

Dolor neuropático: buscando respuestas en la evidencia científica

Neuropathic pain: the evidence behind the facts

Mariela Padilla¹ y Yoshizo Matsuka²

Fecha de ingreso: 2/1/19. Fecha de aceptación: 16/1/19

Resumen

El dolor como condición patológica se comporta de forma distinta al dolor agudo o secundario, con la activación de una serie de eventos fisiológicos y conductuales que lo convierten en un reto para el clínico. En el caso del dolor neuropático, existe evidencia de la presencia de alteraciones estructurales o funcionales en el sistema nervioso, que involucra una gran variabilidad de mecanismos y características. Este artículo busca ser un material de referencia de utilidad para la práctica clínica en el abordaje de las condiciones neuropáticas en la región orofacial, utilizando como base una revisión bibliográfica para contestar algunas preguntas comunes, como la frecuencia de la condición, patofisiología, patogénesis, estrategias de diagnóstico y tratamiento. Esta revisión no pretende ser exhaustiva, sino ofrecer un vistazo de algunos de los elementos que deben considerarse, y motivar al clínico a mantenerse actualizado y comprender la complejidad del dolor crónico. El impacto en la vida del paciente al entender su condición y tener opciones para mejorar su funcionalidad y bienestar debe ser la prioridad para quienes deciden hacer suya esta tarea, es decir, ofrecer alivio a quienes padecen de dolor neuropático.

Palabras clave

Dolor neuropático, dolor crónico, neuropatías.

Abstract

Chronic Pain is a pathological condition which behaves differently from acute or secondary pain, with the activation of several mechanisms that might pose a challenge to the clinician. Neuropathic pain is an example of this type of conditions, and presents with structural or functional alterations in the nervous system, involving a great variability of mechanisms and characteristics. This article aims to be a reference material for clinical practice in the approach of neuropathic conditions in the orofacial region, using evidence from the literature to answer frequent questions, such as the frequency of the condition, pathophysiology, pathogenesis, strategies of diagnosis and treatment. This review aims to offer a glimpse of some of the elements that should be considered

1 DDS, M. Ed; Assistant Director of Online Programs. Associate Professor of Clinical Dentistry. Orofacial Pain and Oral Medicine Center. Herman Ostrow School of Dentistry, University of Southern California, Estados Unidos.

2 DDS, PhD; Professor and Chair. Department of Stomatognathic Function and Occlusal Reconstruction. Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Japón.

when dealing with neuropathic pain, and to motivate the clinician to stay current and understand the complexity of chronic pain. Understanding the mechanisms related with neuropathic pain is vital to be able to offer options for the patients suffering this condition.

Keywords

Neuropathic pain, chronic pain, neuropathies

Introducción

El profesional en Odontología se enfrenta con múltiples condiciones en su práctica clínica, incluyendo patologías dolorosas, cuyo abordaje debe responder a un adecuado proceso diagnóstico. El dolor puede ser un síntoma, una señal de alerta de que algo no está bien en el organismo. Un ejemplo concreto es la pulpalgia, indicativa de daño pulpar, tanto reversible como irreversible. El dolor también puede ser un mecanismo de protección, como en el caso de una mialgia o contracción que evite aperturas orales exageradas en pacientes con desórdenes de la articulación temporomandibular. El dolor puede ser en sí mismo una patología, como en el caso de las cefaleas migrañosas. El dolor puede también ser parte del proceso de regeneración de los tejidos, por ejemplo, después de la remoción de las terceras molares o de un procedimiento periodontal. El diferenciar la causa de esta condición y establecer un diagnóstico correcto es fundamental para implementar la terapéutica apropiada para devolver la función y el bienestar a las personas.

El dolor orofacial es un término que abarca múltiples condiciones, usualmente crónicas, que requieren un proceso diagnóstico sistematizado para su correcto abordaje (Benoliel y Sharav, 2010). Percibir dolor es esencial para la protección de ser humano, protegiendo al organismo de daño tisular; sin embargo, el dolor crónico es una expresión maladaptativa que sobrepasa la utilidad biológica (Machelska, 2011). En este caso, las señales nociceptivas dejan de ser parte de la estimulación sensorial y el dolor deja de ser útil para el organismo (Gascon y Moqrish, 2010).

