

**Universidad CEU San Pablo**  
**CEINDO – CEU Escuela Internacional de**  
**Doctorado**

**PROGRAMA en MEDICINA TRASLACIONAL**



**CEU**

*Universidad  
San Pablo*



**CEU**

*Escuela Internacional  
de Doctorado*

**EFICACIA DE LA TOXINA**  
**BOTULÍNICA EN DOLOR**  
**MIOFASCIAL MASTICATORIO**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

D. José Luis de la Hoz Aizpurua

Dirigida por: Dr. Tomás Chivato Pérez

Co-Dirigida por: Dra. Ana Bagües Arias

MADRID

EFICACIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN DOLOR  
MIOFASCIAL MASTICATORIO

José Luis de la Hoz Aizpurua

2023

## **DEDICATORIA**

A mi padre, al trabajo, a la fuerza de voluntad, tres sinónimos.

A mi mujer Kiki y a mis hijos Eduardo, Santiago, Gonzalo y Diego por su cariño y apoyo.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Maribel Martín Fontelles, por confiar en mí y apoyarme en el inicio de mi proyecto en el año 2012.

Al Dr. Tomás Chivato Pérez, mi Director de Tesis, por abrirme las puertas de CEINDO de la Universidad CEU.

A la Dra. Ana Bagües, Co-Directora, por su guía y constante disponibilidad en todo momento para resolver mis dudas.

Al Dr. Miguel de Pedro por su asesoramiento y colaboración en la elaboración del artículo de investigación asociado a esta Tesis.

Al Dr. Juan Mesa, por su amistad y apoyo constante en todo en proceso a lo largo de estos años.

Al Dr. José Miguel Cárdenas, por su ayuda en la labor estadística.

A los pacientes del estudio por su generosa colaboración.

## **ÍNDICE**

### **RESUMEN**

#### **1. CONCEPTOS TEÓRICOS**

**a. INTRODUCCIÓN. EL DOLOR EN LA EXISTENCIA HUMANA**

**b. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR**

**c. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR**

**d. GENERALIDADES DEL DOLOR MUSCULAR**

**e. GENERALIDADES DEL DOLOR OROFACIAL**

**i. EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR OROFACIAL**

**ii. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR OROFACIAL**

**f. DOLOR OROFACIAL MUSCULOESQUELÉTICO**

**(TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES)**

**i. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES**

**ii. ETIOPATOGENIA y FISIOPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES**

**iii. CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES**

**iv. TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES MIOGÉNICOS**

**v. DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO**

**1. DEFINICIÓN**

**2. EPIDEMIOLOGÍA**

**3. FISIOPATOLOGÍA**

**4. CLASIFICACIÓN**

**5. PRESENTACIÓN CLÍNICA**

**6. DIAGNÓSTICO**

**7. BIOMARCADORES EN DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO**

**8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

## **9. MANEJO TERAPÉUTICO DEL DOLOR MIOFASCIAL**

- g. GENERALIDADES DE LA TOXINA BOTULÍNICA**
- h. TOXINA BOTULÍNICA EN DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO**
- i. EL ESTRÉS y SU MEDICIÓN**
  - i. ACONTECIMIENTOS VITALES ESTRESANTES**
  - ii. REACTIVIDAD AL ESTRÉS**

## **2. TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

### **RESUMEN**

- a. HIPÓTESIS y OBJETIVOS**
- b. METODOLOGÍA. MATERIAL y MÉTODOS**
  - i. Diseño del Estudio**
  - ii. Sujetos del Estudio**
  - iii. Intervención**
  - iv. Registros de Dolor y de Función Mandibular**
  - v. Análisis Estadístico**
- c. RESULTADOS**
  - i. Dolor Subjetivo**
  - ii. Dolor Objetivo**
  - iii. Rango de Movilidad Mandibular**
  - iv. Escala de Medición del Reajuste Social o de Acontecimientos Vitales Estresantes**
  - v. Índice de Reactividad al Estrés (IRE-32)**
- d. DISCUSIÓN**
- e. CONCLUSIONES**
- f. REFERENCIAS**
- g. ANEXOS**

## RESUMEN

En Medicina Musculoesquelética, el Síndrome de Dolor Miofascial se define como una condición de dolor que se origina en los músculos y la fascia circundante debido a alteraciones sensoriales, motoras y vegetativas que son causadas por la presencia de Puntos Gatillo Miofasciales. El dolor miofascial provoca dolor local, irradiado y referido. En el Aparato Masticatorio (AM), el Dolor Miofascial Masticatorio (DMFM) con o sin Referencia es la entidad clínica más prevalente en el grupo de Trastornos de los Músculos Masticatorios. La fisiopatología es multifactorial e incluye tanto mecanismos periféricos como centrales derivados de factores biológicos (genéticos/epigenéticos), psicoemocionales y socioambientales. En consecuencia, es necesario un enfoque terapéutico multimodal integral para abordar esta compleja patología.

Habitualmente, el manejo terapéutico del DMFM es, al menos inicialmente, conservador, multimodal e interdisciplinario mediante medidas de automanejo/autocuidado del paciente, fisioterapia, dispositivos ortopédicos (denominados “Férulas”) y farmacología, pero, en casos refractarios, ocasionalmente se realizan infiltraciones de anestésicos locales, corticoides y de forma más reciente, Toxina Botulínica.

La Toxina Botulínica (TB) es, desde hace tiempo, una de las opciones terapéuticas disponibles para las entidades clínicas asociadas a los trastornos del movimiento. La TB bloquea la liberación de Acetilcolina (Ach) en la Unión Neuromuscular. Actualmente se está investigando un papel prometedor en el alivio del dolor mediante el bloqueo de la liberación de mediadores inflamatorios y de dolor. De los 7 serotipos conocidos de TB, la más utilizada es la Toxina Botulínica Tipo A (TBA).

Algunas de estas aplicaciones clínicas de la toxina botulínica se encuentran dentro del campo de la Odontología y un conocimiento adecuado de esta opción terapéutica es de suma importancia para el

especialista en Dolor Orofacial (DOF) y el Odontólogo general para las indicaciones actualmente aceptadas y futuras adicionales.

El objetivo de esta Tesis Doctoral es analizar la eficacia de la TBA en el manejo terapéutico del DMFM.

La estructura de la Tesis se divide en dos apartados fundamentales. Un primer apartado contiene marco teórico en el que se hace una exposición breve pero completa de los conceptos más importantes del dolor, el DOF, los Trastornos Temporomandibulares (TTM)(DOF Musculoesquelético), el DMFM y las opciones de tratamiento con especial atención al empleo de la TBA. El segundo apartado presenta el trabajo de investigación que analiza la hipótesis de la eficacia de la TBA en DMFM frente al modelo terapéutico convencional. La hipótesis nula es que la TBA no aporta ningún beneficio adicional a dicha tratamiento convencional. Se realiza una exposición ordenada de todo el proceso de investigación, con los Objetivos y Planteamiento de la Hipótesis, la Metodología (Material, Métodos, Diseño, Sujeto, Intervención y Análisis Estadístico), Resultados, Discusión y Conclusiones.

Como datos adicionales se presenta el análisis preliminar que se hizo sobre la relación entre la reactividad al estrés y la presencia de acontecimientos vitales estresantes de los pacientes y su respuesta al tratamiento.

Finalmente, de todo ello se exponen una serie de sugerencias clínicas que puedan ser útiles a los profesionales de la salud y también sugerencias de futuras líneas de investigación.



# 1. CONCEPTOS TEÓRICOS

## a. INTRODUCCIÓN. EL DOLOR EN LA EXISTENCIA HUMANA

El dolor existe desde que existen seres vivos. Quizás la primera mención documentada del dolor se encuentra en el papiro de Ebers que data del siglo IV a.C. en el que la diosa Isis recomienda el uso de opio para tratar los dolores de cabeza del dios Ra(1)(Fig 1).



Figura 1: Papiro de Ebers

En el S. I d.C. el afamado médico romano Aulo Cornelio Celso en su texto “*De Medicinae*” propuso su Tétrada de la Inflamación: “en verdad los signos de la inflamación son cuatro: Tumor, Rubor, Calor y Dolor”(2) (Fig 2) a los que posteriormente se añadió el de la Limitación Funcional (controvertidamente atribuido a Galeno, Sydenham o Virchow).



Fig 2: “*De Medicinae*” de Aulo Cornelius Celsus

De esos cuatro signos inflamatorios el dolor es, sin duda, el que tiene una mayor significación clínica ya que es una señal ligada directamente con la supervivencia. La evolución ha dotado a los organismos vivos, incluidos los humanos, con un sistema nervioso altamente desarrollado que nos permite percibir el dolor de manera eficiente. El dolor es un sistema de alerta incorporado en nuestro organismo que nos avisa de daños o lesiones presentes o potenciales y ayuda a prevenirlos, evitarlos o responder de manera rápida, por lo que es crucial para nuestra supervivencia a largo plazo.

La importancia evolutiva del dolor se hace evidente al analizar cómo esta sensación influye en nuestro comportamiento y decisiones. La capacidad de sentir dolor no solo es relevante a nivel individual, sino que también desempeña un papel crucial en la evolución de las especies. A lo largo de millones de años, aquellos organismos que poseían un sistema de detección de dolor eficiente tuvieron una mayor probabilidad de sobrevivir y transmitir sus genes a las generaciones futuras. El dolor actuó como un mecanismo de selección natural, favoreciendo la adaptación y la supervivencia de aquellos individuos capaces de percibir y responder adecuadamente a las amenazas.(3)

El concepto de dolor ha cambiado a lo largo de la Historia. En Medicina Tradicional, el dolor se definía como una sensación más o menos localizada de incomodidad, angustia o agonía que resulta de la estimulación de terminaciones nerviosas especializadas. Sirve como mecanismo protector, al inducir al que lo sufre a retirarse de su causa(4) (Fig 3).

Descartes plantea el concepto dual de la naturaleza humana (cuerpo y alma) y es basándose en este concepto donde Descartes sitúa la experiencia dolorosa. Para él el dolor es una percepción del alma, que puede estar originada por acción de agentes externos al cuerpo o bien por el cuerpo mismo. En su obra “Los Principios de la Filosofía” define el rol del dolor como elemento de integración entre el alma y el cuerpo, quedando expresado así en el siguiente párrafo: “Hay además algunas

cosas que experimentamos en nosotros mismos y que no deben ser atribuidas al alma sola, ni tampoco al cuerpo solo, sino a la estrecha unidad que ambos forman (...) Tales son ciertas sensaciones como el dolor”.

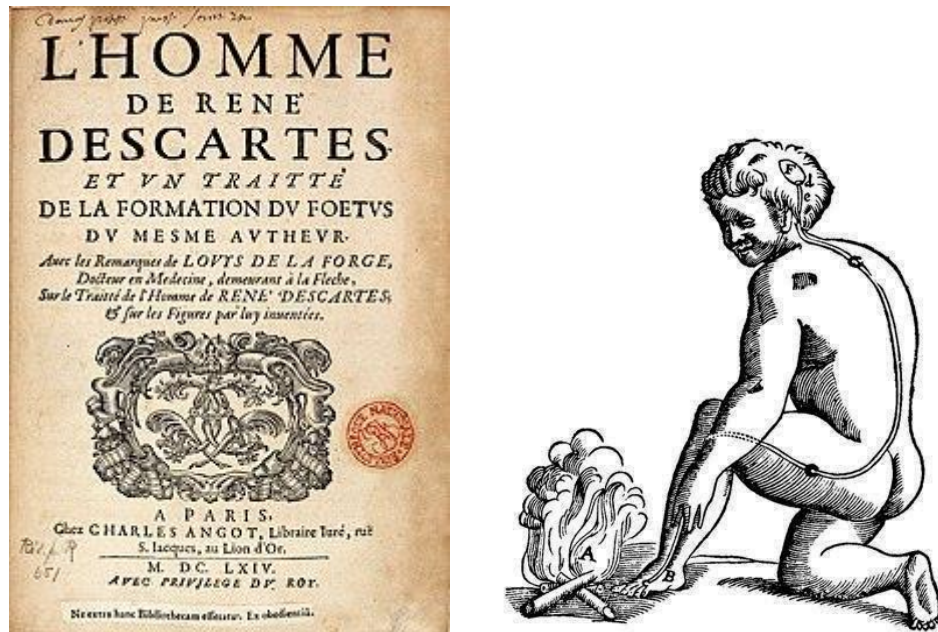


Fig 3: "L'Homme" de René Descartes

Cuando el origen de la percepción dolorosa se debe a agentes externos al cuerpo, el dolor se asociaría, en opinión de Descartes, al sentido del tacto, uno de los cinco sentidos descritos ya por Galeno. La descripción que hace Descartes del mecanismo de la percepción sensorial humana es, para su época, muy compleja, así como las bases neurobiológicas de la percepción del dolor que tratan de explicar el arco reflejo, tal cual queda plasmado en el dibujo de un niño cuyo pie es estimulado por el fuego (Figura 3).

En esta figura publicada en el *Traité de L'Homme*, Descartes escribió: "Así por ejemplo, si el fuego A se encuentra cercano al pie B, las pequeñas partículas de este fuego que, como se sabe, se mueven con gran rapidez, tienen fuerza para mover asimismo la parte de piel contra la cual se estrellan; de esa forma, estirando el pequeño filamento C que se

encuentra unido al pie, abren en ese instante la entrada del poro D, E, en el que se inserta el pequeño filamento: del mismo modo que cuando se produce el sonido de una campana, cuyo badajo está unido a una cuerda, pues se produce en el mismo momento en el que se tira del otro extremo de la cuerda. Cuando se ha abierto la entrada del poro y el pequeño conducto D, E, los espíritus animales de la concavidad F (glándula pineal) penetran en su interior y se desplazan a través del mismo hasta distribuirse en los músculos que se utilizan para retirar el pie de ese fuego, y también por los músculos que sirven para girar los ojos y la cabeza para ver el fuego, así como para mover las manos y plegar el cuerpo para defenderse. Pero ellos también pueden ser llevados por los mismos conductos D, E, a varios otros músculos”(5).

Esta definición y el razonamiento cartesiano asociado a ella, siendo de gran valor por ser la primera aproximación científica al concepto de dolor, adolece de significativas limitaciones al representar únicamente lo que hoy conocemos como Dolor Nociceptivo Somático Superficial y no dar respuesta a situaciones como:

- presencia de dolor sin presencia de ningún estímulo (dolor espontáneo)
- presencia de dolor ante un estímulo no doloroso, por ejemplo, el tacto (alodinia).
- respuesta aumentada al dolor ante un estímulo doloroso (hiperalgesia)
- ausencia de dolor ante un estímulo que debería provocarlo
- persistencia del dolor, aunque haya desaparecido el estímulo causal

En 1979, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) formuló la primera definición actual del dolor como como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”.

Esta definición fue actualizada en 2020 como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño

tisular real o potencial” al incorporar una serie de consideraciones adicionales:

- El dolor es siempre una experiencia personal en la que influyen factores biológicos, psicológicos y sociales en diverso grado.
- El dolor y la nocicepción son fenómenos diferentes. El dolor no se puede inferir únicamente de la actividad de las neuronas sensoriales.
- Las personas aprenden el concepto de dolor a través de sus experiencias de vida.
- El relato de la experiencia de dolor de cada persona debe ser respetado.
- Aunque el dolor suele tener un papel adaptativo, puede tener efectos adversos sobre la función y el bienestar social y psicológico.
- La descripción verbal es solo uno de los varios comportamientos para expresar dolor; la incapacidad para comunicarse no excluye la posibilidad de que un ser humano o un animal experimenten dolor(6).

Este nuevo enfoque integral considera que el dolor tiene dos componentes, uno sensitivo-discriminativo, comparable a una modalidad sensorial como el olfato o la visión, con representación en la corteza cerebral y que consiste en los diversos procesos relacionados con la localización, intensidad (leve, moderado, severo) y características (punzante, eléctrico, sordo, ...) de un estímulo nociceptivo y un componente afectivo-motivacional, que tiene que ver con el "sufrimiento" asociado al dolor. Se refiere a la forma en que un individuo reacciona a la percepción del dolor cuando la información del dolor llega a los centros superiores del cerebro (corteza cerebral, sistema límbico). El sufrimiento es una respuesta afectiva negativa que, está influida por una diversidad de factores psicoemocionales, como la experiencia previa, las expectativas o posibles conceptos erróneos sobre el dolor.

De acuerdo con esta nueva conceptualización del dolor, este pasa de ser una sensación a ser una experiencia existencial multidimensional(7):

- Dimensión Sensorial: hace referencia al componente somático del dolor, lo incluido en la definición tradicional y relacionada directamente

con los mecanismos anatómicos y fisiopatológicos. Sería la encargada de la transmisión y modulación del impulso nociceptivo desde la región donde se haya producido el daño tisular hasta los centros nerviosos superiores. Tal dimensión es la responsable de la detección de las características espaciales y temporales del dolor, así como de la intensidad y ciertos aspectos cualitativos del dolor, parámetros éstos de especial relevancia para el diagnóstico de la patología que produce el dolor (neurológica, traumatismo, infecciosa, psicógena, etc.). Los procedimientos de intervención son las técnicas biomédicas tradicionales.

- Dimensión Emocional: implica la cualidad subjetiva de la experiencia de dolor, en concreto en los aspectos de sufrimiento, aversión, desagrado, o cambios emocionales producidos. Algunas de las reacciones emocionales que están más directamente relacionadas con el dolor son ansiedad y depresión. Debido al componente aversivo del dolor se producen conductas de evitación o escape, que tendrán una especial significación para el mantenimiento de las conductas de dolor y de la propia experiencia dolorosa. Los procedimientos más utilizados son técnicas psicológicas en las que se evite esta dimensión aversiva. Las técnicas más características son sugestión, hipnosis, imaginación, biofeedback, etc

- Dimensión Cognitiva: hace referencia a la búsqueda de la causa del dolor, al intento de comprender que lo ha provocado. En esta dimensión influyen las creencias, los valores culturales y las variables cognitivas y el nivel intelectual y educacional. Las técnicas psicológicas de control del dolor preparan al paciente para que tenga una vivencia del dolor sin catastrofismos y que sea capaz de utilizar las estrategias de afrontamiento más adecuadas. Los procedimientos más característicos son las técnicas cognitivo conductuales y procedimientos de distracción, sugestión, o reevaluación de las sensaciones.

- Dimensión Conductual: se origina de la confluencia de las tres dimensiones anteriores y hace referencia al conjunto de conductas que se ponen en marcha para intentar eliminar o al menos minimizar la

experiencia dolorosa. Esta Dimensión Conductual a su vez tiene varios componentes ya que la reacción ante el dolor puede ser de varios tipos puestos en acción de forma simultánea (actividades motoras, vegetativas, etc).

Hay que señalar que, aunque la experiencia del dolor es multidimensional y que cada una de las dimensiones puede ser analizada de forma independiente, a nivel clínico la expresión final es el resultado de la interacción de todas ellas produciendo una experiencia individual que no puede ser explicada por el análisis separado de cada una de ellas.(8)

La conclusión es que, si el/la paciente describe su experiencia como dolor, el profesional de la salud debe aceptarlo, evaluarlo y tratarlo como dolor. En ocasiones dicho manejo terapéutico caerá dentro del campo de capacitación del profesional y en otras no, siendo su responsabilidad orientar al paciente sobre el camino más apropiado para obtener alivio.

#### **b. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR**

La nocicepción es un proceso neuroquímico que implica la detección de un estímulo nociceptivo por una clase especializada de terminaciones nerviosas libres conocidos como nociceptores. El estímulo nocivo o nociceptivo puede ser mecánico, térmico, químico o eléctrico, pero debe tener la intensidad suficiente, si persiste, para causar o potencialmente causar daño tisular. El proceso de nocicepción permite que la información del dolor potencial sea conducida desde nociceptores en la periferia del Sistema Nervioso Central (SNC). Sólo si esta información llega a los centros superiores del cerebro y es procesada por este, será percibido como dolor. En otras palabras, sin procesamiento cerebral no hay dolor, solo nocicepción. Al alertar al individuo de la presencia de un estímulo potencialmente dañino para los tejidos, el sistema sensorial del dolor cumple una función protectora que previene más lesiones. Sin embargo, la información nociceptiva está sujeta a modificaciones a lo largo de la vía de transmisión del dolor en el SNC (Sistemas Ascendente y Descendente de Modulación del Dolor) y esta información de dolor potencial pueden amplificarse, reducirse o en ocasiones incluso inhibirse, como en casos

en los que potencialmente, exista un riesgo para la vida. En esos casos, incluso, el impulso ni siquiera llega a niveles superiores del SNC, sino que se produce un reflejo monosináptico de aferencia sensitiva y eferencia motora sin participación de la corteza cerebral para proteger al individuo de, por ejemplo, una quemadura o un calambrazo eléctrico. De nuevo, una herencia evolutiva de protección y supervivencia(9).

Tradicionalmente el procesamiento del dolor desde su origen como estímulo de una lesión tisular hasta la experiencia subjetiva del dolor se divide en los siguientes cuatro pasos(10):

- Transducción: el proceso en el que un estímulo nocivo del entorno se convierte en actividad eléctrica (impulso nervioso) en la terminación nerviosa sensorial apropiada.
- Transmisión: El proceso de transmisión del impulso nervioso a la corteza cerebral se puede dividir en tres etapas principales:
  - o 1) la transmisión del impulso nervioso desde el sitio de la transducción a las terminales en el tronco encefálico del complejo trigeminal o asta dorsal de la médula espinal;
  - o 2) sinapsis neuronales desde el complejo del tronco encefálico del trigémino a otros troncos encefálicos y al tálamo y
  - o 3) conexiones recíprocas entre el tálamo y la corteza cerebral.
- Modulación: Este proceso se ocupa de modular la actividad neuronal, lo que permite el control del impulso nociceptivo. Esto puede resultar en la inhibición, reducción o aumento de la señal nociceptiva a los centros superiores del cerebro según la situación en que se encuentre el sujeto.
- Percepción: Se desencadena cuando el impulso nociceptivo alcanza la corteza cerebral somatosensorial y se procesa junto con todos los componentes afectivos, emocionales y cognitivos con la finalidad de dar una respuesta adecuada. Es aquí cuando la nocicepción se transforma en dolor.



## DOLOR y SEXO

Por lo general, las mujeres refieren síntomas relacionados con el dolor con más frecuencia que los hombres y en más regiones del cuerpo. Los estudios epidemiológicos revelan que varias afecciones de dolor crónico, como la migraña, los dolores de cabeza tensionales, la fibromialgia y los TTM son más frecuentes en mujeres que en hombres(11). Los estudios con modelos experimentales de dolor en humanos demuestran que las mujeres son generalmente más sensibles al dolor debido a un umbral de dolor más bajo y, por lo tanto, responden a la estimulación nociceptiva con una mayor intensidad de dolor que los hombres. Esto ha llevado a la conclusión de que el dolor afecta a hombres y mujeres de manera diferente y probablemente se debe a una diferencia en el procesamiento del dolor por parte de los Sistemas Nerviosos masculino y femenino. Se han propuesto mecanismos tanto biológicos como psicosociales para explicar estas diferencias de género en la experiencia de dolor. Una razón biológica obvia para una menor tolerancia a los estímulos nocivos por parte de las mujeres está relacionada con la presencia de las hormonas reproductivas, estrógenos y testosterona. Por ejemplo, las migrañas afectan principalmente a mujeres en edad fértil y luego disminuyen con la edad. El dolor por TTM en las mujeres también es más alto cuando el nivel de estrógenos es bajo(12). Los estudios han demostrado que la respuesta analgésica a la nocicepción en las mujeres varía a lo largo del ciclo estral y puede estar relacionado con una disminución en la actividad de opioides endógenos(13). Basado en el modelo biopsicosocial del dolor, está bien establecido que la experiencia del dolor es un fenómeno complejo involucrando muchos factores. Por lo tanto, además de los factores biológicos, la psicología y la cultura también pueden explicar algunos de las diferencias en cómo hombres y mujeres reciben y reaccionan a las señales de dolor. Mientras que los hombres parecen centrarse más en los aspectos fisiológicos del dolor y restan importancia a la dimensión psicológica, las mujeres parecen hacer lo contrario. No hay duda sobre la mayor incidencia de trastornos clínicos de dolor en las mujeres, pero los

mecanismos periféricos y centrales involucrados necesitan más exploración.

### **c. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR**

Existe varias formas de clasificar el dolor desde diferentes puntos de vista. Las principales son su Intensidad, el Modo de Presentación y su Duración, la Fisiopatología, la Localización y su Curso o Patocronia.

Según su INTENSIDAD, el dolor puede ser LEVE, MODERADO o SEVERO. Aunque las taxonomías tradicionales dividen estas tres categorías según el compromiso que el dolor produce en las actividades habituales y el descanso del paciente (Leve si permite las actividades habituales, Moderado si interfiere con ellas y Severo si además interfiere con el descanso), así como la necesidad de utilizar opioides menores (en el caso del dolor moderado) o mayores (en el dolor severo), esta diferenciación se queda muy corta para reflejar la vivencia individual del dolor. En realidad, la intensidad del dolor es el parámetro en el que más se implica el componente afectivo/motivacional del mismo y nadie mejor que el propio paciente para categorizar la intensidad del dolor que está experimentando.

Según el MODO DE PRESENTACIÓN y la DURACIÓN, el dolor puede ser:

- DOLOR AGUDO si tiene in comienzo brusco, duración breve (por lo general se acepta una duración máxima de 3 meses), demanda nuestra atención induciendo una reacción y desaparece al cesar la causa. Habitualmente se asocia a una vivencia emocional de ansiedad por la percepción de una amenaza.

Aunque habitualmente se considera que el dolor agudo es un dolor “protector” o “positivo”, también es cierto que, como dijo el bioquímico Baruch Minke, Premio Príncipe de Asturias de Investigación 2010, “una vez que el Dolor ha alertado al individuo de la presencia de una lesión o enfermedad, ya no tiene propósito útil”(14–17).

- DOLOR DE LARGA DURACIÓN si la experiencia de dolor se prolonga más de 3 meses. En este apartado se distingue entre el DOLOR PERSISTENTE si, como decimos, el dolor se prolonga más de 3 meses o más allá del tiempo habitual de curación, pero no afecta a la esfera psicoemocional ni limita las actividades de la vida diaria del paciente, frente al DOLOR CRÓNICO, en que, además de una duración prolongada (más de 3 meses) o más allá del tiempo normal de curación, se asocia un componente psicoemocional, normalmente de tipo depresivo y una limitación, en menos o mayor grado de las actividades de la vida diaria del paciente(15,17).

Al igual que en la Intensidad del dolor, el parámetro del MODO DE PRESENTACIÓN y la DURACIÓN del dolor también requiere cierta clarificación ya que, dado el componente multidimensional del dolor, hay casos en los que detectaremos signos (significativa afectación de la actividad sin relación con el agente causante) y síntomas (reporte exagerado de intensidad) de dolor crónico desde el inicio de la experiencia dolorosa, mientras que en otros el/la paciente es capaz de hacer frente a la sensación dolorosa a pesar de la persistencia de la misma en el tiempo. El pronóstico en el primero de los casos es, obviamente, mucho peor. En tercer lugar, según la FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR, este puede clasificarse en Dolor Nociceptivo y Dolor No Nociceptivo (Neuropático, Psicógeno y Nociplástico):

- Dolor Nociceptivo: Es aquel desencadenado por la activación de los receptores de dolor (nociceptores) en respuesta a un estímulo mecánico, térmico o químico. En este tipo de dolor suele haber una relación directa entre la gravedad de la agresión y la intensidad de la respuesta.

Dentro del dolor nociceptivo algunos autores incluyen el Dolor Inflamatorio cuando la percepción dolorosa se debe a un proceso inflamatorio asociado a daño tisular, es decir, en este caso el estímulo nociceptivo sería la propia inflamación. Otros autores

incluso sitúan el dolor inflamatorio en un lugar aparte junto con el dolor nociceptivo y neuropático, como una supuesta tercera categoría(18). Sin embargo, esta clasificación no es universalmente aceptada porque la inflamación puede estar involucrada tanto en el dolor nociceptivo como en el neuropático y puede haber una superposición considerable. Aún otros comentan que el dolor inflamatorio puede también ser agudo o crónico(19).

El dolor inflamatorio, al igual que el dolor nociceptivo, tiene una función de advertencia y protección, y al igual que el dolor neuropático, puede causar hipersensibilidad a los estímulos. Un ejemplo de esto es el dolor al tocar un área quemada por el sol (alodinia). Así mismo, cuando la inflamación está presente en un espacio cerrado como el Conducto Dentario Inferior, puede causar daño a los nervios como resultado de la hinchazón y la presión. Es por ello que la ubicación taxonómica del dolor inflamatorio está aún sujeta a controversia.

- Dolor Neuropático: Es el que se origina como consecuencia de una lesión o enfermedad del Sistema Somatosensorial. En este caso no existe estímulo nociceptivo, sino que es una alteración orgánica o funcional del propio Sistema Nervioso Central (Dolor Neuropático Central) o Periférico (Dolor Neuropático Periférico) la que desencadena la sensación de dolor. Según su forma de presentación, puede ser Dolor Neuropático Episódico/Paroxístico si se presenta en forma de ráfagas o latigazos de tipo eléctrico de gran intensidad y duración breve o Continuo, de intensidad leve o moderada pero prolongado en el tiempo con un curso constante o fluctuante produciendo un efecto devastador sobre el/la paciente.
- Dolor Psicógeno: Se considera dolor psicógeno cuando la experiencia dolorosa es debida a una alteración en la esfera psicológica del individuo o esta alteración psicológica provoca una desproporcionada manifestación dolorosa somática o neuropática.

- Recientemente (2017) la IASP ha incorporado un nuevo tipo de dolor, el Dolor Nociplástico(20) como aquel que surge de la nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o potencial que provoque la activación de los nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que causa el dolor. Nota: Los pacientes pueden tener una combinación de dolor nociceptivo y nociplástico(20). Ejemplos de este tipo de dolor son cuadros clínicos de Hipersensibilidad Central como la Fibromialgia, el Síndrome de Fatiga Crónica, el Síndrome de Boca Ardiente, el Síndrome de Intestino Irritable, etc(21)
- Por último, recientemente se está debatiendo la incorporación del término Dolor Mixto, una superposición compleja de los diferentes tipos de dolores conocidos (nociceptivo, neuropático, nociplástico) en cualquier combinación, actuando simultáneamente y/o concurrentemente para causar dolor en la misma zona del cuerpo. Cualquier mecanismo puede ser más clínicamente predominante en cualquier momento. El dolor mixto puede ser agudo o crónico/persistente.(22)(Fig 4)

Según la LOCALIZACIÓN, el dolor puede ser Somático (Superficial o Profundo) o Visceral en el caso del Dolor Nociceptivo y Central o Periférico en el caso del Dolor Neuropático.

Según su CURSO o PATOCRONIA el dolor puede ser Episódico o Continuo y en este último se describe también el Dolor Irruptivo con exacerbaciones repentinas y transitorias de ese Dolor Continuo. A su vez el Dolor Irruptivo puede ser Incidental si tiene una causa, como el movimiento, la ingesta, la micción, la defecación, la tos, etc o Idiopático/Esencial/Espontaneo si no la hay.

Toda esta nueva y amplia conceptualización multidimensional del dolor y la importancia que su adecuado manejo ha adquirido en el abordaje de cualquier patología hace que su estudio esté en la actualidad en vías de constituir una especialidad de la Medicina. Todos los grandes Centros

Sanitarios cuentan hoy en día con Unidades de Dolor(23). Incluso muchos de ellos tienen Unidades de Dolor Agudo, destinadas a prevenir y tratar el dolor postquirúrgico(24).

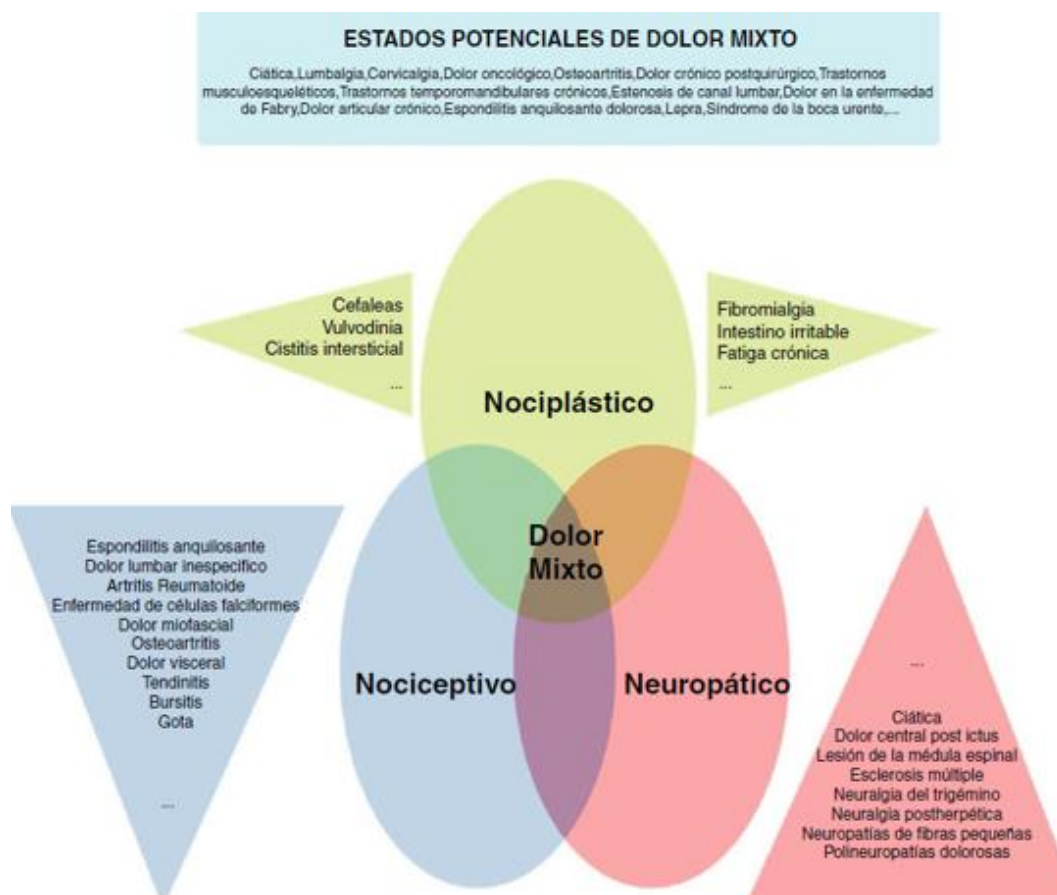


Fig 4: Estados Potenciales de Dolor Mixto. El Dolor Mixto es el resultado de la superposición de los tipos ya conocidos de dolor en un área determinada del cuerpo (adaptado de Rainer Freynhagen y col., 2019)(22)

#### d. GENERALIDADES DEL DOLOR MUSCULAR

El dolor muscular es un problema médico importante: la mayoría (60% a 85%) de la población tiene ha tenido o tendrá dolor de espalda (inespecífico) de origen muscular en algún momento de su vida(25). El dolor provocado por puntos gatillo miofasciales tiene una prevalencia puntual del 30% aproximadamente(26).

El dolor muscular es un dolor somático profundo que se diferencia del dolor somático superficial de la piel y mucosas y también del dolor visceral.

Se encuentra clasificado dentro de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (ICD-11) de la Organización Mundial de la Salud(27) en el Epígrafe MG30.02(28)

Los mecanismos que producen dolor en la musculatura esquelética no están aún bien entendidos. La sobreutilización de un músculo, aunque esté correctamente vascularizado o la isquemia del mismo pueden desencadenar dolor(29). Reflejos simpáticos y fusimotores, incluso determinadas situaciones emocionales y psicológicas pueden provocar cambios en la vascularización y el tono muscular.

Las neuronas que procesan el dolor musculoesquelético están sujetas a multitud de mecanismos moduladores. Estos mecanismos fisiopatológicos actúan a nivel periférico y central(30).

#### MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS PERIFÉRICOS DEL DOLOR MUSCULAR

El dolor muscular se produce por la activación de determinados receptores llamados nociceptores. Los nociceptores se componen de terminaciones nerviosas libres y están conectados al sistema nervioso central (SNC) a través de fibras mielínicas finas tipo A $\delta$  o amielínicas tipo C. Estas fibras pueden ser activadas por estímulos mecánicos como un trauma o una sobrecarga y sensibilizadas por mediadores inflamatorios endógenos como la bradiquinina, la sustancia P, la serotonina, las prostaglandinas y diversos neuropéptidos presentes en el medio intercelular formando la denominada "Sopa Inflamatoria"(31,32). La acción de varios mediadores inflamatorios sintetizados y liberados en el lugar del daño tisular provoca un aumento de la reactividad a estímulos mecánicos, químicos o térmicos en el área lesionada, denominada sensibilización periférica o primaria, que se debe principalmente a un umbral reducido de despolarización en las terminaciones nerviosas nociceptivas en el lugar de la lesión (Figura 5)(33). La sensibilización periférica se limita a el período de tiempo en que la lesión primaria está presente y vuelve a la normalidad si se controla el proceso de la enfermedad y se produce la curación. Por lo tanto, la hiperalgesia primaria y la alodinia también son de corta duración. La

hiperalgesia primaria se caracteriza clínicamente por alodinia mecánica estática (es decir, sensibilidad a la presión). Al proporcionar una señal para inmovilizar la parte lesionada, la sensibilización periférica sirve como mecanismo de defensa para proteger el tejido lesionado de daños mayores.

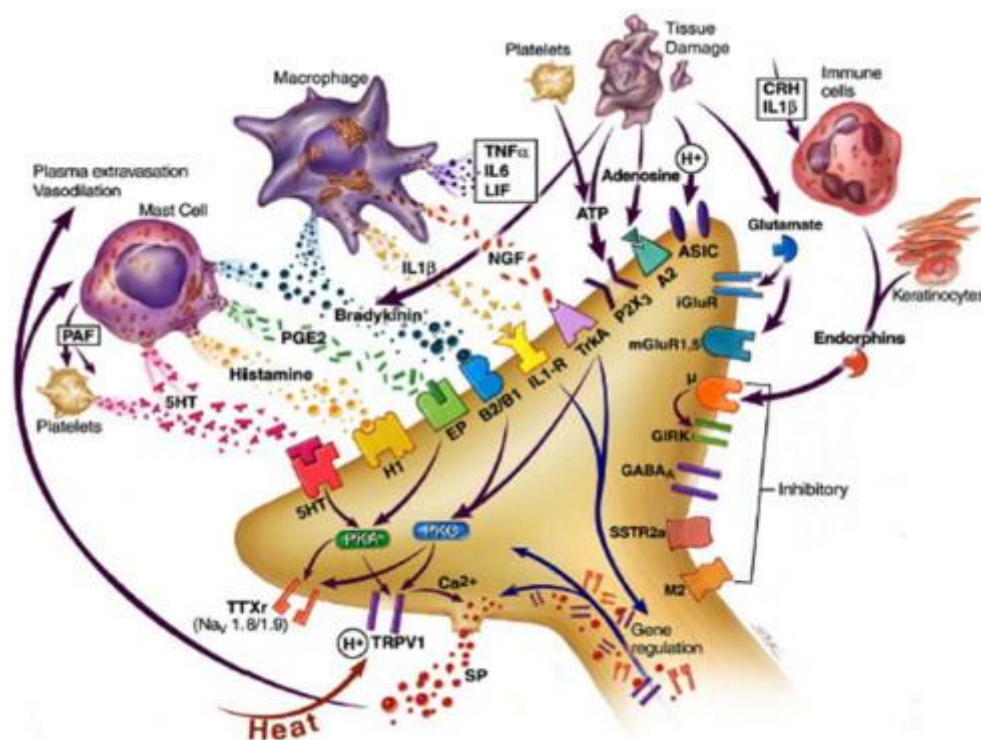


Figura 5: Mediadores periféricos implicados en la sensibilización periférica inflamatoria. La inflamación provoca la liberación de numerosas sustancias químicas de los mastocitos, fagos, células inmunitarias y células lesionadas que pueden alterar la sensibilidad de las terminales aferentes periféricas. Aquí se muestran varios de estos mediadores. ASIC, canal iónico sensor de ácido; CRH, hormona liberadora de corticotropina; GIRK, canal de potasio rectificador interno acoplado a proteína G; 5-HT, serotonina; iGluR, receptor de glutamato ionotrópico; IL-1b, interleucina-1-beta; IL-6, interleucina-6; LIF, factor inhibidor de leucemia; M2, receptor muscarínico; mGluR, receptor metabotrópico de glutamato; NGF, factor de crecimiento nervioso; PAF, factor activador de plaquetas; PGE2, prostaglandina E2; PKA, proteína quinasa A; PKC, proteína quinasa C; SSTR2A, receptor 2A de somatostatina; TNF- $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa; TrkA, receptor A de tirosina quinasa; TRPV1, receptor de potencial transitorio vanilloide 1; TTXr, tetrodotoxina- canal de sodio resistente;  $\mu$ , receptor opioide mu. Tomado de Meyer y col, 2008 (31).



Otro factor en la sensibilización periférica es el despertar de nociceptores que de otro modo estarían "dormidos o silentes". Normalmente, estas fibras nerviosas aferentes están inactivas y no responden a estímulos mecánicos. Sin embargo, después de una lesión tisular se vuelven activos y responden a estímulos mecánicos relativamente inocuos añadiendo información nociceptiva al SNC contribuyendo a la aparición de sensibilización central(34).

La sensibilización periférica, si persiste, puede provocar una sobreexcitación en el SNC que dé lugar a una sensibilización central o secundaria. La sensibilización central se debe a una respuesta exagerada de las neuronas de segundo orden en el SNC. Las neuronas de amplio rango dinámico (WDR) del subnúcleo caudal se ven afectadas y se vuelven hiperexcitables ante estímulos aferentes tanto inocuos como nocivos. Otro factor que contribuye al desarrollo de la sensibilización central es una reducción de los mecanismos inhibidores del dolor que emanan de los centros superiores del SNC. También es probable que la susceptibilidad genética sea un factor importante que contribuya a la sensibilización central.

La sensibilización central o secundaria provoca dolor ante estímulos mecánicos en movimiento (es decir, rozar suavemente la piel), lo que se conoce como alodinia mecánica dinámica(33,35). Esta distinción puede ser importante en el tratamiento de algunos trastornos de dolor orofacial neuropático. Por ejemplo, los agentes tópicos o locales pueden ser eficaces cuando hay hiperalgesia primaria, pero relativamente ineficaces si la sensibilización central es la principal fuerza impulsora que mantiene el dolor.

Dos sustancias químicas activadoras son particularmente importantes para la generación de dolor muscular: la Adenosina Trifosfato (ATP) y los Protones (iones H<sup>+</sup>)(36). Estas sustancias químicas irritantes activan las terminaciones nerviosas al unirse moléculas receptoras ubicadas en la membrana de la terminación nerviosa. El ATP activa los nociceptores musculares principalmente por unión a la molécula del receptor P2X3 y el

H<sup>+</sup> principalmente por unión a las moléculas del receptor TRPV1 (receptor transitorio de potencial vaniloide 1) y ASIC (canales iónicos sensores de ácido). Estas moléculas receptoras son proteínas de canal que atraviesan la membrana de la terminación nerviosa y permiten que los iones de Na<sup>+</sup> entren en el interior de la neurona. Estos iones Na<sup>+</sup> inducen la excitación neuronal.

El ATP se encuentra en todas las células del cuerpo y se libera siempre que se lesionen tejidos corporales de cualquier tipo. Los nociceptores musculares de la rata pueden activarse mediante la inyección de ATP en una concentración correspondiente a la que se encuentra en células musculares(37). Soluciones débilmente ácidas (pH 6 a 5) también son activadores efectivos de los nociceptores musculares(38). Una caída en el pH es probablemente una de los principales activadores de los nociceptores periféricos, ya que muchas alteraciones dolorosas musculares están asociadas con un pH bajo en el tejido muscular. El factor de crecimiento nervioso (NGF) también tiene una conexión con el dolor muscular: el NGF se sintetiza en el músculo y activa los nociceptores musculares. La inflamación muscular estimula la síntesis de NGF. Los nociceptores musculares contienen neuropéptidos, incluidos sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGPR). Estos péptidos se liberan cuando las terminaciones nerviosas se activan e inducen edema local al dilatar los vasos sanguíneos locales aumentando su permeabilidad. Así, un nociceptor puede alterar la microcirculación en su vecindad inmediata mediante la liberación de neuropéptidos. Sustancias endógenas como la bradiquinina (BK) y la prostaglandina E2 (PGE2) son liberadas por lesiones musculares de todo tipo. La BK es sintetizada a partir de proteínas plasmáticas por la acción de la enzima calicreína, mientras que las PG se sintetizan del ácido araquidónico por la acción de la ciclooxigenasa. Estas dos sustancias activadoras aumentan la sensibilidad de los nociceptores a estímulos externos (Sensibilización Periférica).

Debido a que el ATP se libera en cualquier tipo de lesión tisular, se puede considerar una sustancia algésica universal(39). El ATP se encuentra en concentraciones particularmente altas en células musculares; puede causar dolor en un traumatismo muscular (p. ej., un magulladura o desgarro de fibras musculares) así como en otros tipos de cambios patológicos en el músculo (p. ej., miositis necrosante). El pH tisular ácido es uno de los principales factores activadores que conduce al dolor muscular. Prácticamente todos los cambios patológicos del músculo esquelético están acompañados de una caída en el pH, entre ellos los estados isquémicos crónicos, las contracciones tónicas o espasmos, los puntos gatillo miofasciales, las anomalías posturales (inducidas por el trabajo), y las miositis. Los neuropéptidos almacenados en los nociceptores musculares son liberados no sólo cuando los estímulos periféricos activan las terminaciones nerviosas, sino también cuando los nervios espinales están comprimidos. En este tipo de dolor neuropático los potenciales de acción se generan en el sitio de compresión y se propagan no sólo centripetamente, es decir, hacia el SNC sino también centrifugamente, es decir, hacia las terminaciones nociceptivas, donde inducen la liberación de neuropéptidos vasoactivos. De esta manera se induce la inflamación neurogénica, caracterizada por hiperemia, edema y liberación de sustancias mediadoras inflamatorias(40). Los mediadores inflamatorios sensibilizan los nociceptores musculares y por lo tanto aumentan el dolor. La sensibilización de los nociceptores musculares por mediadores endógenos como BK y PGE2 es una de las razones por las que los pacientes con lesiones musculares sufren de sensibilidad a la presión sobre el músculo y de dolor con el movimiento o el ejercicio. También es la razón por la cual muchos tipos de dolor muscular responden bien a la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que bloquean la síntesis de prostaglandinas. La sensibilización se manifiesta clínicamente en fenómenos estrechamente relacionados: estímulos que normalmente no causan dolor son percibidos como dolorosos (alodinia), mientras que los estímulos que son leve o

moderadamente dolorosos provocan un dolor muy intenso (hiperalgesia). No obstante, se cree que el mecanismo principal de la alodinia y la hiperalgesia se localiza en el SNC.

## MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS CENTRALES DEL DOLOR MUSCULAR

La aferencia de impulsos nerviosos de los nociceptores musculares a la médula espinal aumenta la excitabilidad de las neuronas del asta posterior en mayor medida que los impulsos provenientes de los nociceptores de la piel(41). La activación persistente de los nociceptores musculares en la miositis experimental en ratas produce a las pocas horas un aumento en el número de neuronas que puede ser activadas por impulsos provenientes del músculo(42). Esta propagación de la excitación se debe en parte a una sobreexcitación de las neuronas sensoriales de la médula espinal que, a su vez, se produce por el efecto de glutamato en los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y de la sustancia P en los receptores NK1 (neuroquinina 1) en las membranas de las neuronas espinales (Sensibilización Central). Dos mecanismos principales subyacen a la sobreexcitación de las neuronas nociceptivas espinales:

- un cambio estructural de los canales iónicos, lo que los hace más permeables al  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  es el resultado a corto plazo de una aferencia constante de impulsos nociceptivos a la médula espinal. Entre otros efectos, esto provoca que sinapsis originalmente ineficaces ("dormidas", "silenciosas" o "inactivas") se activen. Una sinapsis silenciosa no puede generar un potencial de acción en la neurona postsináptica; a lo sumo, la actividad sináptica en ella solo conduce a un pequeño potencial excitatorio postsináptico. Uno de los mecanismos por los cuales las sinapsis silenciosas se vuelven funcionales es un aumento del potencial de membrana de la célula postsináptica que es provocado por un flujo constante de potenciales de acción incidiendo sobre él. Esta despolarización persistente activa enzimas intracelulares que, a su vez, aumentan la permeabilidad de los canales iónicos. El resultado es que

potenciales previamente por debajo del umbral de excitación se hacen más potentes y superan el umbral de excitación. Este proceso puede generar nuevas conexiones funcionales en el SNC. Debido a que el potencial de membrana de la célula despolarizada está constantemente cerca de su umbral de excitación, la célula se hace sobreexcitable y puede activarse, produciendo dolor, incluso en respuesta a un estímulo doloroso muy débil (hiperalgesia) o incluso un impulso no doloroso (alodinia).

- un cambio en la transcripción de los genes en el núcleo de las neuronas, que provoca a una modificación de los procesos de síntesis y hace que se sinteticen nuevos canales iónicos y se incorporen a la membrana de la célula nerviosa. El resultado a largo plazo de la sensibilización central es una célula nociceptiva cuya membrana contiene una mayor densidad de canales iónicos que también son más permeables a los iones. Esto explica la hiperexcitabilidad de la célula. Las células gliales, particularmente microglia, también pueden contribuir a la sensibilización de neuronas centrales mediante la secreción de sustancias como el Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )(40).

Alguna vez se pensó que las neuronas del asta posterior solo podrían ser sensibilizadas por una activación de alta frecuencia. Esto no es así. Potenciales de acción, o incluso potenciales postsinápticos subumbrales de baja frecuencia pueden ser suficientes para hacer que las células del asta posterior se sobreexciten(43,44).

Las consecuencias clínicas de la activación de estos mecanismos son:

- Sensibilidad a la presión y dolor al movimiento o al ejercicio: La hiperexcitabilidad de las neuronas nociceptivas en el SNC se considera la principal causa de alodinia e hiperalgesia en pacientes con dolor muscular crónico. La despolarización persistente de las neuronas sensibilizadas se ha convertido recientemente en el objetivo de medicamentos que abren los canales de potasio y así

eliminar la carga positiva de la neurona favoreciendo la hiperpolarización (de forma similar a los opioides o la clonidina), así como medicamentos que actúan sobre los canales del cloro permitiendo el influjo de estos iones negativos lo que favorece también la hiperpolarización (como las benzodiazepinas o el muscimol)(45). De esta forma, el potencial de membrana se vuelve cada vez más negativo, y por lo tanto más lejos del umbral excitatorio de la neurona. El aumento de la excitabilidad de las neuronas espinales y la propagación de la excitación dentro del SNC son los primeros pasos en el proceso de cronificación del dolor muscular. La persistencia de esta hiperexcitabilidad da finalmente lugar a procesos estructurales de remodelación en el SNC que abren nuevas vías para transmisión nociceptiva estimulada y provocan que el dolor se mantenga, aunque los estímulos originalmente causantes cesen o disminuyan. Los pacientes con dolor muscular crónico son difíciles de tratar porque los cambios estructurales y funcionales en el SNC necesitan tiempo para ser revertidos. El hecho de que no todo dolor muscular persistente o de larga duración se convierta en crónico implica que la cronificación necesita no sólo de los mecanismos sólo antes comentados, sino también de otros como, por ejemplo, una predisposición genética.

- Dolor Heterotópico: El dolor agudo es de fácil localización y diagnóstico, ya que el lugar de la lesión y el lugar donde se percibe el dolor (denominado Dolor Primario) coinciden. Pero en otras ocasiones, como en el caso del dolor de larga duración (persistente o crónico) puede ser que el lugar de la lesión y el lugar donde el paciente percibe el dolor no coincidan. Esto se denomina Dolor Heterotópico.

En general se describen tres tipos de dolor heterotópico:

- Dolor Central: En casos de una lesión en el SNC (vascular, tumoral, degenerativa) puede ser que el dolor no se perciba

en el lugar de la lesión (recordemos que el cerebro no tiene inervación dolorosa) sino en zonas periféricas como la cara, la cabeza o el cuello. En estos casos suele haber otros síntomas acompañantes con náuseas, vómitos, inestabilidad, vértigos, debilidad, parestesias, etc

- Dolor Proyectado: Se produce cuando una lesión neurológica provoca dolor que se proyecta por la misma distribución periférica del nervio afectado. Un ejemplo clásico es la compresión de la raíz de entrada del Nervio Trigémico por la Arteria Cerebelosa Superior a nivel del ángulo pontocerebeloso que desencadena la Neuralgia del Trigémico, el atrapamiento de una raíz cervical que produce dolor que se irradia por el brazo hasta la mano y los dedos o el atrapamiento de una o varias de las 5 raíces del nervio ciático por hernias o protrusiones discales, artrosis lumbar, enfermedad degenerativa discal, estenosis de canal, síndrome piramidal) que origina la conocida como Ciática.
- Dolor Referido(36): El Dolor Referido es aquel que no se siente en el lugar de origen (Dolor Primario) sino en otro lugar distante inervado por otro nervio. En este caso se diferencian el Dolor Primario (“Source of Pain” por su terminología en inglés) y el Dolor Referido, donde el paciente lo percibe (“Site of Pain”). En ocasiones, incluso, el paciente nos refiere solamente la presencia del Dolor Referido, sin hacer alusión al Dolor Primario, lo que complica aún más el diagnóstico.

En estos casos diferenciamos por tanto tres tipos de dolor: El Dolor Primario, en la zona afectada, el Dolor Irradiado, en la proximidad de esa zona, con continuidad anatómica, debido a la inflamación y la sensibilización periférica, en el que el paciente es capaz de describir una trayectoria que une el Dolor Primario con la irradiación del dolor y el Dolor

Referido, en un lugar distante, sin conexión anatómica e inervado por otro nervio.

La fisiopatología del dolor referido no está todavía bien dilucidada. Parece ser que ciertas aferencias sensitivas al SNC, como el dolor profundo, pueden, en el caso de prolongarse en el tiempo, provocar un efecto irritativo o excitatorio en otras interneuronas no involucradas inicialmente. Este fenómeno se denomina Efecto Excitatorio Central y puede actuar de dos formas: la primera es la acumulación de neurotransmisores en las sinapsis centrales debido a la estimulación constante producida por los nociceptores periféricos activados por la persistencia del foco de dolor. Esto puede dar lugar a que parte de los neurotransmisores se filtren a sinapsis de interneuronas contiguas provocando su excitación. En esta situación los impulsos nociceptivos aferentes ascenderán al cerebro el cual percibirá erróneamente dolor proveniente de ambos sitios, uno el Dolor Primario y otro el Dolor Heterotópico. La otra explicación posible es la de la Convergencia. Una interneurona del SNC recibe aferencias de múltiples neuronas periféricas. Esta interneurona a su vez converge con otras interneuronas que han recibido sus aferencias en su camino hacia centros superiores. A medida que esta convergencia se acerca al tronco del encéfalo y el córtex cerebral, en situaciones de dolor de larga duración, para este puede ir haciéndose cada vez más difícil discriminar el origen preciso de la aferencia, pudiendo resultar en una percepción incorrecta (Dolor Heterotópico)(47).

No todos los dolores provocan efectos excitatorios centrales, es necesario que sea un dolor profundo (no dolor cutáneo o mucoso), constante y de larga duración.



En nuestro caso es de especial interés la relación del Tracto Descendente del Nervio Trigémico con las Raíces Cervicales Superiores (Figura 6). Esta relación explica como el dolor cervical profundo puede referir dolor a la cara. Lo mismo sucede con las neuronas de los Pares Craneales VII (Facial), IX (Glossofaríngeo) y X (Vago/Neumogástrico). Este mecanismo es el que explica la presencia de dolor diferido en los accidentes de tráfico por alcanzamiento posterior (whiplash cervical).

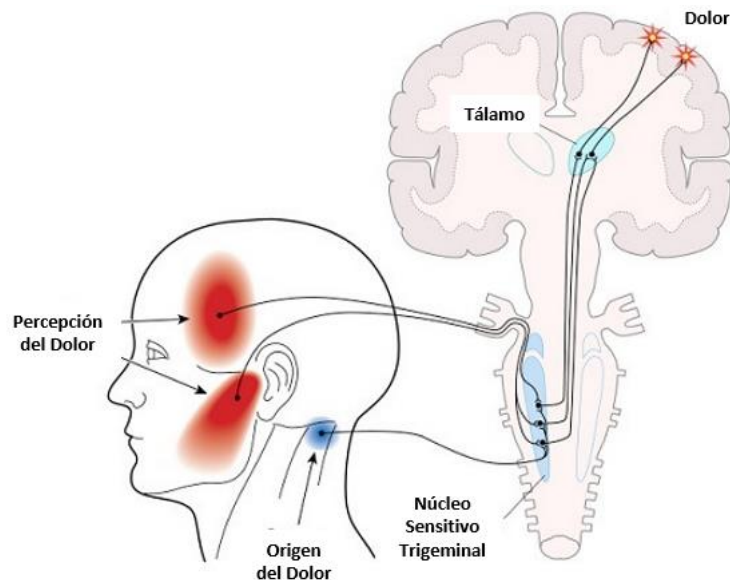


Figura 6: Fisiopatología del dolor referido: La convergencia de las aferencias nociceptivas de varios nervios sensitivos (V1, V2, V3, C1, C2, C3, C4) en el Subnúcleo Caudal del Núcleo del Tracto Sensitivo Trigeminal puede provocar que la señal ascendente sea incorrecta y el Córtex Somatosensorial perciba el dolor en un lugar distinto del origen del dolor primario. En esta imagen la neurona que representa la división oftálmica (V1) y la neurona que representa la división mandibular (V3) del Nervio Trigémico convergen en la misma neurona de segundo orden. El Núcleo del Tracto Trigeminal se extiende caudalmente a la región de la zona de entrada de los Nervios Cervicales Superiores. El Segundo Nervio Cervical (C2) entra en esta región del Tronco del Encéfalo y converge tanto en una neurona de segundo orden de entrada del Plexo Cervical como en una neurona de segundo orden que también recibe aferencias del Nervio Trigémico (adaptado de Okeson, 2019 (48))

Aunque todos los libros de texto(49) detallan de forma exhaustiva los patrones de referencia miofasciales de todo el organismo (Figura 7) lo que, sin duda es de ayuda diagnóstica, la realidad clínica diaria no es tan sencilla y la localización de los dolores referidos es, en ocasiones, caprichosa.

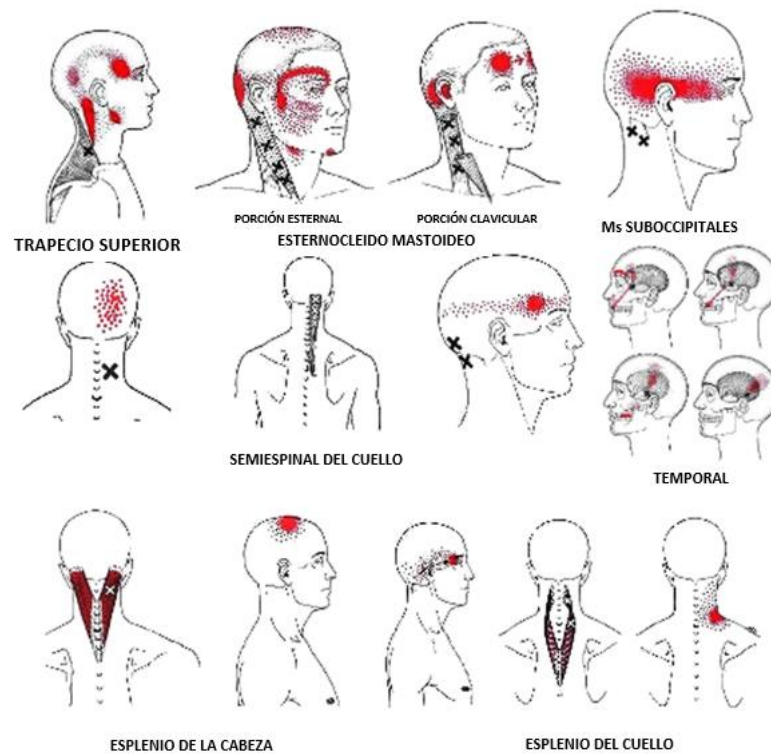


Figura 7: Ejemplos de dolor referido en cabeza y cuello (adaptado de Fernández de las Peñas y col., 2010) (50)

#### e. GENERALIDADES DEL DOLOR OROFACIAL

El Dolor Orofacial (DOF) engloba un grupo de entidades clínicas locales, regionales o sistémicas que provocan dolor en la región por encima del cuello, por delante de los oídos y por debajo de la línea orbitomeatal, así como dolor en la cavidad oral incluyendo el dolor de origen dental o periodontal y los Trastornos Temporomandibulares (TTM)(51) (Fig 8).

Se observa aquí una discrepancia en el término “facial” con la definición de “facies o cara”, que es “la región anterior de la cabeza, desde el inicio de la frente hasta el extremo del mentón, donde se encuentran los ojos, la nariz, los pómulos y la boca”(52). Además, esta definición, siendo válida

en términos de taxonomía, no refleja el entorno clínico diario que maneja el DOF ya que, por lo general, las patologías no se limitan a la boca y cara, sino que afectan también a cabeza y el cuello. Por tanto, podemos decir que el DOF es la disciplina de la Medicina y la Odontología que engloba el diagnóstico, manejo y tratamiento de los trastornos dolorosos de la mandíbula, la boca, la cara, la cabeza y el cuello (Fig 9) y se dedica a la comprensión, basada en la evidencia, de la fisiopatología, la etiología, la prevención y el tratamiento subyacentes de estos trastornos y a la mejora del acceso a la atención interdisciplinaria del paciente.



Fig 8: Ámbito del Dolor Orofacial según la definición de la American Academy of Orofacial Pain. El área orofacial es la delimitada por encima del cuello, por delante de los oídos y por debajo de la línea orbitomeatal, (51)(elaboración del autor a partir de imagen 123RF)

En la actualidad el Dolor Orofacial engloba el estudio y tratamiento de:

- el DOF Musculoesquelético de la ATM y la Musculatura Masticatoria (Trastornos Temporomandibulares, Disfunción Temporomandibular o Craneomandibular)
- el DOF Musculoesquelético Cervical
- el DOF Neurovascular y las Cefaleas
- el DOF Neuropático
- las Alteraciones del Sueño asociadas a DOF

- las Alteraciones del Movimiento (Disquinesias y Distonías) Orofaciales
- todas las Alteraciones Locales, Regionales y Sistémicas que causan DOF

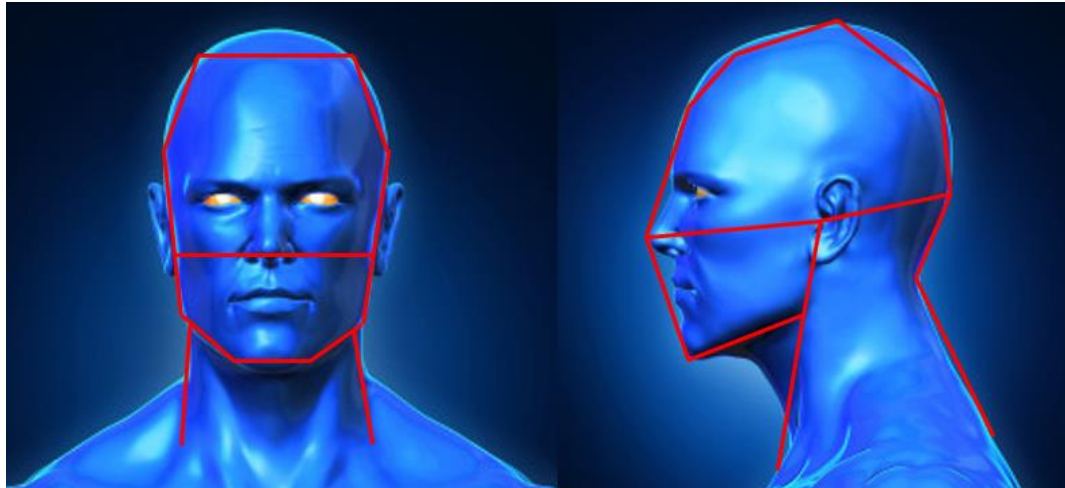


Fig 9: Ámbito clínico del Dolor CraneoCervicoFacial. Las patologías de DOF no tienen límites anatómicos estrictos, existiendo interacciones fisiopatológicas y clínicas con cuadros clínicos que afectan a la cabeza y el cuello. (elaboración del autor a partir de imagen 123RF)

El dolor en la cara y la cabeza tiene un significado emocional especial para los seres humanos y definitivamente es más significativo que, por ejemplo, el dolor en la pierna(53). La ciencia siempre se ha preguntado cuál era el mecanismo fisiológico detrás de esta diferencia en el componente emocional del dolor de cabeza y cara. Ahora se empieza a tener algunas ideas sobre este sentimiento. Investigadores de la Universidad de Duke han publicado recientemente un artículo en Nature que muestra que las neuronas sensoriales de la cabeza y la cara están conectadas directamente a uno de los principales centros de señalización emocional del cerebro, llamado Núcleo Parabraquial Lateral, un grupo de núcleos en la Protuberancia Dorsolateral y con él, a la Amígdala, que juega un papel primordial en el procesamiento de las emociones. Cuando estas investigaciones activaron artificialmente esa vía, los roedores mostraron más signos de dolor y estrés. Por eso es tan importante el dolor

de cabeza y cara y nosotros como dentistas somos responsables del diagnóstico y tratamiento de muchos de estos trastornos dolorosos(54).

### **i. EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR OROFACIAL**

Estudios clásicos indican que la prevalencia del DOF en la población general es de un 26% de la población británica(55) y de un 22% en la población de EEUU(56), sobre todo Odontalgias (12,2%), Artralgia de la Articulación Temporomandibular (ATM)(5,3%) y Mialgia Masticatoria (1,4%), aunque estudios más recientes sitúan la prevalencia de DOF en un 16,1% con predominio del Dolor Dentoalveolar (9,1%) y el Dolor Músculoligamentoso (6,6%)(57). En España la prevalencia se estima en un 12-15%(58). Todos los estudios coinciden en señalar una mayor presencia de DOF en el género femenino con un índice 2:1(59). Así mismo, también se constata que esta mayor prevalencia de DOF en las mujeres está acompañada también por una mayor presencia de comorbilidades y dolor en otras zonas del organismo como la Fibromialgia, Síndrome de Fatiga Crónica, Cefaleas, Intestino Irritable y otros cuadros de Disfunción Digestiva, etc(60) señalándose factores como la genética, las diferencias en las vías algomoduladoras ascendentes y descendentes del sistema nervioso central, los efectos de las hormonas gonadales, las diferencias psicosociales de género en la evaluación y expresión de los síntomas, situaciones de abuso y trauma, diferencias de género en la vivencia de los estados de ánimo (ciclotimia, ansiedad, depresión), sesgo de género en la investigación y la práctica clínica, así como factores raciales y étnicos entre otros(61).

### **ii. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR OROFACIAL**

A lo largo de la historia científica se han propuesto muchas clasificaciones del DOF desde diversos puntos de vista (etiología, fisiopatología, signos y síntomas clínicos, afectación tisular) que han ido variando conforme aumentaba el conocimiento científico y consecuentemente se ampliaban y modificaban las clasificaciones. Inicialmente se restringían a problemas que afectan a la ATM(62) y progresivamente se fueron incorporando conceptos que dieron lugar a la denominada Disfunción

Temporomandibular, Craneomandibular o Trastornos Temporomandibulares hasta la actualidad en que se considera que dichos Trastornos Temporomandibulares forman el Grupo de Alteraciones Musculoesqueléticas del DOF.

La clasificación más reciente es la INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF OROFACIAL PAIN (ICOP)(63), elaborada por un Grupo de Trabajo del Orofacial and Head Pain Special Interest Group (OFHP SIG) of the International Association for the Study of Pain (IASP), el International Network for Orofacial Pain and Related Disorders Methodology (INFORM), la American Academy of Orofacial Pain (AAOP) y la International Headache Society (IHS) publicada en 2019 y cuyos principales grupos se detallan en la Tabla I.

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Dolor orofacial atribuido a trastornos de estructuras dentoalveolares y anatómicamente relacionadas<ol style="list-style-type: none"><li>1.1 Dolor dental<ol style="list-style-type: none"><li>1.1.1 Dolor pulpar</li><li>1.1.2 Dolor periodontal</li><li>1.1.3 Dolor gingival</li></ol></li><li>1.2 Dolores en mucosa oral, glándulas salivales y huesos de la mandíbula<ol style="list-style-type: none"><li>1.2.1 Dolor de la mucosa bucal</li><li>1.2.2 Dolor de glándulas salivales</li><li>1.2.3 Dolor en los huesos de la mandíbula</li></ol></li></ol></li><li>2. Dolor orofacial miofascial<ol style="list-style-type: none"><li>2.1 Dolor orofacial miofascial primario<ol style="list-style-type: none"><li>2.1.1 Dolor orofacial miofascial primario agudo</li><li>2.1.2 Dolor orofacial miofascial primario crónico</li></ol></li><li>2.2 Dolor orofacial miofascial secundario<ol style="list-style-type: none"><li>2.2.1 Dolor orofacial miofascial atribuido a tendinitis</li><li>2.2.2 Dolor orofacial miofascial atribuido a miositis</li><li>2.2.3 Dolor orofacial miofascial atribuido a espasmo muscular</li></ol></li></ol></li><li>3. Dolor en la articulación temporomandibular<ol style="list-style-type: none"><li>3.1 Dolor primario en la articulación temporomandibular<ol style="list-style-type: none"><li>3.1.1 Dolor primario agudo de la articulación temporomandibular</li><li>3.1.2 Dolor primario crónico de la articulación temporomandibular</li></ol></li><li>3.2 Dolor secundario en la articulación temporomandibular<ol style="list-style-type: none"><li>3.2.1 Dolor en la articulación temporomandibular atribuido a la artritis</li></ol></li></ol></li></ol> |
|--|

- 3.2.2 Dolor en la articulación temporomandibular atribuido al desplazamiento del disco
- 3.2.3 Dolor en la articulación temporomandibular atribuido a enfermedad articular degenerativa
- 3.2.4 Dolor en la articulación temporomandibular atribuido a subluxación
- 4. Dolor orofacial atribuido a lesión o enfermedad de los nervios craneales
  - 4.1 Dolor atribuido a lesión o enfermedad del nervio trigémino
    - 4.1.1 Neuralgia del trigémino
    - 4.1.2 Otro dolor neuropático del trigémino
  - 4.2 Dolor atribuido a lesión o enfermedad del nervio glossofaríngeo
    - 4.2.1 Neuralgia del glossofaríngeo
    - 4.2.2 Dolor neuropático glossofaríngeo
- 5. Dolores orofaciales que se asemejan a presentaciones de dolores de cabeza primarios
  - 5.1 Migraña orofacial
    - 5.1.1 Migraña orofacial episódica
    - 5.1.2 Migraña orofacial crónica
  - 5.2 Dolor orofacial de tipo tensional
  - 5.3 Dolor orofacial autonómico del trigémino
    - 5.3.1 Ataques de racimo orofaciales
    - 5.3.2 Dolor hemifacial paroxístico
    - 5.3.3 Ataques de dolor facial neuralgiforme unilateral de corta duración con síntomas autonómicos craneales
    - 5.3.4 Dolor continuo hemifacial con síntomas autonómicos
  - 5.4 Dolor orofacial neurovascular
    - 5.4.1 Dolor orofacial neurovascular de corta duración
    - 5.4.2 Dolor orofacial neurovascular de larga duración
- 6. Dolor orofacial idiopático
  - 6.1 Síndrome de boca ardiente
    - 6.1.1 Síndrome de boca ardiente sin cambios somatosensoriales
    - 6.1.2 Síndrome de boca ardiente con cambios somatosensoriales
    - 6.1.3 Probable síndrome de boca ardiente
  - 6.2 Dolor facial idiopático persistente
    - 6.2.1 Dolor facial idiopático persistente sin cambios somatosensoriales
    - 6.2.2 Dolor facial idiopático persistente con cambios somatosensoriales
    - 6.2.3 Probable dolor facial idiopático persistente
  - 6.3 Dolor dentoalveolar idiopático persistente
    - 6.3.1 Dolor dentoalveolar idiopático persistente sin cambios somatosensoriales
    - 6.3.2 Dolor dentoalveolar idiopático persistente con cambios somatosensoriales

6.3.3 Probable dolor dentoalveolar idiopático persistente
6.4 Dolor facial unilateral constante con ataques adicionales
7. Evaluación psicosocial de pacientes con dolor orofacial

Tabla I: Principales grupos de la International Classification of Orofacial Pain(63)

#### **f. DOLOR OROFACIAL MUSCULOESQUELÉTICO (TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES)**

Los grupos 2 y 3 de la ICOP hacen referencia a las entidades clínicas musculoesqueléticas del Aparato Masticatorio (AM), es decir, de la ATM y la Musculatura Masticatoria que, en su conjunto, se conocen como Trastornos Temporomandibulares (TTM) y también como Disfunción Temporomandibular (de la articulación de la mandíbula con el hueso temporal) y Disfunción Craneomandibular (de la articulación del cráneo con la mandíbula)

Los TTM engloban un grupo de entidades clínicas que afectan a la ATM, la Musculatura Masticatoria y las estructuras asociadas del AM (piezas dentarias, periodonto, lengua y estructuras intraorales, columna cervical, sistema vascular, linfático y nervioso) siendo una de las principales causas de dolor orofacial no odontogénico(51) y pudiendo afectar seriamente a las actividades de la vida diaria, el funcionamiento psicosocial, el bienestar y la calidad de vida de los pacientes que los padecen(64). Aunque, como veremos más adelante, los TTM se clasifican en TTM Articulares y Musculares, por lo general, la presentación clínica es, en la mayoría de los casos, múltiple, con presencia de signos y síntomas tanto articulares como musculares haciendo que tanto el diagnóstico como el manejo terapéutico tengan que ser integrales(65).

