenciones llevadas a cabo en nuestro grupo de pacientes, tanto para la implantación contralateral como para el explante del neuroestimulador.

Debido a la falta de datos específicos del estudio PATHWAY CH-1, sólo podemos inferir, y nunca afirmar, los resultados de dicho estudio, obteniendo los mismos de las descripciones dadas en la literatura, además de que, en dicho estudio están incluidos nuestros pacientes, y por tanto los resultados mostrados los incluyen.

Sin embargo, dado que las condiciones de toma de datos y las características de los pacientes y del procedimiento quirúrgico son similares, se puede discernir que en nuestro grupo de pacientes el número de complicaciones fue menor que el grueso de pacientes del estudio PATHWAY CH-1, además de que el tiempo de recuperación de las complicaciones fue sustancialmente menor en nuestro grupo de pacientes.

8. CONCLUSIONES

- Se desarrolla por primera vez un protocolo prequirúrgico de implantación de un neuroestimulador en la fosa pterigopalatina para los pacientes con cefaleas crónicas refractarias.
- 2. La prueba complementaria principal necesaria para la implantación del neuroestimulador es el TC, que se utilizará para determinar la dificultad de implantación. Se requiere además una reconstrucción 3D del TC para establecer el tamaño del neuroestimulador. La ortopantomografía se utiliza para descartar patología dental asociada.
- Se desarrolla un sistema de gradación propia para el acceso quirúrgico a la fosa pterigopalatina, que proporcionará una valoración inicial de la dificultad de implantación del neuroestimulador.
- 4. Se describe una novedosa técnica quirúrgica para el abordaje intraoral de la fosa pterigopalatina con el objetivo final de la colocación de un neuroestimulador del GEP. Ésta técnica es perfectamente reproducible, aunque requiere conocimientos anatómicos precisos de la zona pterigopalatina.
- Las complicaciones del abordaje intraoral descrito han resultado de carácter leve, de corta duración (resolución media de 66 días para las alteraciones sensitivas y de 12 días para el dolor y la inflamación), y

comparables a las acaecidas en cualquier acto quirúrgico intraoral que implique despegamiento perióstico y actuación sobre tejidos blandos en la zona pterigopalatina o adyacentes.

- 6. La serie de casos presentados en esta tesis posee un 3% menos de complicaciones sensitivas y un 6% menos de dolor e inflamación, además de un tiempo de recuperación más corto, y un número significativamente inferior de reintervenciones (1 frente a 19), respecto a los del estudio PATHWAY CH-1 de implantación del neuroestimulador en la fosa pterigopalatina.
- 7. Se concluye por tanto que la técnica quirúrgica descrita para la implantación de un neuroestimulador en la cercanía del ganglio esfenopalatino es una técnica segura, eficaz, y perfectamente reproducible.

8. **ANEXOS**

A. ANEXO 1

AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



Miguel Puche Torres Unidad de Maxilofacial **FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN** 0 8 MAR. 2013

Valencia, 8 de marzo de 2013

ASUNTO: Evaluación Proyecto

Estimado Dr. Puche,

Adjunto le remito la evaluación del Proyecto titulado "Evaluación de la técnica quirúrgica de implantación de neuroestimulador en el ganglio esfenopalatino para el tratameitno de la cefalea crónica en racimos." que presento para evaluación en el Comité

Si necesita algo más no dude en ponerse en contacto con la Secretaría de la Fundación.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Robero Martínez Secretaría Fundación de Investigación Hospital Clínico Universitario de Valencia Pabellón B-primer piso Teléfono: 963862894 Fax: 963987860 www.fihcuv.es

& GENERALITAT VALENCIANA



Miguel Puche Torres Unidad de Maxilofacial

Valencia, 5 de marzo de 2013.

Estimado Dr. Puche,

El motivo de la presente es informarle que en la pasada reunión del Comité de Ética del Hospital clínico Universitario de Valencia de fecha 28 de febrero de 2013, ha sido evaluado el proyecto titulado "Evaluación de la técnica quirúrgica de implantación de neuroestimulador en el ganglio esfenopalatino para el tratameitno de la cefalea crónica en racimos." del cual usted es el investigador principal.

En dicha evaluación, se acordó informar favorablemente.

Así mismo, se le informa que la legislación vigente en investigaciones donde se va a proceder a la toma de muestras de pacientes, es la Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación Biomédica y estas investigaciones deberán cumplir dicha normativa.

En caso de requerir información adicional, no dude en ponerse en contacto con la secretaría de la fundación.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Antonio Peláez Presidente del CEIC & GENERALITAT VALENCIANA



INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

D. Antonio Peláez Hernández, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de ordinaria de fecha 28 de febrero de 2013, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por titulo:

Evaluación de la técnica quirúrgica de implantación de neuroestimulador en el ganglio esfenopalatino para el tratameitno de la cefalea crónica en racimos.

Que será llevado a cabo en el Unidad de Maxilofacial y cuyo investigador principal es el Dr. Miguel Puche Torres, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la *Declaración de Helsinki* (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo) y (Octubre 2008 Seúl, Corea) en la *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO* y los acuerdos del *Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina* (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos de la realización de la Tesis Doctoral de Doña Natalia Ventura.

Valencia, 28 de febrero de 2013.

Fdo. : Dr. D. Antonio Peláez Hernández

Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica

B. ANEXO 2

Tabla XXVII: Características básicas de los pacientes

Edad (años)	41 (rango 21-66)	
Sava	14 hombres	
Sexo	10 mujeres	
Lado más afosto por la cofaloa	16 izquierdo	
Lado más afecto por la cefalea	8 derecho	
Frecuencia de ataques (ataques/semana)	16,04 (rango 2-70)	
Años con la enfermedad	12,76 (rango 2-53)	
Diagnástica	13 Cluster	
Diagnóstico	11 Migraña	
Duración procedimiento de implantación (minutos)	133 (rango 10-280)	

C. ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto titulado: Evaluación de la técnica quirúrgica de ir	nplantación de
neuroestimulador en el ganglio esfenopalatino para el tratamiente	o de la cefalea
crónica en racimos y la migraña crónica refractarias.	