La literatura ofrece una variedad de datos acerca de las neuropatías trigeminales, posiblemente debido a la diversidad de factores causales y condiciones concomitantes. Es importante destacar que el dolor crónico impacta múltiples dimensiones, incluyendo la calidad de vida, la empleabilidad y productividad, así como la utilización de los servicios de salud (Langley, Ruiz-Iban, Molina, De Andres y Castellón, 2011). La formación del profesional en Odontología requiere del estudio de los mecanismos y condiciones dolorosas no odontogénicas de la región orofacial, que al presentarse en los maxilares pueden confundirse con dolor dental, implementándose tratamientos que no son apropiados ni necesarios. Alonso y colaboradores (2014) exploraron el nivel de competencias diagnósticas de 140 estudiantes avanzados con respecto al diagnóstico y tratamiento del dolor orofacial. Los resultados mostraron que conforme se incrementan las experiencias clínicas, los estudiantes se sienten competentes en el dolor intraoral, pero que tienen vacíos en algunas categorías de dolor como el psicogénico. Esta misma percepción podría presentarse en los profesionales de esta y otras disciplinas relacionadas.

Esta revisión pretende ser un material de referencia de utilidad para la práctica clínica en el abordaje de las condiciones neuropáticas en la región orofacial. Es una recolección de artículos realizada en dos diferentes momentos. Inicialmente se realiza una búsqueda de publicaciones en idioma inglés en el período 2010-2015, de acuerdo con criterios de selección específicos. La fórmula de búsqueda incluyó 11 conceptos o palabras claves, los cuales se seleccionaron en idioma inglés: *orofacial neuropathic pain, trigeminal neuralgia, orofacial neuropathies, trigeminal system, trigeminal pathway, trigeminal nerve, trigeminal neuron, trigeminal pain transduction, trigeminal pain transmission, trigeminal neuralgia transmission, trigeminal neuralgia transduction*. Las plataformas o bases de datos utilizadas fueron PubMed, EBSCO y Cochrane, las cuales fueron consultadas de abril a junio del 2015. Con el propósito de contar con la información más reciente, se realizó una nueva revisión en diciembre del 2018, identificando aquellos documentos que ofrecían información no contenida en la revisión inicial. Finalmente, los autores seleccionaron a conveniencia un total de 285 artículos que ofrecen la evidencia científica para este documento.

¿Qué tan frecuente es el dolor neuropático?

Las neuropatías se definen como una alteración estructural o funcional del sistema trigeminal, que pueden ser clasificadas a partir de sus características o de su etiología. Por ejemplo, podría establecerse que el dolor neuropático es periférico o central, agudo o crónico, secundario a trauma o inflamación, o incluso idiopático, dependiendo de los criterios que se utilicen en la tipología. Adicionalmente, el dolor neuropático presenta gran variabilidad entre los individuos, por cuanto existe una combinación de factores genéticos (Eijkenboom et al., 2018), ambientales y psicosociales que hacen que la experiencia dolorosa sea única en cada persona (Benoliel, Kahn y Eliav, 2012). Es posible incluso que existan variables bioquímicas que favorezcan las condiciones de dolor crónico (Keskinruzgar et al., 2018). Esta multifactorialidad y diversidad en el tipo de dolor neuropático hace que los datos de prevalencia sean muy heterogéneos. Es importante destacar que el diagnóstico debe realizarse utilizando criterios estandarizados y considerar otras condiciones de dolor al evaluar a un paciente con dolor crónico (Vaegter, Andersen, Madsen, Handberg y Enggaard, 2014).

En una revisión de literatura con datos de enero de 1966 a diciembre del 2012, se identificaron 21 artículos adecuados (con bajo sesgo y suficientes datos) para realizar un análisis de prevalencia. Los resultados se dividieron en dos categorías: (1) dolor crónico con características neuropáticas (3-17 %); y (2) dolor neuropático asociado con condiciones específicas, incluyendo neuralgia postherpética (3.9-42.0/100,000 persona-año [PY]), neuralgia trigeminal (12.6-28.9/100,000 PY), neuropatía diabética (15.3-72.3/100,000 PY), y neuralgia glossofaríngea (0.2-0.4/100,000 PY). Los autores concluyen que la prevalencia de dolor con características neuropáticas ronda entre el 6.9 % - 10% (van Hecke, Austin, Khan, Smith y Torrance, 2014).