Por lo general el principal síntoma por el que los pacientes acuden al profesional de la salud es el dolor en la musculatura o en la zona preauricular, bien espontaneo o desencadenado y agravado por la función masticatoria, deglutoria y/o fonatoria, siendo la limitación funcional mandibular el segundo síntoma más frecuente.

El dolor y la limitación funcional mandibular se acompañan en ocasiones de ruidos articulares (chasquidos, crepitación) indicativos de la presencia



de una alteración estructural en la ATM, habitualmente secundaria a una luxación del disco articular.

### **i. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TTM**

Los TTM son la segunda afección musculoesquelética más común que provoca dolor y limitación funcional (después del dolor lumbar crónico). Afectan aproximadamente al 5 al 12 % de la población, con un costo anual estimado en \$4 mil millones en Estados Unidos(66).

En general, los estudios epidemiológicos sugieren que la presencia de signos y síntomas de TTM es muy frecuente en la población general. Un promedio de un 41% refiere al menos un síntoma de TTM (sobre todo dolor articular o muscular) y un 56% presenta al menos un signo de TTM (sobre todo ruidos articulares)(67–69). Estas cifras pueden dar una imagen falsamente elevada de prevalencia de los TTM, pero hay que tener en cuenta que, en muchas ocasiones, el dolor y la limitación son leves o moderados y de curso fluctuante y autolimitado, por lo que solo un 5-6% de estos pacientes buscarán ayuda profesional para tratar su problema(70). De ellos, aproximadamente el 15% desarrollará TTM crónico(66).

Estudios epidemiológicos recientes indican una creciente prevalencia de TTM en todos los grupos de edad en años recientes(67).

Una revisión sistemática reciente(71) indica que la prevalencia de TTM Articulares en adultos es de un 31.1% con una presencia de un 19.1% de Desplazamiento Discal Con Reducción (DDcR), un 25,9% de Desplazamiento Discal Sin Reducción (DDsR) y un 9.8% de Enfermedad Degenerativa Articular (EDA). En niños y adolescentes las cifras son de 11.3% de TTM, 8.3% de DDcR y 0.4% de EDA.

La prevalencia en España de sintomatología de TTM en general es de un 13,3%. Un 31,7% refiere algún síntoma en la ATM (14,3% de ruidos articulares (chasquidos o crepitación), 14,4% de dolor articular y/o muscular y un 3% de limitación funcional mandibular). Un 28,6% refiere dolor ocasional o frecuente y un 18,1% refiere limitaciones masticatorias, siendo todos los valores más frecuentes en mujeres y habitantes de

entornos rurales, un dato este último que indica la posible implicación de factores biológicos, culturales y ambientales en la presencia de TTM(72).

## **ii. ETIOPATOGENIA y FISIOPATOLOGIA DE LOS TTM**

La multifactorialidad etiopatogénica junto con la complejidad y el limitado conocimiento de la fisiopatología de los TTM hace imposible hacer un listado ordenado de los agentes etiológicos de los mismos. En lugar de ello se proponen una serie de Factores Contribuyentes que, actuando en determinadas circunstancias de tiempo y forma, pueden provocar la aparición de un TTM. Algunos de dichos factores contribuyentes son sólo factores de riesgo, otros son de naturaleza causal y otros son comórbidos con los TTM(73).

En general los Factores Contribuyentes se clasifican en Predisponentes, Precipitantes y Perpetuantes.

Los Factores Predisponentes incluyen condiciones genéticas, estructurales, metabólicas y/o psicológicas que afectan adversamente al AM lo suficiente como para aumentar el riesgo de desarrollar TTM(74).

Los Factores Desencadenantes son aquellos que conducen a la aparición de los síntomas. Se relacionan principalmente con macrotraumas agudos (golpe directo, latigazo cervical y mandibular, intervenciones odontológicas prolongadas, intubación anestésica, tracciones cervicales, etc) o microtraumas repetitivos (bruxismo y otras parafunciones orales, maloclusiones) que producen cargas adversas reiteradas sobre el AM que al final superan su capacidad de adaptación y alteran el equilibrio funcional(75).

Finalmente, los Factores Perpetuantes, son aquellos que prolongan la evolución del TTM o interfieren con la curación el mismo como pueden ser factores psicoemocionales, hormonales, neurológicos, endocrinológicos, metabólicos, etc(76).

Hay que destacar que, salvo algunas excepciones (como, por ejemplo, la Genética que es claramente un factor predisponente), cualquier factor contribuyente, dependiendo de cómo y cuándo actúe, puede ser predisponente, desencadenante o perpetuante.

Con propósito descriptivo, se diferencian 6 grupos principales de factores etiológicos:

- Factores Genéticos: Aunque la investigación en torno a la susceptibilidad genética de los TTM ha adquirido un gran auge en años recientes, el número de estudios de calidad disponibles es aún limitado. El descubrimiento del polimorfismo del Gen de la Catecol-O-MetilTransferasa (COMT) y su relación con la sensibilidad al dolor y el riesgo de padecer un TTM miogénico supuso un gran avance en la investigación y el conocimiento de este campo de la Genética. En este Gen COMT se describieron 3 variantes genéticas (haplotipos) que se designaron como “Low Pain Sensitivity” (LPS), “Average Pain Sensitivity” (APS) y “High Pain Sensitivity” (HPS) en relación a la actividad de la enzima COMT involucrada en el metabolismo de las catecolaminas (Epinefrina, Norepinefrina, Dopamina) asociadas a la modulación de dolor. El haplotipo HPS se asocia a una menor actividad de la COMT que conlleva un catabolismo más lento de dichas catecolaminas por lo que se incrementa la percepción dolorosa. Los individuos con este haplotipo HPS presentaban un riesgo 2,3 veces superior a desarrollar un TTN miogénico (Dolor Miofascial Masticatorio)(77).

El Estudio OPPERA (Orofacial Pain: Prospective Evaluation and Risk Assessment) evaluó asociaciones genéticas con TTM Crónicos usando un panel de 2924 Polimorfismos de Nucleótido Único (SNP por sus siglas en inglés) que representan 358 genes involucrados en sistemas biológicos relevantes para la percepción del dolor. Varios SNP tenían asociaciones más fuertes de lo esperado dentro de la distribución de Valores de P para todos los SNP probados:

- Un SNP estaba en el Gen del Receptor de Glucocorticoides, lo que sugiere una contribución del Sistema Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal a los TTM Crónicos.

- Otro SNP estaba en el Gen del Receptor de Serotonina, lo que respalda otros estudios que indican que este gen influye en las vías nociceptivas y afectivas.

Otros SNP no habían sido previamente asociados con el dolor en humanos y, por lo tanto, este hallazgo representó una novedad que implica que hay otros procesos biológicos involucrados en los TTM Crónicos. Estos SNP tenían asociaciones que excedían la Tasa de Descubrimientos Falsos(78):

- Uno estaba en el Gen que codifica la Subunidad Alfa del Canal de Sodio Dependiente de Voltaje Nav1.1, que influye en los potenciales de acción en los nervios sensoriales. Está asociado con síntomas orofaciales inespecíficos como rigidez y fatiga mandibular.
- El mismo fenotipo intermedio fue asociado con la variación en un Gen de la Enzima Convertidora de la Angiotensina I, que está implicada en la Hipertensión.
- Además, los síntomas psicológicos y somáticos globales se asociaron con un SNP en la Gen de la Prostaglandina-Endoperóxido Sintasa 1, también conocido como COX-1, que regula la nocicepción y la respuesta inflamatoria.
- El estrés psicológico y la afectividad negativa se asociaron con la variación en la codificación del Gen APP, Proteína Precursora de la Proteína Amiloide Beta (A4), que afecta a la formación de sinapsis y la plasticidad neuronal.
- Finalmente, la sumación temporal al dolor térmico se asocia con un SNP en el Gen Múltiple de la Proteína del Dominio PDZ, que influye en la Proteína G Acoplada a Receptores implicados en la nocicepción y la analgesia.

Si bien los SNP individuales brindan información importante sobre la etiología de las enfermedades, las entidades clínicas multifactoriales complejas como los TTM probablemente estén

influenciadas por los efectos combinados de múltiples SNP que operan a través de diversas vías biológicas.

- Factores Anatómicos:

- Factores Esqueléticos: Alteraciones morfológicas de las estructuras maxilofaciales que participan en la función del AM pueden contribuir a la aparición de un TTM.
- Factores Oclusales: La Oclusión es la relación estática y dinámica entre el superficies de incisión o masticación de los dientes maxilares o mandibulares o análogos de dientes(79). Esta relación correcta facilita una adecuada función masticatoria, así como fonatoria y respiratoria. El dentista debe siempre orientar sus tratamientos odontológicos con el objetivo de conseguir y mantener dichas funciones a través de una correcta oclusión. Históricamente la Odontología ha considerado las Maloclusiones como un agente etiológico de primer orden en los TTM. Parámetros oclusales como la presencia de prematuridades de contactos dentarios debidas a una discrepancia entre la posición de máxima interdigitación dentaria (Máxima Intercuspidación, MI) y la (supuesta) posición musculoesquelética estable (Relación Céntrica Condilar, RC) o de interferencias oclusales en el movimiento mandibular o en general, cualquier variación sobre un esquema de relaciones dentarias maxilomandibulares estáticas y dinámicas considerado ideal se identificaba como un Factor Contribuyente Predisponente, Desencadenante o Perpetuante del TTM y su corrección se convertía de forma inmediata en el objetivo primordial del tratamiento(80). El avance del conocimiento científico fue, poco a poco, corrigiendo esta visión puramente mecanicista de los TTM, de forma que la evidencia científica actual descarta el papel primario de las maloclusiones en la

etiopatogenia de los TTM(81) adscribiéndolas a un papel contribuyente dentro de un entorno etiológico multifactorial. No obstante, existen algunas alteraciones oclusales (denominadas “maloclusiones”) que sí muestran cierta asociación estadística con la incidencia de TTM, como son la pérdida de soporte oclusal posterior (debido a ausencia de piezas dentarias) y la presencia de una mordida cruzada posterior unilateral(81). Algunas otras variaciones oclusales como un resalte horizontal aumentado (más de 6-7 mm), la mordida abierta anterior esquelética o la discrepancia entre RC y MI mayor de 2 mm, aunque parecen guardar cierta relación con los TTM en algunos estudios pueden, en realidad, ser la consecuencia y no la causa del TTM(73).

- Macrotraumas Agudos: Suponen fuerzas aplicadas de forma puntual sobre las estructuras masticatorias que exceden la fuerza masticatoria normal bien sea un *Traumatismo Directo* con un contacto brusco y aislado (p.ej. un puñetazo) o un *Traumatismo Indirecto* sin contacto directo (p.ej. un latigazo mandibular y cervical por un accidente de tráfico por alcanzamiento). Otros ejemplos mencionados antes son las intervenciones odontológicas prolongadas que obligan a mantener la boca abierta de forma forzada durante mucho tiempo (p.ej. para una endodoncia o una extracción dentaria compleja), las maniobras de intubación anestésica con hiperextensión cefálica y las tracciones cervicales que se utilizaban para, supuestamente, corregir problemas cervicales.
- Microtraumas Crónicos: Originados por sobrecarga sostenida de las estructuras masticatorias provocadas por alteraciones posturales (postura adelantada de la cabeza, sujeción del teléfono con el hombro) o hábitos parafuncionales (bruxismo – sobre todo si es ocasional, hábitos de mordisqueo de labios y objetos). Aquí

también pueden jugar un papel contribuyente ciertas alteraciones oclusales mencionadas arriba.

- Factores Fisiopatológicos Sistémicos: Tanto la ATM, como la Musculatura Masticatoria y Cervical, como el resto de los componentes del AM pueden verse afectado por procesos patológicos sistémicos endocrinos, metabólicos, neurológicos, reumatológicos (Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica, Lupus Eritematoso, Espondilitis Anquilosante, Síndrome de Reiter, Esclerodermia)(48), musculares (Distrofias Musculares, Miastenia Gravis, Miositis, Miopatías), inmunitarios, oncológicos, vasculares o degenerativos (Osteoartrosis/Osteoartritis) que se localicen en dicho AM de forma exclusiva (afectación unilocular) o diseminada (afectación multilocular).

La Hiperlaxitud/Hipermovilidad Articular Sistémica que afecta a la ATM es un factor contribuyente a la presencia de alteraciones internas de la ATM por luxación del disco articular(82,83).

Estos cuadros clínicos deben ser evaluados y tratados de forma multimodal e interdisciplinaria con el resto de los profesionales de la salud implicados, siendo en este caso el dentista el responsable del tratamiento de aquellas afecciones que interesan al AM.

- Factores Psicosociales: Incluyen variables, individuales, interpersonales y situacionales que afectan a la esfera psicoemocional del paciente y comprometen su capacidad de adaptación prolongando el TTM o interfiriendo con su curación. Varios estudios han informado que los pacientes con TTM expresan altos niveles de depresión y ansiedad y exhiben más síntomas frecuentes de estrés que los controles sin dolor(84).

El distrés (respuesta emocional inadecuada ante estímulos que alteran el estado de homeostasis) es el factor contribuyente de mayor significación en este apartado(85).

Otros factores psicosociales que influyen son la somatización, el catastrofismo, el estrés postraumático.

De todas formas hay que destacar que la presencia de múltiples síntomas somáticos es el mayor predictor de la incidencia de TTM(86).

### **iii. CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS TEMPORMANDIBULARES**

La clasificación de los TTM está obstaculizada por el limitado conocimiento de la etiopatogenia y fisiopatología de los mismos, así como de su curso natural. A pesar de ello, el avance de la investigación y el conocimiento depende en gran parte de la existencia de una taxonomía aceptada y de criterios diagnósticos precisos que permitan comparaciones de poblaciones de pacientes de diferentes estudios y faciliten un lenguaje común para establecer un marco conceptual con el que diagnosticar y consecuentemente tratar a nuestros pacientes.

Cualquier sistema de clasificación debe considerarse como un diseño dinámico que puede ser modificado por nuevas aportaciones científicas que permitan aumentar y mejorar el nivel de conocimiento.

La primera clasificación de los TTM se publicó en 1992, los denominados Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) (87), que proporcionaba una evaluación estandarizada para un conjunto limitado de TTM y generaba datos fiables para los investigadores. Incluía dos ejes diagnósticos:

- Eje I. Hallazgos Clínicos de TTM
- Eje II: Discapacidad relacionada con el Dolor y Estado Psicológico (Tabla II)

#### **RESEARCH DIAGNOSTIC CRITERIA FOR TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS**

- 1) EJE I: Hallazgos Clínicos de TTM
  - a) Diagnósticos Musculares
    - i) Dolor Miofascial
    - ii) Dolor Miofascial con Limitación de Apertura
  - b) Desplazamientos Discales



- i) Desplazamiento Discal con Reducción
- ii) Desplazamiento Discal Sin Reducción con Limitación de Apertura
- iii) Desplazamiento Discal Sin Reducción Sin Limitación de Apertura
- c) Artralgia, Artritis, Artrosis
  - i) Artralgia
  - ii) Osteoartritis de la ATM
  - iii) Osteoartrosis de la ATM
- 2) EJE II: Discapacidad relacionada con el Dolor y Estado Psicológico

Tabla II: Research Diagnostic Criteria for TMD(87)

El avance en los conocimientos científicos y la necesidad de una clasificación con una orientación más clínica, no tan orientada hacia la investigación hizo que entre 2001 y 2008 se iniciara una revisión de estos Criterios RDC/TMD. En 2001 el Instituto Nacional de Salud/Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial (NIH/NIDCR) financió un Proyecto de Validación multicéntrico de 5 años para examinar específicamente la fiabilidad y validez de los componentes del Eje I y del Eje II de los RDC/TMD y para sugerir revisiones. Los investigadores presentaron los hallazgos del Proyecto de Validación en un Simposio de un día de duración durante la Sesión General de la Asociación Internacional de Investigación Dental (IADR) de 2008 en Toronto(88–92). Informaron que todos los algoritmos de diagnóstico RDC/TMD Eje I tenían una validez de criterio inadecuada y propusieron otros algoritmos de diagnóstico RDC/TMD Eje I revisados para los TTM más comunes(93). En ese Simposio se invitó a investigadores no asociados con el estudio a brindar comentarios críticos sobre posibles cambios en los RDC/TMD revisados(89,90,94–97). Esta fue la primera oportunidad pública para que los profesionales interesados contribuyeran a un proceso que aún está en curso (ver [www.rdc-tmdinternational.org](http://www.rdc-tmdinternational.org)) y los artículos que informan

sobre los datos de este estudio de validación se publicaron posteriormente(93,98–103). Después de ese Simposio, se llevó a cabo un Taller Cerrado en la Sesión General de la IADR de 2009 en Miami para sintetizar los hallazgos de los principales estudios a lo largo de los años en un conjunto consensuado de criterios para su uso en entornos clínicos y de investigación; las recomendaciones específicas están disponibles(91) y el producto final son los Criterios de Diagnóstico para los TTM (DC/TMD)(104). Participaron treinta y seis profesionales de 12 países y en representación de 11 organizaciones. Para consensuar diagnósticos para los TTM más comunes y evaluar la validez de los cambios en los algoritmos de diagnóstico recomendados por los participantes del taller se utilizó el conjunto de datos del Proyecto de Validación(99). El resultado de estos esfuerzos es el protocolo de diagnóstico DC/TMD Ejes I y II basado en evidencia, que proporciona una evaluación integral del paciente con TTM basada en el modelo de salud biopsicosocial(105) y es apropiado para su implementación inmediata en entornos clínicos y de investigación. El protocolo DC/TMD del Eje I incluye criterios fiables y válidos para los TTM más comunes relacionados con el dolor y un TTM intraarticular que afecta el AM. El protocolo del Eje II, Evaluación Psicosocial, se simplifica a partir del protocolo RDC/TMD y tiene dos opciones: un conjunto de instrumentos de evaluación inicial más breves y un conjunto de instrumentos para evaluación amplia. (Tabla III)

**DIAGNOSTIC CRITERIA FOR TEMPOROMANDIBULAR  
DISORDERS**

- 1) EJE I: Hallazgos Clínicos de TTM
  - a) Trastornos Dolorosos Articulares y Musculares
    - i) Mialgia
    - ii) Dolor Miofascial Referido
    - iii) Artralgia
    - iv) Cefalea atribuida a TTM
  - b) Trastornos Extra e Intraarticulares

- i) Desplazamiento Discal Con Reducción
- ii) Desplazamiento Discal Con Limitación Intermitente de Apertura
- iii) Desplazamiento Discal Sin Reducción con Limitación de Apertura
- iv) Desplazamiento Discal Sin Reducción
- c) Enfermedad Degenerativa Articular
- 2) EJE II: Discapacidad relacionada con el Dolor y Estado Psicológico

Tabla III: Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders(104)

Aunque las bases fundamentales de ambas clasificaciones siguen siendo las mismas y los estudios comparativos entre ambas han mostrado una significativa concordancia en los diagnósticos(106–108), los DC/TMD no tienen el mismo enfoque estandarizado que los RDC/TMD sino que contienen una nueva y más amplia reordenación de los grupos de trastornos y tienen una mayor aplicabilidad clínica. A su vez, estos DC/TMD fueron modificados por Peck y cols. con el objetivo de ampliar la clasificación para incluir TTM menos comunes, pero clínicamente relevantes, y revisar medidas psicosociales adicionales que han avanzado con investigaciones recientes y que pueden ayudar a refinar aún más la clasificación de los TTM (109)(Tabla IV):

#### **CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA DE LOS TTM**

- 1) ALTERACIONES DE LA ATM:
  - a) Dolor Articular:
    - i) Artralgia
    - ii) Artritis
  - b) Alteraciones Articulares:
    - i) Alteraciones Discales (Alteraciones Internas):
      - (1) Desplazamiento Discal Con Reducción
      - (2) Desplazamiento Discal Con Reducción con Bloqueos Intermitentes
      - (3) Desplazamiento Discal Sin Reducción Con Apertura Limitada

- (4) Desplazamiento Discal Sin Reducción Sin Limitación de Apertura
  - ii) Alteraciones de Hipomovilidad No Secundarias a Alteraciones Discales:
    - (1) Adhesiones/Adherencias
    - (2) Anquilosis
      - (a) Fibrosa
      - (b) Ósea
  - iii) Alteraciones por Hiper movilidad
    - (1) Dislocaciones:
      - (a) Subluxación
      - (b) Luxación
  - c) Enfermedades Articulares:
    - i) Enfermedad Degenerativa Articular:
      - (1) Osteoartrosis
      - (2) Osteoartritis
    - ii) Artrítides Sistémicas
    - iii) Condilolisis/Reabsorción Condilar Idiopática
    - iv) Osteocondritis Disecante
    - v) Osteonecrosis
    - vi) Neoplasias
    - vii) Condromatosis Sinovial
  - d) Fracturas
  - e) Alteraciones Congénitas o del Desarrollo:
    - i) Aplasia
    - ii) Hipoplasia
    - iii) Hiperplasia
- 2) ALTERACIONES DE LA MUSCULATURA MASTICATORIA:
- a) Dolor Muscular:
    - i) Mialgia:
      - (1) Mialgia Local
      - (2) Dolor Miofascial
      - (3) Dolor Miofascial con Dolor Referido
    - ii) Tendinitis
    - iii) Miositis
    - iv) Espasmo Muscular (Trismo)
  - b) Contractura
  - c) Hipertrofia
  - d) Neoplasia
  - e) Alteraciones del Movimiento:
    - i) Disquinesia Orofacial
    - ii) Distonía Oromandibular
  - f) Dolor Muscular Masticatorio secundario a Alteraciones Dolorosas Sistémicas o Centrales:
    - i) Fibromialgia/Dolor Generalizado
- 3) CEFALÉAS:
- a) Cefalea secundaria a DCM
- 4) ALTERACIONES DE ESTRUCTURAS ASOCIADAS:

a) Hiperplasia de la Apófisis Coronoides
--

Tabla IV: Clasificación Taxonómica de los Trastornos Temporomandibulares(109)

Como se puede ver la Clasificación contiene 4 grupos: las Alteraciones de la ATM, las Alteraciones de la Musculatura Masticatoria, las Cefaleas asociadas a TTM y las Alteraciones de Estructuras Asociadas. Nos centraremos en el análisis del segundo grupo, los Trastornos Temporomandibulares Miogénicos.

**iv. TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES  
MIOGÉNICOS**

El dolor de origen muscular masticatorio se intensifica con el movimiento mandibular, tanto funcional (masticación, fonación) como parafuncional (bruxismo) y puede ser replicado mediante pruebas de provocación de los músculos maseteros y temporales fundamentalmente. También suele asociarse a limitación de la movilidad mandibular de apertura y movimientos excursivos hacia los lados (movimientos de lateralidad derecha e izquierda) y hacia delante (movimiento protrusivo).

Aunque se describen 4 tipos de dolor muscular masticatorio (Mialgia Local, Mialgia, Dolor Miofascial Irrradiado y Dolor Miofascial Referido), solo la Mialgia y el Dolor Miofascial Referido tienen valores diagnósticos válidos (sensibilidad y especificidad) basándonos en los DC/TMD.

La historia clínica debe reflejar:

- presencia de dolor en la mandíbula, sien, oído o zona preauricular durante al menos 30 días

- el dolor se agrava con la función o parafunción mandibular

Además, la exploración debe confirmar la localización del dolor en un músculo masticatorio y la afirmación del paciente de dicha localización con su dolor.

La Mialgia Local es un dolor muscular localizado únicamente en el lugar de palpación. Puede haber limitación de la movilidad mandibular.

El Dolor Miofascial Irrradiado es un dolor muscular que, además de localizarse en el punto de palpación, se irradia a estructuras vecinas pero dentro del entorno de proximidad anatómica del músculo afectado. También se acompaña de limitación de apertura mandibular.

El Dolor Miofascial Referido es un dolor muscular que, además de localizarse en el punto de palpación, se refiere a zonas distantes, no contiguas anatómicamente al músculo afectado, por ejemplo al oído, el ojo o las piezas dentarias(110).

## **v. DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO**

### **1. DEFINICIÓN**

El Dolor Miofascial Masticatorio (DMFM) se define como un dolor en los músculos de la masticación caracterizado por la presencia de áreas locales con bandas firmes e hipersensibles de tejido muscular conocidas como puntos gatillo (PG). El dolor se agrava con el movimiento, la función o la parafunción mandibular y puede replicarse con la provocación de los músculos masticatorios, con extensión del dolor más allá del sitio de palpación(104). En algunos casos, el dolor puede referirse a sitios distantes y entonces se denomina DMFM Referido. También se conoce como Dolor Miofascial de Puntos Gatillo (Myofascial Trigger Point Pain)(111). Con efectos operativos, los profesionales de la salud que tratan Dolor Orofacial denominan Dolor Miofascial a esta condición muscular masticatoria. Aunque el dolor afecta principalmente a la musculatura masticatoria, con frecuencia se extiende a los músculos del cuello y los hombros.

### **2. EPIDEMIOLOGÍA**

Se estima que el dolor musculoesquelético afecta entre el 13,5 % y el 47 % de la población general, con una prevalencia de Dolor Crónico Diseminado (Chronic Widespread Pain) que varía entre el 11,4 % y el 24 %(112). Los factores de riesgo para el dolor musculoesquelético incluyen la edad, género, tabaquismo, bajo nivel educativo, sedentarismo, mala interacción social, bajos nivel económico, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, realizar trabajos manuales, ser un inmigrante reciente, no

caucásico y viudo, separado o divorciado(113). Así mismo, se ha informado que la prevalencia de primera aparición de cualquier TTM doloroso (incluidas todas las categorías) es de alrededor del 4 % anual(114). El estudio Orofacial Pain Prospective Evaluation and Risk Assessment (OPPERA) incluye la genética, el entorno, los factores sociodemográficos, el estado general de salud, el perfil psicoemocional, la sensibilidad al dolor y la función vegetativa como factores influyentes en este inicio(114). Las disparidades metodológicas en los estudios epidemiológicos dificultan la evaluación precisa de la incidencia y la prevalencia de DMFM. Algunos estudios indican la presencia de dolor muscular masticatorio en un rango del 15% al 21% de la población, pero solo el 4% presenta dolor espontáneo(115), lo que indica la existencia de una brecha significativa entre los hallazgos de la investigación, según criterios diagnósticos altamente específicos y la representación clínica del problema a través de personas que buscan tratamiento (i.e pacientes). Esta discrepancia puede deberse bien a que los parámetros de investigación sobrediagnostican el problema(116), bien a subestimación y/o adaptación al problema por parte del paciente(117) o a ambos. Además, el DMFM es una entidad clínica dolorosa de larga evolución, persistente y fluctuante, ya sea con un curso continuo (31%), recurrente (36%) o autolimitado (33%) durante un período de 5 años, siendo la severidad del dolor basal, el número de puntos dolorosos a la palpación y el número total de sitios dolorosos del cuerpo los predictores más significativos de la persistencia del dolor(118). La progresión a dolor severo y/o disfunción del Aparato Masticatorio (AM) es rara y solo el 3-11% busca tratamiento(119). La prevalencia de DMFM es casi tres veces mayor en mujeres que en hombres (por razones que se discutirán más adelante)(120). Los datos más recientes del NIHS muestran que la prevalencia del dolor facial fue del 4,6 % entre todas las personas mayores de 18 años. Las estimaciones específicas por edad fueron 5,0% (18 a 44 años), 4,6% (45 a 64 años), 4,2% (65 a 74 años) y 2,6% (>75 años), lo que sugiere una presencia cada vez menor de dolor facial en adultos, pero

estas cifras se basan únicamente en cuestionarios de autoreporte(115). Por otro lado, algunos estudios prospectivos recientes muestran un aumento en la incidencia de DMFM con la edad(121).

### **3. FISIOPATOLOGÍA**

Al igual que en otras enfermedades y dolencias crónicas debilitantes sistémicas, se ha vuelto cada vez más claro en los últimos años que las complejas interacciones Gen-Gen y Gen-Ambiente juegan un papel mucho más importante en la etiopatogenia del dolor y la disfunción craneofacial de lo que se suponía anteriormente. La coincidencia de las características clínicas principales (síntomas y signos) del DMFM con otros trastornos de dolor musculoesquelético sistémico, como la cefalea tensional y la fibromialgia, apunta claramente a un antecedente fisiopatológico subyacente común, con predisposición genética, influencia epigenética y muchos factores estructurales (como la configuración morfológica esquelética del Aparato Masticatorio, la oclusión), ambientales (nutrición, clima, estilo de vida) y psicosociales (historia familiar y social, estilo de vida, relaciones personales, consideraciones profesionales, estrés) adicionales que interactúan y conducen a la presentación clínica individual multivariada del DMFM(122). En general, se acepta que el DMFM surge de la interacción de una estimulación muscular nociceptiva periférica, un compromiso funcional en los sistemas ascendentes y descendentes de modulación del dolor (facilitador frente a inhibidor) en el tronco encefálico, un procesamiento central defectuoso y una capacidad de afrontamiento disminuida(123). Parece haber un rasgo de herencia específico entre bajo(124) y moderado(125) en el DMFM y las influencias genéticas coinciden con las de otras afecciones dolorosas crónicas(126). Actualmente, múltiples combinaciones polimórficas de genes como Catecol-O-Metil-Transferasa (COMT), adrenorreceptores  $\alpha$  y  $\beta$ , receptores de glucocorticoides, proteína quinasa, receptores muscarínicos y correguladores de la transcripción y fosforiladores de proteínas G se han relacionado con una mayor sensibilidad al dolor y, en consecuencia, puede tener un papel en la fisiopatología de DMFM. Por lo



tanto, la contribución relativa de los factores genéticos en el desarrollo de DMFM sigue siendo un área activa de investigación(127). Condiciones ambientales que incluyen factores físicos (género, etnia, calidad del sueño, trauma, adecuación nutricional...), psicoemocionales (estrés, ansiedad, depresión, acoso personal, profesional y/o sexual) y sociales (estilo de vida, actividad física al aire libre, apoyo familiar, actividad profesional, situación económica, aficiones y actividades de ocio...) juegan un papel significativo como factores epigenéticos, influyendo en la experiencia del dolor multidimensional (sensorial, cognitiva, emocional, conductual) y son responsables de la presentación fenotípica final de la enfermedad en cada paciente.

Respecto a la diferencias de género en el DMFM los estudios documentan una mayor prevalencia del mismo en mujeres(128). En su estudio, Schmid-Schwab y cols. muestran que las mujeres con DMFM refieren más dolor y más molestias a la palpación que los hombres con DMFM siendo los resultados independientes de los síntomas subjetivos, los hallazgos clínicos y los factores externos(129)

Se proponen varias hipótesis para explicar estas diferencias:

- a nivel aferente primario hombres y mujeres presentan diferencias fundamentales en sus propiedades de respuesta periférica y en los patrones de expresión genética frente a las lesiones.
- a nivel de la médula espinal, los estudios en varios modelos de dolor sugieren importantes funciones del sistema inmunológico, la señalización del glutamato y las hormonas en la modulación de las diferencias sexuales
- finalmente, parece ser que el tipo de lesión sufrida o la condición clínica pueden activar diferencialmente distintos mecanismos de desarrollo del dolor muscular en hombres versus mujeres (130)

La etiopatogenia y fisiopatología primaria del DMFM está estrechamente relacionada con la presencia de los PG. Los PG son puntos hiperirritables, generalmente dentro de una banda tensa de músculo esquelético, ligamento o tendón, que son dolorosos a la compresión y pueden dar lugar

a dolor referido característico, disfunción motora y fenómenos vegetativos. A pesar de su descripción inicial a principios de la década de los 80(49) y la aceptación clínica generalizada, la naturaleza exacta de los PG sigue siendo objeto de controversia(131). En la actualidad, se acepta generalmente que el aumento de las concentraciones de sustancias relacionadas con el dolor y la inflamación están presentes en la región de los PG, lo que provoca una crisis energética debido a la liberación excesiva de acetilcolina (ACh), el acortamiento del sarcómero y la liberación de sustancias sensibilizantes neuroreactivas (bradiquinina, neuroquinina, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, citoquinas proinflamatorias, serotonina) que se relacionan entre sí en un ciclo de retroalimentación positiva(132). Los PG tienen un componente motor y uno sensorial. La fuga excesiva de acetilcolina es responsable de la presencia de placas terminales disfuncionales que provocan el componente motor de los PG y estudios recientes han detectado la presencia de múltiples loci hiperirritables en la región de los PG con nociceptores sensibilizados que son responsables del componente sensorial de los PG locales y referidos.

#### **4. CLASIFICACIÓN**

La clasificación más específica del dolor miofascial se incluye en los Criterios de Diagnóstico para Trastornos Temporomandibulares (DC/TMD) para aplicaciones clínicas y de investigación de la Red internacional de Consorcios RDC/TMD y el Grupo de Especial Interés en Dolor Orofacial de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP)(104), ampliado aún más por Peck y coautores(109). También se incluye en el Grupo 2 (Dolor Orofacial Miofascial) de la Clasificación Internacional de Dolor Orofacial(63), en el Grupo 11.7 de la Clasificación Internacional de Trastornos por Cefalea(133) y en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la Organización Mundial de la Salud bajo el título de Mialgia en el Grupo 729.1 de ICD-9, Grupo M79.1 de ICD-10 y FB56.2 de ICD-11 y bajo Dolor Crónico en los Grupos MG30.02 y MG30.3 de ICD-11(133).

## 5. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Como se indica en la definición, la característica clínica principal del DMFM es el dolor en los músculos de la masticación. No obstante, el DMFM es un trastorno crónico que suele tener un inicio lento, progresivo e insidioso que discurre sin manifestación clínica hasta llegar a un punto que supera la capacidad de adaptación del organismo (el denominado “Quorum Sensing” en algunos otros sistemas orgánicos)(134). En consecuencia, en muchas ocasiones, la sintomatología clínica que lleva al paciente a la consulta es la relacionada con los efectos de la sensibilización tanto periférica como central, concretamente el dolor referido y los signos vegetativos. La presentación clínica más frecuente es el dolor sordo de intensidad variable en un músculo masticatorio con presencia de los PG antes mencionados. El dolor aumenta durante la función, causando restricción del movimiento mandibular y compromiso de la masticación debido a la co-contracción protectora. Síntomas adicionales de dolor de cabeza, dolor de oído, dolor de encías, dolor de muelas, rigidez muscular, sensación inespecífica de maloclusión dental (“mis dientes no encajan correctamente”) apuntan a la presencia de efectos excitatorios centrales que producen este dolor referido e hiperalgesia secundaria. En casos de larga evolución (es decir, crónicos o persistentes), pueden presentarse signos vegetativos (salivación, lagrimeo, secreción nasal, sudoración, cambios vasculares y térmicos en la piel adyacente, piloerección) debido a una pérdida del equilibrio del Sistema Nervioso Autónomo, provocando una sintomatología clínica que no coincide con la distribución sensitiva segmentaria somática a nivel posganglionar sino, posiblemente, siguiendo su propia distribución a lo largo del aporte vascular y algunos nervios periféricos(135). Ciertas condiciones pueden prolongar el curso clínico o interferir con la resolución. Estos factores pueden ser locales (persistencia etiológica, mal manejo terapéutico) o sistémicos (angustia emocional, desregulación de los sistemas moduladores del dolor ascendentes y descendentes, trastornos del sueño, hipocondría, depresión, ganancia secundaria, litigación). En

esta situación, el pronóstico de la progresión de la condición de DMFM se ve seriamente comprometido.