Investigador colaborador: Dra. Natalia Ventura Martínez Servicio: Cirugía Oral y Maxilofacial

Yo,							he	sido informado	por la
Dra.	Natalia	Ventura	Martínez,	colaborador	del	proyecto	de	investigación	arriba
men	cionado,	y declaro	que:						

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

Firma del paciente:	Firma del Investigador:
Fecha:	Fecha:

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación titulado "Evaluación de la técnica quirúrgica de implantación de neuroestimulador en el ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la cefalea crónica en racimos y la migraña crónica refractarias" que está siendo realizado por el Dr. Miguel Puche y la Dra. Natalia Ventura del Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Antecedentes:

Existen varias categorías y tipos individuales de cefaleas, con mucha variedad en los protocolos terapéuticos. Son muy pocas las cefaleas que pueden ser tratadas correctamente con una sola medicación.

Pero es el Ganglio esfenopalatino (GEP) la estructura que nos incumbe en mayor medida en este trabajo.

Situado en la fosa pterigopalatina, en la parte postero-superior del hueso maxilar, el GEP contiene fibras nerviosas autonómicas, tanto simpáticas como parasimpáticas y debido a ello, se ha seleccionado como estructura diana en los estudios de neuroestimulación.

Se ha considerado que el GEP puede estar implicado en la fisiopatología de la cefalea en racimos y en determinadas migrañas, y se refiere como una estructura diana para su tratamiento mediante diversas técnicas.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

El objetivo principal de este trabajo será describir la técnica quirúrgica, el protocolo de evaluación anatómica prequirúrgica y las posibles complicaciones derivadas de la implantación quirúrgica de un dispositivo en la fosa pterigopalatina, que producirá neuroestimulación del ganglio esfenopalatino, en cefalea crónica en racimos y migraña crónica refractarias.

¿Por qué se le ha pedido que participe?

Debido a que es usted un/a candidato/a a recibir tratamiento quirúrgico.

Se le pide su participación en este estudio ya que ha sido diagnosticado de:

- O Cefalea crónica en racimos (Cluster) refractaria
- O Migraña crónica refractaria

¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?

Se le solicita permiso para utilizar con fines científicos, las imágenes de Tomografía computarizada, las radiografías ortopantomografías, los datos obtenidos en analíticas y en la exploración física.

La participación en el presente proyecto no supone ninguna alteración del tratamiento que esté llevando (si lo tiene) y todo tratamiento que se le pueda poner a partir de los estudios clínico-bioquímicos que se le realicen será siempre bajo criterio médico.

¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?

No se prevé ningún riesgo adicional para usted ya que utilizaremos para el estudio únicamente las pruebas de imagen obtenidas.

¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?

Es muy posible que los resultados obtenidos en esta investigación tengan poco valor diagnóstico o predictivo para usted, pero podrá ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

¿A quién puedo preguntar en caso de duda?

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación.

Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, la Dra. Natalia Ventura Martínez en el teléfono 963862600 - EXT 51273.

Confidencialidad:

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad serán tratados con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionaran datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

¿Qué pasará con las muestras biológicas obtenidas durante la investigación?

Durante su participación en este estudio, no se le extraerá ningún tipo de muestra biológica, exceptuando la analítica de sangre del protocolo preoperatorio. Esta muestra será siempre utilizada con fines científicos, pudiéndose utilizar si usted así lo autoriza en el marco de otros proyectos de investigación que tengan como objetivo el estudio de su enfermedad y que previamente hayan sido evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital.

Además, este material no será bajo ningún concepto ni en ningún momento motivo de lucro, bien sea por la venta del material o de los derechos para realizar estudios sobre los mismos.

D. ANEXO 4

PRIMERA TOMA DE DATOS DE LOS PACIENTES

Paciente:				
NHC:				
Pre-quirúrgicas E	specíficas zona qx	тс		
r re-quirurgicas		no maxil		
Canaralas				
Generales Edad	FOSali	ofratemp Órbita		
Sexo		Cav.oral		
CI		FPP		
Comorbilidad		FPP	Overnovia	
Tto			Qx previa	
RAM			Infección previa	
RAIVI			Zona implante	
		Otros mr.	Estado bucodental	
			ebas de imagen	
Peri-quirúrgicas		Asesoran	niento con Software:	MIMICS
				OSIRIX
Generales			Tamaño NS	
Ingreso/ UMCE			Tipo FPP	
Tto prvio				
Profilaxs ATB				
Medicación intraQx				
Cirujano			Específicas	
			Incisión	
Anestesia			Tº de implantación	
Intubación			Dificultad	
Infiltración			Nº intentos colocació	n
			Nº disparos escopia	
Complicaciones (Intensidad-Duraci	ón)		Tornillos fijación	
Hemorragia			Utilización SI-120	
Epistaxis			Comprobación funcio	namiento
Perforación seno max			Sutura	
Imposibilidad implantacº				
Post-quirúrgicas inmediatas (Intens	sidad/Duración)	Po	st-quirúrgicas tardías (Intensidad/Duración)
Alt. Sensitivas		Re	visión	
Dolor		Es	tado herida	
Sens. Dental		Co	mplicaciones	
Tumefacción			Lagrimeo	
Trismus			Alt sens	
Ojo seco			Dolor	
Otras:			Sens. Dental	
			Ojo seco	
			Hematoma	
			Sínt. Autonom	
			Lagrimeo	
			Explante/Revisión ele	ectrodo
			Otras:	

E. ANEXO 5

PROTOCOLO PREQUIRÚRGICO DE IMPLANTACIÓN DE NEUROESTIMULADOR EN LA FPP

1. Recibir al paciente:

- Anamnesis (antecedentes médico quirúrgicos, alergias, tratamientos previos)
- Exploración física intraoral y extraoral (cervico-facial)
- Explicar al paciente la cirugía y los pasos a seguir

2. Pedir pruebas complementarias:

- Ortopantomografía (para descartar patología dental)
- Tomografía computarizada:
 - Descartar defectos óseos
 - o Reconstrucción 3D para:
 - Valorar accesibilidad FPP con OsiriX[®] (Tipo FPM)
 - Obtener modelo estereolitográfico (para preformar el neuroestimulador y ver anatomía maxilar)
 - Obtener medida del neuroestimulador (con MIMICS)
- 3. Si el paciente cumple todos los requisitos, se le acepta para intervención:
- Firmar Consentimiento Informado (específico para implantación neuroestimulador) (Anexo 6)
- Explicar de nuevo la cirugía al paciente
- Poner en lista de espera
- Solicitar preoperatorio

F. ANEXO 6

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA IMPLANTACIÓN QUIRÚRGICA DEL NEUROESTIMULADOR DEL GANGLIO ESFENOPALATINO EN CEFALEA CRÓNICA EN RACIMOS (CLUSTER) Y MIGRAÑA CRÓNICA REFRACTARIAS.