En poblaciones sanas, se ha determinado que la prevalencia del dolor neuropático va del 0.3 % al 8 % (Mueller et al., 2011). En un estudio retrospectivo de 188 casos en Tailandia, este desorden se identificó preferencialmente en mujeres mayores de 50 años, y la división mandibular fue la más afectada (Jainkittivong, Aneksuk y Langlais, 2012). Estudios realizados en Egipto concuerdan en que las mujeres tienen

mayor predisposición para tener desórdenes neurológicos (5.2 %) que los hombres (3.9 %), y que los adultos mayores son más susceptibles (8%) que los menores de 40 años (5.4%) (Badry et al., 2013). Aunque el desorden no es común en adultos jóvenes, Bahgat y colaboradores (2011) reportaron que en aquellos casos en los que este grupo padece la condición, sus características son similares a las de los adultos, pero su manejo pareciera ser más complejo, así como la respuesta al tratamientos menos predecible (Bahgat, Ray, Raslan, McCartney y Burchiel, 2011). En casos pediátricos siempre debe descartarse la presencia de trauma, síndrome complejo regional, cáncer, infecciones crónicas, enfermedades neurológicas o metabólicas o disfunción sensorial hereditaria (Howard, Wiener y Walker, 2014).

La presentación concomitante de neuralgia trigeminal con otras condiciones ha sido ampliamente reportada. Danesh-Sani (2013) documenta que en 500 pacientes con esclerosis múltiple, un 7.9 % presentan además alteraciones congruentes con la neuralgia (Danesh-Sani et al., 2013). Otros reportes indican porcentajes menores (3.8 %) considerando además la aparición de síntomas neurálgicos en el transcurso de la enfermedad (Foley et al., 2013). Guerrero y colaboradores (2011) estudiaron 1000 pacientes con cefaleas (el rango de edad fue de 14 a 94 años) y determinaron que un 3.4 % correspondían a desórdenes neurálgicos.

La presencia de dolor neurálgico crónico posterior a procedimientos quirúrgicos se ha reportado en casos de abordaje del cáncer. En el 2014, Jaín indicó que utilizando un cuestionario para determinar dolor (DETECT) al segundo y séptimo día postquirúrgico en casos de cáncer torácico, gastrointestinal, gine-uro-lógico, de tejidos duros y blandos, cabeza, cuello, y mama (50 casos en cada grupo), hay una prevalencia del 10 % para neuropatías agudas (Jain, Padole y Bakshi, 2014).

Existe evidencia de que, al existir alteraciones en la modulación del dolor, la predisposición a desarrollar neuropatías aumenta. Estudios en animales indican que en presencia de daño neuronal, los sujetos con menores capacidades de retirarse ante estímulos nocivos tuvieron mayores respuestas neuropáticas posterior a procedimientos quirúrgicos de constricción del nervio ciático (Khan, Benavent, Korczeniewska, Benoliel y Eliav, 2014).

¿Cuál es la patofisiología del dolor neuropático?

El dolor neuropático difiere del dolor somático o nociceptivo. Las diferencias entre el dolor neuropático y el secundario a un proceso inflamatorio se han relacionado con diferencias en el tipo de nociceptores y receptores iónicos (Samad et al., 2010). Esta particularidad es importante, porque contribuye en el establecimiento de un apropiado diagnóstico diferencial y a la vez, en la implementación de un algoritmo terapéutico que pueda responder de forma más efectiva. Benoliel y colaboradores (2012) describieron la neuropatía periférica como la respuesta del nociceptor al cuadro inflamatorio secundario a un trauma, y se ha propuesto que la hiperalgesia del nervio trigémino podría ser secundaria a una reacción inflamatoria, inducida por una expresión exagerada de serotonina (5-HT) (Wang, Liang, Zhou, Xu y Xu, 2012). Para esta condición, el dolor se asemeja a la inflamación tisular, por cuanto tiene dolor espontáneo, alodinia e hiperalgesia, pero en este caso, el daño o lesión es en un tejido neuronal. Como consecuencia del estímulo nociceptivo, tanto a nivel central como periférico, hay una liberación de neuropéptidos, que contribuyen en

la persistencia del dolor. Algunos de estos neuropéptidos son la sustancia P (Sacerdote y Levrini, 2012) y el gen relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (Eftekhari et al., 2015; Pozo-Rosich, Storer, Charbit y Goadsby, 2015; Walker y Hay, 2013).