## **6. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de DMFM es principalmente clínico de acuerdo con el historial del paciente, una anamnesis detallada y una exploración física completa. La presencia de dolor masticatorio espontáneo y/o estimulado y compromiso funcional con restricción del movimiento mandibular es muy sugestiva de esta entidad. Por lo general, una palpación muscular cuidadosa detectará la presencia de las bandas tensas y los PG que son característicos de esta dolencia (Figura 10). En algunas ocasiones, la aplicación de presión moderada y prolongada con los dedos en un PG desencadenará la irradiación del dolor y en caso de efectos excitatorios centrales, la aparición de dolor en un sitio distante, denominado Dolor Referido. Aunque la literatura científica está llena de referencias con una descripción detallada de los patrones de referencia del dolor de los PG, la experiencia clínica muestra que, con mucha frecuencia, la referencia del dolor es muy diversa debido a las complejas interacciones anatómicas y funcionales musculares, vasculares y nerviosas.

La persistencia de las aferencias de dolor profundo y la consiguiente sensibilización central pueden causar una disregulación vegetativa que puede dar lugar a los signos mencionados anteriormente (lagrimeo, congestión nasal, rinorrea). Una clave útil para ayudar en el diagnóstico diferencial es el hecho de que el dolor referido y los signos vegetativos secundarios siempre serán ipsilaterales al dolor muscular, muy raramente cruzando la línea media. Es importante recalcar que, en muchas ocasiones, la larga evolución de esta entidad clínica puede hacer que los pacientes refieran únicamente a la localización del dolor en la zona del Dolor Referido ("Site of Pain") y no a la zona del Dolor Primario ("Source of Pain"), lo que lleva a un diagnóstico erróneo si el profesional que examina al paciente no es consciente de esta característica clínica. Este fenómeno es especialmente significativo en Odontología ya que muchos músculos masticatorios refieren dolor a las estructuras orales (dientes,

enciás) que confunden al dentista provocando procedimientos dentales innecesarios, agresivos e irreversibles (empastes, endodoncias, extracciones) que no eliminarán el dolor y, en muchas ocasiones, lo agravan por una amplificación debida a la sensibilización central(109).

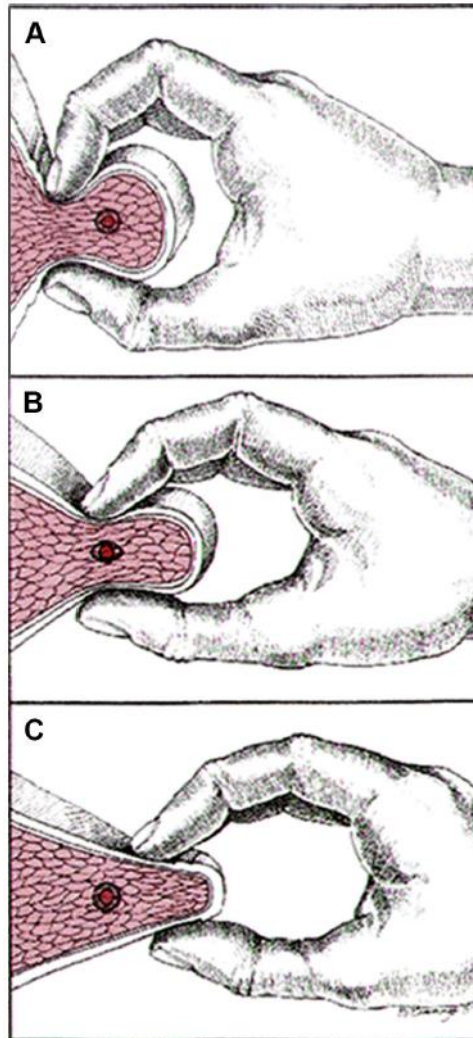


Figura 10: Exploración de un PG: El dedo del explorador se desliza sobre una banda tensa del PG. La Palpación Plana ("Flat Palpation") comprime PG entre la piel y una estructura ósea dura subyacente. Palpación siempre es perpendicular a la dirección de la fibra. La Palpación en Pinza ("Pinch Palpation") comprime el PG entre los dedos (49)

Como ayuda al diagnóstico clínico, se dispone de algunas pruebas complementarias(136).

- Las imágenes por medio de Resonancia Magnética y Ultrasonido pueden ayudar a reconocer la musculatura y localizaciones miofasciales, formas, tamaños, profundidades, elasticidad, nódulos y calcificaciones.

- La Imagen Térmica Infrarroja ayuda con la evaluación del flujo sanguíneo tisular, el metabolismo tisular y los cambios de temperatura.

- La Elastografía por Resonancia Magnética permite diferenciar tejidos de diferentes densidades. La técnica utiliza contraste de fase para identificar el tejido distorsionado cuando las ondas de energía cíclica como la vibración se introducen en el músculo. Las ondas de corte viajan más rápidamente en tejidos más rígidos. Esta técnica permite distinguir la banda tensa más dura del músculo normal circundante.(137,138)

A pesar de las múltiples pruebas complementarias, no existe aún una prueba de laboratorio aceptada y definitiva que indique directamente la presencia de DMFM aparte de algunos parámetros inflamatorios inespecíficos (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, ferritina). Las condiciones más comunes que se piensa que predisponen y perpetúan los PGs, son el déficit de hierro, vitamina D y/o vitamina B12, el hipotiroidismo, la infestación parasitaria y las infecciones vaginales recurrentes por hongos.

Si se presentan 2 o más estados carenciales nutricionales (hierro, vitamina D, vitamina B12) o si uno está presente, pero no responde a la suplementación, debe sospecharse la presencia de un Síndrome de Malabsorción con detección de Anticuerpos de Inmunoglobulina (Ig)A Antitransglutaminasa Tisular (Anti-TTG) aumentados en el 90% de los casos. Si se encuentra déficit de hierro, se debe identificar la causa aunque suplementar con hierro exclusivamente no es un enfoque adecuado. El déficit de hierro es más frecuente en mujeres, como resultado de la pérdida de sangre menstrual asociada a una insuficiente ingesta dietética de hierro. En el varón el déficit de hierro es poco común y debe haber una etiología específica, como el uso excesivo de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que causan gastritis o cáncer.

## **7. BIOMARCADORES DE DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO**

Según la FDA los Biomarcadores son “una característica definida que se mide objetivamente como un indicador de un proceso biológico normal, un proceso patológico o respuestas biológicas a una intervención terapéutica”(139). Un biomarcador es una molécula químicamente estable que puede ser fácilmente cuantificable en los pacientes y podría ser utilizada para predecir el inicio, la persistencia, la gravedad y el pronóstico del estado de dolor del paciente. Un biomarcador ideal debería estar fácilmente disponible, ser poco costoso y expresar la relación entre los factores de riesgo y las enfermedades. Debe ser detectable al principio de la progresión de la enfermedad, consistentemente, confiable y validado en múltiples poblaciones utilizando diferentes estudios clínicos.

La investigación de biomarcadores es un método de diagnóstico potencial que ha crecido significativamente en los últimos años. Se han utilizado varios métodos para clasificar los biomarcadores del dolor según la fisiopatología, las características de la enfermedad o según el método de adquisición, como medidas fisiológicas directas, biomuestras, pruebas genéticas e imágenes(140,141).

Para el estudio de biomarcadores de los TTM, se han identificado varios pasos, como el descubrimiento de biomarcadores específicos involucrados en el dolor, su validación y uso clínico(142). El paso de validación clínica evalúa la sensibilidad y especificidad del biomarcador para identificar, medir o predecir el resultado clínico del trastorno que en este caso es TTM doloroso.

En los TTM se ha detectado que el Receptor 2 del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) así como las Interleukinas 1, 6 y 8 son los Biomarcadores más significativos, sobre todo en TTM Articulares(143).

En cuanto a los TTM Musculares, entre los que se encuentra el DMFM, hasta la fecha no se han identificado biomarcadores que puedan usarse clínicamente para el diagnóstico o tratamiento(144). Hay evidencia por estudios de microdiálisis de que los niveles intramusculares de glutamato

y serotonina están elevados en pacientes con mialgia crónica, incluido el DMFM(145). Los altos niveles musculares de glutamato y serotonina se correlacionan con la intensidad del dolor y la alodinia mecánica, y se ha demostrado que tanto el glutamato como la serotonina inducen dolor e hiperalgesia mecánica cuando se inyectan en los músculos de la mandíbula. Este dolor, en consecuencia, se puede bloquear con antagonistas de receptores específicos, lo que indica que el glutamato y la serotonina pueden ser biomarcadores prometedores. Sin embargo, los niveles musculares de glutamato y serotonina no se correlacionan con los niveles plasmáticos, lo cual es una desventaja ya que medir los niveles de biomarcadores intramusculares con las técnicas actualmente disponibles es demasiado complicado para ser clínicamente útil(146,147). También se ha demostrado que el Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) provoca hiperalgesia duradera, aunque sin dolor, cuando se inyecta en los músculos mandibulares, pero las biopsias musculares no mostraron ninguna diferencia en los niveles de NGF entre pacientes con mialgia mandibular y controles sin dolor(148–150). Además, los niveles musculares de prostaglandinas, bradiquinina o sustancia P, comúnmente caracterizados como mediadores del dolor, no parecen estar elevados en los músculos mandibulares miálgicos. Debido a que la mediación del dolor y la sensibilización periférica son eventos complejos que involucran muchas sustancias, la investigación futura debe centrarse en investigar los perfiles intramusculares de múltiples biomarcadores. Esto, a su vez, es posible con métodos recientemente desarrollados, como la proteómica y la metabolómica(151).

## **8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Un problema asociado con el diagnóstico del DMFM es que el dolor referido por los PGs puede ser similar al Dolor Referido o incluso del dolor generado directamente (Dolor Primario) por otras entidades patológicas. Por ejemplo, uno de los primeros signos de una Radiculopatía puede ser el desarrollo de PGs que preceden a la aparición de signos de deterioro neurológico. El dolor radicular puede imitar el dolor del PG. El clínico debe



ser consciente de estas 2 posibilidades. Los PGs también localizarse típicamente en el cuello, la espalda o el hombro y pueden referir dolor a la cabeza. El patrón de dolor del PG no es diferente del dolor radicular por compresión de la raíz nerviosa y es similar al Dolor Referido por la Artropatía de la Articulación Facetaria que, a menudo, tiene un componente axial y una derivación hacia abajo de una extremidad. De hecho, el problema es más complicado porque una o ambas condiciones pueden ocurrir como comorbilidades con Dolor de DMFM (ver la siguiente sección, COMORBILIDADES).

### COMORBILIDADES

El DMFM con PGs puede presentarse en asociación con un gran número de otras entidades clínicas comórbidas, causando lo que se denomina una multimorbilidad(152). Algunos de las entidades clínicas que se presentan de forma comórbida con el DMFM están reflejadas en la Tabla III: migraña, cefalea tipo tensional, fibromialgia, síndromes de hiperlaxitud articular, síndrome del intestino irritable, síndrome de dolor pélvico, vulvodinia, endometriosis, dismenorrea, hipotiroidismo, déficit de vitamina D, déficit de vitamina B12, déficit de hierro, infección parasitaria, enfermedad celíaca, etc (Tabla V).

<b>ENTIDADES CLÍNICAS COMÓRBIDAS CON DOLOR MIOFASCIAL</b>
---

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Migraña</li><li>2. Cefalea Tipo Tensional</li><li>3. Síndrome de Fatiga Crónica</li><li>4. Fibromialgia</li><li>5. Síndrome de Hiperlaxitud Articular/Ehrles Danlos</li><li>6. Dolor Pélvico</li><li>7. Síndrome del Intestino Irritable</li><li>8. Síndrome Uretral Femenino</li><li>9. Vulvovaginitis/Vestibulitis Vulvar</li><li>10. Cistitis Intersticial</li><li>11. Endometriosis</li><li>12. Dismenorrea</li><li>13. Hipotiroidismo</li><li>14. Déficit de Vitamina D</li><li>15. Déficit de Vitamina B12</li><li>16. Déficit de Hierro</li><li>17. Infección Parasitaria</li></ol> |
|---|

18. Enfermedad Celíaca
19. Urticaria Crónica
20. Vitíligo
21. Dermatitis Atópica
22. Alopecia Areata
23. Vitíligo
24. Síndrome de Raynaud

Tabla V: Algunas de las entidades clínicas comórbidas con DMFM

Esto nos lleva a pensar en la existencia de un trasfondo etiopatogénico común a estos cuadros clínicos. Recientemente se ha propuesto la hipótesis de la existencia de los Síndromes de Hipersensibilidad Central, un término general que engloba a un conjunto de entidades clínicas que se originan por una pérdida del equilibrio del Eje PsicoNeuroEndocrino-Immunitario en sujetos predispuestos genéticamente (Figura 11)(153).

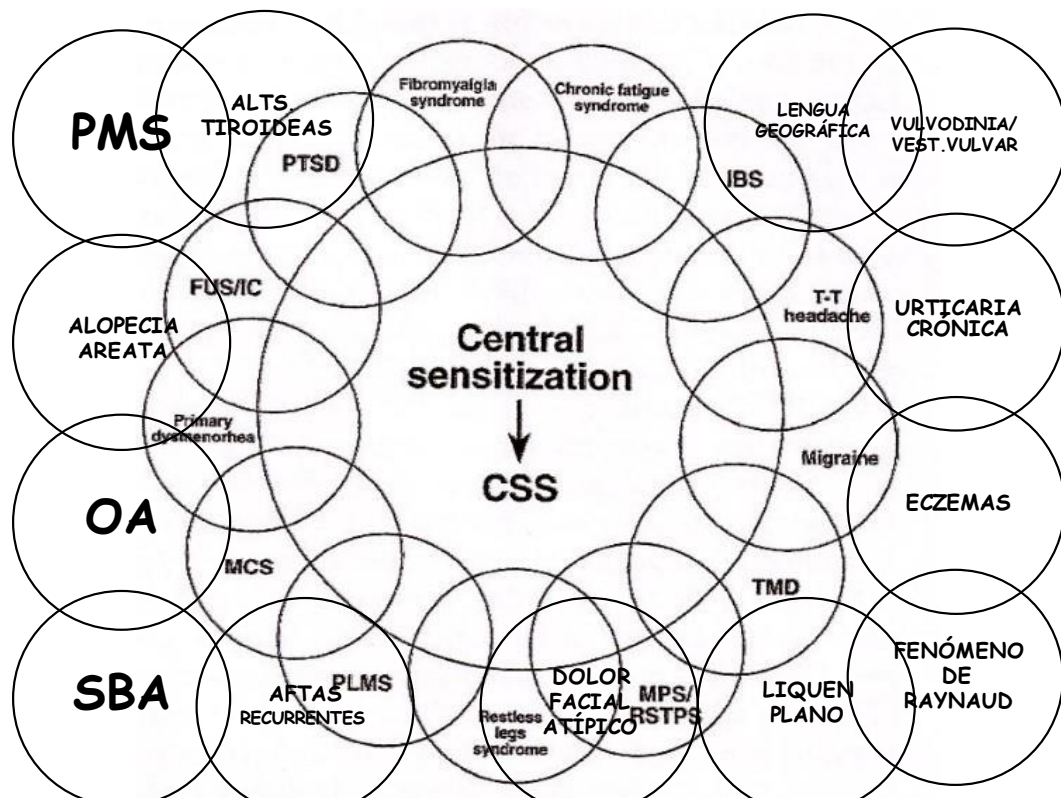


Figura 11: Representación gráfica de las condiciones clínicas asociadas al Síndrome de Hipersensibilidad Central.

(PMS: Síndrome Premenstrual; PTSD: Síndrome de Estrés Postraumático; IBS: Síndrome de Intestino Irritable; T-T Headache: Cefalea Tipo Tensional; TMD: Trastornos

Temporomandibulares; MPS/RSTPS: Myofascial Pain Syndrome/Regional Syndrome Trigger Points; PLMS: Periodic Leg Movement Syndrome; SBA: Síndrome de Boca Ardiente; OA: Odontalgia Atípica; MCS: Sensibilidad Química Múltiple; FUS/IC: Síndrome Uretral Femenino/Cistitis Intersticial). Adaptado de Yunus M.B., 2008. (154).

En los últimos años se han producido importantes avances científicos en la detección de Factores de Riesgo que pueden hacer sospechar la tendencia a desarrollar dolor muscular crónico como son el género femenino, la presencia de síntomas somáticos y psicológicos negativos como la somatización y el catastrofismo, la existencia de otras condiciones de dolor en el organismo y la insatisfacción existencial(155). Estos factores son similares a algunos de los factores de riesgo que predicen la aparición de una variedad de condiciones de dolor generalizado en adultos y sugieren que la implicación de estos factores con el inicio del dolor puede originarse en fases tempranas de la vida y puede reflejar que la predisposición a desarrollar dolor crónico tiene su base en factores genéticos, experiencias tempranas de la vida o la interacción de estos dos factores, no solo a nivel orofacial sino también a nivel sistémico(156).

## **9. MANEJO TERAPÉUTICO DEL DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO**

El manejo terapéutico del DMFM es similar al utilizado en otras afecciones ortopédicas o musculoesqueléticas, tratando de aliviar la sintomatología dolorosa y de limitación funcional al mismo tiempo que se abordan los factores etiológicos locales y sistémicos de la enfermedad. Aunque las molestias miálgicas masticatorias simples, de corta duración y de aparición reciente pueden ser manejadas fácilmente por cualquier odontólogo general no especialista en dolor orofacial, los casos complejos, persistentes y crónicos deben ser tratados por un equipo multidisciplinario de profesionales orofaciales calificados capaces de proporcionar un enfoque multimodal integral(157,158). Se debe hacer un esfuerzo para aplicar inicialmente modalidades de tratamiento reversibles y no invasivas que faciliten la capacidad natural del paciente para restaurar el equilibrio funcional del Aparato Masticatorio(73). Sin embargo,

las opciones de tratamiento deben adaptarse a la situación clínica particular del paciente (principalmente dolor y limitación funcional). Esto implica la indicación inicial ocasional de modalidades más intervencionistas que detengan rápidamente el dolor y restablezcan la funcionalidad para evitar la cronificación de la enfermedad y el sufrimiento emocional prolongado del paciente. Múltiples modalidades de manejo están disponibles y publicadas en la literatura. El clínico debe evaluar cuidadosamente qué opciones están respaldadas por evidencia científica sólida, ya que muchas de las técnicas terapéuticas publicadas se basan en estudios empíricos sesgados sin la validez metodológica adecuada.

Hay tres objetivos principales:

- eliminar o, al menos, aliviar significativamente el dolor
- restaurar una función masticatoria aceptable
- prevenir la recurrencia de la disfunción actuando, lo mejor que podamos, sobre los factores contribuyentes.

Por lo general, un enfoque multimodal que combina la educación del paciente y el autocontrol (descanso físico y mental y relajación del aparato masticatorio, concienciación y modificación de hábitos parafuncionales), terapia de comportamiento (terapia cognitivo-conductual, manejo del estrés, relajación progresiva, hipnosis), modificaciones del estilo de vida (higiene del sueño, nutrición saludable, ejercicio físico al aire libre, suplementación ortomolecular), farmacología (analgésicos, relajantes musculares), fisioterapia (spray/stretch, terapia manual y movilización, punción seca, entrenamiento postural, programa de fisioterapia domiciliaria, agentes físicos), técnicas infiltrativas (anestésicos locales, toxina botulínica) y aparatos ortopédicos (comúnmente conocidos como "férulas") se aplica de acuerdo a la situación clínica particular y preferencias personales del paciente.

Ocasionalmente, también se pueden considerar modalidades de medicina alternativa/complementaria (acupuntura, yoga, mindfulness, homeopatía, ayurveda) aunque algunas de las técnicas carecen de respaldo científico(159).

## g. GENERALIDADES DE LA TOXINA BOTULÍNICA

### INTRODUCCION

La Toxina Botulínica (TB) es, junto con la Toxina Tetánica, la neurotoxina más potente que existe. Es producida por la Bacteria Anaerobia Gram (+) Clostridium Botulinum. Aunque en la actualidad se admite la existencia de siete serotipos estructural y antigénicamente diferentes de TB nombrados de A a G, en 2013 se descubrió un nuevo serotipo H en las heces de un bebé con Botulismo pero, dada su letalidad, su secuenciación genética ha sido censurada hasta que se encuentre un antídoto eficaz, para evitar su uso como arma biológica o con fines terroristas(160).

La TB tiene un Peso Molecular de 900 kD y está constituida por una cadena

ligera de 150 kD que es la que contiene el componente activo de la TB y una cadena pesada de 750 kD que es la encargada de la unión del complejo de TB al receptor de membrana de las neuronas colinérgicas. Ambas cadenas se mantienen unidas por un puente disulfuro. Alrededor de la molécula también hay otras proteínas como la Hemaglutinina y la Hemaglutinina No Tóxica que juegan un importante papel en la estabilización y protección de la molécula de TB (161)(Figura 12).

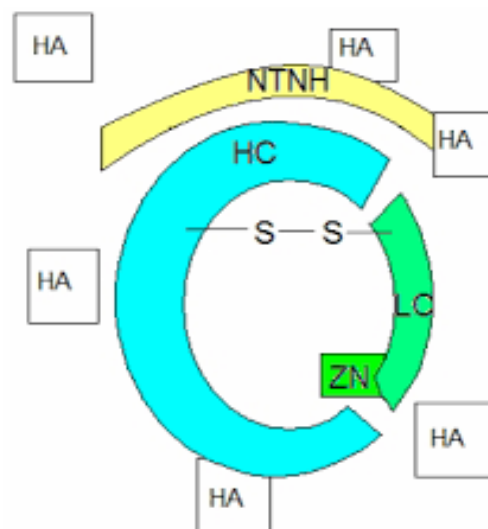


Figura 12: Estructura molecular de la Toxina Botulínica: (HA=Hemaglutinina, HC= Cadena pesada, LC= Cadena ligera, NTNH= Hemaglutinina No Toxica, S= Sulfuro,

Zn=Endopeptidasa dependiente de Zinc (Metaloproteasa). Tomado de Betancourt y col(161)

La TB viene utilizándose en medicina desde hace muchos años (Tabla VI).

- El Médico y Poeta Alemán Justinus Kerner (1786-1862) propuso por primera vez la idea de un posible uso terapéutico de la TB, que él llamó "Veneno de Salchichas".
- En 1870, Muller, otro Médico Alemán, acuñó el nombre Botulismo del latín Botulus, que significa salchicha.
- En 1895, el Profesor Emile Van Ermengem, de Bélgica, fue el primero en aislar la bacteria Clostridium Botulinum.
- En 1928, el Dr. Herman Sommer, en la Universidad de California, San Francisco, aisló por primera vez la forma purificada de la TB tipo A (TBA) como precipitado ácido.
- En 1946, el Dr. Edward J. Schantz logró purificar la TBA en forma cristalina.
- En 1949, el grupo de ASV del Dr. Burgen descubrió que la TB bloquea la transmisión neuromuscular.
- En los 1950s, el Dr. Vernon Brooks descubrió que cuando TBA es inyectada en un músculo hiperactivo, bloquea la liberación de Acetilcolina en las terminaciones nerviosas motoras.
- En 1973, Dr. Alan B. Scott, de Smith-Kettlewell Eye Research Institute, utilizó BoNT-A en experimentos de monos; en 1980, utilizó BoNT-A por primera vez en seres humanos para tratar el Estrabismo.
- En 1986, se demostró que la TB reduce el Dolor en las Disonías Cervicales.

Tabla VI: Historia de la utilización de la Toxina Botulínica en Medicina

Actualmente, solo los tipos A y B tienen aplicaciones médicas humanas.

#### MECANISMO DE ACCIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA

La TB actúa en la unión neuromuscular produciendo un bloqueo presináptico irreversible de la liberación de neurotransmisores en las terminaciones nerviosas mediante la escisión e inactivación de las Proteínas Solubles del Receptor de Proteína de Unión al Factor Sensible a la N-Etilmaleimida (SNARE: Soluble N-Metilmaleimide Sensitive Fusion Protein Attachment Factor) que son esenciales para la liberación de estos neurotransmisores en la hendidura sináptica.

Las proteínas SNARE constituyen una superfamilia de más de proteínas en mamíferos y levaduras. Tienen una secuencia de aproximadamente de 60 aminoácidos, denominado dominio SNARE, rico en heptadas repetidas, que actúa como una cremallera cuando interaccionan varios dominios SNARE formándose un complejo super-helicoidal de cuatro hélices (*Coiled coil* o rolo-enrollado) muy estable cuya disociación requiere de aporte energético en forma de ATP y de la acción de otras proteínas. El complejo SNARE está constituido por tres proteínas diferentes: una en la membrana de la vesícula y dos en la membrana del terminal. Las proteínas SNARE se pueden clasificar según dos nomenclaturas. En primer lugar, según su localización tenemos las v-SNARE, que se encuentran en la vesícula de transporte y las t-SNARE, que se encuentran en la membrana diana. Por otro lado, de acuerdo con su composición tenemos las R-SNARE, que se caracterizan por aportar una Arginina en el núcleo del complejo SNARE y las Q-SNARE, que proporcionan Glutamina. Normalmente, las R-SNARE se corresponden con las v-SNARE y las Q-SNARE con las t-SNARE. La estructura del complejo SNARE consiste en un haz de cuatro hélices alfa paralelas (*four helical bundle*), altamente compactadas, correspondientes a las proteínas Sinaptobrevina, presente en la vesícula sináptica (v-SNARE), Sintaxina y SNAP-25 que aporta dos hélices, motivo N-terminal y C-terminal; estas dos últimas presentes en la membrana presináptica (t-SNARE). Además, existe una quinta alfa-hélice menos retorcida que corresponde a la Complexina, proteína que estabiliza el complejo SNARE. Tanto la Sinaptobrevina como Sintaxina y la SNAP-25 poseen dominios específicos que interaccionan entre sí a modo de cremallera que se cierra desde los extremos N-terminales en dirección a los C-terminales. De esta forma, se genera el complejo de cuatro hélices extremadamente estable que permite la aproximación de la membrana vesicular a la membrana plasmática y que precede a la fusión de membranas (162)(Figura 13).

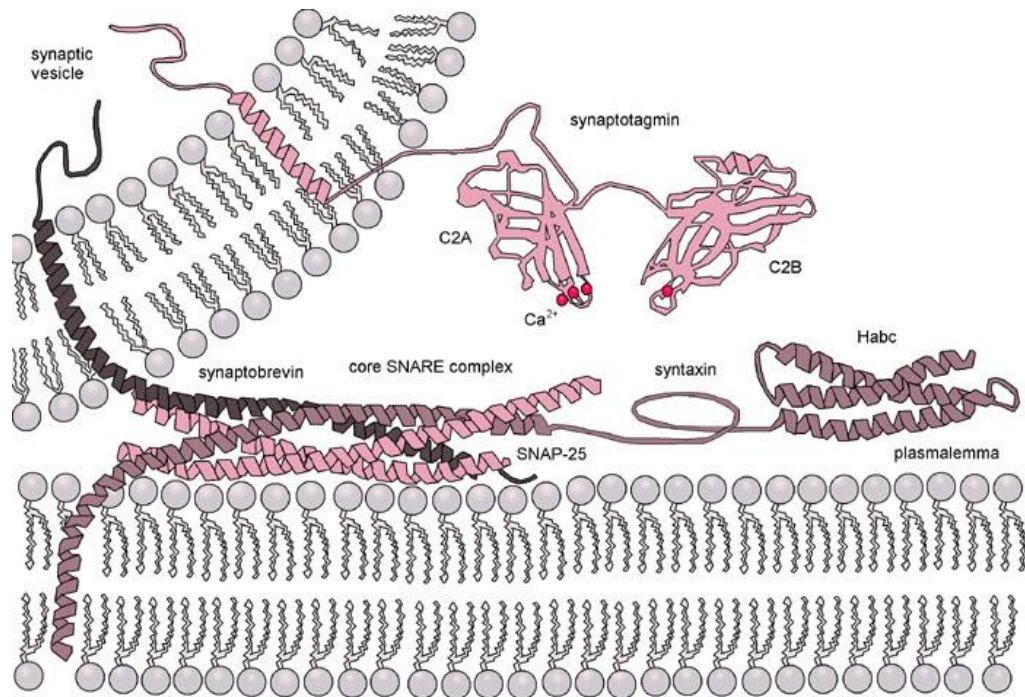


Figura 13: Distribución de las Proteínas SNARE Tomado de Georgiev y col (2007)(163)

Sin embargo, la liberación de neurotransmisores no requiere únicamente de la presencia de las v o t-SNARE, sino también de otros factores determinantes como Munc18 y Munc13. El Munc18 interacciona con la Sintaxina; esta última tiene dos conformaciones, una autoinhibida (cerrada) y otra abierta. La conformación cerrada impide la interacción con los dominios SNARE de Sinaptobrevina y SNAP-25 y se mantiene gracias a Munc18 actuando a modo de capuchón y evitando el paso al estado abierto.

La correspondiente transición del estado cerrado al abierto de la Sintaxina y en última instancia, la formación del complejo SNARE, requiere del factor Munc13. Al igual que Munc18, esta proteína de 20kDa también es necesaria para la liberación del neurotransmisor. Entre sus dominios a destacar, encontramos MUN, encargado de catalizar tal transición. Es posible que ambas proteínas no solo eviten que el complejo SNARE sea disociado por la acción conjunta de NSF-SNAP, sino que, debido a su tamaño, evita que se produzca el acercamiento de las dos membranas a la vez que el complejo SNARE realiza la acción contraria, actuando como



un mecanismo regulador de este proceso. Además, la combinación de las fuerzas opuestas ejercidas podría tener un papel esencial en la fusión de membranas al iniciar su curvatura y posterior desestabilización.

Una vez que las proteínas SNARE han hecho su trabajo, deben desmontarse y reciclarse para poder volver a actuar. NSF (*N-ethylmaleimide-sensitive factor*), enzima de la familia de ATPasas AAA +, (*ATPases Associated with diverse cellular Activities*), realiza esta importante tarea; hidroliza ATP y usa la energía disponible para modificar el sitio de acoplamiento y disociar el *coiled-coil* formado por v y t-SNARE. Está compuesto por un anillo de seis subunidades, cada una con su propio sitio para la unión e hidrólisis de ATP, en cuyo agujero central se produce el desensamblaje de los complejos SNARE(164).

La TB produce la escisión de la SNAP-25 en TBA, C y E, la SINAPTOBREVINA en TBB, D, F y G y la SINTAXINA en TBC. La Toxina Tetánica actúa sobre la Sinaptobrevia.

La TB presente en el medio intercelular se internaliza mediante la fusión de la cadena pesada a la membrana presináptica y formación de una vesícula por endocitosis que se libera en el interior del citoplasma separándose ambas cadenas. La cadena ligera será la que ejerza la acción de escisión de las proteínas SNARE (165)(Figura 14).

Al producir la escisión de las proteínas SNARE, la TB impide la unión de la vesícula de AcetilColina con la membrana presináptica. Por ello, la Acetilcolina no se libera a la hendidura sináptica y no se une al receptor postsináptico muscular, bloqueándose la transmisión del estímulo y no produciéndose la contracción del músculo,

Las vesículas de AcetilColina se irán acumulando en el terminal presináptico lo cual dará lugar, con el paso del tiempo a la generación de nuevas ramificaciones en forma de terminaciones presinápticas ("sprouting") en un intento de compensar ese bloqueo (Figura 15). Eso, junto con el metabolismo de la TB son los dos factores que condicionan la finalización de la acción de la mismo, reabsorbiéndose las ramificaciones y retornándose con el paso del tiempo a una función motora normal.

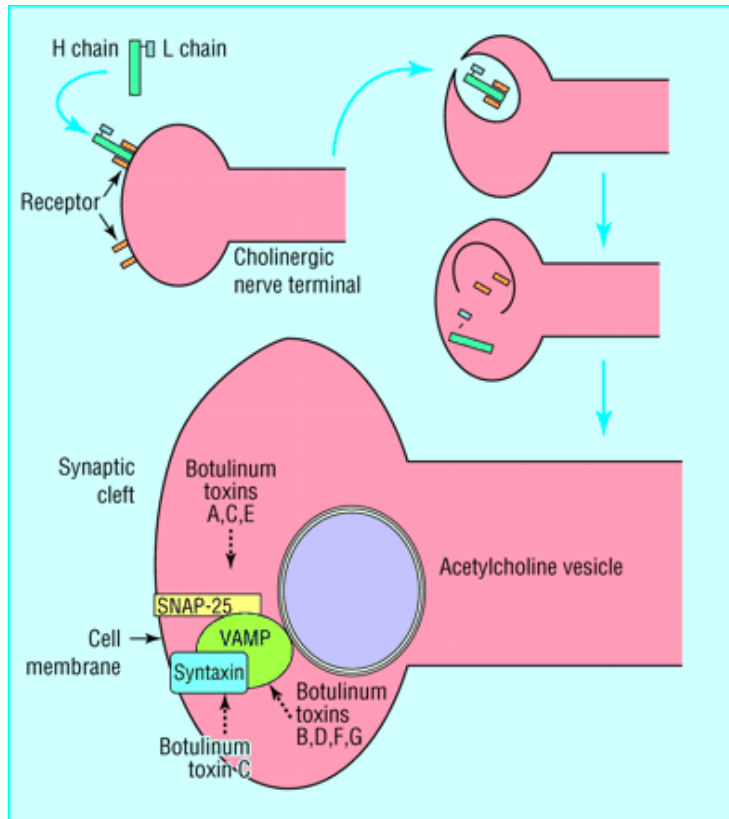


Figura 14: Mecanismo de acción de la Toxina Botulínica. Tomado de Mnchau y col (2000)(165)

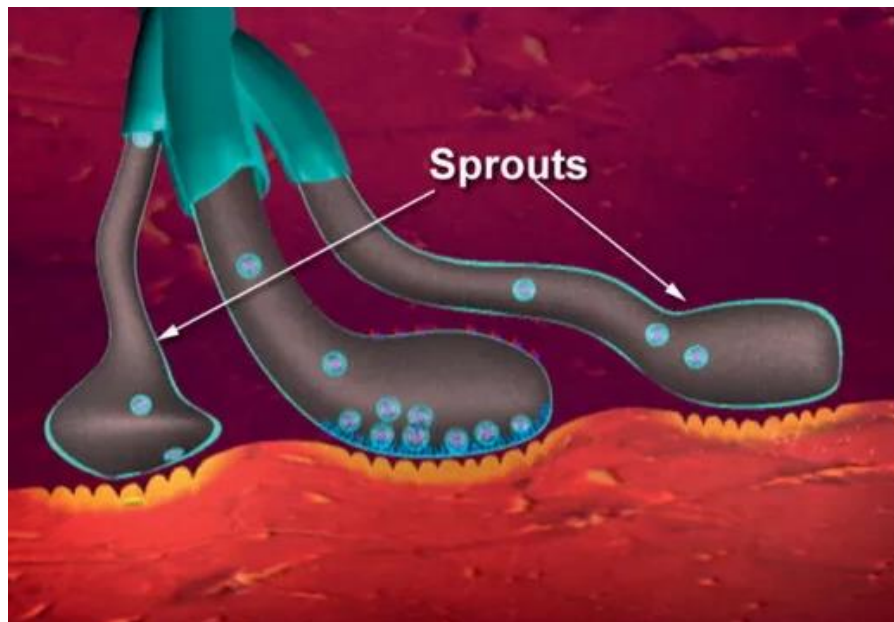


Figura 15: Fenómeno de "Sprouting", formación de nuevas ramificaciones presinápticas (Cortesía de Allergan Inc)

Aunque los trastornos motores como Estrabismo, Blefaroespasmos, Distrofia Cervical y otros fueron las indicaciones iniciales aprobadas de TB (Tabla VII), los hallazgos recientes parecen respaldar su efecto beneficioso en algunas entidades dolorosas que incluyen, entre otros, los Trastornos Motores. Así mismo, su efecto positivo en la Migraña Crónica (indicación aprobada por la FDA en 2010) confirmó la eficacia de la TB en algunos trastornos dolorosos crónicos(166).