Según la Legislación Española usted tiene el derecho a ser informado acerca de su diagnóstico y plan de tratamiento, posibles alternativas, y beneficios y riesgos asociados a las mismas. Es importante que lea la siguiente información de forma cuidadosa y completa, y consulte las dudas que pueda tener, antes de firmar el documento.

Procedimiento

El dispositivo será implantado a través de una incisión en su boca, por lo que no le quedarán cicatrices externas.

La intervención se realiza con anestesia general con el riesgo inherente asociado a la misma que será informado por su anestesista; y los fármacos utilizados pueden producir determinadas alteraciones del nivel de conciencia por lo que no podrá realizar determinadas actividades inmediatamente, tales como conducir un vehículo.

Se supone que el procedimiento durará menos de dos horas. Su cirujano empleará dos o tres tornillos óseos para fijar el neuroestimulador a un hueso cerca de su pómulo en el lado de su cabeza donde suele tener las cefaleas. Le harán una radiografía de su cabeza para registrar la ubicación del neuroestimulador. Una vez realizado el implante puede que usted note el neuroestimulador implantado y es probable que tenga usted hematomas, hinchazón o molestias durante aproximadamente dos semanas.

Tal vez reciba el alta médica el mismo día de su implante o deba permanecer una noche en el Hospital, dependiendo de las instrucciones de su médico. Le darán medicamentos contra el dolor y antibióticos que deberá tomar en los primeros días posteriores al implante. El uso de los antibióticos se considera seguro dado que el especialista se lo ha prescrito. Sin embargo, pueden presentarse algunos efectos secundarios entre los que forman parte las reacciones de sensibilidad tales como sarpullido y/o picor, así como resistencia de los microorganismos a los antibióticos.

Se supone que usted se acostumbrará a la sensación de llevar el neuroestimulador implantado cuando hayan transcurrido varias semanas.

Riesgos quirúrgicos y riesgos postquirúrgicos agudos

El neuroestimulador ATI es implantado a través de una incisión en la boca. Se trata de un procedimiento estándar utilizado rutinariamente para otros procedimientos quirúrgicos como la cirugía plástica facial y procedimientos dentales. Tiene la ventaja de que no deja cicatrices visibles.

Aunque se trata de una intervención quirúrgica de relativamente poca importancia, el implante conllevará los riesgos quirúrgicos estándar, incluyendo los riesgos inherentes a la anestesia, bien sea la sedación consciente o la anestesia general. Su médico le explicará los riesgos asociados a los métodos de anestesia.

Este procedimiento se realiza con el fin de conseguir un indudable beneficio, sin embargo no está exento de posibles complicaciones, algunas de ellas inevitables en casos excepcionales, siendo las estadísticamente más frecuentes:

Las complicaciones quirúrgicas previstas que pueden producirse con baja incidencia incluyen el sangrado, los hematomas, hemorragia nasal y las infecciones. Las complicaciones quirúrgicas poco frecuentes previstas incluyen daños oculares en el

mismo lado del implante, que podrían causar ceguera, dolor o infección, visión doble, penetración del hueso donde se fijará el implante en el seno maxilar (cavidad interna junto a la nariz) que podrían causar infección, dolor, o deglución o movimiento maxilar limitados; daños a los nervios de la cara, que podrían causar sensibilidad nerviosa alterada, dificultad para respirar, daños en los vasos sanguíneos; y una reacción alérgica.

Mientras usted se recupera del implante quirúrgico del neuroestimulador ATI, puede experimentar alguna hinchazón, sensibilidad, hematomas, molestias y dolor y cefalea. Se supone que esos síntomas desaparecerán en algunas semanas. También puede producirse trismo (capacidad disminuida de abrir la boca) y se supone que incluso sin trismo usted podrá notar el implante. También puede producirse una sensación pasajera de sequedad en los ojos, entumecimiento pasajero o permanente, hormigueo, disminución de la sensibilidad y también sensibilidad nerviosa alterada.

Riesgos específicos en su caso	

Riesgos asociados con un implante de larga duración en la cara

El neuroestimulador es implantado en un hueso situado detrás del pómulo. Otros implantes en la zona del pómulo (como los implantes de pómulo) tienen buenos resultados con complicaciones mínimas, pero por lo general son implantados en una ubicación ligeramente distinta a la del neuroestimulador ATI. Actualmente se desconocen los riesgos específicos asociados con la ubicación del neuroestimulador ATI, aunque pueden incluir la percepción del implante, sensaciones al masticar y hablar, posible trismo (capacidad disminuida de abrir la boca) y posiblemente una ligera asimetría del perfil al estar el implante situado en un solo lado de la cara, daño nervioso, hormigueo pasajero o permanente, entumecimiento, disminución de la sensibilidad, aumento de la sensibilidad y sensibilidad nerviosa alterada. Las complicaciones que son menos probables que ocurran incluyen la erosión del hueso o del tejido, molestias o dolor e infección tardía.

El neuroestimulador está implantado con tornillos en un hueso situado cerca del pómulo. Los tornillos se ubican en una zona asociada con buenos resultados para la fijación de tornillos. La tasa de complicaciones prevista es baja, pero incluye la posibilidad de que los tornillos se aflojen, migración del conductor del neuroestimulador, la erosión del hueso, acumulación de líquido, sensibilidad nerviosa alterada, disminución del lagrimeo, cambios no deseados en la estimulación debido a un mal funcionamiento del dispositivo, la reacción alérgica y del tejido y la infección.

Al igual que con cualquier dispositivo médico implantado, las posibilidades de fallo del dispositivo son bajas. Como el neuroestimulador no proporciona soporte vital, un fallo del dispositivo no supone inmediatamente un riesgo mayor para usted. En caso de fallo del dispositivo, es posible dejar el neuroestimulador en su sitio o explantarlo. La explantación quirúrgica del neuroestimulador puede realizarse con muy bajo riesgo utilizando anestesia local.