Las fibras neuronales se distribuyen desde la periferia hasta el sistema nervioso central, ingresando a la médula espinal a través de distintos núcleos. Las fibras A y C son en gran parte responsables de los desórdenes neuropáticos, especialmente a nivel de la zona de entrada de la raíz sensorial, área susceptible a ser comprimida por estructuras vasculares. La compresión de la raíz sensorial del nervio trigémino produce desmielinización y, posteriormente, alodinia mecánica e hiperalgesia (Jeon et al., 2012). Una vez dentro del ganglio, en el área inferior, la vía neuronal es más propensa a alteraciones tipo virales o traumáticas (DaSilva y DosSantos, 2012). A nivel de la sustancia gris también se han reportado anomalías que pueden producir dolor neuropático. En un estudio comparativo con 24 pacientes con neuralgia trigeminal y 24 sujetos sanos, la resonancia magnética indicó que existe un mayor volumen y grosor en los casos de las neuropatías, a nivel del tálamo, amígdala, ganglio basal y materia gris. La neuralgia está relacionada con alteraciones en regiones que participan en la percepción, modulación del dolor y función motora (DeSouza, Moayed, Chen, Davis y Hodaie, 2013). Algunos de los cambios más importantes en la producción de dolor neuropático se dan a nivel del subnúcleo caudalis, en el área espinal (Worsley, Allen, Billinton, King y Boissonade, 2014). Una vez activado el sistema trigeminal, es posible que se mantenga un estado de descargas ectópicas, produciendo una retroalimentación a nivel del núcleo caudalis (Oshinsky, 2014), en el cual se producen cambios en las cadenas de aminoácidos que contribuyen a la persistencia del dolor (Miyamoto et al., 2011).

La conducción neuronal responsable de propagar un estímulo nociceptivo se produce por la presencia de potenciales de acción en la vía nerviosa, que se transmiten mediante los canales iónicos, por ejemplo, de sodio y potasio. El funcionamiento apropiado de estos canales es necesario para que la conducción neuronal sea correcta (Brouwer et al., 2014). Estudios animales han mostrado que en el caso de dolor neuropático las neuronas a nivel central tienen una excitabilidad aumentada producto de corrientes persistentes a nivel de los canales de sodio (Cho, Choi, Lee, Lee y Jang, 2015). Las terminales nerviosas periféricas de las neuronas nociceptivas tienen un rol muy importante en la detección del dolor, mediante los receptores tipo TRPV1, que captan sensaciones como el escozor y el calor. Se ha encontrado que, a nivel del sistema nervioso central, en el cuerno dorsal de la médula espinal, estos receptores participan en la producción del dolor crónico, pero con la contribución de las vías descendentes de la serotonina (5-HT). Estas observaciones indican que existen mecanismos de sensibilización a nivel central que afectan la modulación del dolor, y que pueden ser parte de las condiciones de dolor crónico (Y. S. Kim et al., 2014). Los sistemas moduladores, tanto facilitadores como inhibitorios, juegan un papel importante en el mecanismo del dolor (Abdallah, Monconduit, Artola, Luccarini y Dallel, 2015). Estos sistemas funcionan por la presencia de sustancias (como epinefrina y norepinefrina) y mediante los distintos receptores (como los GABA y Glutamato) (Boye Larsen et al., 2014).

Las células del sistema trigeminal tienen diversos receptores, presentes no solamente en las fibras nerviosas sino incluso en las células de soporte o glía (Katagiri et al., 2012). Las células de soporte, o glía

participan en la sensibilización en condiciones de dolor neuropático (Magni, Merli, Verderio, Abbraccio y Ceruti, 2015; Shibuta et al., 2012; Vallejo, Tilley, Vogel y Benyamin, 2010; Won et al., 2014). Algunos receptores se comportan como moduladores, reduciendo la frecuencia de los potenciales de acción. La inactivación (aunque sea temporal) de los canales de potasio, por ejemplo, regula la excitabilidad de la membrana en neuronas sensoriales, produciendo una disminución en la fosforilación, requerida para mantener potenciales de acción. Se ha demostrado que la inhibición de los receptores acoplados a proteínas G (como el P2Y₂), responsables entre otras funciones de la conducción neuronal, es una alternativa para el manejo clínico de las neuropatías (N. Li et al., 2014).