**INDICACIONES DE LA TOXINA BOTULÍNICA APROBADAS POR LA FDA y la EMA**

1. Blefaroespasmos y Estrabismo (1989)
2. Distrofia Cervical (1999)
3. Reducción de las Líneas Glabulares Profundas (2002)
4. Hiperhidrosis Axilar Primaria (2004)
5. Migraña Crónica (2010)
6. Espasticidad de los Miembros Superiores (2010)
7. Incontinencia Urinaria debida a Hiperactividad Neurológica del Músculo Detrusor de la Vejiga (2011)
8. Líneas Cantales Laterales (2013)
9. Vejiga Hiperactiva Idiopática (2013)
10. Espasticidad del Miembro Inferior (2016)
11. Hiperactividad del Músculo Frontal (2017)

Tabla VII: Indicaciones de la Toxina Botulínica aprobadas por la FDA y la EMA

El efecto analgésico fue inicialmente descrito como un hecho anecdótico asociado al uso cosmético. Las pacientes que recibían TB para eliminar las arrugas faciales referían también el alivio de sus cefaleas. El mecanismo de acción parece ser el mismo que para los efectos motores al bloquear la liberación de mediadores algésicos (Sustancia P, Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina, Neuroquinina, Bradiquinina, Citoquinas, etc). También se ha visto que disminuye las aferencias al Núcleo Caudal desde los dermatomas del trigémino y el plexo cervical, tiene un efecto directo sobre los nociceptores trigeminales meníngeos y produce una regulación decreciente (“down-regulation”) de los receptores sensitivos y vegetativos parasimpáticos(167).

Este efecto analgésico de la TBA sobre la migraña fue testado y comprobado por el Phase 3 Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy (PREEMPT) Study Club(168). Se propuso un protocolo de infiltración de 155u de TB que se muestra en la Figura 16.

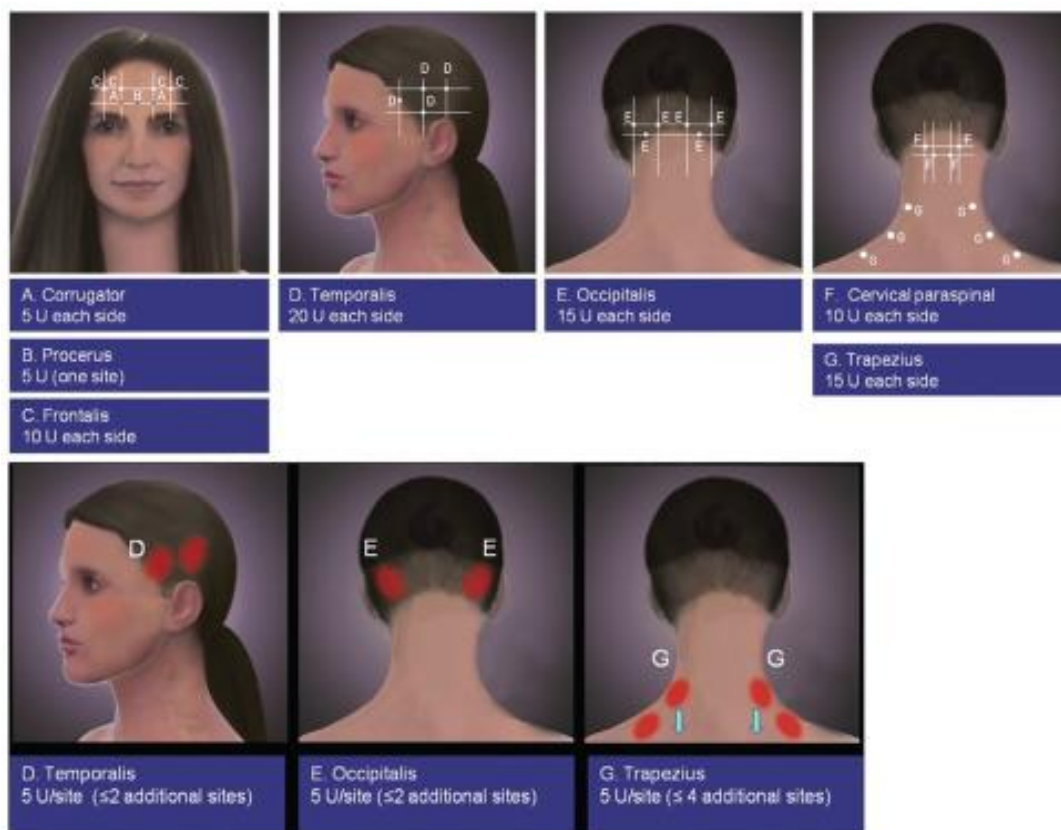


Figura 16: Protocolo PREEMPT para la infiltración de Toxina Botulínica en Migraña Crónica. Tomado de Aurora y col. (168)

Hay estudios clínicos que demuestran la eficacia de la TBA en la Distrofia Cervical(169) y el Dolor Neuropático(170), incluida la Neuralgia del Trigémino(171).

Debemos destacar el hecho de que la Toxina Botulínica solo es eficaz en el manejo del Dolor Crónico, no en el dolor agudo. Los estudios de investigación en animales muestran que este efecto analgésico puede ser por los siguientes mecanismos(172):

- inhibición de la liberación de neurotransmisores de las terminaciones nerviosas neuronales periféricas(173)

- efecto regenerativo de proliferación de las células de Schwann productoras de mielina(174)
- inhibición de la sobrerregulación (“up-regulation”) de los canales iónicos asociados a dolor y de la activación de las células satélite gliales a nivel de los ganglios de las raíces dorsales(175)
- inhibición de la liberación de neurotransmisores centrales y la activación de la microglía en el asta dorsal de la médula espinal(176)
- modulación de la actividad de los sistemas opioide endógeno y GABAérgico a nivel del asta dorsal de la médula espinal(177).

#### EFFECTOS PERIFÉRICOS y CENTRALES DE LA TOXINA BOTULÍNICA

A nivel periférico(172):

- Inhibición de la liberación de Neurotransmisores Nociceptivos en las terminaciones nerviosas neuronales periféricas
- Efecto Anti-Inflamatorio
- Modulación Sistémica de la Respuesta Nociceptiva
- Efectos Regenerativos Remielinizantes sobre las lesiones nerviosas
- Reducción de la Hiperactividad de los Canales Iónicos Nociceptivos en los Ganglios Sensitivos

A nivel central:

- Efecto en los terminales aferentes centrales que expresan el receptor TRPV-1
- Acciones centrales indirectas sobre la Neurotransmisión del Sistema Opioide Endógeno y GABAérgico(177)
- Acciones centrales indirectas sobre el Sistema Endocannabinoide(178–180)
- Efectos sobre la Astrogliá y la Microglía, disminuyendo la Neuroinflamación
- Efectos moduladores sobre la Vía Ascendente de Modulación del Dolor

#### SEGURIDAD DE LA TOXINA BOTULÍNICA

Diversos estudios demuestran que, utilizada de forma correcta, la TBA es una modalidad de tratamiento segura y con escasos efectos adversos, por lo general leves y de corta duración (3-4 meses máximo)(181–183)

#### **h. TOXINA BOTULÍNICA EN DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO**

En el terreno del Dolor Orofacial la Toxina Botulínica tiene algunas indicaciones de interés(184):

- Bruxismo(185)
- Hipertrofia de los Músculos Masetero Superficial y Temporal
- Espasmo Muscular (Trismo) de la Musculatura Masticatoria o Cervical
- Mialgia y Dolor Miofascial Masticatorio
- TTM Articulares: Artralgia, Sinovitis, Capsulitis, Dislocación Recurrente de la ATM
- Dolor Orofacial Neuropático Episódico y Continuo
- Diskinesias Orofaciales
- Cefaleas Asociadas a TTM

Todas ellas son indicaciones fuera de ficha técnica. Ello implica que, para su uso, es necesario un prudente y juicioso criterio profesional, valorar minuciosamente el balance riesgo/beneficio del procedimiento, comentar detalladamente el procedimiento con el/la paciente explicando las ventajas, desventajas y los riesgos y obtener un consentimiento informado por escrito.

#### **SEGURIDAD DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN DMFM**

En general, la TBA es una modalidad de tratamiento segura y con pocos efectos secundarios en su uso para DMFM. La revisión sistemática de La Torre et al. de 7 estudios de utilización de TBA en DMFM y 9 estudios de utilización en Neuralgia del Trigémino muestra que los efectos adversos más comunes, aunque escasos y de carácter leve, fueron debilidad regional transitoria, la sensibilidad en los lugares de inyección y algunas molestias leves al masticar con sensación de pérdida de fuerza

masticatoria. La mayoría de los estudios constataban la resolución espontánea de estos efectos adversos.

### **i. EL ESTRÉS y SU MEDICIÓN**

Etimológicamente, la palabra estrés tiene su origen en el término inglés “stress” que significa “tensión” o “presión”. Este término proviene de la física, concretamente de la física de metales, donde se aplica para referirse a la modificación que experimenta un cuerpo “elástico” cuando actúa sobre él una fuerza externa.(186).

Según el Diccionario de la Real Academia Española el estrés es el “estado de tensión provocado por situaciones agobiantes que originan reacciones psicosomáticas o trastornos psicológicos a veces graves”(187).

Según el Diccionario Médico de la Clínica Universitaria de Navarra el estrés es “la respuesta inespecífica del organismo ante cualquier estímulo, físico o psíquico, que le provoca una necesidad de reajuste. Implica una activación del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal (con liberación de corticoides) y del sistema nervioso vegetativo”(188). Esta definición es derivada de la original del médico austro-húngaro Hans Selye: “la respuesta no específica del cuerpo a cualquier demanda que sobre él se ejerce”(189). Hay que destacar que esta demanda o estímulo puede ser positivo (una oposición, un puesto de trabajo, obtener el carnet de conducir) o negativo (un disgusto, una discusión). Esta respuesta del organismo fue denominada por Selye Síndrome General de Adaptación e incluye tres fases:

- fase de alarma con intensa activación del Sistema Nervioso Vegetativo Simpático.
- fase de resistencia o adaptación en la que el organismo, ante la persistencia del estímulo, reacciona e intenta adaptarse al mismo. Continúa la activación vegetativa simpática pero de forma más moderada.
- fase de agotamiento en la que se produce un agotamiento de los recursos de resistencia y adaptación. El sistema inmunológico se debilita, aumenta el riesgo de enfermedades y se producen

síntomas físicos y mentales, como fatiga crónica, depresión, ansiedad y trastornos del sueño.

En la actualidad, dentro del concepto “estrés” se diferencian tres factores distintos (190):

- factores externos de estrés se corresponden básicamente con lo que Selye denominaba «stressors», y en ellos se engloban todas aquellas variables del medio ambiente susceptibles de alterar el equilibrio del medio interno o sobrecargar el funcionamiento de los mecanismos de defensa y regulación homeostática del organismo. El Índice de Sucesos Vitales, tal como se objetiva con escalas como la Escala de Acontecimientos Vitales de Holmes y Rahe, es una variable característica de este grupo(191,192).
- factores internos de estrés son aquellas variables propias del individuo directamente relacionadas con la adaptación, defensa y neutralización de los factores externos de estrés. El Índice de Reactividad al Estrés es una variable típica de este grupo(193)
- Los factores moduladores están constituidos por variables tanto del medio como del individuo, no directamente relacionadas con la inducción o la respuesta de estrés, pero que sin embargo condicionan, modulan o modifican la interacción entre factores externos e internos. Los estados afectivos, el apoyo social, y la capacidad de control son algunas de las variables características de este grupo.

La respuesta al estrés tiene una gran variabilidad interpersonal dependiendo de la combinación de los tres factores mencionados arriba. Cuando dicha respuesta entra dentro del rango de normalidad clínica dentro de los parámetros fisiológicos y psicológicos se denomina “eustrés” y si excede ese rango se denomina “distrés”(194). El eustrés hace referencia a las respuestas adaptativas de estrés que facilitan el adecuado desempeño del ser humano ante las demandas del medio y el distrés se refiere a la respuesta inadecuada ante las demandas del medio que da como resultado sufrimiento y desgaste, producto de un desorden



fisiológico por aceleración e interacción de las catecolaminas, el hipotálamo y las glándulas suprarrenales(195).

### **i. ACONTECIMIENTOS VITALES ESTRESANTES**

Dentro de los Factores Externos de Estrés, uno de los Estresores más significativos son los Acontecimientos Vitales Estresantes (AVE). Los AVE son aquellos sucesos (positivos o negativos) que las personas pueden experimentar a lo largo de su vida y que pueden producir un impacto sobre su Equilibrio Físico y Psicoemocional(191,192,196).

Los AVE se diferencian entre Acontecimientos Vitales Puntuales (AVP), Molestias Diarias (MD) y Circunstancias Crónicas de la Vida (CCV).

Los AVP son aquellas situaciones que requieren que la persona haga ajustes o cambios considerables en su vida. Debido a que no son fáciles de solucionar pueden prolongarse durante bastante tiempo. Pueden surgir de problemas familiares, personales o económicos. En ocasiones, pueden estar fuera del control de la persona (por ejemplo, las guerras, los desastres naturales, la muerte de un ser querido, las enfermedades, etc.). Con otros sucesos, en cambio, las personas si tienen influencia o control sobre ellos, como por ejemplo los exámenes importantes u oposiciones, la separación sentimental, el embarazo, etc. Cualquier cambio, sea positivo o negativo, puede tener un efecto estresante y requiere un reajuste.

Las MD son aquellas exigencias irritantes, frustrantes y angustiantes y relaciones problemáticas que nos perturban en nuestra vida diaria y cuyo efecto sumatorio puede tener importantes repercusiones para las personas. De hecho, aunque se consideran menos dramáticas que los sucesos mayores, pueden ser incluso más importantes para el proceso de adaptación y de la conservación de la salud de las personas. Ejemplos de este tipo de molestias son las presiones académicas, las discusiones con familiares o amigos, la apariencia física puntual, la pérdida de cosas, etc. Cuando suceden este tipo de molestias se producen sentimientos de

enfado, irritación, preocupación o frustración y hacen que las personas sean conscientes de que tendrán dificultades para lograr sus objetivos.

Las CCV son situaciones o experiencias persistentes y aversivas que se prolongan en el tiempo. Este tipo de experiencias incrementan la vulnerabilidad de las personas y ocasionan un gran daño en el organismo debido a que son condiciones duraderas que agotan al individuo. Ejemplo de este tipo de estresores son la convivencia con un padre alcohólico, las malas condiciones de la vivienda, el trabajo insatisfactorio, las enfermedades crónicas, las relaciones conflictivas con padres, hermanos, amigos, etc.

La Escala de Medición de Reajuste Social o Escala de Acontecimientos Vitales Estresantes de Holmes y Rahe (191) (ANEXO 1) con su adaptación validada al español de González de Rivera y cols.(192) (ANEXOS 2 y 3) es la herramienta más utilizada para medir dichos factores externos de estrés. Presenta una serie de acontecimientos vitales estresantes acontecidos durante el año anterior a la cumplimentación del cuestionario que tienen un peso determinado en la población estudiada y que reciben una puntuación relativa al grado de cambio vital y esfuerzo de readaptación necesario tras ser experimentados. La tarea del sujeto es señalar aquellos sucesos que le han ocurrido a él en ese período de tiempo. Las puntuaciones resultantes han sido denominadas por Rahe «unidades de cambio vital» («life change units», LCU)(197), y varios estudios transculturales han demostrado una sorprendente consistencia de estas variaciones en poblaciones tan diferentes como Estados Unidos, Japón(198), Escandinavia(199), España(192,200) y Sudamérica (Seppa MT: The Social Readjustment Rating Scale and Seriousness of Illness Rating Scale: A comparison of Salvadorans, Spanish and Americans. Medical Thesis, University of Washington, Seattle, 1972). Si bien esta escala es una de las más utilizadas, no deja de tener inconvenientes, al no tener en cuenta la proximidad del suceso vital del momento actual del sujeto, no distinguir entre sucesos que son valorados positivamente por un sujeto de los que son valorados negativamente, además de poder

cuestionarse el dar un mismo valor para todos los individuos a un mismo suceso(201).

## **ii. REACTIVIDAD AL ESTRÉS**

Según González de Rivera y cols. la reactividad al estrés es “el conjunto de pautas habituales de respuesta cognitiva, vegetativa, emocional y conductual ante situaciones percibidas como potencialmente nocivas, peligrosas y/o desagradables”(202). Constituye el principal parámetro de los factores internos de estrés, la forma que tiene el organismo de reaccionar ante un factor externo de estrés.

La reactividad al estrés es un constructo psicológico que tiene una gran variabilidad individual tanto cuantitativa como cualitativamente. Cada persona vive las situaciones estresantes con una intensidad y unas características muy específicas, por lo general con un perfil multidimensional (cognitivo, vegetativo, emocional, conductual)(203).

Los estudios sobre el constructo de la reactividad al estrés comienzan a finales de la década de los 70, desarrollándose primeramente un cuestionario con 25 respuestas sobre reacciones ante el estrés (IRE-25) que, en revisiones posteriores, se amplió a 32 (IRE-32)(193,202)(ANEXO 4). Si bien en un primer momento, los estudios acerca de la reactividad al estrés fueron meramente descriptivos, de forma simultánea y posteriormente se ha efectuado un gran desarrollo en el estudio de este factor, bien en relación a su efecto como factor modulador de la respuesta a los sucesos vitales y hacia la predisposición a la patología médica(204), bien en relación a su propia definición como constructo).

El cuestionario consta de 32 ítems que se corresponden con preguntas y respuestas que el autor clasifica en cuatro dimensiones diferentes: conductual (motora), emocional, cognitiva y vegetativa. Estas dimensiones, construidas a partir de un contexto clínico, se representan por diferente número de ítems que se refieren a respuestas del sujeto, debiendo informar la persona evaluada si estas respuestas son habituales ante situaciones que le generen estrés. El cuestionario evalúa una variable semipermanente y la persona debe responder que respuestas le

son familiares de forma característica ante situaciones de estrés. Es útil, por ello, la ayuda del administrador para que la persona se imagine las situaciones generadoras de estrés; en ese momento, es cuando a la persona le resulta más sencillo conocer cuáles son sus respuestas.

Las variables que se analizan en este Cuestionario son:

- IREveg: Índice de Reactividad al Estrés Vegetativo. Conjunto de pautas habituales de respuesta neurovegetativa del individuo ante situaciones percibidas como potencialmente nocivas, peligrosas y desagradables.

- IREcog: Índice de Reactividad al Estrés Cognitivo. Conjunto de pautas habituales de respuesta cognitiva del individuo ante situaciones percibidas como potencialmente nocivas, peligrosas y desagradables.

- IREcond: Índice de Reactividad al Estrés Conductual. Conjunto de pautas habituales de respuesta conductual del individuo ante situaciones percibidas como potencialmente nocivas, peligrosas y desagradables

- IREemo: Índice de Reactividad al Estrés Emocional. Conjunto de pautas habituales de respuesta emocional del individuo ante situaciones percibidas como potencialmente nocivas, peligrosas y desagradables.

-IREglob: Índice Global de Reactividad al Estrés. Conjunto de pautas habituales de respuesta vegetativa, cognitiva, conductual y emocional del individuo ante situaciones percibidas como potencialmente nocivas, peligrosas y desagradables.

## **2. TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

### **RESUMEN**

Antecedentes: El dolor muscular es la principal causa de discapacidad a nivel mundial. El dolor miofascial masticatorio (DMFM) es una condición frecuente cuyo alivio no siempre se consigue con el tratamiento convencional. En la actualidad se está estudiando el papel que la Toxina Botulínica Tipo A (TBA) puede jugar en el manejo terapéutico de este tipo de dolor ya que, además de su efecto como relajante muscular, la TBA también ha demostrado tener un efecto antinociceptivo mediado principalmente por el bloqueo de la liberación de neuropéptidos y mediadores inflamatorios(205). A pesar de los numerosos estudios sobre la eficacia de la TBA en el DMFM, todavía no hay evidencia sólida para su uso en esta enfermedad(206).

Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia de TBA en el manejo terapéutico del dolor miofascial masticatorio (DMFM). Además, como parámetros adicionales se evaluó la posible influencia de la Reactividad al Estrés y de los Acontecimientos Vitales Estresantes del año anterior sobre el resultado del tratamiento con TBA frente al tratamiento convencional.

Métodos: Estudio clínico sobre 100 pacientes con diagnóstico de DMFM. El Grupo Control (GC, 50 pacientes) recibió tratamiento convencional (prescripción de un relajante muscular y fisioterapia craneocervical) el Grupo de Estudio (GE, 50 pacientes) recibió este mismo tratamiento y la infiltración de 100 unidades de TBA en la musculatura masticatoria. Se registraron las calificaciones subjetivas y objetivas del dolor y el rango de movimientos mandibulares antes y después del tratamiento.

Para el estudio de los AVE y de la reactividad al estrés, 20 pacientes del GE y 15 pacientes del GC cumplimentaron, en la cita de exploración inicial, el Cuestionario de Escala de Medición de Reajuste Social o de AVE de Holmes y Rahe (ANEXO 1) en su versión validada al español por González de Rivera (ANEXOS 2 y 3)(192) y el Cuestionario IRE-32 (ANEXO 4).

Resultados: No se encontraron diferencias entre grupos en los valores basales. Tras el tratamiento se observaron índices de mejoría estadísticamente significativos en ambos grupos en comparación con la línea de base en todos los parámetros estudiados. Además, la TBA (GE) produjo una mejoría en las calificaciones subjetivas del dolor en comparación con el GC.

Todos los pacientes del estudio (GE+ GC) mostraron índices de reactividad al estrés dentro del rango de normalidad clínica pero los pacientes del GC mostraron Índices más elevados de reactividad al estrés global que los pacientes del GE.

No se obtuvieron resultados concluyentes sobre la diferencia en la Escala de Acontecimientos Vitales Estresantes entre el GE y el GC.

Conclusiones: La administración de TBA añadida al tratamiento convencional no parece mejorar las valoraciones objetivas del dolor y las medidas funcionales, pero sí mejora las valoraciones subjetivas del dolor.

Importancia clínica: La utilización de TBA podría ser beneficiosa en el tratamiento del DMFM asociada al tratamiento convencional, pero se necesitan más estudios para dilucidar los mecanismos que subyacen a este efecto positivo.

Aunque los pacientes con DMFM tienen una reactividad al estrés dentro de los parámetros de normalidad, los pacientes que optaron por la infiltración de TBA (GE) muestran una menor reactividad al estrés que los que no se infiltraron (GC), lo cual puede indicar una mejor estrategia de afrontamiento a situaciones de estrés de los primeros y también que los pacientes con una mayor reactividad al estrés tienden a optar por modelos de tratamiento menos invasivos.

#### **a. HIPÓTESIS y OBJETIVOS**

La hipótesis de trabajo es que la adición de TBA al tratamiento convencional ofrece una ventaja terapéutica positiva en el manejo del DMFM. La hipótesis nula es que la TBA no aporta ningún beneficio adicional a dicho tratamiento convencional.

Los objetivos principales de nuestro estudio fueron:

1. Evaluar si la TBA aporta un beneficio adicional en el manejo del dolor objetivo del DMFM en comparación con el tratamiento convencional de relajante muscular y fisioterapia
2. Evaluar si la TBA aporta un beneficio adicional en el manejo del dolor subjetivo del DMFM en comparación con el tratamiento convencional de relajante muscular y fisioterapia
3. Evaluar si la TBA aporta un beneficio adicional en el rango de movilidad mandibular en los pacientes con DMFM en comparación con el tratamiento convencional de relajante muscular y fisioterapia

Los objetivos secundarios fueron:

1. Analizar si la reactividad al estrés de los pacientes con DMFM afecta al resultado terapéutico de la infiltración con TBA frente al tratamiento convencional.
2. Analizar si los acontecimientos vitales estresantes acontecidos en el año anterior al tratamiento influyen en la respuesta al tratamiento con TBA frente al tratamiento convencional.

## **b. METODOLOGÍA. MATERIAL y MÉTODOS**

### **i. Diseño del Estudio**

El estudio se realizó sobre 143 pacientes diagnosticados de DMFM según los Criterios RDC/TMD(87) desde mayo de 2010 hasta marzo de 2013. Tras aplicar los criterios de exclusión del estudio y de la infiltración con TBA finalmente se constituyeron dos grupos de 50 pacientes cada uno. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Rey Juan Carlos (Madrid) de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para la investigación médica en seres humanos). Todos los pacientes aceptaron participar en este estudio y firmaron un formulario de consentimiento informado por escrito.

### **ii. Sujetos del Estudio**

Pacientes con edad entre 18-60 años, con presencia de dolor en la musculatura masticatoria compatible con el diagnóstico de DMFM (Grupo Ia) o DMFM con apertura limitada (Grupo Ib) según los Research

Diagnostic Criteria for TMD (RDC/TMD)(87)(Tabla VI). Todos los pacientes fueron examinados y diagnosticados por el mismo investigador que siguió un protocolo de diagnóstico que incluía cuestionarios médicos y de dolor orofacial, entrevista/anamnesis, examen clínico completo según los Criterios RDC/TMD y, si estaba indicado, diagnóstico por imágenes.

Los criterios de exclusión del estudio para ambos grupos incluyeron:

1. Presencia de otras posibles causas de dolor en esa zona (odontalgias, cefaleas dentales, infecciones óseas locales, dolor referido de ATM, otalgias...)
2. Historia de trauma en la cabeza y/o cuello
3. Intolerancia o efectos adversos de los fármacos a los relajantes musculares
4. Estar actualmente o haber sido tratado en el último año de MFP con cualquier modalidad terapéutica
5. Sufrir debilidad muscular por enfermedad neuromuscular sistémica (miopatías progresivas, miastenia gravis, polimiositis, dermatomiositis, distrofia muscular progresiva, miopatías mitocondriales, miopatías metabólicas, esclerosis lateral amiotrófica)
6. Atrofia muscular en los músculos maseteros
7. Trastorno Dismórfico del cuerpo
8. Diagnóstico y/o tratamiento actual o pasado de trastorno psicológico o psiquiátrico
9. Ausencia de oclusión estable incluyendo dientes anteriores
10. Embarazo
11. Lactancia.

Los criterios de exclusión de infiltración de BTA incluyeron:

1. Alergia a la Toxina Botulínica Tipo A (Botox®) o alguno de sus componentes (Albúmina)
2. Presencia de inflamación y/o infección en el sitio de inyección incluyendo patologías dermatológicas que interfieren con la infiltración (queloide)



3. Tratamiento concomitante con antibióticos aminoglucósidos (Estreptomina, Amikacina, Gentamicina, Kanamicina, Neomicina, Plazomicina, Tobramicina) u otros agentes que interfieren con la transmisión neuromuscular (es decir, agentes similares al curare como la tubocurarina, metocurina, alcuronium). Su acción se debe al bloqueo de los canales de Calcio, impidiendo la transmisión del estímulo(207–209). Según estos criterios, el estudio incluyó dos grupos: pacientes que recibieron el tratamiento convencional con relajante muscular y fisioterapia (Grupo Control) y pacientes que recibieron el tratamiento convencional y la infiltración con TBA (Grupo TBA).

### **iii. Intervención**

EXPLORACIÓN INICIAL: en la fecha de la primera cita, los pacientes fueron presentados al examinador para la evaluación de los cuestionarios y la anamnesis. Posteriormente, en el sillón dental, se realizó una exploración integral según la versión española de los Criterios RDC/TMD(210), y se registraron el Dolor Subjetivo y Objetivo y la Amplitud de Movimientos Mandibulares (Apertura Activa, Lateralidad Derecha, Lateralidad Izquierda, Protrusiva).

Una vez establecido el diagnóstico clínico DMFM o DMFM con Limitación de Apertura, a todos los pacientes se les ofreció recibir el siguiente protocolo de tratamiento:

- Prescripción de relajante muscular: Ciclobenzaprina 10 mg (Yurelax®), 1 comprimido antes de acostarse durante 30 días
- Infiltración de 100U de Toxina Onabotulínica A (TBA): infiltración bilateral en músculo masetero superficial y temporal (porciones anterior y media).
- Derivación al Fisioterapeuta Craneocervical

Los pacientes que cumplieron con los criterios de exclusión de la infiltración TBA o que rechazaron la infiltración se incluyeron en el Grupo de Control y el protocolo de tratamiento sugerido fue:

- Prescripción de relajante muscular: Ciclobenzaprina 10 mg (Yurelax®), 1 comprimido antes de acostarse durante 30 días

- Derivación al Fisioterapeuta Craneocervical

Así mismo, el día de la cita de exploración, a los pacientes se les entregaba el Cuestionario Escala de AVE y el Cuestionario IRE-32:

- Cuestionario Escala de AVE: se presentan al paciente 43 acontecimientos vitales (positivos o negativos) asociados a estrés y se le pide que rodee con un círculo en el número correspondiente aquellos acontecimientos que le hayan ocurrido en el año anterior sin valorar la intensidad emocional que estos acontecimientos han supuesto para él o ella.
- Cuestionario IRE-32: se presentan al paciente 32 diferentes tipos de respuestas que se pueden manifestar ante una situación estresante, tanto en el plano cognitivo, como vegetativo, emocional y conductual. El paciente debe señalar sus reacciones habituales ante situaciones de estrés. Los ítems son de tipo dicotómico, es decir, se insta a la persona a informar de lo que considera habitual o no como respuesta al estrés, pero sin valorar la intensidad de su respuesta. Los ítems se refieren a reacciones habituales ante el estrés y no dependientes del estado del momento actual.

CITA DE INFILTRACIÓN: para esta cita se indicó a los pacientes que acudieran a la clínica sin crema facial ni maquillaje. Un asistente de investigación realizó la preparación de la TBA y los materiales de inyección accesorios inmediatamente antes de la infiltración. El vial de TBA se había sacado del frigorífico al menos una hora antes del procedimiento. La TBA se preparó diluyendo 100 U de Onabotulinum tipo A (Botox®) en 4 ml de solución salina estéril al 0,9% a temperatura ambiente. Las dosis de todas las Toxinas Botulínicas utilizadas comercialmente viene expresadas en términos de unidades de utilidad biológica. Una unidad de TBA corresponde a la dosis letal intraperitoneal media calculada (DL50) en ratones Swiss-Webster. Para las inyecciones se utilizó una jeringa de Insulina de 1 ml con una aguja hipodérmica. La piel se desinfectó con una gasa con alcohol 2x2. Se inyectaron un total de 35 U de toxina Onabotulínica tipo A (Botox®) por lado en dos puntos del

masetero superficial: uno cercano a la inserción del músculo en el ángulo mandibular (20 U) y otro en el vientre medio, justo debajo de una línea que va desde el trago hasta la comisura del labio para evitar el riesgo de lesión del nervio facial (15 U). Los sitios de infiltración adicionales fueron los músculos temporal anterior (5 U), temporal medio (5 U) y pterigoideo medial (abordaje extraoral de 5 U) (Figura 17).



Figura 17: Lugares de infiltración del Músculo Masetero Superficial y el Temporal Anterior

Como medida de precaución, las infiltraciones en el Músculo Masetero Superficial se hicieron por debajo de la línea que une el trago o el borde

inferior de inserción del pabellón auricular con la comisura labial para prevenir la afectación del Nervio Facial (Figura 18).



Figura 18: Líneas de seguridad de infiltración en el Músculo Masetero Superficial que unen el Trago (línea blanca) y el borde inferior de la inserción el Pabellón Auricular (línea roja) con la Comisura del Labio para evitar la afectación del Nervio Facial (flecha roja)

En el caso de infiltración de la porción anterior del Músculo Temporal Anterior se mantuvo una zona de seguridad para prevenir la afectación de la Rama Frontal del Nervio Facial y parálisis del Músculo Orbicular Ocular evitando la infiltración cerca del Arco Orbitario (Figura 19).

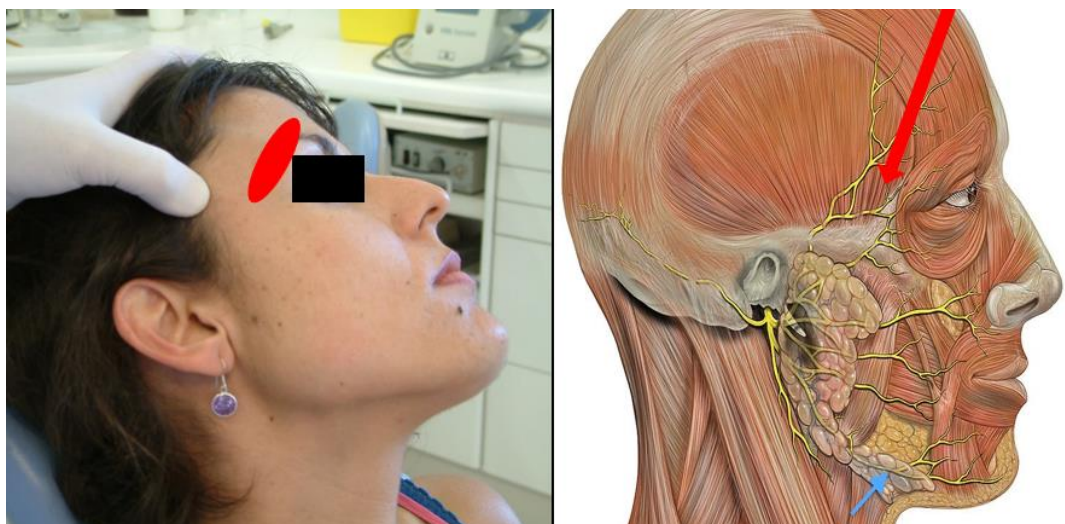


Figura 19: Área de seguridad de infiltración de la porción anterior del Músculo Temporal, zona periorbitaria externa (elipse color rojo) para evitar la afectación de la Rama Frontal del Nervio Facial

Se aplicó el mismo protocolo en el lado contralateral. Una vez que se completó el procedimiento de infiltración, los pacientes recibieron instrucciones de cuidados postoperatorios en su domicilio, tanto verbales como escritas y fueron remitidos al Fisioterapeuta Craneocervical. La Fisioterapia fue realizada por un fisioterapeuta cualificado con experiencia en TTM. Se aplicaron selectivamente modalidades terapéuticas convencionales para TTM, tanto manuales (estiramiento y acondicionamiento muscular, movilización de tejidos blandos, ejercicios de resistencia, entrenamiento postural) como instrumentales (punción seca, termoterapia, estimulación eléctrica transcutánea, estimulación electrogalvánica, acupuntura, láser de baja intensidad) dependiendo de la condición clínica de cada paciente.

**CITA DE SEGUIMIENTO:** todos los pacientes (tanto en los del Grupo de Estudio como en los Grupos Control) fueron citados para una Cita de Seguimiento de 6 a 8 semanas después de la infiltración y derivación al fisioterapeuta y los parámetros del estudio (Dolor Subjetivo y Objetivo y Rango de Movimiento Mandibular) fueron registrados nuevamente.

#### **iv. Registros de Dolor y de Función Mandibular**

**DOLOR SUBJETIVO:** La medición del Dolor Subjetivo se hizo mediante la Escala Analógica Visual (EVA). La EVA consiste en una línea de 10cm sin marcas excepto “Sin Dolor” en un extremo y “Máximo Dolor” en el otro (Anverso). El paciente debe hacer una marca en la zona que corresponde a su dolor y eso se refleja en una Escala Numérica (Reverso) que sirve para cuantificar el dolor.

(Figura 20).



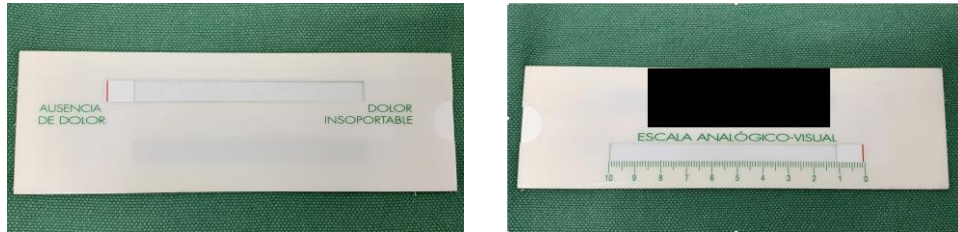


Figura 20: Ejemplos de Escalas Analógicas Visuales. Consiste en una línea de 10cm sin marcas excepto “Sin Dolor” en un extremo y “Máximo Dolor” en el otro (Anverso). El paciente debe hacer una marca en la zona que corresponde a su dolor y eso se refleja en una Escala Numérica (Reverso) que sirve para cuantificar el dolor.