Recibida la anterior información considero que he comprendido la naturaleza y propósitos del tratamiento propuesto, así como sus riesgos conocidos y las alternativas terapéuticas. Además en conversación personal con mi cirujano he tenido la oportunidad de consultar y resolver mis posibles dudas, y de obtener cuanta información complementaria he creído necesaria. Por ello, me considero en condiciones de valorar debidamente tanto los posibles riesgos como la utilidad y beneficios que puedo obtener.

Yo, D/Doña			
apellidos, a mano o pegatina de			.(nombre y
COMO PACIENTE (o su represoluntariamente, DECLARO quabajo firmante, y en consecuenceme sea realizado el p	ie he sido debidan cia, le AUTORIZO procedimiento d	nente INFORMADO/A, junto con sus colaboradi iagnóstico/terapéutico	por el cirujano dores, para que denominado
En ocasiones excepcionales, d que obliguen al cirujano a realiza En ese caso, autorizo al ciruja convenientes para mi salud. Este consentimiento puede ser justificación alguna, en cualquie Observaciones	ar algún procedimi no a tomar las de r revocado discred er momento antes	ento adicional o distinto ecisiones que crea má sionalmente por mí, sir de realizar el procedim	o al planificado. s justificadas y n necesidad de liento.
Y, para que así conste, firmo el copia se me proporciona.			duplicado, cuya
En a	de	de	
Firma del paciente (o su represente legal en caso de incapacidad). D.N.I.		Firma del médico res Nombre y número de	

En caso de negativa por parte del paciente a firmar el consentimiento. Firma del testigo. D.N.I.

G. ANEXO 7

Tabla XXVIII: Complicaciones postoperatorias inmediatas y tardías.

Tipo de evento adverso (EA)	Nº de EA postoperatorios inmediatos (% total EA)	Nº de EA postoperatorios tardíos (% total EA)	Nº de EA postoperatorios inmediatos resueltos en el postoperatorio inmediato (% del tipo de EA)	Nº de EA postoperatorios tardíos resueltos en ese periodo (% del tipo de EA)	Nº de pacientes afectos (% total pacientes)	Media de días de resolución (rango)
Todos los EA	28 (100%)	17 (100%)	23 (82%)	16 (94,11%)	20 (83,33%)	N/A
Alteraciones	9	12	4	11	17 (70,83%)	66,5
sensitivas	(32,14%)	(70,58%)	(44,44%)	(91,66%)		(35,1-97,8)
Parestesias Hipoestesias Hiperestesias	3 (10,71%) 5 (17,85%) 1 (3,57%)	5 (29,41%) 7 (41,17%) 0 (0%)	2 (66,67%) 1 (20%) 1 (100%)	5 (100%) 6 (85,71%) 0 (0%)	N/A	N/A
Dolor o inflamación	15 (53,57%)	2 (11,76%)	15 (100%)	2 (100%)	10 (41,66%)	12,3 (5,4-19,2)
Trismus	1	0	1	0	1	7
	(3,57%)	(0%)	(100%)	(0%)	(4,16%)	(7)
Abolición reflejo corneal	1	0	1	0	1	7
	(3,57%)	(0%)	(100%)	(0%)	(4,16%)	(7)
Ojo seco	1	2	1	2	2	267
	(3,57%)	(11,76%)	(100%)	(100%)	(8,33%)	(7-270)
Sensibilidad dental	0	1	0	1	1	20
	(0%)	(5,88%)	(0%)	(100%)	(4,16%)	(20)
Rinorrea	1	0	1	0	1	7
	(3,57%)	(0%)	(100%)	(0%)	(4,16%)	(7)

9. BIBLIOGRAFÍA

- International Headache Society [Internet]. [cited 2014 Dec 23]. Available from: 1. http://www.ihs-headache.org/ichd-guidelines
- 2. Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. 2013 Nov;382(9904):1575-86.
- Igarashi H. [Societal impact of migraine chronification]. Rinshō Shinkeigaku Clin 3. Neurol. 2013;23(11):1225-7.
- 4. Sokolovic E, Riederer F, Szucs T, Agosti R, Sándor PS. Self-reported headache among the employees of a Swiss university hospital: prevalence, disability, current treatment, and economic impact. J Headache Pain. 2013;14:29.
- Migraine Statistics [Internet]. [cited 2015 Aug 2]. Available from: 5. http://www.migrainetrust.org/key-statistics
- Migraine Statistics: facts and data about migraine [Internet]. Migraine.com. [cited 6. 2015 Aug 2]. Available from: http://migraine.com/migraine-statistics/
- 7. Migraine Research Foundation -- Fact Sheet [Internet]. [cited 2015 Aug 2]. Available from: http://www.migraineresearchfoundation.org/fact-sheet.html
- 8. Fontaine D, Lanteri-Minet M, Ouchchane L, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, et al. Anatomical location of effective deep brain stimulation electrodes in chronic cluster headache. Brain. 2010 Apr 1;133(4):1214-23.
- 9. Fontaine D, Lazorthes Y, Mertens P, Blond S, Géraud G, Fabre N, et al. Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. J Headache Pain. 2010 Feb;11(1):23-31.
- 10. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. Neurology. 2006 Jul 11;67(1):150-2.
- 11. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, Fumal A, De Pasqua V, Mouchamps M, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. Brain J Neurol. 2005 Apr;128(Pt 4):940–7.
- 12. Robaina Padrón FJ. Neuromodulación quirúrgica: Nuevos horizontes en. Neurocirugía. 2008 Apr;19(2):143-55.
- 13. International Neuromodulation Society INS Global Home [Internet]. [cited 2015 May 28]. Available from: http://www.neuromodulation.com/