Otro receptor importante es el N-Metil-D-Aspartato (NMDA), que tiene un rol en la sensibilización central que ocurre con las neuropatías. Un detalle importante en la producción del dolor neuropático es la sensibilización que ocurre a nivel del receptor NMDA, por la participación de sustancias como la interleukina IL-1 β (Kim et al., 2014), que contribuye con la presencia de alodinia e hiperalgesia (Takahashil et al., 2011). Este receptor está regulado en parte por una sustancia conocida como glicina, la cual se sintetiza en los astrocitos. Estudios realizados por Dieb y Hafidi (2013) con modelos de trauma neuronal demuestran que los astrocitos participan en la modulación del dolor neuropático, al liberar sustancias que bloquean la recepción de la glicina. Adicional a los receptores y sustancias de transmisión neuronal, hay elementos que contribuyen a la sensibilización, como el adenosin trifosfato (ATP), producido a nivel extracelular, que participa en la transducción o comunicación de los estímulos neuronales (Fabbretti, 2013). En el caso de procesos inflamatorios, además, contribuye la melatonina, sustancia requerida para regular el dolor a nivel del núcleo caudal espinal (Huang et al., 2013).

La compresión vascular a nivel de la raíz sensorial del nervio trigémino ha sido descrita como la causa más probable de la neuralgia del trigémino (D.S. Luo et al., 2012; Lyons et al., 2015). Filipovic (2014), utilizando el modelo de constricción infraorbitaria, demostró que al lesionarse el sistema trigeminal se produce una extravasación plasmática e infiltración proinflamatoria, confirmando así la consolidación de una neuropatía posterior a una lesión neuronal. Otros autores han apoyado este mecanismo, evidenciando la presencia de neuropatías secundarias a procesos inflamatorios y compresión trigeminal. Incluso, uno de los modelos animales para el estudio de las neuropatías es la producción *in vivo* de una lesión inflamatoria suturando el nervio infraorbitario al hueso maxilar (Ma, Zhang, Lyons y Westlund, 2012).

Las neuropatías pueden producirse como consecuencia de una alteración inmunológica. En un estudio con 106 pacientes de neuropatía sensorial, se identificó la presencia de anticuerpos a nivel de la raíz dorsal y ganglio trigeminal (Antoine et al., 2015).

El sistema nervioso autónomo puede producir una actividad irregular contribuyendo con las condiciones neuropáticas (Léonard et al., 2015). Adicional a las anormalidades sensoriales, la neuropatía puede presentar síntomas autonómicos (Maarbjerg, Gozalov, Olesen y Bendtsen, 2014).

¿Cuál es la patogénesis del dolor neuropático?

La patogénesis de las neuropatías trigeminales corresponde a diversas condiciones, por lo que podría decirse que es multifactorial (Ramesh, 2014). Las neuropatías pueden producirse por un funcionamiento

inadecuado de los receptores o neurotransmisores. Algunos de los receptores involucrados en el dolor neuropático son el ácido gama-aminobutírico (GABA), inhibidor que regula la comunicación intercelular (Dieb y Hafidi, 2015; M.Y. Li et al., 2014; Okada-Ogawa et al., 2015); los receptores de neuroquinina (péptido excitatorio) (Teodoro et al., 2013); y los canales iónicos (Zhang, Bai y Zhang, 2012). Se ha determinado que algunos neurotransmisores relacionados con el sistema inmune (quimiocinas) participan en la persistencia del dolor neuropático debido a la interacción de las neuronas con la glia (Z.-J. Zhang et al., 2012). Adicionalmente, pacientes con polimorfismo del gen transportador de la serotonina, o aquellos con alteraciones en la regulación del glutamato, tienen mayor susceptibilidad a la neuralgia del trigémino y mayor severidad en el nivel del dolor (Cui, Yu y Zhang, 2014; Laursen et al., 2014).

Las alteraciones morfológicas o estructurales vasculares y neuronales son una posible causa de las neuropatías orofaciales (Grasso et al., 2012). Algunos ejemplos de anomalías estructurales o asimetrías son la expansión, elongación y tortuosidad de las arterias vertebrobasilares (Campos, Guasti, da Silva y Guasti, 2012); la presencia de nervios accesorios (Jha y Girish Kumar, 2012); la compresión neuronal por tejido fibroso (Kimura, Sameshima y Morita, 2012); y anomalías microestructurales (Leal, Roch, et al., 2011; Y. Liu et al., 2013).