**DOLOR OBJETIVO:** La medición del Dolor Objetivo se realizó con Algómetro Analógico (Baseline Algometer, Fabrication Enterprises New York, USA) para evaluar la sensibilidad muscular. Todos los exámenes se realizaron extraoralmente. Una escala de precisión en la cubierta permitía evaluar la fuerza. La corredera en forma de pistón tenía una base circular (tamaño de área: 1,4 cm<sup>2</sup>). La precisión del algómetro era de 0,1 kg. Las mediciones algométricas fueron realizadas por un solo examinador. Se registraron dos mediciones consecutivas (30 segundos entre mediciones) en el vientre medio del músculo masetero superficial y se registró el promedio. El Algómetro permite detectar el Umbral de Dolor por Presión (Pressure Pain Treshold, PPT), que se define como la fuerza mínima aplicada que induce dolor. Esta medida ha demostrado ser comúnmente útil para evaluar los síntomas de sensibilidad. (Figura 20).



Figura 21: Algómetro Analógico y su aplicación en el paciente. Debe indicar cuando siente Dolor, no “Molestia”



**RANGO DE MOVILIDAD MANDIBULAR:** El rango de movimiento mandibular se midió utilizando una regla milimétrica. Los pacientes estaban cómodamente sentados en el sillón dental con una inclinación de 45°. Se les solicitó colocar la mandíbula en posición relajada manteniendo los dientes ocluidos en Máxima Intercuspidación (Mordida Habitual). Después de una explicación verbal detallada y algunos movimientos de prueba preliminares, se registraron cuatro movimientos mandibulares:

- **APERTURA:** Se midió la Sobremordida/Resalte Vertical, dibujando en la cara vestibular de los Incisivos Inferiores con un rotulador indeleble una marca que corresponde al borde incisal de los Incisivos Superiores, haciendo a continuación que el paciente abra al máximo sin experimentar dolor. Se mide desde el borde incisal inferior al superior y se añade la sobremordida (Figura 22)



Figura 22: Máxima Apertura Activa y su medición con regla TheraBite (41mm)

- **LATERALIDADES DERECHA E IZQUIERDA:** Con el rotulador indeleble se marca una línea en los incisivos inferiores que corresponda a la línea media interincisiva superior. A continuación de instruye al paciente para que lentamente deslice lateralmente su mandíbula sin separar los dientes ni abrir la boca en un suave movimiento de deslizamiento al máximo posible sin experimentar

dolor. Se mide desde la marca la de los incisivos inferiores hasta la línea media superior (Figura 23).



Figura 23: Marca de Línea Media y medición de Movimientos de Lateralidad Derecha (5 mm) e Izquierda (4 mm)

- **PROTRUSIVA:** Se mide el Resalte Horizontal, distancia entre la cara vestibular de los incisivos inferiores hasta el margen vestibular del borde incisal de los incisivos superiores. A continuación, se instruye al paciente para que deslice su mandíbula lentamente hacia delante al máximo posible manteniendo los dientes en un suave contacto de deslizamiento, sin abrir la boca y sin experimentar dolor. Se mide la distancia desde la cara vestibular de los incisivos superiores a la de los inferiores y se le añade el resalte horizontal (Figura 24)

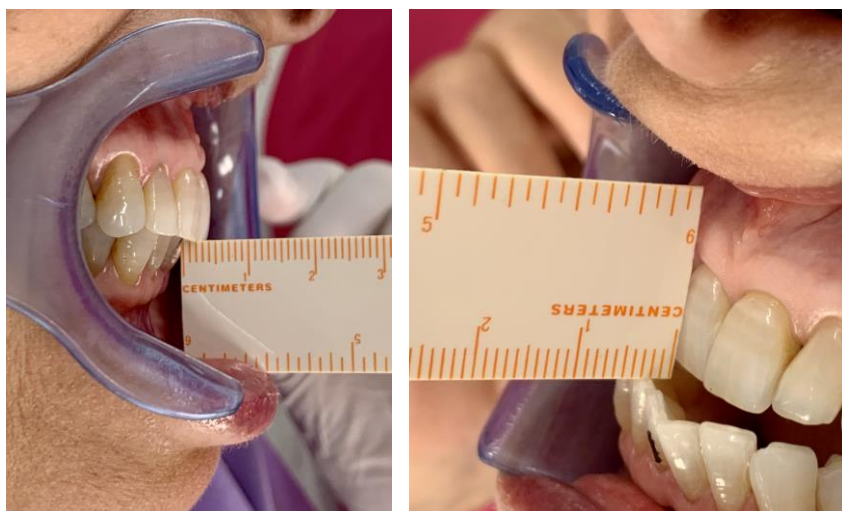




Figura 24: Medición de Resalte Horizontal (2 mm) y Movimiento de Protrusiva (2,5 mm)  
=> Total de Protrusiva 4,5 mm

## v. Análisis Estadístico

TOXINA BOTULÍNICA: Todos los datos se analizaron y representaron en gráficos utilizando el software GraphPad Prism 7.0 y se expresaron como media  $\pm$  D.E. La normalidad de todos los datos se evaluó mediante la prueba de D'Agostino y Pearson. Para determinar la significancia estadística se utilizó la prueba ANOVA de dos factores (tratamiento x tiempo) seguida de la prueba de comparaciones múltiples de Sidak, se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ .

AVE e IRE: Para el Análisis Estadístico se utilizó el Programa SPSS versión 27.

Para utilizar Test Paramétricos es necesario que haya homogeneidad de varianza y normalidad. En nuestro caso la homogeneidad de varianza es 0,102 (TABLA VIII), con lo que sí se cumple ese requisito, pero las pruebas de normalidad de Kolmogorov Smirnov y de Shapiro Wilks confirman la ausencia de normalidad en el GE (valores 0,196 y 0,010 respectivamente), por eso utilizamos un test no paramétrico, la Prueba de Mann-Whitney.

		Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
GLOBAL	Se basa en la media	2,830	1	33	0,102
	Se basa en la mediana	1,589	1	33	0,216
	Se basa en la mediana y con gl ajustado	1,589	1	32,935	0,216
	Se basa en la media recortada	2,793	1	33	0,104

Tabla VIII: Prueba de Homogeneidad de Varianza

Grupo		Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
GLOBAL	Control	0,163	15	,200 <sup>*</sup>	0,920	15	0,196
	Botox	0,236	20	0,005	0,866	20	0,010

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Tabla IX: Pruebas de Normalidad de Kolmogorov Smirnov  
y de Shapiro Wilks

## c. RESULTADOS

### i. Dolor Subjetivo

Al analizar las puntuaciones EVA de ambos grupos hubo diferencias estadísticamente significativas tanto en el tiempo (ANOVA F (1,98) = 1194,  $p < 0,001$ ), como en el tratamiento (ANOVA F (1,98) = 17,26,  $p < 0,001$ ) Como se puede observar en la figura 23 los pacientes del grupo control presentaron un valor EVA basal de  $7,56 \pm 2,1$ , mientras que los pacientes del grupo TBA, presentaron una EVA de  $7,56 \pm 3,92$ , sin diferencias estadísticas entre ellos ( $p > 0,05$ ). Durante la cita de revisión, ambos grupos informaron un valor de EVA más bajo en comparación con los valores iniciales: el grupo de control  $3,92 \pm 1,21$  ( $p < 0,001$ ) y el grupo TBA  $2,06 \pm 1,37$  ( $p < 0,001$ ) Curiosamente, el valor de EVA informado por el grupo TBA fue significativamente menor que el grupo control ( $p < 0,001$ ) (Figura 25).

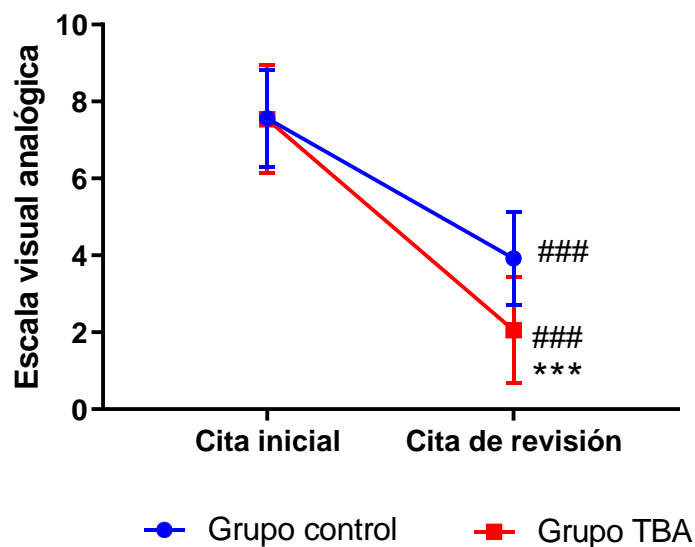


Figura 25: Cambios en las puntuaciones de la Escala Visual Analógica de pacientes tratados con tratamiento convencional y pacientes tratados con tratamiento convencional y Toxina Botulínica Tipo A (grupo TBA). Los valores se representan como la media  $\pm$  DE. ANOVA RM de dos vías seguido de la prueba post hoc de comparación múltiple de Sidak. ###  $p < 0,001$  vs valores \*\*\* $p < 0,001$  vs grupo control (n=50).

## ii. Dolor Objetivo

Como se puede observar en la figura 26, ambos grupos experimentales partieron de valores de PPTs semejantes y sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p > 0.05$ ).

Los PPT aumentaron en ambos grupos al comparar los valores obtenidos durante la Cita de Revisión con las puntuaciones basales (ANOVA RM bidireccional  $F(1,98) = 364,8$   $p < 0,001$ ), aunque no se encontraron diferencias entre grupos (ANOVA RM bidireccional  $F(1,98) = 364,8$   $p < 0,001$ ). RM ANOVA  $F(1,98) = 0,12$   $p > 0,05$ ).

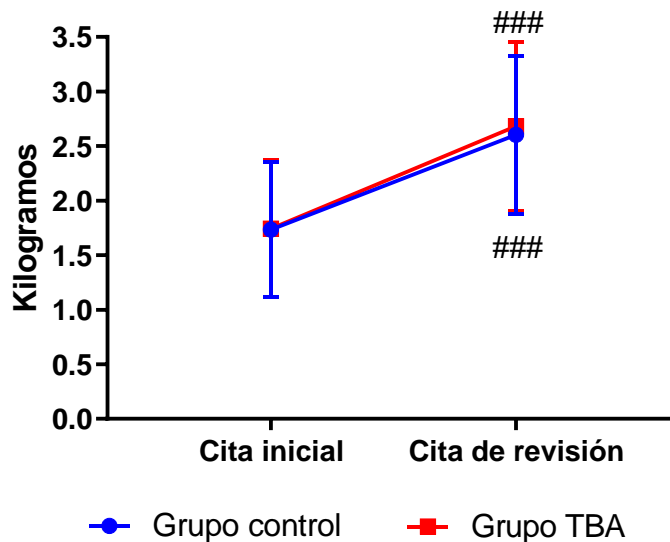


Figura 26: Cambios en los umbrales de dolor por presión de pacientes tratados con tratamiento convencional (Grupo Control) y pacientes tratados con tratamiento convencional y Toxina Botulínica Tipo A (Grupo TBA). Los valores se representan como la media  $\pm$  DE. ANOVA RM de dos vías seguido de la prueba post hoc de comparación múltiple de Sidak. ###  $p < 0,001$  vs valores basales ( $n=50$ ).

## iii. Rango de Movilidad Mandibular

Igual que en los valores anteriores, ambos grupos partieron de valores semejantes en los rangos de movimiento ( $p > 0.05$ ) (Fig 27).

Hubo un aumento en el rango de movilidad en todos los movimientos estudiados (apertura pasiva máxima: RM ANOVA  $F$  bidireccional  $(1,98) =$

462,8  $p < 0,001$ , movimiento lateral derecho: RM ANOVA F bidireccional (1,98) = 219,9  $p < 0,001$ , movimiento lateral izquierdo: RM ANOVA F bidireccional (1,98) = 304,5  $p < 0,001$  y movimientos protrusivos hacia adelante: RM ANOVA F bidireccional (1,98) = 207,2  $p < 0,001$ ). Como se ve en la fig. 27. el análisis post hoc reveló un aumento estadísticamente significativo en el rango de movimiento tanto en el grupo control como en el grupo TBA, al comparar los valores obtenidos en la cita de revisión con los valores basales ( $p < 0,001$ ). No se obtuvieron diferencias entre grupos ( $p > 0,05$ ).

Los pacientes no informaron efectos secundarios significativos.

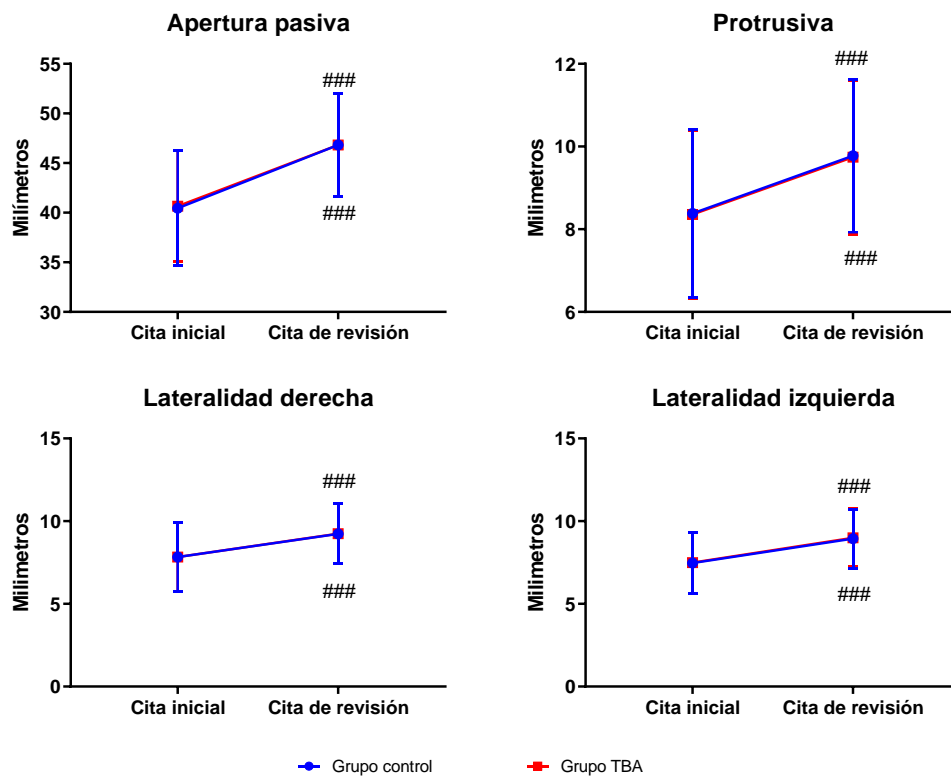


Figura 27: Cambios en el rango de movimientos mandibulares de pacientes tratados con tratamiento convencional y pacientes tratados con tratamiento convencional (Grupo Control) y Toxina Botulínica Tipo A (Grupo TBA). Los valores se representan como la media  $\pm$  DE. ANOVA RM de dos vías seguido de la prueba post hoc de comparación múltiple de Sidak. ###  $p < 0,001$  vs valores basales (n=50)

#### iv. Escala de Medición del Reajuste Social o de Acontecimientos Vitales Estresantes

Interpretación: Se calcula sumando las puntuaciones de los acontecimientos ocurridos en los últimos doce meses. Se entiende como "crisis vital" a un resultado por encima de 150 puntos.

- Por debajo de 140 puntos: sin riesgo
- Entre 140-199: riesgo bajo (9% de sujetos enfermos)
- Entre 200-299: Riesgo intermedio (25% de sujetos enfermos)
- Más de 300: Alto riesgo (49% de sujetos enfermos)

Los resultados de la Escala de AVE en los pacientes del GE (TBA) se reflejan en la Tabla VIII.

PACIENTES	Nº AVEs	PUNTUACIÓN
ABF	5	141
ACP	8	271
AGG	3	148
AILD	6	240
ASF	4	124
BMP	2	55
CFT	5	155
CMG	4	113
DLM	4	74
EDC	3	94
ISM	7	178
ITG	1	39
JCC	6	164
JLH	12	292
JPCA	3	69
LRF	4	143
MJGL	2	97
PGL	7	201
SV	4	83
VBL	2	81

Tabla VIII: Resultados de la Escala de AVE de los pacientes del GE

Los resultados de la Escala de AVE de los pacientes del GC (no TBA) se reflejan en la Tabla IX

PACIENTES	Nº AVEs	PUNTUACIÓN
ACG	2	32
CBB	2	25
CBC	3	78
CLK	6	163
DLH	6	173
DNP	10	342
EDB	4	94
IAC	6	191
IMN	5	91
JBB	7	200
LTC	2	57
PET	6	202
SAB	6	210
VLV	3	107
ZCA	2	79

Tabla IX: Resultados de la Escala de AVE de los pacientes del GC

No se encontraron diferencias significativas en la Escala de AVE de los pacientes del GE comparados con los del GC. (Tabla X)

AVE_CAT			Grupo		Total
			Control	Botox	
Sin riesgo	Sin riesgo	Recuento	8	10	18
		% dentro de AVE_CAT	44,4%	55,6%	100,0%
	Riesgo bajo	Recuento	3	6	9
		% dentro de AVE_CAT	33,3%	66,7%	100,0%
	Riesgo intermedio	Recuento	3	4	7
		% dentro de AVE_CAT	42,9%	57,1%	100,0%
	Riesgo alto	Recuento	1	0	1
		% dentro de AVE_CAT	100,0%	0,0%	100,0%
Total	Recuento	15	20	35	
	% dentro de AVE_CAT	42,9%	57,1%	100,0%	

Tabla X: Análisis Estadístico de la Escala AVE

### Índice de Reactividad al Estrés (IRE-32)

Interpretación: Se otorga a cada respuesta marcada una puntuación con valor igual a 1. Como valor absoluto se considera que señalar más de 11 respuestas indica una reactividad al estrés elevada.

El Índice de Reactividad al Estrés Global, medida que permite establecer un nivel de reactividad al estrés de 1 a 10 se obtiene a partir de la siguiente fórmula:

$$\text{IRE global } (\sum f_i / 32) \times 10$$

Se obtiene pues el sumatorio de todos los ítems señalados y se divide por el número total de ítems -32-, para a continuación multiplicar el resultado por 10.

Asimismo, a pesar de que la reactividad al estrés puede conceptualizarse como un constructo único, los estudios realizados en diferentes poblaciones (211) muestran que es útil distinguir la reactividad al estrés en distintos planos: cognitivo, emocional, conductual y vegetativo. De esta forma se pueden considerar los índices de reactividad al estrés emocional, cognitivo, conductual y vegetativo, a partir de los siguientes ítems:

IRE emo: Items 6,15,20,24,29.

$$\text{IRE emo} = (\sum \sim f_{\text{emo}} / 5) \times 10$$

IRE cog: Items 3,11,18,27,32.

$$\text{IRE cog} = (\sum \sim f_{\text{cog}} / 5) \times 10$$

IRE cond: Items 1,8,9,16,23,26,30.

$$\text{RE cond} = (\sum \sim f_{\text{cond}} / 7) \times 10$$

RE veg: Itmes 2 ,4 ,5 ,7 ,10 ,12 ,13 ,14, 17, 19,21,22, 25 ,28,31

$$\text{RE veg} = (\sum f_{\text{veg}} / 15) \cdot 10$$

Con esta forma de puntuar, se puede comparar las puntuaciones de la reactividad al estrés en todas las escalas entre sí. En general, la fórmula para el cálculo de cualquier reactividad al estrés es igual al número de ítems marcados de una escala partido por el número total de ítems de la escala, todo ello multiplicado por 10. Consecuentemente, todas las puntuaciones obtenidas se encuentran entre los valores 0 y 10(203).

Los resultados del Cuestionario IRE-32 en los pacientes del GE (TBA) se reflejan en la Tabla XI.

PACIENTES	IRE	VEGETATIVO	EMOCIONAL	COGNITIVO	CONDUCTUAL	GLOBAL
ABF	7	0.20	0	0.20	0.43	0.20
ACP	8	0.33	0.20	0	0.29	0.20
AGG	13	0.40	0.60	0.20	0.43	0.41
AILD	10	0.33	0.60	0	0.29	0.31
ASF	7	0.33	0.20	0	0.14	0.17
BMP	4	0.07	0.40	0.20	0	0.17
CFT	7	0.2	0.2	0	0.29	0.17
CMG	8	0.13	0.20	0.40	0.43	0.29
DLM	12	0.33	0.20	0.40	0.43	0.34
EDC	9	0.13	0.40	0.40	0.43	0.34
ISM	7	0.07	0.20	0.20	0.57	0.26
ITG	3	0.4	0	0	0.14	0.14
JCC	6	0.2	0	0	0.43	0.16
JLH	13	0.47	0.60	0.40	0.14	0.40
JPCA	7	0.2	0.4	0	0.29	0.22
LRF	8	0.27	0	0.20	0.29	0.19
MJGL	6	0.27	0.2	0.2	0	0.17
PGL	11	0.33	0.20	0.40	0.29	0.33
SV	8	0.27	0.2	0	0.29	0.19
VBL	5	0.13	0	0.4	0.14	0.17

Tabla XI: Resultados del Cuestionario IRE-32 en pacientes del GE

Los resultados del Cuestionario IRE-32 en pacientes del GC (no TBA) se reflejan en la Tabla XII.

PACIENTES	IRE	VEGETATIVO	EMOCIONAL	COGNITIVO	CONDUCTUAL	GLOBAL
ACG	7	0.27	0,2	0	0.14	0.15
CBB	9	0.13	0.60	0.20	0.29	0.30
CBC	10	0.27	0.20	0.20	0.57	0.29
CLK	14	0.53	0.60	0.20	0.29	0.41
DLH	13	0.27	0.40	0.20	0.71	0.40
DNP	7	0.13	0.20	0.6	0	0.23
EDB	10	1.40	0	0.20	0.29	0.47
IAC	8	0.27	0.20	0.40	0.14	0.25
IMN	15	0.40	0.80	0.40	0.43	0.5
JBB	14	0.33	0.40	0.60	0.49	0.46
LTC	13	0.47	0.60	0.20	0.29	0.39
PET	7	0.20	0.40	0.20	0.14	0.24
SAB	15	0.47	0.60	0.40	0.43	0.48
VLV	7	0.07	0.20	0.40	0.43	0,28
ZCA	16	0.60	0.40	0.40	0.43	0.46

Tabla XII: Resultados del Cuestionario IRE-32 en pacientes del GC



Los Resultados de la Prueba de Mann-Whitney muestran que, aunque todos los resultados (IRE Global, Emocional, Cognitivo, Conductual) tanto del GE como del GC están dentro de la normalidad clínica (es decir, no presentan Índices de Reactividad al Estrés patológicos), los resultados obtenidos en el Grupo Control son ligeramente más elevados que los del Grupo de Estudio. Sin embargo, en el Índice de Reactividad al Estrés Global sí se puede observar una diferencia estadísticamente significativa con un  $p=0,004$  ( $<0,005$ ) siendo más elevado en el Grupo Control que en el Grupo de Estudio, lo que indica una mayor Reactividad al Estrés de ese Grupo. Este resultado parece lógico al indicar que los pacientes del Grupo Control (que no se realizaron la infiltración, en su inmensa mayoría por temor a los pinchazos) tienen un perfil de mayor sensibilidad reactiva y temor ante estímulos estresantes (estresores).

Los Estadísticos Descriptivos muestran que la Mediana del IRE Global del Grupo Control (0.3900) es superior a la del Grupo de Estudio (0.2000) (Tabla XIII).

GLOBAL	Control	Media		0,3540	0,02870	
		95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	0,2924		
			Límite superior	0,4156		
		Media recortada al 5%		0,3572		
		Mediana		0,3900		
		Varianza		0,012		
		Desviación estándar		0,11115		
		Mínimo		0,15		
		Máximo		0,50		
		Rango		0,35		
		Rango intercuartil		0,21		
		Asimetría		-0,267	0,580	
		Curtosis		-1,274	1,121	
		Botox	Media		0,2415	0,01918
			95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	0,2013	
				Límite superior	0,2817	
			Media recortada al 5%		0,2378	
Mediana			0,2000			
Varianza			0,007			
Desviación estándar			0,08580			
Mínimo			0,14			
Máximo			0,41			
Rango			0,27			
Rango intercuartil			0,16			
Asimetría			0,738	0,512		
Curtosis			-0,852	0,992		

Tabla XIII. Estadísticos descriptivos del IRE Global

#### d. DISCUSIÓN

- TOXINA BOTULÍNICA EN DMFM: Desde hace muchos años, la infiltración de TBA ha demostrado ser eficaz en el manejo terapéutico de diversas patologías relacionadas con espasticidad, actividad muscular involuntaria, distonía focal, estrabismo, trastornos hiperactivos del músculo liso, sudoración, trastornos salivales, alérgicos y tratamientos cosméticos(212). En los últimos años, también se ha demostrado su eficacia para el tratamiento crónico de entidades dolorosas como el dolor neuropático y la cefalea(213). Sin embargo, los resultados sobre su efectividad en el manejo del dolor miofascial siguen siendo contradictorios(214,215). Posiblemente una de las razones de esta variabilidad sea la diferencia en el tratamiento, ya sea previo o adicional (además de TBA), que utilizan estos estudios. Además, también podrían estar involucradas consideraciones metodológicas. En los últimos años se han publicado varias revisiones sistemáticas sobre el manejo del dolor miofascial masticatorio con TBA. Chen et al., en 2015, reportaron una falta de consenso en la metodología de todos los estudios analizados, por lo que no pudieron concluir si la TBA tuvo efectos terapéuticos positivos para el dolor miofascial(216). En 2016, Khalifech et al., en su metaanálisis concluyeron que existe mejoría no significativa del dolor a las 4-6 semanas de la infiltración de TBA y mejoría significativa entre 2 y 6 meses después de la misma con un grado de evidencia moderado, requiriendo estudios de mayor calidad metodológica(214). La última revisión sistemática publicada en 2020 por Thambar et al., confirma la inconsistencia en los resultados de los estudios analizados y la necesidad de más estudios con mayor calidad metodológica para afirmar si la TBA es un tratamiento eficaz para el manejo del DMFM(217).

Abboud et al. refieren mejores resultados de la TBA en el dolor miofascial localizado que referido. En un estudio retrospectivo de 25 pacientes a los que se infiltró TBA observaron que se había obtenido una reducción significativa del dolor en el 69,2% de los pacientes con dolor miofascial localizado y en el 16,7% de los pacientes con dolor miofascial referido (P

= 0,015). El 77% de los pacientes con dolor miofascial localizado informó haber usado menos analgésico durante todo el período de seguimiento, mientras que este hecho solo fue reportado por el 25% de los pacientes con dolor miofascial referido.

En su revisión sistemática de 2022, Ramos-Herrada et al. revisan 900 estudios sobre el uso de TBA en DMFM. De ellos seleccionaron 8 con un total de 314 pacientes, aunque 7 ofrecían algunas dudas en los resultados y solo 1 tenía bajo riesgo de sesgo. La conclusión es que bajas dosis de TBA son efectivas en el tratamiento del DMFM aunque los estudios presentaban un bajo a medio grado de certeza(218).

Jadhao et al. en su estudio sobre el tratamiento de 24 pacientes con DMFM asociado a bruxismo divididos en 3 grupos (TBA, Suero Salino y Grupo Control sin infiltración) ofrecen resultados favorables en dolor y disminución de la fuerza de apretamiento dentario con el uso de TBA(219).

En el presente estudio, nuestro objetivo fue estudiar si la adición de TBA al tratamiento convencional podría mejorar las calificaciones del dolor, tanto objetivo como subjetivo y el rango de movimientos mandibulares. Los resultados indican que, aunque tanto el Grupo de Estudio (Farmacología + Fisioterapia + TBA) como el Grupo Control (Farmacología + Fisioterapia) experimentaron mejoría clínica en dolor (objetivo y subjetivo) y funcionalidad (los rangos de movimiento mandibular aumentaron de manera similar) con el tratamiento, la TBA únicamente mejoró significativamente las calificaciones subjetivas de dolor en comparación con el tratamiento convencional, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los umbrales objetivos de dolor por presión y en el rango de movimientos mandibulares entre los dos grupos.

En nuestro estudio utilizamos ciclobenzaprina como fármaco relajante muscular. La ciclobenzaprina es un relajante muscular de acción central, que reduce la actividad motora somática tónica al actuar sobre las motoneuronas alfa y gamma. Es similar químicamente a los antidepresivos tricíclicos y es el fármaco de elección por la mayoría de los

reumatólogos para el tratamiento del dolor muscular crónico generalizado. Se ha demostrado que los antidepresivos tricíclicos terciarios (imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, trimipramina y la doxepina) tienen propiedades analgésicas en dosis terapéuticas mucho más bajas que las utilizadas para efectos antidepresivos y se utilizan para dolencias crónicas, pacientes con dolor neuropático crónico, dolor muscular crónico y alteraciones del sueño(220,221). También se ha demostrado que mejora la limitación del movimiento en los espasmos de la espalda y el cuello(222). Incluso puede tener un efecto potencial en el tratamiento del bruxismo del sueño(223). En los músculos masticatorios, la ciclobenzaprina también ha demostrado mejorar la sensibilidad y la funcionalidad muscular después extracción del tercer molar inferior(224), aunque nuestros resultados no son comparables con los obtenidos por otros autores porque, hasta donde sabemos, ningún estudio previo ha analizado el efecto de la ciclobenzaprina sobre los movimientos de la mandíbula en pacientes con DMFM. Además, los pacientes incluidos en el grupo de control también recibieron fisioterapia convencional, que ha demostrado mejorar el rango de movilidad mandibular(225).

La eficacia de la TBA en el tratamiento de los trastornos de los músculos masticatorios se demostró hace más de dos décadas(226) y, desde entonces, varios estudios han demostrado su eficacia cuando se aplica como una única intervención de tratamiento(227–229). Muy pocos estudios han comparado los beneficios de la TBA en el rango de movimientos mandibulares frente al tratamiento conservador convencional y sus resultados fueron similares a los nuestros(230,231). Por otro lado, al analizar el efecto de la TBA en poblaciones que previamente habían recibido tratamiento convencional, existen diferencias entre los estudios. Ghavimi et al. en 2019(232) encontraron que los pacientes tratados con TBA mostraron resultados significativamente mejores que los tratados con modalidades convencionales, mientras que otros no encontraron ninguna mejoría o solo una leve mejoría en la apertura voluntaria máxima, como en nuestro estudio(233,234). En estos

últimos estudios se incluyeron fármacos relajantes musculares en el tratamiento convencional mientras que, en el de Ghavini et al, solo se incluyeron AINEs.

Así, considerando los datos ya publicados y nuestros resultados, parece evidente que la TBA no mejora, de manera significativa, la amplitud de movimientos mandibulares ni mejora los parámetros objetivos de dolor en comparación con el tratamiento convencional de relajante muscular y fisioterapia. En su artículo, De la Torre Canales et al., en 2020, observaron que los PPT en pacientes tratados con TBA mejoraban de manera similar que con ortesis orales(235). En otro estudio, este mismo autor muestra mejores resultados de la TBA para el dolor objetivo que la Acupuntura(236).

Por otro lado, en nuestro estudio, el grupo tratado con terapia convencional y TBA presentó una mejoría en la puntuación subjetiva del dolor en comparación con el tratamiento convencional únicamente. El grupo TBA disminuyó significativamente su dolor en la Escala EVA respecto al control, de  $7,56 \pm 3,92$  a  $2,06 \pm 1,37$ , mientras que en el grupo de tratamiento conservador los valores basales fueron de  $7,56 \pm 2,1$  y terminaron con  $3,92 \pm 1,21$ , lo que supone casi 2 puntos en comparación con el control en la Escala EVA. Como los pacientes tratados con TBA fueron los que aceptaron el tratamiento, no podemos excluir una posible efecto placebo, aunque varios estudios han demostrado el efecto de TBA en comparación con placebo(231,237). Inicialmente, se pensó que la TBA inducía analgesia simplemente debido al efecto relajante muscular, pero estudios en animales se observó que la administración de TBA reducía el dolor, no sólo en el lado lesionado, sino también en el lado contralateral en diferentes modelos de dolor(238–240). Esto sugirió una posible analgesia mediada centralmente debido a un transporte axonal de TBA. Esta hipótesis fue respaldada por el estudio de Matak y colaboradores en 2011 en el que observaron que la TBA administrada periféricamente e intraganglionarmente redujo la fase inflamatoria de la prueba de formalina y este efecto fue abolido por la administración intraganglionar de

colchicina(241). Shimizu et al. demostraron que el efecto antinociceptivo de la TBA puede ser en parte debido al bloqueo de la expresión del receptor TRPV-1 en el sistema trigeminal(242). Del mismo modo Matak y colaboradores demostraron la acción de la TBA sobre la liberación de Sustancia P (SP), un neuropéptido muy relacionado con el dolor(243). Actuando sobre la proteína SNAP 25, la TBA inhibe la liberación de diferentes neurotransmisores como la SP, el glutamato o el Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP) en sitios centrales y periféricos del sistema nervioso(244–247). Además, diferentes estudios han involucrado a las células gliales en los efectos analgésicos de la TBA, a través de la reducción de la activación glial(248,249). Este efecto parece estar mediado por la escisión de SNAP23 en células microgliales y también por SNAP-25 expresado solo en astrocitos(250).

En relación a la mejoría funcional nuestros resultados no muestran una diferencia (mejoría) significativa entre la utilización o no de TBA añadida al tratamiento convencional, lo que no coincide con los resultados de Hosgor y Altindis que si observaron dicha diferencia en la mejoría funcional(251).

Todos estos datos respaldan nuestros resultados de que agregar TBA al tratamiento convencional mejora el efecto analgésico, pero sin agregar un beneficio funcional.

- ESCALA DE ACONTECIMIENTOS VITALES ESTRESANTES: En estudios clásicos ya se había establecido que un conjunto de eventos sociales que requieren cambios en el ajuste de la vida en curso está significativamente asociado con el momento de aparición de la enfermedad(252–254). De manera similar, otras investigaciones han demostrado la relación entre lo que se ha llamado “estrés vital”, “estrés emocional”, “pérdida de objeto”, etc., y la aparición de enfermedades(255–258). Estudios más recientes confirman esta relación y como el entorno social es una de las principales fuentes de estímulos desafiantes que pueden inducir una respuesta de estrés en los animales incluido el ser humano. Comprende interacciones estables y de corto plazo entre

congéneres (incluidos individuos no relacionados, parejas, parejas potenciales y parientes). El estrés social tiene un interés único en el campo de la investigación del estrés porque:

- el dominio social es posiblemente el componente más complejo y fluctuante del entorno de un animal
- el estrés es socialmente transmisible
- los interlocutores sociales pueden amortiguar el estrés. Por tanto, las interacciones sociales pueden ser tanto la causa como la cura del estrés(259).

De estos estudios se ha deducido que esta agrupación de acontecimientos sociales o vitales alcanza importancia etiológica como causa necesaria pero no suficiente de la enfermedad y explica en parte el momento de aparición de la enfermedad. El Cuestionario de AVE de Holmes y Rahe(191) continua siendo un valioso instrumento para valorar de forma cuantitativa y cualitativa la influencia que estos factores existenciales ejercen sobre la salud somática y psicoemocional de la persona. No obstante, Cohen y cols.(260) señalan una serie de limitaciones en este y otros cuestionarios como son la actualización de conceptos como:

- la definición de un evento estresante
- las características de las enfermedades que se ven impactadas por los eventos
- las diferencias en los efectos de los eventos crónicos y agudos
- los efectos acumulativos de los eventos
- las diferencias en los eventos a lo largo del curso de la vida
- las diferencias en los eventos para hombres y mujeres
- la resiliencia a los eventos y
- los desafíos metodológicos en la literatura

Ciñéndonos a nuestro área de interés, hay estudios que demuestran la relación entre acontecimientos estresantes y dolor muscular masticatorio, i.e DMFM, como el de Moody y cols.(261) que señalan que los pacientes

que padecen DMFM tienen mayor número de AVE, que ellos denominan LCU (Life Changing Units); que los pacientes con otras enfermedades. Como hipótesis para explicar este hecho apuntan que, como el número de los cambios en la vida que experimenta un paciente aumenta a lo largo de la vida, también lo hace el estrés psicológico. Otra explicación puede ser que, a medida que transcurre la vida, la acumulación de eventos vitales hace que la capacidad del paciente para afrontar dichos cambios disminuya, acentuando los síntomas y haciendo que el paciente busque ayuda profesional. El problema es que este razonamiento, siendo cierto, es aplicable a todas las enfermedades, pero no explica porque la incidencia de AVE es mayor en los pacientes con DMFM que en otras enfermedades.