- 14. Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, Buse DC, Kawata AK, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Cephalalgia Int J Headache. 2011 Feb;31(3):301–15.
- 15. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2012 Dec;52(10):1456–70.
- 16. Munakata J, Hazard E, Serrano D, Klingman D, Rupnow MFT, Tierce J, et al. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. Headache. 2009 Apr;49(4):498–508.
- 17. Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, Sullivan SD, Wilcox TK, Wells L, et al. Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). Headache. 2011 Aug;51(7):1058–77.
- 18. Gaul C, Finken J, Biermann J, Mostardt S, Diener H-C, Müller O, et al. Treatment costs and indirect costs of cluster headache: A health economics analysis. Cephalalgia Int J Headache. 2011 Dec;31(16):1664–72.
- 19. Diener H-C, Solbach K, Holle D, Gaul C. Integrated care for chronic migraine patients: epidemiology, burden, diagnosis and treatment options. Clin Med Lond Engl. 2015 Aug;15(4):344–50.
- 20. de la Cefalea C de C. III Edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas. 2013;
- 21. Adam G, Kurt T, Çınar C, Sarıyıldırım A, Resorlu M, Uysal F, et al. Ergotamine-induced vasospastic ischemia mimicking arterial embolism: unusual case. Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Derg Turk J Trauma Emerg Surg TJTES. 2014 Jul;20(4):291–4.
- 22. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, Conti V, Vignatelli L, D'Alessandro R, et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. Cephalalgia Int J Headache. 2015 Feb;35(2):118–31.
- 23. Raggi A, Schiavolin S, Leonardi M, Giovannetti AM, Bussone G, Curone M, et al. Chronic migraine with medication overuse: Association between disability and quality of life measures, and impact of disease on patients' lives. J Neurol Sci. 2014 Nov 8;
- 24. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. Headache. 2015 Jan;55(1):3–20.
- 25. Antonaci F, Ghiotto N, Wu S, Pucci E, Costa A. Recent advances in migraine therapy. SpringerPlus. 2016;5:637.

- 26. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, Alvarez R, Riesco N, Pascual J. Longterm experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after one year? Cephalalgia Int J Headache. 2014 Nov 27;
- 27. Leira R. [OnabotulinumtoxinA in chronic migraine: from the theory of clinical trials to clinical practice]. Rev Neurol. 2014 Mar 10;58 Suppl 2:S3–11.
- 28. Lia C, Tosi P, Giardini G, Caligiana L, Bottacchi E. Onabotulinumtoxin A for prophylaxis in chronic migraine: preliminary data from Headache Regional Centre of Aosta Valley. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. 2014 May;35 Suppl 1:175–6.
- 29. Liberini P, Pari E, Gazzina S, Caratozzolo S, Rao R, Padovani A. Technique of injection of onabotulinumtoxin A for chronic migraine: the PREEMPT injection paradigm. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. 2014 May;35 Suppl 1:41–3.
- 30. Schaefer SM, Gottschalk CH, Jabbari B. Treatment of Chronic Migraine with Focus on Botulinum Neurotoxins. Toxins. 2015;7(7):2615–28.
- 31. Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, welltolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. Headache. 2010 Oct;50(9):1406-18.
- 32. Lambru G, Giakoumakis E, Al-Kaisy A. Advanced technologies and novel neurostimulation targets in trigeminal autonomic cephalalgias. Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol. 2015 May;36 Suppl 1:125–9.
- 33. de Coo IF, Wilbrink LA, Haan J. Symptomatic Trigeminal Autonomic Cephalalgias. Curr Pain Headache Rep. 2015 Aug;19(8):514.
- 34. Meyers SL. Cluster headache and trigeminal autonomic cephalgias. Dis--Mon DM. 2015 Jun;61(6):236-9.
- 35. Edvardsson B. Symptomatic cluster headache: a review of 63 cases. SpringerPlus. 2014;3(1):64.
- 36. Cruz S, Lemos C, Monteiro JMP. Familial aggregation of cluster headache. Arq Neuropsiquiatr. 2013 Nov;71(11):866-70.
- 37. Ekbom K, Hardebo JE. Cluster headache: aetiology, diagnosis and management. Drugs. 2002;62(1):61–9.
- 38. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab. 1999 Feb;19(2):115-27.
- 39. May A, Kaube H, Büchel C, Eichten C, Rijntjes M, Jüptner M, et al. Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study. Pain. 1998 Jan;74(1):61-6.

- 40. Goadsby PJ, Lambert GA, Lance JW. Stimulation of the trigeminal ganglion increases flow in the extracerebral but not the cerebral circulation of the monkey. Brain Res. 1986 Aug 27;381(1):63–7.
- 41. Lambert GA, Bogduk N, Goadsby PJ, Duckworth JW, Lance JW. Decreased carotid arterial resistance in cats in response to trigeminal stimulation. J Neurosurg. 1984 Aug;61(2):307–15.
- 42. Edvinsson L, Jansen I, Kingman TA, McCulloch J. Cerebrovascular responses to capsaicin in vitro and in situ. Br J Pharmacol. 1990 Jun;100(2):312–8.
- 43. Edvinsson L, Jansen Olesen I, Kingman TA, McCulloch J, Uddman R. Modification of vasoconstrictor responses in cerebral blood vessels by lesioning of the trigeminal nerve: possible involvement of CGRP. Cephalalgia Int J Headache. 1995 Oct;15(5):373–83.
- 44. Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Goadsby PJ. Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents. Headache. 2009 Sep;49(8):1131–43.
- 45. Kelm M, Schrader J. Control of coronary vascular tone by nitric oxide. Circ Res. 1990 Jun;66(6):1561–75.
- 46. Oomen KPQ. Anatomical and clinical appraisal of the Pterygopalatine ganglion. [S.l.]: s.n.]; 2011.
- 47. Bleys RL, Janssen LM, Groen GJ. The lateral sellar nerve plexus and its connections in humans. J Neurosurg. 2001 Jul;95(1):102–10.
- 48. Pareja JA, Álvarez M. The Usual Treatment of Trigeminal Autonomic Cephalalgias. Headache J Head Face Pain. 2013;53(9):1401–14.
- 49. Cady R, Saper J, Dexter K, Manley HR. A double-blind, placebo-controlled study of repetitive transnasal sphenopalatine ganglion blockade with tx360(®) as acute treatment for chronic migraine. Headache. 2015 Jan;55(1):101–16.
- 50. Cady RK, Saper J, Dexter K, Cady RJ, Manley HR. Long-Term Efficacy of a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study for Repetitive Sphenopalatine Blockade With Bupivacaine vs Saline With the Tx360(®) Device for Treatment of Chronic Migraine. Headache. 2015 Apr;55(4):529–42.
- 51. Yang lan Y, Oraee S. A novel approach to transnasal sphenopalatine ganglion injection. Pain Physician. 2006 Apr;9(2):131–4.
- 52. Additional IL, Candido KD, Masonic AI. A Novel Revision to the Classical Transnasal Topical Sphenopalatine Ganglion Block for the Treatment of Headache and Facial Pain. Pain Physician. 2013;16:E769–78.
- 53. Windsor RE, Jahnke S. Sphenopalatine ganglion blockade: a review and proposed modification of the transnasal technique. Pain Physician. 2004 Apr;7(2):283–6.