La compresión vascular, específicamente a nivel de la raíz sensorial trigeminal, se ha relacionado con la neuralgia (Chen, Wang, Wang y Zheng, 2014; Cheng, Lei, Zhang y Mao, 2015). Existen además reportes de la presencia de arterias primitivas (Fu et al., 2015; Lee, Koh y Lee, 2011) y malformaciones arteriovenosas (Jayasekera, Vergani, Gholkar y Jenkins, 2015; Sumioka, Kondo, Tanabe y Yasuda, 2011) como el factor etiológico del dolor neuropático. Han sido descritas otras alteraciones, como malformaciones cavernosas (Adachi, Hasegawa, Hayashi, Nagahisa y Hirose, 2014; Parise, Acioly, Vincent y Gasparetto, 2015; Pereira de Morais, Mascarenhas, Soares-Fernandes y Moreira da Costa, 2012), dolicoectasia vertebrobasilar (Lakhan, 2013) y aumento de volumen en los espacios perivasculares (Ranjan, Dupre y Honey, 2013).

Una lesión o trauma en cualquier parte del sistema trigeminal puede producir una neuropatía. Por ejemplo, un trauma producido por un procedimiento dental o maxilofacial (Peñarrocha, Peñarrocha, Bagán y Peñarrocha, 2012; Renton y Yilmaz, 2011), una lesión en la vía dopaminérgica (Wisam Dieb, Ouachikh, Durif y Hafidi, 2014), un trauma cefálico (Gkekas, Primikiris y Georgakoulis, 2014) o un daño en la médula espinal (S. M. Gustin et al., 2014; Wilcox et al., 2015). Es importante destacar que una lesión puede producir cambios o alteraciones anatómicas o funcionales (K.-W. Li, Kim, Zaucke y Luo, 2014; Terayama et al., 2015). La degeneración neuronal también ha sido descrita como una posible causa del malfuncionamiento del nervio trigémino, tanto a nivel del ganglio como a nivel periférico (Smithson, Krol y Kawaja, 2014).

La presencia de un tumor o cáncer es otro factor que puede producir una neuropatía trigeminal. Existen reportes de este tipo de dolor con el neuroma acústico (Elahi y Ho, 2014; Karkas et al., 2014; Lam, 2016), el schwannoma (Chou y Liang, 2014; Mehrkhodavandi, Green y Amato, 2014), tumores cerebelopontinos (Egemen, Börcek, Karaaslan y Baykaner, 2012; Khan Afridi et al., 2014; Shulev, Trashin y Gordienko, 2011) y tumores benignos (Mada, Ueki y Konno, 2014; Piano et al., 2013). Hay reportes de dolor facial y adormecimiento en el mentón en metástasis de adenocarcinoma (Elahi, Luke y Elahi, 2014; Viviano, Donati y Lorenzini, 2012). Otros tumores o cáncer relacionados con las neuropatías son el carcinoma de

células espinosas (Dulamea y Ionescu, 2015; M. S. Kim et al., 2013), el glioblastoma (Breshears et al., 2015), lipoma (Choi, Kim y Ahn, 2014), células gigantes (Billingsley, Wiet, Petruzzelli y Byrne, 2014) y neurosarcoidosis (Braksick, Shah-Haque, El-Haddad y Moussa, 2013; Carlson et al., 2014). Destaca además la neuropatía trigeminal en casos de cáncer de pulmón (Cerase, Brindisi, Lazzeretti, Pepponi y Venturi, 2011), leucemia linfoblástica aguda (Chaudhuri, Mondal y Yadava, 2013), cáncer pancreático (Dach, Oliveira, dos Santos y Speciali, 2013) glioma temporal (Khalatbari y Amirjamshidi, 2011) y cáncer faríngeo (M. S. Kim et al., 2013). El linfoma se ha relacionado con la neuralgia trigeminal, debido a la invasión neuronal directamente (Jack, McDougall y Findlay, 2014; Ogiwara, Horiuchi, Sekiguchi, Kakizawa y Hongo, 2015; Perera, Fitt, Kalnins, Lee y Gonzalvo, 2014), o por la activación de mecanismos de dolor a nivel central (Ang, Khanna, Walcott, Kahle y Eskandar, 2015).