Similares resultados y conclusiones obtienen De Leeuw y cols que afirman que la prevalencia de factores estresantes traumáticos (i.e AVE) importantes en pacientes con TTM crónico es alta. El mayor estrés en todos los dominios psicológicos en pacientes que padecen eventos traumáticos importantes puede ser un reflejo de habilidades de afrontamiento inadecuadas en estos individuos. La terapia debe orientarse hacia la resolución de los factores estresantes que lo acompañan, como la depresión, la ansiedad y la desregulación del Eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal(262).

Akhter y cols (263) apuntan la relación entre los AVE y aspectos psicológicos como el estrés relacionado con las finanzas, el trabajo y la salud personal, el cónyuge o el fallecimiento de un familiar y sugieren que los profesionales de la salud deberían evaluar estos aspectos cuidadosamente y proporcionar orientación para reducir altos niveles de estrés en pacientes que experimentan DMFM. Auerbach utiliza el cuestionario de Holmes y Rahe en su estudio y en sus conclusiones confirma esta necesidad de evaluación de los AVE como parte del estudio psicoemocional de los pacientes con DMFM con implicaciones en el tratamiento integrativo(264). En su estudio o sobre 110 mujeres con DMFM Zautra y cols. destacan que los acontecimientos vitales



estresantes se asocian con un mayor distrés, pero no con dolor, aunque ese distrés si puede afectar a la vivencia del dolor.

No se han encontrado estudios que relacionen la diferencia en la respuesta al tratamiento del DMFM (con o sin TBA) según los resultados de la Escala de AVE. Nuestro estudio parece ser el primero que aborda esta cuestión, aunque no se hayan obtenido resultados significativos.

- **ÍNDICE DE REACTIVIDAD AL ESTRÉS:** La literatura científica confirma que los pacientes con TTM pueden tener un eje Hipotálamo-Hipofisario-Adrenal (HPA) regulado positivamente con una mayor secreción de cortisol desde la corteza suprarrenal. Las puntuaciones de ansiedad/depresión y dolor catastrófico son siempre significativamente más altas en el grupo de TTM que en los grupos control y los factores psicológicos pueden contribuir a la hiperactividad mantenida del eje HPA(265).

Green y Shellenberger demostraron la relación entre la persistencia del estrés y la aparición de sistemas cardiovascular, gastrointestinal, inmune y sobre el sistema musculoesquelético(266).

La Psicometría se ocupa de la medición de las funciones mentales en general y de las características psíquicas de los individuos en particular. La psicometría del estrés se puede realizar de varias formas:

- mediante observadores (jueces) aunque es un método de baja fiabilidad y validez por razones obvias (subjetividad, sesgos, formación, experiencia, etc)(267,268).
- mediante cuestionarios en los que el sujeto responde a una serie de ítems relativos a su respuesta al estrés. El cuestionario más utilizado en este caso es el Cuestionario de Reactividad al EstrésIRE-32(204)
- mediante pruebas objetivas estandarizadas que eliminan los sesgos de subjetividad, pero son más costosas y por lo general toman más tiempo de realización. En el campo del estrés, los test más relevantes dentro de este grupo son los

psicofisiológicos(269,270). Su limitación es la menor validez ecológica y la ocasional introducción de variables extrañas(271)

- mediante test proyectivos o semi-proyectivos, en los cuales, ante la presentación de estímulos con diferente grado de estructuración y complejidad, se registra cómo el sujeto construye su percepción de dicha estimulación. Con estos test se logran suprimir los problemas de subjetividad y sinceridad del sujeto, aunque el tiempo requerido para la aplicación y corrección de estas pruebas suele ser largo. Además, la corrección suele ser compleja(272,273)

Respecto a las características psicométricas del Cuestionario de Reactividad al Estrés IRE-32 los estudios realizados son prometedores en cuanto a su fiabilidad, por cuanto en poblaciones no clínicas muy homogéneas, los índices de fiabilidad del índice de reactividad al estrés global, tanto de estabilidad como de consistencia, oscilan entre 0.70 y 0.80, siendo algo menores los de las subescalas(203). De igual forma, se han constatado altas correlaciones entre el IRE-32 y la respuesta electrodermal(274).

La reactividad al estrés, por tanto, puede ser un factor condicionante en la evolución del DMFM y su manejo terapéutico es importante para facilitar al paciente herramientas con las que modular dicha reactividad. Los programas para mejorar el afrontamiento del estrés incluyen una serie de técnicas tales como entrenamiento autógeno en relajación, la reestructuración cognitiva y la meditación, entre otras(275,276)

En nuestro estudio hemos determinado que los pacientes del GE (infiltración con TBA) presentan un menor índice global de reactividad al estrés que los pacientes del GC que no recibieron la infiltración. Teniendo en cuenta que, en su mayoría, los pacientes del GC, excepto los excluidos por motivos de interferencia médico-farmacológica, eran pacientes que rechazaron la infiltración por miedo a los pinchazos, es lógico deducir la relación existente entre ambos hechos, una mayor reactividad al estrés y el rechazo de la infiltración o, del mismo modo, que los pacientes del GE

(infiltración con TBA) tienen, en general, mejores estrategias de afrontamiento del estrés.

La principal limitación de este estudio es que, dada la inconsistencia de los resultados preliminares, no hemos podido sacar conclusiones sobre la posible diferencia en el alivio del dolor con y sin TBA dependiendo de la presencia de acontecimientos vitales estresantes en el último año, probablemente debido a que la pregunta debería haber analizado la diferencia entre grupos (por ejemplo diferencia en la respuesta al tratamiento convencional entre pacientes con una Escala AVE superior a un determinado valor o diferencia en la respuesta al tratamiento con TBA entre pacientes con una Escala AVE superior a un determinado valor).

Lo mismo podría haberse hecho con los el Cuestionario IRE-32.

No obstante, esta limitación ofrece una nueva oportunidad de investigación de estos parámetros.

**e. CONCLUSIONES**

- 1) La adición de TBA al tratamiento convencional consistente en un relajante muscular y fisioterapia ofrece una ventaja terapéutica significativa en el tratamiento del dolor en DMFM.
- 2) La administración de TBA añadida al tratamiento convencional aporta una mejoría significativa en la valoración del dolor subjetivo en pacientes con DMFM.
- 3) La administración de TBA añadida al tratamiento convencional no aporta una mejoría significativa en los umbrales de dolor a la presión ni valoración del dolor objetivo en pacientes con DMFM.
- 4) La administración de TBA añadida al tratamiento convencional no aporta una mejoría significativa en las mediciones funcionales de movilidad mandibular.
- 5) La reactividad al estrés parece ser un condicionante a la hora de elegir la opción terapéutica. Los pacientes con una mayor reactividad al estrés tienden a elegir modalidades terapéuticas más conservadoras.
- 6) Según nuestras condiciones experimentales, los acontecimientos vitales estresantes sucedidos en el año anterior al tratamiento no parecen influir en la posible mejoría de los pacientes tratados con TBA añadida al tratamiento convencional.

A pesar de que son necesarios más estudios para dilucidar el mecanismo de acción exacto de la TBA en humanos, la adición de TBA al tratamiento convencional parece ofrecer una mejoría clara en el alivio del dolor en pacientes con DMFM.

## a) REFERENCIAS

1. Ebers Papyrus [Internet]. [citado 11 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.wikidata.org/wiki/Q310301>
2. CELSO, AULO CORNELIO. DE MEDICINAE [Internet]. Disponible en: <https://lccn.loc.gov/2021667914>
3. Redacción. Noticias de la Ciencia y la Tecnología (Amazings® / NCYT®). Noticias de la Ciencia; 2023 [citado 4 de agosto de 2023]. La importancia evolutiva del dolor. Disponible en: <https://noticiasdelaciencia.com//art/47501/la-importancia-evolutiva-del-dolor>
4. Descartes R (1596 1650) A du texte. L'homme de René Descartes, et La formation du foetus ; ou Traité de la lumière du mesme auteur (2e éd. rev. et corr.) / avec les remarques de Louis de La Forge ; [publ. par Clerselier et suivi de la trad. de la préface de Schuyll] [Internet]. 1677 [citado 8 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k942459>
5. Francisco Pizarro I. Descartes: Su aporte al entendimiento del dolor. Rev Médica Clínica Las Condes. julio de 2014;25(4):714-6.
6. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. Pain. 1 de septiembre de 2020;161(9):1976-82.
7. Chóliz, M. El dolor como experiencia multidimensional: la cualidad motivacionalafectiva. [Internet]. Ansiedad y Estrés, 0, 77-88; 1994. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8899787>
8. Fernandez E, Turk DC. Sensory and affective components of pain: separation and synthesis. Psychol Bull. septiembre de 1992;112(2):205-17.

9. casadellibro [Internet]. 2017 [citado 14 de septiembre de 2023]. PERMISO PARA QUEJARSE | JORDI MONTERO | Casa del Libro. Disponible en: <https://www.casadellibro.com/libro-permiso-para-quejarse/9788434425217/4761928>
10. Fields HL. Pain: Mechanisms and Management. 1989. 354 p.
11. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *BJA Br J Anaesth.* julio de 2013;111(1):52-8.
12. Athnaiel O, Cantillo S, Paredes S, Knezevic NN. The Role of Sex Hormones in Pain-Related Conditions. *Int J Mol Sci.* 18 de enero de 2023;24(3):1866.
13. Pisanu C, Franconi F, Gessa GL, Mamei S, Pisanu GM, Campesi I, et al. Sex differences in the response to opioids for pain relief: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 1 de octubre de 2019;148:104447.
14. Prof. Baruch Minke [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://medicine.ekmd.huji.ac.il/en/research/baruchm/Pages/default.aspx>
15. Kennedy J, Roll JM, Schraudner T, Murphy S, McPherson S. Prevalence of Persistent Pain in the U.S. Adult Population: New Data From the 2010 National Health Interview Survey. *J Pain.* 1 de octubre de 2014;15(10):979-84.
16. specialisedhealth. Chronic Pain vs Persistent Pain - Specialised Health [Internet]. 2019 [citado 11 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://specialisedhealth.com.au/chronicpain/>
17. Bernell S, Howard SW. Use Your Words Carefully: What Is a Chronic Disease? *Front Public Health.* 2 de agosto de 2016;4:159.

18. Xu Q, Yaksh TL. A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* agosto de 2011;24(4):400-7.
19. Koga K, Shimoyama S, Yamada A, Furukawa T, Nikaido Y, Furue H, et al. Chronic inflammatory pain induced GABAergic synaptic plasticity in the adult mouse anterior cingulate cortex. *Mol Pain.* 14 de agosto de 2018;14:1744806918783478.
20. Terminology | International Association for the Study of Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [citado 7 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
21. Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor [Internet]. [citado 7 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.mpainjournal.com/sindromes-de-sensibilidad-central-orofaciales-concepto-fisiopatologia-manifestaciones-clinicas-y-consideraciones-terapeuticas1159>
22. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, Chen J, Rakhmawati Emril D, Fernández-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. *Curr Med Res Opin.* junio de 2019;35(6):1011-8.
23. Unidades de Dolor - Sociedad Española del Dolor [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://acreditaciones.sedolor.es/>
24. Chabás E. Dolor postoperatorio y Unidades de Dolor Agudo. *Rev Soc Esp Dolor.* julio de 2004;11(5):257-9.
25. Krismer M, van Tulder M, Low Back Pain Group of the Bone and Joint Health Strategies for Europe Project. Strategies for prevention and management of musculoskeletal conditions. Low back pain (non-specific). *Best Pract Res Clin Rheumatol.* febrero de 2007;21(1):77-91.

26. Skootsky SA, Jaeger B, Oye RK. Prevalence of myofascial pain in general internal medicine practice. *West J Med.* agosto de 1989;151(2):157-60.
27. ICD-11 [Internet]. [citado 16 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://icd.who.int/en>
28. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [citado 16 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fentity%2F1236923870>
29. Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain.* septiembre de 1993;54(3):241-89.
30. Mense S. Muscle Pain. *Dtsch Ärztebl Int* [Internet]. 21 de marzo de 2008 [citado 14 de agosto de 2023]; Disponible en: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/artzebl.2008.0214>
31. Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN, Raja SN. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. En Elsevier; 2006 [citado 8 de octubre de 2023]. p. 3-34. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books-and-journals/deleted-doi>
32. Sessle BJ. Peripheral and central mechanisms of orofacial inflammatory pain. En: Kobayashi M, Koshikawa N, Iwata K, Waddington JL, editores. *International Review of Neurobiology* [Internet]. Academic Press; 2011 [citado 8 de octubre de 2023]. p. 179-206. (Translating Mechanisms Orofacial Neurological Disorder; vol. 97). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123851987000072>
33. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Peripheral and central sensitization in musculoskeletal pain disorders: An experimental approach. *Curr Rheumatol Rep.* agosto de 2002;4(4):313-21.



34. Prato V, Taberner FJ, Hockley JRF, Callejo G, Arcourt A, Tazir B, et al. "Genetic identification of mechanoinsensitive 'silent' nociceptors". *Cell Rep.* 12 de diciembre de 2017;21(11):3102-15.
35. Buonocore M, Demartini L, Aloisi AM, Bonezzi C. Dynamic Mechanical Allodynia--One Clinical Sign, Several Mechanisms: Five Illustrative Cases. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* marzo de 2016;16(3):E48-55.
36. Mense S. Muscle Pain: Mechanisms and Clinical Significance. *Dtsch Arztebl Int.* marzo de 2008;105(12):214-9.
37. Reinöhl J, Hoheisel U, Unger T, Mense S. Adenosine triphosphate as a stimulant for nociceptive and non-nociceptive muscle group IV receptors in the rat. *Neurosci Lett.* 20 de febrero de 2003;338(1):25-8.
38. Hoheisel U, Reinöhl J, Unger T, Mense S. Acidic pH and capsaicin activate mechanosensitive group IV muscle receptors in the rat. *Pain.* julio de 2004;110(1-2):149-57.
39. Burnstock G. Purinergic P2 receptors as targets for novel analgesics. *Pharmacol Ther.* junio de 2006;110(3):433-54.
40. Marchand F, Perretti M, McMahon SB. Role of the Immune system in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* julio de 2005;6(7):521-32.
41. Wall PD, Woolf CJ. MUSCLE BUT NOT CUTANEOUS C-AFFERENT INPUT PRODUCES PROLONGED INCREASES IN THE EXCITABILITY OF THE FLEXION REFLEX IN THE RAT.
42. Hoheisel U, Koch K, Mense S. Functional reorganization in the rat dorsal horn during an experimental myositis. *Pain.* octubre de 1994;59(1):111-8.
43. Hoheisel U, Unger T, Mense S. Sensitization of rat dorsal horn neurons by NGF-induced subthreshold potentials and low-

frequency activation. A study employing intracellular recordings in vivo. *Brain Res.* septiembre de 2007;1169:34-43.

44. Ikeda H, Stark J, Fischer H, Wagner M, Drdla R, Jäger T, et al. Synaptic Amplifier of Inflammatory Pain in the Spinal Dorsal Horn. *Science.* 16 de junio de 2006;312(5780):1659-62.
45. Baeyens JM. Analgesia y flujos iónicos cerebrales.
46. Arendt-Nielsen L, Svensson P. Referred Muscle Pain: Basic and Clinical Findings: *Clin J Pain.* marzo de 2001;17(1):11-9.
47. Wright EF. Referred Craniofacial Pain Patterns in Patients with Temp ISBN 978-1-64724-037-0 oromandibular Disorders. *J Am Dent Assoc.* septiembre de 2000;131(9):1307-15.
48. Okeson J. Tratamiento de Oclusión y Afecciones Temporomandibulares [Internet]. [citado 6 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://axon.es/ficha/ebooks/9788491137009/tratamiento-de-oclusion-y-afecciones-temporomandibulares-ebook>
49. Donnelly JM, Simons DG, editores. Travell, Simons & Simons' myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Third edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2019. 935 p.
50. Fernández-de-las-Peñas C, Ge HY, Alonso-Blanco C, González-Iglesias J, Arendt-Nielsen L. Referred pain areas of active myofascial trigger points in head, neck, and shoulder muscles, in chronic tension type headache. *J Bodyw Mov Ther.* octubre de 2010;14(4):391-6.
51. Klasser GD, Romero-Reyes M (eds). Orofacial Pain Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management. 7<sup>th</sup> edition (2023). ISBN 978-1-64724-037-0

52. Real Academia Nacional de Medicina: Buscador [Internet]. [citado 7 de agosto de 2023]. Disponible en: [https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL\\_BUS=3&LEMA\\_BUS=cara](https://dtme.ranm.es/buscador.aspx?NIVEL_BUS=3&LEMA_BUS=cara)
53. Zhang Y, Mao Z, Pan L, Ling Z, Liu X, Zhang J, et al. Dysregulation of Pain- and Emotion-Related Networks in Trigeminal Neuralgia. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2018 [citado 15 de septiembre de 2023];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2018.00107>
54. Rodriguez E, Sakurai K, Xu J, Chen Y, Toda K, Zhao S, et al. A craniofacial-specific monosynaptic circuit enables heightened affective pain. *Nat Neurosci*. diciembre de 2017;20(12):1734-43.
55. Macfarlane TV, Blinkhorn AS, Davies RM, Kincey J, Worthington HV. Oro-facial pain in the community: prevalence and associated impact: Prevalence of oro-facial pain in the community. *Community Dent Oral Epidemiol*. febrero de 2002;30(1):52-60.
56. Lipton J, Ship J, Larach-Robinson D. Estimated Prevalence and Distribution of Reported Orofacial Pain in the United States. *J Am Dent Assoc*. 1 de octubre de 1993;124(10):115-21.
57. Horst OV, Cunha-Cruz J, Zhou L, Manning W, Mancl L, DeRouen TA. Prevalence of pain in the orofacial regions in patients visiting general dentists in the Northwest Practice-based REsearch Collaborative in Evidence-based DENTistry research network. *J Am Dent Assoc*. octubre de 2015;146(10):721-728.e3.
58. Ministerio de Sanidad - Portal Estadístico del SNS - Encuesta Nacional de Salud de España 2017 [Internet]. [citado 7 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>

59. Dao TTT, LeResche L. Gender Differences in Pain.
60. De Leeuw R, Klasser GD, Albuquerque RJC. Are female patients with orofacial pain medically compromised? *J Am Dent Assoc.* abril de 2005;136(4):459-68.
61. Shinal RM, Fillingim RB. Overview of Orofacial Pain: Epidemiology and Gender Differences in Orofacial Pain. *Dent Clin North Am.* enero de 2007;51(1):1-18.
62. Sarnat BG (eD). Weinmann JP, Sicher H. Pathology of the temporomandibular joint. En: *The temporomandibular joint.* Springfield IL Charles C Thomas 1951; p. 65-81.
63. International Classification of Orofacial Pain, 1st edition (ICOP) [Internet]. [citado 8 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/0333102419893823>
64. Voog Ü, Alstergren P, Leibur E, Kallikorm R, Kopp S. Impact of temporomandibular joint pain on activities of daily living in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Odontol Scand.* enero de 2003;61(5):278-82.
65. De Rossi SS, Greenberg MS, Liu F, Steinkeler A. Temporomandibular Disorders. *Med Clin North Am.* noviembre de 2014;98(6):1353-84.
66. Facial Pain | National Institute of Dental and Craniofacial Research [Internet]. [citado 9 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.nidcr.nih.gov/research/data-statistics/facial-pain>
67. Akhter R. Epidemiology of Temporomandibular Disorder in the General Population: a Systematic Review. *Adv Dent Oral Health* [Internet]. 19 de febrero de 2019 [citado 9 de agosto de 2023];10(3). Disponible en: <https://juniperpublishers.com/adoh/ADOH.MS.I.D.555787.php>

68. Hiltunen K, Schmidt-Kaunisaho K, Nevalainen J, Närhi T, Ainamo A. Prevalence of signs of temporomandibular disorders among elderly inhabitants of Helsinki, Finland. *Acta Odontol Scand.* enero de 1995;53(1):20-3.
69. Nourallah H, Johansson A. Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in a young male Saudi population. *J Oral Rehabil.* mayo de 1995;22(5):343-7.
70. Schiffman EL, Friction JR, Haley DP, Shapiro BL. The prevalence and treatment needs of subjects with temporomandibular disorders. *J Am Dent Assoc* 1999. marzo de 1990;120(3):295-303.
71. Valesan LF, Da-Cas CD, Réus JC, Denardin ACS, Garanhani RR, Bonotto D, et al. Prevalence of temporomandibular joint disorders: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* febrero de 2021;25(2):441-53.
72. Montero J, Llodra JC, Bravo M. Prevalence of the Signs and Symptoms of Temporomandibular Disorders Among Spanish Adults and Seniors According to Five National Surveys Performed Between 1993 and 2015. *J Oral Facial Pain Headache.* octubre de 2018;32(4):349-57.
73. McNeill C. Management of temporomandibular disorders: Concepts and controversies. *J Prosthet Dent.* mayo de 1997;77(5):510-22.
74. McNeil C. Current controversies in temporomandibular disorders. Quintessence Publishing Co.; 1992.
75. CHISNOIU AM, PICOS AM, POPA S, CHISNOIU PD, LASCU L, PICOS A, et al. Factors involved in the etiology of temporomandibular disorders - a literature review. *Clujul Med.* 2015;88(4):473-8.
76. Kapos FP, Exposto FG, Oyarzo JF, Durham J. Temporomandibular disorders: a review of

current concepts in aetiology, diagnosis and management. Oral Surg. noviembre de 2020;13(4):321-34.

77. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. Hum Mol Genet. 1 de enero de 2005;14(1):135-43.
78. Smith SB, Mir E, Bair E, Slade GD, Dubner R, Fillingim RB, et al. Genetic Variants Associated With Development of TMD and Its Intermediate Phenotypes: The Genetic Architecture of TMD in the OPPERA Prospective Cohort Study. J Pain. diciembre de 2013;14(12):T91-T101.e3.
79. The Glossary of Prosthodontic Terms. J Prosthet Dent. mayo de 2017;117(5):C1-e105.
80. Costen JB. A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. 1934. Ann Otol Rhinol Laryngol. octubre de 1997;106(10 Pt 1):805-19.
81. Greene C, Manfredini D. Treating Temporomandibular Disorders in the 21st Century: Can We Finally Eliminate the “Third Pathway”? J Oral Facial Pain Headache. julio de 2020;34(3):206-16.
82. TMJ HYPERMOBILITY Dx & BIOMECHANICAL MODELLING TUIJT JOR 2018.pdf.
83. Kavuncu V, Sahin S, Kamanli A, Karan A, Aksoy C. The role of systemic hypermobility and condylar hypermobility in temporomandibular joint dysfunction syndrome. Rheumatol Int. enero de 2006;26(3):257-60.
84. Van Der Meer HA, Tol CHM, Speksnijder CM, Van Selms MKA, Lobbezoo F, Visscher CM. Psychosocial factors associated with pain outcomes in patients with painful

temporomandibular disorders and headaches.  
Eur J Oral Sci. abril de 2023;131(2):e12919.

85. Ohrbach R, Michelotti A. The Role of Stress in the Etiology of Oral Parafunction and Myofascial Pain. Oral Maxillofac Surg Clin N Am. agosto de 2018;30(3):369-79.
86. medoral-21-e784.pdf.
87. Dworkin SF, LeResche L. RESEARCH DIAGNOSTIC CRITERIA FOR TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS:
88. Ohrbach R. Assessment and further development of RDC/TMD Axis II biobehavioural instruments: a research programme progress report. J Oral Rehabil. octubre de 2010;37(10):784-98.
89. Dworkin SF. Research Diagnostic criteria for Temporomandibular Disorders: current status & future relevance. J Oral Rehabil. octubre de 2010;37(10):734-43.
90. Lobbezoo F, Visscher CM, Naeije M. Some remarks on the RDC/TMD Validation Project: report of an IADR/Toronto-2008 workshop discussion. J Oral Rehabil. octubre de 2010;37(10):779-83.
91. Ohrbach R, List T, Goulet JP, Svensson P. Recommendations from the International Consensus Workshop: convergence on an orofacial pain taxonomy: RECOMMENDATIONS FROM THE INTERNATIONAL CONSENSUS WORKSHOP. J Oral Rehabil. octubre de 2010;37(10):807-12.
92. Look JO, Schiffman EL, Truelove EL, Ahmad M. Reliability and validity of Axis I of the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD) with proposed revisions. J Oral Rehabil. octubre de 2010;37(10):744-59.
93. Truelove E, Pan W, Look JO, Mancl LA, Ohrbach RK, Velly A, et al. Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders:

Validity of Axis I Diagnoses. *J Orofac Pain.* 2010;24(1):35-47.

94. Stegenga B. Nomenclature and classification of temporomandibular joint disorders. *J Oral Rehabil.* octubre de 2010;37(10):760-5.
95. John MT. Improving TMD classification using the Delphi technique. *J Oral Rehabil.* octubre de 2010;37(10):766-70.
96. Petersson A. What you can and cannot see in TMJ imaging--an overview related to the RDC/TMD diagnostic system. *J Oral Rehabil.* octubre de 2010;37(10):771-8.
97. Haythornthwaite JA. IMMPACT recommendations for clinical trials: opportunities for the RDC/TMD. *J Oral Rehabil.* octubre de 2010;37(10):799-806.
98. Anderson GC, Gonzalez YM, Ohrbach R, Truelove EL, Sommers E, Look JO, et al. Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders: Future Directions. *J Orofac Pain.* 2010;24(1):79-88.
99. Schiffman EL, Ohrbach R, Truelove EL, Feng T, Anderson GC, Pan W, et al. The Revised Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders: Methods used to Establish and Validate Revised Axis I Diagnostic Algorithms. *J Orofac Pain.* 2010;24(1):63-78.
100. Ohrbach R, Turner JA, Sherman JJ, Mancl LA, Truelove EL, Schiffman EL, et al. Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders: Evaluation of Psychometric Properties of the Axis II Measures. *J Orofac Pain.* 2010;24(1):48-62.
101. Look JO, John MT, Tai F, Huggins KH, Lenton PA, Truelove EL, et al. Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders: Reliability of Axis I Diagnoses and Selected Clinical Measures. *J Orofac Pain.* 2010;24(1):25-34.



102. Schiffman EL, Truelove EL, Ohrbach R, Anderson GC, John MT, List T, et al. Assessment of the Validity of the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders: Overview and Methodology. *J Orofac Pain*. 2010;24(1):7-24.
103. Ahmad M, Hollender L, Odont, Anderson Q, Kartha K, Ohrbach RK, et al. Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (RDC/TMD): Development of Image Analysis Criteria and Examiner Reliability for Image Analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. junio de 2009;107(6):844-60.
104. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet JP, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network\* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *J Oral Facial Pain Headache*. enero de 2014;28(1):6-27.
105. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*. 8 de abril de 1977;196(4286):129-36.
106. Reiter S, Eli I, Friedman-Rubin P, Emodi-Perlman A, Ziv-Baran T, Winocur E. Comparing Axis II Scores According to the RDC/TMD and DC/TMD in Israeli Patients. *J Oral Facial Pain Headache*. octubre de 2017;31(4):323-30.
107. Lestari BS, Rikmasari R, Bonifacius S. Comparison of diagnosis of temporomandibular joint disorders based on RDC/TMD Axis I and DC/TMD Axis I. *Indones J Prosthodont*. 18 de diciembre de 2021;2(2):31-6.
108. Peña G, Díaz W, Flores G, Marinkovic K, Romo F, Schulz R, et al. Concordancia entre los criterios diagnósticos RDC/TMD y su actualización DC/TMD, aplicados a la patología inflamatoria de la articulación temporomandibular. *Rev Clínica Periodoncia*

Implantol Rehabil Oral. agosto de 2019;12(2):70-3.

109. Peck CC, Goulet JP, Lobbezoo F, Schiffman EL, Alstergren P, Anderson GC, et al. Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil.* enero de 2014;41(1):2-23.
110. Quintessence [Internet]. [citado 9 de agosto de 2023]. Orofacial Pain Guidelines for Assessment, Diagnosis, and Management. Disponible en: <https://www.quintessence.es/inicio/694-orofacial-pain-guidelines-for-assessment-diagnosis-and-management.html>
111. Peck CC, Goulet JP, Lobbezoo F, Schiffman EL, Alstergren P, Anderson GC, et al. Expanding the taxonomy of the diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil.* enero de 2014;41(1):2-23.
112. Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* abril de 2011;25(2):173-83.
113. Velly AM, Gornitsky M, Philippe P. Contributing factors to chronic myofascial pain: a case-control study. *Pain.* agosto de 2003;104(3):491-9.
114. Slade GD, Ohrbach R, Greenspan JD, Fillingim RB, Bair E, Sanders AE, et al. Painful Temporomandibular Disorder: Decade of Discovery from OPPERA Studies. *J Dent Res.* septiembre de 2016;95(10):1084-92.
115. Fillingim RB, Slade GD, Diatchenko L, Dubner R, Greenspan JD, Knott C, et al. Summary of Findings from the OPPERA Baseline Case-Control Study: Implications and Future Directions. *J Pain.* noviembre de 2011;12(11):T102-7.
116. Gesch D, Bernhardt O, Alte D, Schwahn C, Kocher T, John U, et al. Prevalence of signs and symptoms of temporomandibular disorders in an

urban and rural German population: results of a population-based Study of Health in Pomerania. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. febrero de 2004;35(2):143-50.

117. Kamisaka M, Yatani H, Kuboki T, Matsuka Y, Minakuchi H. Four-year longitudinal course of TMD symptoms in an adult population and the estimation of risk factors in relation to symptoms. *J Orofac Pain*. 2000;14(3):224-32.
118. Katz J. The Epidemiology of Self-reported TMJ Sounds and Pain in Young Adults in Israel. *J Public Health Dent*. septiembre de 2002;62(3):177-9.
119. Rammelsberg P, LeResche L, Dworkin S, Mancl L. Longitudinal outcome of temporomandibular disorders: a 5-year epidemiologic study of muscle disorders defined by research diagnostic criteria for temporomandibular disorders. *J Orofac Pain*. 2003;17(1):9-20.
120. Magnusson T, Dr O. A Longitudinal Epidemiologic Study of Signs and Symptoms of Temporomandibular Disorders from 15 to 35 Years of Age. 2011;
121. Plesh O, Adams S, Gansky S. Racial/Ethnic and Gender Prevalences in Reported Common Pains in a National Sample. 2012;
122. Chen H, Nackley A, Miller V, Diatchenko L, Maixner W. Multisystem Dysregulation in Painful Temporomandibular Disorders. *J Pain*. septiembre de 2013;14(9):983-96.
123. Benoliel R, Svensson P, Heir G, Sirois D, Zakrzewska J, Oke-Nwosu J, et al. Persistent orofacial muscle pain: Persistent orofacial muscle pain. *Oral Dis*. abril de 2011;17:23-41.
124. Raphael KG, Marbach JJ, Gallagher RM, Dohrenwend BP. Myofascial TMD does not run in families. *Pain*. 1 de marzo de 1999;80(1):15-22.

125. Plesh O, Noonan C, Buchwald DS, Goldberg J, Afari N. Temporomandibular Disorder–Type Pain and Migraine Headache in Women: A Preliminary Twin Study.
126. Henriksson KG. Hypersensitivity in muscle pain syndromes. *Curr Pain Headache Rep.* noviembre de 2003;7(6):426-32.
127. Smith SB, Maixner DW, Greenspan JD, Dubner R, Fillingim RB, Ohrbach R, et al. Potential Genetic Risk Factors for Chronic TMD: Genetic Associations from the OPPERA Case Control Study. *J Pain.* noviembre de 2011;12(11):T92-101.
128. Shaefer JR, Holland N, Whelan JS, Velly AM. Pain and Temporomandibular Disorders. *Dent Clin North Am.* abril de 2013;57(2):233-62.
129. Schmid-Schwap M, Bristela M, Kundi M, Piehslinger E. Sex-Specific Differences in Patients with Temporomandibular Disorders. *J Orofac Pain.* 2013;27(1):42-50.
130. Queme LF, Jankowski MP. Sex differences and mechanisms of muscle pain. *Curr Opin Physiol.* octubre de 2019;11:1-6.
131. Quintner JL, Bove GM, Cohen ML. A critical evaluation of the trigger point phenomenon. *Rheumatology.* 1 de marzo de 2015;54(3):392-9.
132. Shah JP, Thaker N, Heimur J, Aredo JV, Sikdar S, Gerber L. Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective. *PM&R.* julio de 2015;7(7):746-61.
133. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* enero de 2018;38(1):1-211.
134. Whiteley M, Diggle SP, Greenberg EP. Progress in and promise of bacterial quorum sensing research. *Nature.* 16 de noviembre de 2017;551(7680):313-20.

135. Gandhavadi B, Rosen JS, Addison RG. Autonomic pain: Features and methods of assessment. *Postgrad Med.* enero de 1982;71(1):85-90.
136. Gerwin RD. Diagnosis of Myofascial Pain Syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* mayo de 2014;25(2):341-55.
137. Chen Q, Bensamoun S, Basford JR, Thompson JM, An KN. Identification and Quantification of Myofascial Taut Bands With Magnetic Resonance Elastography. *Arch Phys Med Rehabil.* 1 de diciembre de 2007;88(12):1658-61.
138. Chen Q, Basford J, An KN. Ability of magnetic resonance elastography to assess taut bands. *Clin Biomech.* 1 de junio de 2008;23(5):623-9.
139. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* marzo de 2001;69(3):89-95.
140. Davis KD, Aghaeepour N, Ahn AH, Angst MS, Borsook D, Brenton A, et al. Discovery and validation of biomarkers to aid the development of safe and effective pain therapeutics: challenges and opportunities. *Nat Rev Neurol.* 15 de julio de 2020;16(7):381-400.
141. Van Der Miesen MM, Lindquist MA, Wager TD. Neuroimaging-based biomarkers for pain: state of the field and current directions. *PAIN Rep.* julio de 2019;4(4):e751.
142. Shrivastava M, Battaglino R, Ye L. A comprehensive review on biomarkers associated with painful temporomandibular disorders. *Int J Oral Sci.* diciembre de 2021;13(1):23.
143. Zwiri A, Al-Hatamleh MAI, W. Ahmad WMA, Ahmed Asif J, Khoo SP, Husein A, et al. Biomarkers for Temporomandibular Disorders: Current Status and Future Directions. *Diagnostics.* 15 de mayo de 2020;10(5):303.