- 54. Chua NHL, Vissers KC, Wilder-Smith OH. Quantitative sensory testing may predict response to sphenopalatine ganglion pulsed radiofrequency treatment in cluster headaches: a case series. Pain Pract Off J World Inst Pain. 2011 Oct;11(5):439–45.
- 55. Sanders M, Zuurmond WW. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation. J Neurosurg. 1997 Dec;87(6):876-80.
- 56. Higuchi Y, Nashold BS, Sluijter M, Cosman E, Pearlstein RD. Exposure of the dorsal root ganglion in rats to pulsed radiofrequency currents activates dorsal horn lamina I and II neurons. Neurosurgery. 2002 Apr;50(4):850–5; discussion 856.
- 57. Shah RV, Racz GB. Long-term relief of posttraumatic headache by sphenopalatine ganglion pulsed radiofrequency lesioning: a case report. Arch Phys Med Rehabil. 2004 Jun;85(6):1013-6.
- 58. De Andres et al. Bloqueo y radiofrecuencia del ganglio esfenopalatino para el tratamiento de algias faciales. Rev Soc Esp Dolor. 2011;18(5):303-10.
- 59. Narouze S, Kapural L, Casanova J, Mekhail N. Sphenopalatine ganglion radiofrequency ablation for the management of chronic cluster headache. Headache. 2009 Apr;49(4):571-7.
- 60. Konen A. Unexpected effects due to radiofrequency thermocoagulation of the sphenopalatine ganglion: two case reports. Pain Dig. 2000;10:30–3.
- 61. Goadsby PJ, Zagami AS. Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat. Brain J Neurol. 1991 Apr;114 (Pt 2):1001–11.
- 62. Goadsby PJ, Knight YE, Hoskin KL. Stimulation of the greater occipital nerve increases metabolic activity in the trigeminal nucleus caudalis and cervical dorsal horn of the cat. Pain. 1997 Oct;73(1):23-8.
- 63. Bartsch T, Goadsby PJ. Stimulation of the greater occipital nerve induces increased central excitability of dural afferent input. Brain J Neurol. 2002 Jul;125(Pt 7):1496-509.
- 64. de Quintana-Schmidt C, Casajuana-Garreta E, Molet-Teixidó J, García-Bach M, Roig C, Clavel-Laria P, et al. [Stimulation of the occipital nerve in the treatment of drug-resistant cluster headache]. Rev Neurol. 2010 Jul 1;51(1):19–26.
- 65. Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes--prolonged effects from a single injection. Pain. 2006 May;122(1-2):126-9.
- 66. Young WB. Blocking the greater occipital nerve: utility in headache management. Curr Pain Headache Rep. 2010 Oct;14(5):404-8.
- 67. Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, Abbas MA, Silberstein SD. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed

- migraine: a randomised comparative study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008 Apr;79(4):415–7.
- 68. Shields KG, Levy MJ, Goadsby PJ. Alopecia and cutaneous atrophy after greater occipital nerve infiltration with corticosteroid. Neurology. 2004 Dec 14;63(11):2193–4.
- 69. Schetman D, Hambrick GW, Wilson CE. CUTANEOUS CHANGES FOLLOWING LOCAL INJECTION OF TRIAMCINOLONE. Arch Dermatol. 1963 Dec;88:820–8.
- 70. Penarrocha-Diago M, Boronat A, Penarrocha-Oltra D, Ata-Ali J, Bagan J, Penarrocha-Diago M. Clinical course of patients with episodic cluster headache treated with corticosteroids inproximity to the sphenopalatine ganglion: A preliminary study of 23 patients. Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal. 2012;e477–82.
- 71. Douglas R, Wormald P-J. Pterygopalatine Fossa Infiltration Through the Greater Palatine Foramen: Where to Bend the Needle: The Laryngoscope. 2006 Jul;116(7):1255–7.
- 72. Gallardo CAC, Galdames ICS, López MGC, Matamala DAZ, CORONADO G, SUAZO G, et al. Relationship between pterygopalatine fossa volume and cephalic and upper facial indexes. Int J Morphol. 2008;26:393–6.
- 73. Morelli N, Mancuso M, Felisati G, Lozza P, Maccari A, Cafforio G, et al. Does sphenopalatine endoscopic ganglion block have an effect in paroxysmal hemicrania? A case report. Cephalalgia [Internet]. 2009 Jun [cited 2014 Dec 9]; Available from: http://cep.sagepub.com/cgi/doi/10.1111/j.1468-2982.2009.01882.x
- 74. Piagkou M, Demesticha T, Troupis T, Vlasis K, Skandalakis P, Makri A, et al. The Pterygopalatine Ganglion and its Role in Various Pain Syndromes: From Anatomy to Clinical Practice: PPG and its Role in Pain Syndromes. Pain Pract. 2012 Jun;12(5):399–412.
- 75. De Andrés J, Díaz L, Cid J, Gómez Caro L, a Cefalea R, Segado-Jiménez MI, et al. Bloqueo y radiofrecuencia del ganglio esfenopalatino para el tratamiento de algias faciales. Rev Soc Esp Dolor. 2011;18(5):1–15.
- 76. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. Lancet Neurol. 2002 Aug;1(4):251–7.
- 77. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. Lancet Lond Engl. 1998 Jul 25;352(9124):275–8.
- 78. May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. Nat Med. 1999 Jul;5(7):836–8.

- 79. Franzini A, Ferroli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. Neurosurgery. 2003 May;52(5):1095-9; discussion 1099-101.
- 80. Schvarcz JR, Driollet R, Rios E, Betti O. Stereotactic hypothalamotomy for behaviour disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1972 Jun;35(3):356-9.
- 81. Sano K, Mayanagi Y, Sekino H, Ogashiwa M, Ishijima B. Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. J Neurosurg. 1970 Dec;33(6):689–707.
- 82. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1428-9.
- 83. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, et al. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. Cephalalgia Int J Headache. 2008 Mar;28(3):285-95.
- 84. Starr PA, Barbaro NM, Raskin NH, Ostrem JL. Chronic stimulation of the posterior hypothalamic region for cluster headache: technique and 1-year results in four patients. J Neurosurg. 2007 Jun;106(6):999-1005.
- 85. Schytz HW, Barlose M, Guo S, Selb J, Caparso A, Jensen R, et al. Experimental activation of the sphenopalatine ganglion provokes cluster-like attacks in humans. Cephalalgia. 2013 Jul 1;33(10):831-41.
- 86. Ansarinia M, Rezai A, Tepper SJ, Steiner CP, Stump J, Stanton-Hicks M, et al. Electrical stimulation of sphenopalatine ganglion for acute treatment of cluster headaches. Headache. 2010 Jul;50(7):1164-74.
- 87. Trentman T, Freeman. Clinical utility of implantable neurostimulation devices in the treatment of chronic migraine. Med Devices Evid Res. 2013 Nov;195.
- 88. Paemeleire K, Goodman AM. Results of a patient survey for an implantable neurostimulator to treat migraine headaches. J Headache Pain. 2012 Apr;13(3):239-41.
- 89. Jurgens TP, Leone M. Pearls and pitfalls: Neurostimulation in headache. Cephalalgia. 2013 Jun 1;33(8):512-25.
- 90. Neuromodulación del ganglio esfenopalatino para aliviar los síntomas de la cefalea en racimos. Reporte de un caso (Revista Iberoamericana del Dolor - Sociedad Espaï; ½ ola del Dolor (SED)) [Internet]. [cited 2015 Sep 14]. Available from: http://revistaiberoamericanadeldolor.sedolor.es/articulo.php?ID=4
- 91. Martelletti P, Jensen RH, Antal A, Arcioni R, Brighina F, de Tommaso M, et al. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. J Headache Pain. 2013;14(1):86.
- 92. Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, Lainez MJ, Gaul C, Goodman AM, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache

- treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study. Cephalalgia. 2013 Jul 1;33(10):816–30.
- 93. Goadsby PJ. Sphenopalatine (pterygopalatine) ganglion stimulation and cluster headache: New hope for ye who enter here. Cephalalgia. 2013 Jul 1;33(10):813–5.
- 94. Lambru G, Matharu MS. Occipital nerve stimulation in primary headache syndromes. Ther Adv Neurol Disord. 2012 Jan;5(1):57–67.
- 95. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. Cephalalgia. 2011 Feb;31(3):271–85
- 96. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of intractable chronic cluster headache by occipital nerve stimulation in 14 patients. Neurology. 2009 Jan 27;72(4):341–5.
- 97. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle J-M, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. Lancet Neurol. 2007 Apr;6(4):314–21.
- 98. Popeney CA, Aló KM. Peripheral neurostimulation for the treatment of chronic, disabling transformed migraine. Headache. 2003 Apr;43(4):369–75.
- 99. Schwedt TJ, Dodick DW, Hentz J, Trentman TL, Zimmerman RS. Occipital nerve stimulation for chronic headache--long-term safety and efficacy. Cephalalgia Int J Headache. 2007 Feb;27(2):153–7.
- 100. Slavin KV, Nersesyan H, Wess C. Peripheral neurostimulation for treatment of intractable occipital neuralgia. Neurosurgery. 2006 Jan;58(1):112–9; discussion 112–9.
- 101. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. Cephalalgia Int J Headache. 2010 May;30(5):599–609.
- 102. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology. 2008 Aug 19;71(8):559–66.
- 103. Katsarava Z, Holle D, Diener H-C. Medication overuse headache. Curr Neurol Neurosci Rep. 2009 Mar;9(2):115–9.
- 104. Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, et al. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. Headache. 2010 Oct;50(9):1464–72.
- 105. Scher AI, Lipton RB, Stewart WF. Habitual snoring as a risk factor for chronic daily headache. Neurology. 2003 Apr 22;60(8):1366–8.

- 106. Abstracts of the 15th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS). September 11-13, 2011. Budapest, Hungary. Eur J Neurol. 2011 Sep;18 Suppl 2:1–684.
- 107. Jürgens TP, Gaul C, Lindwurm A, Dresler T, Paelecke-Habermann Y, Schmidt-Wilcke T, et al. Impairment in episodic and chronic cluster headache. Cephalalgia Int J Headache. 2011 Apr;31(6):671–82.
- 108. Meletiche DM, Lofland JH, Young WB. Quality-of-life differences between patients with episodic and transformed migraine. Headache. 2001 Jun;41(6):573–8.
- 109. Cole JC, Lin P, Rupnow MFT. Validation of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v. 2.1) for patients undergoing prophylactic migraine treatment. Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil. 2007 Sep;16(7):1231–7.
- 110. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. Neurology. 1999 Sep 22;53(5):988–94.
- 111. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6TM) across episodic and chronic migraine. Cephalalgia Int J Headache. 2011 Feb;31(3):357–67.
- 112. Abstracts of the 2nd European Headache and Migraine Trust International Congress (EHMTIC). October 28-31, 2010. Nice, France. J Headache Pain. 2010 Oct;11(Suppl 1):S2–150.
- 113. Jensen RM, Lyngberg A, Jensen RH. Burden of cluster headache. Cephalalgia Int J Headache. 2007 Jun;27(6):535–41.
- 114. Bahra A, Goadsby PJ. Diagnostic delays and mis-management in cluster headache. Acta Neurol Scand. 2004 Mar;109(3):175–9.
- 115. RUSU MC. The fetal pterygopalatine ganglion in man. Neuroanatomy. 2006;5:40–1.
- 116. Maizels M. Intranasal lidocaine to prevent headache following migraine aura. Headache. 1999 Jun;39(6):439–42.
- 117. Ruskell GL. Distribution of pterygopalatine ganglion efferents to the lacrimal gland in man. Exp Eye Res. 2004 Mar;78(3):329–35.
- 118. Rusu MC. Microanatomy of the neural scaffold of the pterygopalatine fossa in humans: trigeminovascular projections and trigeminal-autonomic plexuses. Folia Morphol. 2010;69(2):84–91.
- 119. Roberti F, Boari N, Mortini P, Caputy AJ. The pterygopalatine fossa: an anatomic report. J Craniofac Surg. 2007;18(3):586–90.