144. Jasim H, Ghafouri B, Gerdle B, Hedenberg-Magnusson B, Ernberg M. Altered levels of salivary and plasma pain related markers in temporomandibular disorders. *J Headache Pain*. 26 de agosto de 2020;21(1):105.
145. Bajramaj E, Häggman-Henrikson B, Dawson A, Gerdle B, Ghafouri B. The Effect of Microdialysis Catheter Insertion on Glutamate and Serotonin Levels in Masseter Muscle in Patients with Myofascial Temporomandibular Disorders and Healthy Controls. *Diagnostics*. 22 de enero de 2019;9(1):14.
146. Ciranna L. Serotonin as a Modulator of Glutamate- and GABA-Mediated Neurotransmission: Implications in Physiological Functions and in Pathology. *Curr Neuropharmacol*. abril de 2006;4(2):101-14.
147. Louca S, Christidis N, Ghafouri B, Gerdle B, Svensson P, List T, et al. Serotonin, glutamate and glycerol are released after the injection of hypertonic saline into human masseter muscles – a microdialysis study. *J Headache Pain*. 17 de diciembre de 2014;15(1):89.
148. Mai L, Huang F, Zhu X, He H, Fan W. Role of Nerve Growth Factor in Orofacial Pain. *J Pain Res*. 24 de julio de 2020;13:1875-82.
149. Svensson P, Cairns BE, Wang K, Arendt-Nielsen L. Injection of nerve growth factor into human masseter muscle evokes long-lasting mechanical allodynia and hyperalgesia. *Pain*. 1 de julio de 2003;104(1):241-7.
150. Schabrun SM, Si E, Millard SK, Chiang AKI, Chen S, Chowdhury NS, et al. Intramuscular injection of nerve growth factor as a model of temporomandibular disorder: nature, time-course, and sex differences characterising the pain experience. *Neurobiol Pain Camb Mass*. 2023;13:100117.
151. Ernberg M. Masticatory Muscle Pain Biomarkers. En: Goulet JP, Velly AM, editores. *Orofacial Pain Biomarkers [Internet]*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017 [citado 17 de agosto

de 2023]. p. 79-93. Disponible en:  
[https://doi.org/10.1007/978-3-662-53994-1\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-662-53994-1_6)

152. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primer*. 14 de julio de 2022;8(1):48.
153. Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor [Internet]. [citado 17 de agosto de 2023]. Disponible en:  
<https://www.mpainjournal.com/sindromes-de-sensibilidad-central-orofaciales-concepto-fisiopatologia-manifestaciones-clinicas-y-consideraciones-terapeuticas1158>
154. Yunus MB. Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness. *Semin Arthritis Rheum*. junio de 2008;37(6):339-52.
155. LeResche L, Mancl LA, Drangsholt MT, Huang G, Von Korff M. Predictors of onset of facial pain and temporomandibular disorders in early adolescence. *Pain*. junio de 2007;129(3):269-78.
156. McIntosh AM, Hall LS, Zeng Y, Adams MJ, Gibson J, Wigmore E, et al. Genetic and Environmental Risk for Chronic Pain and the Contribution of Risk Variants for Major Depressive Disorder: A Family-Based Mixed-Model Analysis. *PLOS Med*. 16 de agosto de 2016;13(8):e1002090.
157. Gil-Martínez A, Paris-Aleman A, López-de-Uralde-Villanueva I, La Touche R. Management of pain in patients with temporomandibular disorder (TMD): challenges and solutions. *J Pain Res*. 16 de marzo de 2018;11:571-87.
158. Chan NHY, Ip CK, Li DTS, Leung YY. Diagnosis and Treatment of Myogenous Temporomandibular Disorders: A Clinical Update. *Diagnostics*. diciembre de 2022;12(12):2914.

159. Jacobson A. Use of complementary and alternative medicine for temporomandibular disorders. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* enero de 2004;125(1):122.
160. Barash JR, Arnon SS. A Novel Strain of *Clostridium botulinum* That Produces Type B and Type H Botulinum Toxins. *J Infect Dis.* 15 de enero de 2014;209(2):183-91.
161. Betancourt JA, Montoya M, Martinez JI, Cordoba LA, Gonzalez EA. Toxina botulínica en el manejo del dolor. *Bol Med UAS, Num. 12 Vol.2* • febrero - abril de 2006.pdf.
162. Ungar D, Hughson FM. SNARE Protein Structure and Function. *Annu Rev Cell Dev Biol.* noviembre de 2003;19(1):493-517.
163. Georgiev, Danko D; James F . Glazebrook (2007). Subneuronal processing of information by solitary waves and stochastic processes. En Lyshevski, Sergey Edward, ed. *Nano and Molecular Electronics Handbook*. Nano and Microengineering Series (en inglés). CRC Press. pp. 17-1-17-41. ISBN 978-0-8493-8528-5.
164. Chen X, Tomchick DR, Kovrigin E, Araç D, Machius M, Südhof TC, et al. Three-Dimensional Structure of the Complexin/SNARE Complex. *Neuron.* 31 de enero de 2002;33(3):397-409.
165. Münchau A, Bhatia KP. Uses of botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ.* 15 de enero de 2000;320(7228):161-5.
166. Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, Manack Adams A, Brin MF. Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review. *Headache.* 2020;60(7):1259-72.
167. Aoki KR. Evidence for Antinociceptive Activity of Botulinum Toxin Type A in Pain Management. *Headache J Head Face Pain.* julio de 2003;43(s1):9-15.



168. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia Int J Headache*. julio de 2010;30(7):793-803.
169. Jeynes LC, Gauci CA. Evidence for the use of botulinum toxin in the chronic pain setting--a review of the literature. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2008;8(4):269-76.
170. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol*. septiembre de 2008;64(3):274-83.
171. Rubis A, Juodzbaly G. The Use of Botulinum Toxin A in the Management of Trigeminal Neuralgia: a Systematic Literature Review. *J Oral Maxillofac Res*. 30 de junio de 2020;11(2):e2.
172. Matak I, Bach-Rojecky L, Filipović B, Lacković Z. Behavioral and immunohistochemical evidence for central antinociceptive activity of botulinum toxin A. *Neuroscience*. julio de 2011;186:201-7.
173. Wang X, Tian S, Wang H, Liu P, Zheng H, Wu L, et al. Botulinum toxin type A alleviates neuropathic pain and suppresses inflammatory cytokines release from microglia by targeting TLR2/MyD88 and SNAP23. *Cell Biosci*. 9 de diciembre de 2020;10(1):141.
174. Adler M, Pellett S, Sharma SK, Lebeda FJ, Dembek ZF, Mahan MA. Preclinical Evidence for the Role of Botulinum Neurotoxin A (BoNT/A) in the Treatment of Peripheral Nerve Injury. *Microorganisms*. 24 de abril de 2022;10(5):886.
175. Feng X, Xiong D, Li J, Xiao L, Xie W, Qiu Y. Direct Inhibition of Microglia Activation by Pretreatment With Botulinum Neurotoxin A for the Prevention of Neuropathic Pain. *Front Neurosci* [Internet]. 2021 [citado 21 de septiembre de 2023];15. Disponible en:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2021.760403>

176. Rojewska E, Piotrowska A, Popiolek-Barczyk K, Mika J. Botulinum Toxin Type A—A Modulator of Spinal Neuron–Glia Interactions under Neuropathic Pain Conditions. *Toxins*. 2 de abril de 2018;10(4):145.
177. Drinovac V, Bach-Rojecky L, Matak I, Lacković Z. Involvement of  $\mu$ -opioid receptors in antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neuropharmacology*. julio de 2013;70:331-7.
178. Maldonado R, Baños JE, Cabañero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain. *Pain*. febrero de 2016;157(Supplement 1):S23-32.
179. Silkiss RZ, Koppinger J, Truong T, Gibson D, Tyler C. Cannabidiol as an Adjunct to Botulinum Toxin in Blepharospasm – A Randomized Pilot Study. *Transl Vis Sci Technol*. 22 de agosto de 2023;12(8):17.
180. Tejeda-Martínez AR, Viveros-Paredes JM, Flores-Soto ME. Involvement of the Endocannabinoid System in the pathophysiology and therapeutics of movement disorders. *Neurol Perspect*. 1 de octubre de 2022;2(4):240-9.
181. Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. julio de 2004;20(7):981-90.
182. Hary V, Schitter S, Martinez V. Efficacy and safety of botulinum A toxin for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Pain Lond Engl*. mayo de 2022;26(5):980-90.
183. Wang W, Liu G, Li X. The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A Injections in Improving Facial Scars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacology*. 30 de marzo de 2022;107(5-6):241-9.

184. Clark GT, Stiles A, Lockerman LZ, Gross SG. A Critical Review of the Use of Botulinum Toxin in Orofacial Pain Disorders. Dent Clin North Am. enero de 2007;51(1):245-61.
185. Sendra LA, Azeredo Alves Antunes L, Barboza EP. Use of botulinum neurotoxin Type A in the management of primary bruxism in adults: An updated systematic review. J Prosthet Dent. junio de 2022;S0022391322003316.
186. Significados [Internet]. [citado 6 de octubre de 2023]. Significado de Estrés. Disponible en: <https://www.significados.com/estres/>
187. ASALE R, RAE. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 23 de septiembre de 2023]. estrés | Diccionario de la lengua española. Disponible en: <https://dle.rae.es/estrés>
188. <https://www.cun.es> [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2023]. Estrés. Diccionario médico. Clínica Universidad de Navarra. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/estres>
189. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1998;10(2):230-1.
190. 1991-FACTORES-DE-ESTRES-Y-VULNERABILIDAD-A-LA-ENFERMEDAD.pdf [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://luisderivera.com/wp-content/uploads/2012/02/1991-FACTORES-DE-ESTRES-Y-VULNERABILIDAD-A-LA-ENFERMEDAD.pdf>
191. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. J Psychosom Res. agosto de 1967;11(2):213-8.
192. La valoración de sucesos vitales Adaptación española de la Escala de Homes y Rahe.pdf.

193. de Rivera J, Gracia R. STRESS REACTIVITY IN THE GENERAL POPULATION.
194. critical-thinking-exercise-distress-eustress.pdf [Internet]. [citado 6 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.apa.org/ed/precollege/topss/lessons/activities/critical-thinking-exercise-distress-eustress.pdf>
195. INFORME EVALUACIÓN DE RIESGOS PSICOSOCIALES.
196. Rivera Eventos estresantes.pdf.
197. Rahe RH, McKean JD, Arthur RJ. A longitudinal study of life-change and illness patterns. *J Psychosom Res.* mayo de 1967;10(4):355-66.
198. Masuda M, Holmes TH. The Social Readjustment Rating Scale: a cross-cultural study of Japanese and Americans. *J Psychosom Res.* agosto de 1967;11(2):227-37.
199. Rahe RH. Multi-cultural correlations of life change scaling. America, Japan, Denmark and Sweden. *J Psychosom Res.* junio de 1969;13(2):191-5.
200. 83\_A032\_02.pdf [Internet]. [citado 23 de septiembre de 2023]. Disponible en: [https://psicoter.es/dmdocuments/83\\_A032\\_02.pdf](https://psicoter.es/dmdocuments/83_A032_02.pdf)
201. Rodríguez Abuín MJ. Estrés y psicopatología en población normal, trastornos médico-funcionales y enfermos psiquiátricos [Internet]. Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones; 2002 [citado 23 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14352/62951>
202. 1991-EL-INDICE-DE-REACTIVIDAD-AL-ESTRES-IRE-RASGO-O-ESTADO1.pdf.
203. TESIS MANUEL RODRÍGUEZ ABUÍN IRE SCL-90.pdf.

204. 1989-EL-INDICE-DE-REACTIVIDAD-AL-ESTRES-COMO-MODULADOR-DEL-EFECTO-SUCESOS-VITALES-EN-LA-PREDISPOSICION-A-LA-PATOLOGIA-MEDICA.pdf.
205. Khalifeh M, Mehta K, Varguise N, Suarez-Durall P, Enciso R. Botulinum toxin type A for the treatment of head and neck chronic myofascial pain syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 1939. diciembre de 2016;147(12):959-973.e1.
206. Soares AP, Andriolo RB, Atallah ÁN, Da Silva EM. Botulinum toxin for myofascial pain syndromes in adults. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 25 de julio de 2014 [citado 21 de agosto de 2023];2021(6). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007533.pub3>
207. Parsons TD, Obaid AL, Salzberg BM. Aminoglycoside antibiotics block voltage-dependent calcium channels in intact vertebrate nerve terminals. *J Gen Physiol*. 1 de abril de 1992;99(4):491-504.
208. Fiekers JF. Effects of the aminoglycoside antibiotics, streptomycin and neomycin, on neuromuscular transmission. I. Presynaptic considerations. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 de junio de 1983;225(3):487-95.
209. Paradelis AG, Triantaphyllidis C, Giala MM. Neuromuscular blocking activity of aminoglycoside antibiotics. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. febrero de 1980;2(1):45-51.
210. González YM, Miranda-Rivera Y, Espinosa I. ADAPTACIÓN TRANSCULTURAL DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA INVESTIGACIÓN DE LOS TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES (CDI/TTM). 2013;25.
211. González de Rivera y Revuelta JL, Monterrey Yanes AL, Cuevas Castresana C de

las. Factores internos de estrés y esquizofrenia: un estudio con el índice de reactividad al estrés en esquizofrénicos ambulatorios en remisión. *Psiquis Rev Psiquiatr Psicol Médica Psicosomática*. 1995;16(1):24-30.

212. Patil S, Willett O, Thompkins T, Hermann R, Ramanathan S, Cornett EM, et al. Botulinum Toxin: Pharmacology and Therapeutic Roles in Pain States. *Curr Pain Headache Rep*. marzo de 2016;20(3):15.
213. Matak, Bölcskei, Bach-Rojecky, Helyes. Mechanisms of Botulinum Toxin Type A Action on Pain. *Toxins*. 5 de agosto de 2019;11(8):459.
214. Khalifeh M, Mehta K, Varguise N, Suarez-Durall P, Enciso R. Botulinum toxin type A for the treatment of head and neck chronic myofascial pain syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 1939. diciembre de 2016;147(12):959-973.e1.
215. Machado D, Martimbianco ALC, Bussadori SK, Pacheco RL, Riera R, Santos EM. Botulinum Toxin Type A for Painful Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. marzo de 2020;21(3-4):281-93.
216. Chen YW, Chiu YW, Chen CY, Chuang SK. Botulinum toxin therapy for temporomandibular joint disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg*. agosto de 2015;44(8):1018-26.
217. Thambar S, Kulkarni S, Armstrong S, Nikolarakos D. Botulinum toxin in the management of temporomandibular disorders: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. junio de 2020;58(5):508-19.
218. Ramos-Herrada R, Arriola-Guillén LE, Atoche-Socola K, Bellini-Pereira S, Aliaga-Del Castillo A. Effects of botulinum toxin in patients with myofascial pain related to temporomandibular joint disorders: A systematic review. *Dent Med Probl*. 30 de junio de 2022;59(2):271-80.

219. Jadhao VA, Lokhande N, Habbu SG, Sewane S, Dongare S, Goyal N. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain and occlusal force characteristics of masticatory muscles in bruxism. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res.* 2017;28(5):493-7.
220. Reinert JP, Veronin MA, Medina C. Tricyclic Antidepressants in Nociceptive and Neuropathic Pain: A Review of Their Analgesic Properties in Combination With Opioids. *J Pharm Technol JPT Off Publ Assoc Pharm Tech.* febrero de 2023;39(1):35-40.
221. Tura B, Tura SM. The analgesic effect of tricyclic antidepressants. *Brain Res.* 4 de junio de 1990;518(1-2):19-22.
222. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 1 de agosto de 2004;28(2):140-75.
223. Herman CR, Schiffman EL, Look JO, Rindal DB. The effectiveness of adding pharmacologic treatment with clonazepam or cyclobenzaprine to patient education and self-care for the treatment of jaw pain upon awakening: a randomized clinical trial. *J Orofac Pain.* 2002;16(1):64-70.
224. Raldi FV, Nascimento RD, Sato FRL, Santos LM, Amorim JBO, De Moraes MB. Evaluation of the impact of preoperative use of dexamethasone and cyclobenzaprine in surgical extraction of lower third molars on trismus by electromyographic analysis. *Oral Maxillofac Surg.* diciembre de 2019;23(4):395-405.
225. He P, Fu W, Shao H, Zhang M, Xie Z, Xiao J, et al. The effect of therapeutic physical modalities on pain, function, and quality of life in patients with myofascial pain syndrome: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 12 de mayo de 2023;24(1):376.

226. Freund B, Schwartz M, Symington JM. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorders: preliminary findings. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* agosto de 1999;57(8):916-20; discussion 920-921.
227. Montes-Carmona JF, Gonzalez-Perez LM, Infante-Cossio P. Treatment of Localized and Referred Masticatory Myofascial Pain with Botulinum Toxin Injection. *Toxins.* 23 de diciembre de 2020;13(1):6.
228. Kurtoglu C, Gur OH, Kurkcu M, Sertdemir Y, Guler-Uysal F, Uysal H. Effect of botulinum toxin-A in myofascial pain patients with or without functional disc displacement. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* agosto de 2008;66(8):1644-51.
229. Guarda-Nardini L, Manfredini D, Salamone M, Salmaso L, Tonello S, Ferronato G. Efficacy of botulinum toxin in treating myofascial pain in bruxers: a controlled placebo pilot study. *Cranio J Craniomandib Pract.* abril de 2008;26(2):126-35.
230. Guarda-Nardini L, Stecco A, Stecco C, Masiero S, Manfredini D. Myofascial pain of the jaw muscles: comparison of short-term effectiveness of botulinum toxin injections and fascial manipulation technique. *Cranio J Craniomandib Pract.* abril de 2012;30(2):95-102.
231. De la Torre Canales G, Alvarez-Pinzon N, Muñoz-Lora VRM, Vieira Peroni L, Farias Gomes A, Sánchez-Ayala A, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A on Persistent Myofascial Pain: A Randomized Clinical Trial. *Toxins.* 15 de junio de 2020;12(6):395.
232. Ghavimi MA, Yazdani J, Afzalimehr A, Ghoreyshizadeh A, Dehnad SV. Effect of injection of botulinum toxin on decreasing the symptoms and signs of masticatory muscles in patients with temporomandibular dysfunction. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2019;13(2):128-32.



233. Sipahi Calis A, Colakoglu Z, Gunbay S. The use of botulinum toxin-a in the treatment of muscular temporomandibular joint disorders. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* septiembre de 2019;120(4):322-5.
234. Baker JS, Nolan PJ. Effectiveness of botulinum toxin type A for the treatment of chronic masticatory myofascial pain: A case series. *J Am Dent Assoc* 1939. enero de 2017;148(1):33-9.
235. De La Torre Canales G, Alvarez-Pinzon N, Muñoz-Lora VRM, Vieira Peroni L, Farias Gomes A, Sánchez-Ayala A, et al. Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A on Persistent Myofascial Pain: A Randomized Clinical Trial. *Toxins.* 15 de junio de 2020;12(6):395.
236. De La Torre Canales G, Câmara-Souza MB, Poluha RL, Grillo CM, Conti PCR, Sousa MDLRD, et al. Botulinum toxin type A and acupuncture for masticatory myofascial pain: a randomized clinical trial. *J Appl Oral Sci.* 2021;29:e20201035.
237. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: A randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain.* septiembre de 2011;152(9):1988-96.
238. Bach-Rojecky L, Šalković-Petrišić M, Lacković Z. Botulinum toxin type A reduces pain supersensitivity in experimental diabetic neuropathy: Bilateral effect after unilateral injection. *Eur J Pharmacol.* mayo de 2010;633(1-3):10-4.
239. Bach-Rojecky L, Lacković Z. Central origin of the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Pharmacol Biochem Behav.* diciembre de 2009;94(2):234-8.
240. Favre-Guilmarc C, Auguet M, Chabrier PE. Different antinociceptive effects of botulinum toxin type A in inflammatory and peripheral

polyneuropathic rat models. *Eur J Pharmacol.* septiembre de 2009;617(1-3):48-53.

241. Matak I, Bach-Rojecky L, Filipović B, Lacković Z. Behavioral and immunohistochemical evidence for central antinociceptive activity of botulinum toxin A. *Neuroscience.* julio de 2011;186:201-7.
242. Shimizu T, Shibata M, Toriumi H, Iwashita T, Funakubo M, Sato H, et al. Reduction of TRPV1 expression in the trigeminal system by botulinum neurotoxin type-A. *Neurobiol Dis.* diciembre de 2012;48(3):367-78.
243. Matak I, Tékus V, Bölcskei K, Lacković Z, Helyes Z. Involvement of substance P in the antinociceptive effect of botulinum toxin type A: Evidence from knockout mice. *Neuroscience.* septiembre de 2017;358:137-45.
244. Meng J, Wang J, Lawrence G, Dolly JO. Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. *J Cell Sci.* 15 de agosto de 2007;120(16):2864-74.
245. Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of Calcitonin Gene-Related Peptide Secretion From Trigeminal Nerve Cells by Botulinum Toxin Type A: Implications for Migraine Therapy. *Headache J Head Face Pain.* enero de 2004;44(1):35-43.
246. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to *Clostridium botulinum* neurotoxins. *Toxicon.* febrero de 2000;38(2):245-58.
247. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain.* enero de 2004;107(1):125-33.
248. Vacca V, Marinelli S, Luvisetto S, Pavone F. Botulinum toxin A increases analgesic effects of morphine, counters development of morphine tolerance and modulates glia activation and  $\mu$

opioid receptor expression in neuropathic mice. *Brain Behav Immun.* agosto de 2013;32:40-50.

249. Mika J, Rojewska E, Makuch W, Korostynski M, Luvisetto S, Marinelli S, et al. The effect of botulinum neurotoxin A on sciatic nerve injury-induced neuroimmunological changes in rat dorsal root ganglia and spinal cord. *Neuroscience.* febrero de 2011;175:358-66.
250. Piotrowska A, Popiolek-Barczyk K, Pavone F, Mika J. Comparison of the Expression Changes after Botulinum Toxin Type A and Minocycline Administration in Lipopolysaccharide-Stimulated Rat Microglial and Astroglial Cultures. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:141.
251. Hosgor H, Altindis S. Efficacy of botulinum toxin in the management of temporomandibular myofascial pain and sleep bruxism. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 31 de octubre de 2020;46(5):335-40.
252. Solomon GF, Moss RH. EMOTIONS, IMMUNITY, AND DISEASE; A SPECULATIVE THEORETICAL INTEGRATION. *Arch Gen Psychiatry.* diciembre de 1964;11:657-74.
253. Gerfeldt E. [SOCIAL STRESS, PSYCHOSOMATIC REACTIONS AND SUSCEPTIBILITY TO DISEASE]. *Med Welt.* 7 de septiembre de 1963;36:1800-8.
254. Rahe RH, Meyer M, Smith M, Kjaer G, Holmes TH. SOCIAL STRESS AND ILLNESS ONSET. *J Psychosom Res.* julio de 1964;8:35-44.
255. Fischer HK, Dlin BM, Winters WL, Hagner SB, Russell GW, Weiss E. EMOTIONAL FACTORS IN CORONARY OCCLUSION. II. TIME PATTERNS AND FACTORS RELATED TO ONSET. *Psychosomatics.* 1964;5:280-91.
256. Weiss E, Dolin B, Rollin HR, Fischer HK, Bepler CR. Emotional factors in coronary occlusion. I. Introduction and general summary.

- AMA Arch Intern Med. abril de 1957;99(4):628-41.
257. Fisher SH. Psychological factors and heart disease. *Circulation*. enero de 1963;27:113-7.
258. Parrish BP, Zautra AJ, Davis MC. The role of positive and negative interpersonal events on daily fatigue in women with fibromyalgia, rheumatoid arthritis, and osteoarthritis. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc*. noviembre de 2008;27(6):694-702.
259. MacLeod KJ, English S, Ruuskanen SK, Taborsky B. Stress in the social context: a behavioural and eco-evolutionary perspective. *J Exp Biol*. 2 de agosto de 2023;226(15):jeb245829.
260. Cohen S, Murphy MLM, Prather AA. Ten Surprising Facts About Stressful Life Events and Disease Risk. *Annu Rev Psychol*. 4 de enero de 2019;70:577-97.
261. Moody PM, Kemper JT, Okeson JP, Calhoun TC, Packer MW. Recent life changes and myofascial pain syndrome. *J Prosthet Dent*. septiembre de 1982;48(3):328-30.
262. De Leeuw R, Bertoli E, Schmidt JE, Carlson CR. Prevalence of traumatic stressors in patients with temporomandibular disorders. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. enero de 2005;63(1):42-50.
263. Akhter R, Hassan NMM, Aida J, Kanehira T, Zaman KU, Morita M. ASSOCIATION BETWEEN EXPERIENCE OF STRESSFUL LIFE EVENTS AND MUSCLE-RELATED TEMPOROMANDIBULAR DISORDERS IN PATIENTS SEEKING FREE TREATMENT IN A DENTAL HOSPITAL. *Eur J Med Res*.
264. Auerbach SM, Laskin DM, Frantsve LME, Orr T. Depression, pain, exposure to stressful life events, and long-term outcomes in temporomandibular disorder patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 1 de junio de 2001;59(6):628-33.

265. Staniszewski K, Lygre H, Bifulco E, Kvinnsland S, Willassen L, Helgeland E, et al. Temporomandibular Disorders Related to Stress and HPA-Axis Regulation. *Pain Res Manag*. 2 de mayo de 2018;2018:7020751.
266. The Dynamics of Health and Wellness: A Biopsychosocial Approach - Green, Judith Alyce; Shellenberger, Robert: 9780030145834 - AbeBooks [Internet]. [citado 7 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.abebooks.com/9780030145834/Dynamics-Health-Wellness-Biopsychosocial-Approach-003014583X/plp>
267. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editores. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
268. Sánchez Cánovas J, Sánchez López M del C. Psicología diferencial: diversidad e individualidad humanas [Internet]. Centro de Estudios Ramón Areces (CEURA); 1994 [citado 7 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=156051>
269. Anaya G. Manual de técnicas de modificación y terapia de conducta [Internet]. [citado 7 de octubre de 2023]. Disponible en: <http://www.edicionespiramide.es:80/libro.php?id=106912>
270. Labrador Encinas FJ, García Fernández-Abascal E. Evaluación y registros psicofisiológicos. En: Psicología médica, psicopatología y psiquiatría, Vol 1, 1990 (Psicología médica y psicopatología), ISBN 84-7615-588-3, págs 397-411 [Internet]. 1990 [citado 7 de octubre de 2023]. p. 397-411. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8892655>
271. Valdés Miyar M, Flores T de. Psicobiología del estrés: (conceptos y estrategias de investigación) [Internet]. Martínez Roca; 1990

[citado 7 de octubre de 2023]. Disponible en:  
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/libro?codigo=161843>

272. Miller J. Dredging and Projecting the Depths of Personality: The Thematic Apperception Test and the Narratives of the Unconscious. *Sci Context*. marzo de 2015;28(1):9-30.
273. Imuta K, Scarf D, Pharo H, Hayne H. Drawing a Close to the Use of Human Figure Drawings as a Projective Measure of Intelligence. *PLoS ONE*. 14 de marzo de 2013;8(3):e58991.
274. Monterrey Yanes AL. El índice de reactividad al estrés y actividad electrodermal [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad de La Laguna; 1991 [citado 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=244335>
275. Iglesias SL, Azzara SH, Gonzalez D, Ibar C, Jamardo J, Berg GA, et al. Programa para mejorar el afrontamiento del estrés de los estudiantes, los docentes y los no docentes de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires. *Ansiedad Estrés*. 1 de julio de 2018;24(2):105-11.
276. Panta P. The Possible Role of Meditation in Myofascial Pain Syndrome: A New Hypothesis. *Indian J Palliat Care*. 2017;23(2):180-7.

b) ANEXOS

i) ANEXO 1: Escala de Reajuste Social o de Acontecimientos Vitales Estresantes de Holmes y Rahe(191)

TABLE 1. SOCIAL READJUSTMENT RATING QUESTIONNAIRE

Events	Values
1. Marriage	500
2. Troubles with the boss	--
3. Detention in jail or other institution	--
4. Death of spouse	--
5. Major change in sleeping habits (a lot more or a lot less sleep, or change in part of day when asleep)	--
6. Death of a close family member	--
7. Major change in eating habits (a lot more or a lot less food intake, or very different meal hours or surroundings)	--
8. Foreclosure on a mortgage or loan	--
9. Revision of personal habits (dress, manners, associations, etc.)	--
10. Death of a close friend	--
11. Minor violations of the law (e.g. traffic tickets, jay walking, disturbing the peace, etc)	--
12. Outstanding personal achievement	--
13. Pregnancy	--
14. Major change in the health or behavior of a family member	--
15. Sexual difficulties	--
16. In-law troubles	--
17. Major change in number of family get-togethers (e.g. a lot more or a lot less than usual)	--
18. Major change in financial state (e.g. a lot worse off or a lot better off than usual)	--
19. Gaining a new family member (e.g. through birth, adoption, oldster moving in etc.)	--
20. Change in residence	--
21. Son or daughter leaving home (e.g. marriage, attending college, etc.)	--
22. Marital separation from mate	--
23. Major change in church activities (e.g. a lot more or a lot less than usual)	--
24. Marital reconciliation with mate	--
25. Being fired from work	--
26. Divorce	--
27. Changing to a different line of work	--
28. Major change in the number of arguments with spouse (e.g. either a lot more or a lot less than usual regarding childrearing, personal habits, etc.)	--
29. Major change in responsibilities at work (e.g. promotion, demotion, lateral transfer)	--
30. Wife beginning or ceasing work outside the home	--
31. Major change in working hours or conditions	--
32. Major change in usual type and/or amount of recreation	--
33. Taking on a mortgage greater than \$10,000 (e.g. purchasing a home, business, etc.)	--
34. Taking on a mortgage or loan less than \$10,000 (e.g. purchasing a car, TV, freezer, etc.)	--
35. Major personal injury or illness	--
36. Major business readjustment (e.g. merger, reorganization, bankruptcy, etc.)	--
37. Major change in social activities (e.g. clubs, dancing, movies, visiting, etc.)	--
38. Major change in living conditions (e.g. building a new home, remodeling, deterioration of home or neighborhood)	--
39. Retirement from work	--
40. Vacation	--
41. Christmas	--
42. Changing to a new school	--
43. Beginning or ceasing formal schooling	--

## ii) ANEXO 2: Escala de Acontecimientos Vitales Estresantes modificada para población española(192)

### ESCALA DE ACONTECIMIENTOS VITALES ESTRESANTES

Por favor, señale con un círculo aquel o aquellos acontecimientos vitales que le han sucedido en el último año.

1. Muerte del cónyuge
2. Divorcio
3. Separación matrimonial
4. Encarcelación
5. Muerte de un familiar cercano
6. Lesión o enfermedad personal
7. Matrimonio
8. Despido del trabajo
9. Paro
10. Reconciliación matrimonial
11. Jubilación
12. Cambio de salud de un miembro de la familia
13. Drogadicción y/o alcoholismo
14. Embarazo
15. Dificultades o problemas sexuales
16. Incorporación de un nuevo miembro a la familia
17. Reajuste de negocio
18. Cambio de situación económica
19. Muerte de un amigo íntimo
20. Cambio en el tipo de trabajo
21. Mala relación con el cónyuge
22. Juicio por crédito o hipoteca
23. Cambio de responsabilidad en el trabajo
24. Hijo o hija que deja el hogar
25. Problemas legales
26. Logro personal notable
27. La pareja comienza o deja de trabajar
28. Comienzo o fin de escolaridad
29. Cambio en las condiciones de vida
30. Revisión de hábitos personales
31. Problemas con el jefe
32. Cambio de turno o de condiciones laborales
33. Cambio de residencia
34. Cambio de colegio
35. Cambio de actividad de ocio
36. Cambio de actividad religiosa
37. Cambio de actividades sociales
38. Cambio de hábito de dormir
39. Cambio en el número de reuniones familiares
40. Cambio de hábitos alimentarios
41. Vacaciones
42. Navidades
43. Leves transgresiones de la ley

Nº de AVE =

Puntuación =

Holmes T, Rahe R: "The social readjustment rating scale" *J Psychosom Res* 11:213-218  
González de Rivera J, Morera A: La Valoración de Sucesos Vitales: Adaptación Española de la Escala de Holmes y Rahe. *Psiquis*  
(1983) 4 (1): 7-11.



### iii) ANEXO 3: Valoración de la Escala de Acontecimientos Vitales Estresantes(200)

#### ESCALA DE ACONTECIMIENTOS VITALES ESTRESANTES

1. Muerte del cónyuge: 100
2. Divorcio: 73
3. Separación matrimonial: 65
4. Encarcelación: 63
5. Muerte de un familiar cercano: 63
6. Lesión o enfermedad personal: 53
7. Matrimonio: 50
8. Despido del trabajo: 47
9. Paro: 47
10. Reconciliación matrimonial: 45
11. Jubilación: 45
12. Cambio de salud de un miembro de la familia: 44
13. Drogadicción y/o alcoholismo: 44
14. Embarazo: 40
15. Dificultades o problemas sexuales: 39
16. Incorporación de un nuevo miembro a la familia: 39
17. Reajuste de negocio: 39
18. Cambio de situación económica: 38
19. Muerte de un amigo íntimo: 37
20. Cambio en el tipo de trabajo: 36
21. Mala relación con el cónyuge: 35
22. Juicio por crédito o hipoteca: 30
23. Cambio de responsabilidad en el trabajo: 29
24. Hijo o hija que deja el hogar: 29
25. Problemas legales: 29
26. Logro personal notable: 28
27. La esposa comienza o deja de trabajar: 26
28. Comienzo o fin de la escolaridad: 26
29. Cambio en las condiciones de vida: 25
30. Revisión de hábitos personales: 24
31. Problemas con el jefe: 23
32. Cambio de turno o de condiciones laborales: 20
33. Cambio de residencia: 20
34. Cambio de colegio: 20
35. Cambio de actividades de ocio: 19
36. Cambio de actividad religiosa: 19
37. Cambio de actividades sociales: 18
38. Cambio de hábito de dormir: 17
39. Cambio en el número de reuniones familiares: 16
40. Cambio de hábitos alimentarios: 15
41. Vacaciones: 13
42. Navidades: 12
43. Leves transgresiones de la ley: 11

Interpretación: Se calcula sumando los acontecimientos ocurridos en los últimos doce meses. Se entiende como "crisis vital" a un resultado por encima de 150 puntos.

- Por debajo de 140 puntos: sin riesgo
- Entre 140-199: riesgo bajo (9% de sujetos enfermos)
- Entre 200-299: Riesgo intermedio (25% de sujetos enfermos)
- Más de 300: Alto riesgo (49% de sujetos enfermos)

#### iv) ANEXO 4: Índice de Reactividad al Estrés (IRE-32)

##### ÍNDICE DE REACTIVIDAD AL ESTRÉS

Nombre:.....

Edad: ..... años.

Fecha de hoy:.....

El estrés es una respuesta automática del organismo ante situaciones que exigen mayor esfuerzo de lo ordinario o en las que percibimos que puede suceder algo peligroso, nocivo o desagradable. Cada persona tiene una serie de reacciones características ante el estrés y algunas de las más frecuentes se enumeran en la lista que sigue.

Por favor, marque las respuestas que le parecen más próximas a su forma habitual de reaccionar en situaciones de estrés o tensión emocional. Puede modificar o añadir algo si lo desea.

1. Inquietud, incapacidad de relajarse y estar tranquilo.
2. Pérdida de apetito.
3. Desentenderse del problema y pensar en otra cosa.
4. Ganas de suspirar, opresión en el pecho, sensación de ahogo.
5. Palpitaciones, taquicardia.
6. Sentimientos de depresión y tristeza
7. Mayor necesidad de comer, aumento del apetito.
8. Temblores, tics o calambres musculares.
9. Aumento de actividad.
10. Náuseas, mareos, inestabilidad.
11. Esfuerzo por razonar y mantener la calma.
12. Hormigueo o adormecimiento en las manos, la cara, etc.
13. Molestias digestivas, dolor abdominal, etc.
14. Dolores de cabeza.
15. Entusiasmo, mayor energía o disfrutar con la situación.
16. Disminución de la actividad.
17. Pérdida del apetito sexual o dificultades sexuales.
18. Tendencia a echar la culpa a alguien o a algo.
19. Somnolencia o mayor necesidad de dormir.
20. Aprensión, sensación de estar poniéndose enfermo.
21. Agotamiento o excesiva fatiga.
22. ~~Urinación~~ frecuente.
23. Rascarse, morderse las uñas, frotarse, etc.
24. Sentimientos de agresividad o aumento de irritabilidad.
25. Diarrea.
26. Beber, fumar o tomar algo (chicle, pastillas, etc.).
27. Necesidad de estar solo sin que nadie le moleste.
28. Aumento del apetito sexual.
29. Ansiedad, mayor predisposición a miedos, temores, etc.
30. Tendencia a comprobar repetidamente si todo está en orden.
31. Mayor dificultad en dormir.
32. Necesidad de estar acompañado y ser aconsejado.

Gonzalez de Rivera, JL: El índice de Reactividad al Estrés. ~~Interv~~, Madrid, 1990

- v) **ANEXO 5:** Artículo de-la-Hoz JL, de-Pedro M, Martín-Fontelles I, Mesa-Jimenez J, Chivato T, Bagües A. Efficacy of botulinum toxin type A in the management of masticatory myofascial pain: A retrospective clinical study. J Am Dent Assoc. 2022 Jul;153(7):683-691. doi: 10.1016/j.adaj.2021.07.020. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34763815.