- 120. HUANG F, KONG F-Z, ZHANG C. Comparative research of the thin transverse sectional anatomy and the multislice spiral CT on pterygopalatine fossa. Turk Neurosurg. 2010;20(2):151–8.
- 121. Daniels DL, Mark LP, Ulmer JL, Mafee MF, McDaniel J, Shah NC, et al. Osseous anatomy of the pterygopalatine fossa. Am J Neuroradiol. 1998;19(8):1423–32.
- 122. Erdogan N, Unur E, Baykara M. CT anatomy of pterygopalatine fossa and its communications: a pictorial review. Comput Med Imaging Graph. 2003 Nov;27(6):481–7.
- 123. de Lara D, Ditzel Filho LFS, Prevedello DM, Carrau RL, Kasemsiri P, Otto BA, et al. Endonasal endoscopic approaches to the paramedian skull base. World Neurosurg. 2014 Dec;82(6 Suppl):S121–9.
- 124. Elhadi AM, Almefty KK, Mendes GAC, Kalani MYS, Nakaji P, Dru A, et al. Comparison of surgical freedom and area of exposure in three endoscopic transmaxillary approaches to the anterolateral cranial base. J Neurol Surg Part B Skull Base. 2014 Oct;75(5):346–53.
- 125. Prigge L, van Schoor A-N, Bosman MC, Bosenberg AT. Clinical anatomy of the maxillary nerve block in pediatric patients. Paediatr Anaesth. 2014 Nov;24(11):1120–6.
- 126. Stojcev Stajcić L, Gacić B, Popović N, Stajcić Z. Anatomical study of the pterygopalatine fossa pertinent to the maxillary nerve block at the foramen rotundum. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010 May;39(5):493–6.
- 127. Joo W, Yoshioka F, Funaki T, Mizokami K, Rhoton AL. Microsurgical anatomy of the trigeminal nerve: Microsurgical Anatomy of the Trigeminal Nerve. Clin Anat. 2014 Jan;27(1):61–88.
- 128. Bathla G, Hegde AN. The trigeminal nerve: An illustrated review of its imaging anatomy and pathology. Clin Radiol. 2013 Feb;68(2):203–13.
- 129. Siéssere S, Vitti M, Sousa LG de, Semprini M, Iyomasa MM, Regalo SCH. Anatomic variation of cranial parasympathetic ganglia. Braz Oral Res. 2008 Jun;22(2):101–5.
- 130. Lovasova K, Sulla IJ, Bolekova A, Sulla I, Kluchova D. Anatomical study of the roots of cranial parasympathetic ganglia: A contribution to medical education. Ann Anat Anat Anz. 2013 May;195(3):205–11.
- 131. Ruskell GL. Distribution of pterygopalatine ganglion efferents to the lacrimal gland in man. Exp Eye Res. 2004 Mar;78(3):329–35.
- 132. Oomen KP, Ebbeling M, de Ru JA, Hordijk GJ, Bleys RL. A previously undescribed branch of the pterygopalatine ganglion. Am J Rhinol Allergy. 2011 Feb;25(1):50–3.
- 133. Rusu MC, Pop F. The anatomy of the sympathetic pathway through the pterygopalatine fossa in humans. Ann Anat Anat Anz. 2010 Feb;192(1):17–22.

- 134. Ebbeling MB, Oomen KP, de Ru JA, Hordijk GJ, Bleys RL. Neurochemical characterization of pterygopalatine ganglion branches in humans. Am J Rhinol Allergy. 2012 Feb;26(1):e40-5.
- 135. Curtin HD. Computed tomographic anatomy of the pterygopalatine fossa. Radiographics. 1985;5:429-40.
- 136. Rumboldt Z. The palatovaginal canal: can it be identified on routine CT and MR imaging? AJR Am J Roentgenol. 2002 Jul;179(1):267-72.
- 137. Urysal I. Clinical significance of maxillary artery and its branches: A cadaver study and review of the literature. Comput Med Imaging Ghaph. 2003 Dec;27(6):481–7.
- 138. Choi J. The clinical anatomy of the maxillary artery in the pterygopalatine fossa. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61:72-8.
- 139. Home ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2016 Jun 2]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/home
- 140. Osborn AG. Radiology of the pterygoid plates and pterygopalatine fossa. AJR Am J Roentgenol. 1979 Mar;132(3):389-94.
- 141. ATI-Implant-Manual-and-IFU-Spanish-5134-B.pdf [Internet]. [cited 2016 Oct 24]. Available from: http://3w.ati-spg.com/wp-content/uploads/ATI-Implant-Manualand-IFU-Spanish-5134-B.pdf
- 142. Frautschi RS, Halasa B, Orra S, Mlynek K, Steiner CP, Papay FA. Pterygopalatine Fossa Anatomy for a Surgical Approach to Sphenopalatine Ganglion. J Craniofac Surg. 2016 Oct;27(7):1866–9.
- 143. Láinez MJA, Puche M, Garcia A, Gascón F. Sphenopalatine ganglion stimulation for the treatment of cluster headache. Ther Adv Neurol Disord. 2014 May;7(3):162-8.
- 144. Al-Din OF, Coghlan KM, Magennis P. Sensory nerve disturbance following Le Fort I osteotomy. Int J Oral Maxillofac Surg. 1996 Feb;25(1):13–9.
- 145. Garg S, Kaur S. Evaluation of Post-operative Complication Rate of Le Fort I Osteotomy: A Retrospective and Prospective Study. J Maxillofac Oral Surg. 2014 Jun;13(2):120-7.
- 146. Newhouse RF, Schow SR, Kraut RA, Price JC. Life-threatening hemorrhage from a Le Fort I osteotomy. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 1982 Feb;40(2):117–9.
- 147. Reaume CE, MacNicol BM. Complications encountered during LeFort I osteotomy in a patient with mandibulofacial dysostosis. J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg. 1988 Nov;46(11):1003-4.
- 148. Politis C. Life-threatening haemorrhage after 750 Le Fort I osteotomies and 376 SARPE procedures. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012 Jun;41(6):702-8.

- 149. Láinez MJ, Marti AS. Sphenopalatine ganglion stimulation in cluster headache and other types of headache. Cephalalgia Int J Headache. 2016 May 5;
- 150. Assaf AT, Hillerup S, Rostgaard J, Puche M, Blessmann M, Kohlmeier C, et al. Technical and surgical aspects of the sphenopalatine ganglion (SPG) microstimulator insertion procedure. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015 Nov 7;