Existen diversos reportes de quistes, de distinta naturaleza, como la causa o el factor desencadenante de una neuropatía trigeminal. Algunos ejemplos incluyen el quiste intraneural del alveolar inferior (Capek, Koutlas, Strasia, Amrami y Spinner, 2015), el quiste cranial y schwannoma trigeminal en el espacio parafaríngeo (Krishnamurthy, Ramshankar y Majhi, 2014), el quiste aracnoideo (Visagan, Wright y Jayamohan, 2015), el carcinoma quístico adenoideo (Fukai et al., 2014; Hayashi et al., 2014), el quiste epidermoide (Esaki, Harada, Nakao, Yamamoto y Mori, 2013; Hung, Wu, Lin, Fang y Hsu, 2013) y el quiste sinovial de la articulación temporomandibular (Ansari, Robertson, Lane, Viozzi y Garza, 2013).

Una de las condiciones que se relaciona con el desarrollo de una neuropatía es la presencia o activación del virus herpes Zoster. Demir y colaboradores (2011) reportaron un caso de dolor paroxísmico en el dermatoma del nervio occipital secundario a una lesión herpética en la región torácica (Demir et al., 2011). Guttiganur y colaboradores (2013) reportan la activación del herpes zoster un el nervio trigémino posterior a una extracción dental (Guttiganur et al., 2013). El reconocer la posibilidad de que el herpes Zoster produzca una neuralgia postherpética es de especial importancia en adultos mayores, grupo en el cual esta secuela neurológica tiene implicaciones en el manejo terapéutico (Lovell, 2015), así como en pacientes con compromiso inmunológico (Naveen et al., 2014).

Algunas condiciones sistémicas se relacionan con las neuropatías, como la diabetes y la esclerosis múltiple. La neuropatía diabética se relaciona principalmente con alteración de las terminales nerviosas (Peltier, Goutman y Callaghan, 2014), y tanto la diabetes insulino-dependiente como la tipo 2 presentan este tipo de desorden (Said, 2013). La esclerosis múltiple (EM) es una condición que cambia la estructura y funcionamiento neuronal a nivel central (De Santi y Annunziata, 2012). Se ha determinado que los pacientes con EM tienen mayores posibilidades de desarrollar dolores neuropáticos (Koushki, 2014; Truini, Barbanti, Pozzilli y Cruccu, 2013; Vidović, Rovazdi, Slivar, Kraml y Kes, 2014). La neuropatía ha sido atribuida a la presencia de placas escleróticas (Bischof y Sprenger, 2014), uso de medicamentos como la dalfampridine (Birnbaum y Iverson, 2014) o daños estructurales (Renard, Tubery y Castelnovo, 2015).

Hay algunos síndromes que se han relacionado con las neuropatías trigeminales, como la encefalopatía de Hashimoto (Beckmann, Top, & Yiğit, 2011), el síndrome de Sjogren (Briani, Cacciavillani y Gasparotti, 2013; Flanagan, Kaufmann y Keegan, 2013), el síndrome de Eagle (Dong, Bao, Zhang y Hua, 2014; Mayrink, Figueiredo, Sato y Moreira, 2012), el síndrome de Wallenberg (Ordás et al., 2011), el síndrome

de Marfan (Sakakura et al., 2015) y el síndrome de Dandy-Walker (W. Zhang, Chen y Zhang, 2013). La malformación de Chiari implica una alteración a nivel cerebral, y se han reportado casos de neuralgia trigeminal en conjunto con otras condiciones como hidrocefalia (González-Bonet y Piquer, 2012; J. Liu et al., 2014; Than, Sharifpour, Wang, Thompson y Pandey, 2011; Vince et al., 2010). El síndrome trófico del trigémino es una condición poco común, que se produce como consecuencia de una lesión en la porción sensorial del nervio, que el paciente percibe como insectos bajo la piel, por ejemplo en la región nasal o en la cabeza (Bolaji, Burrall y Eisen, 2013; Nayak, Pereira, Mishra y Deshpande, 2011; Osaki, Kubo, Minami y Maeda, 2013).

En ocasiones, la neuropatía es producto de un procedimiento quirúrgico o médico (Haroutiunian, Nikola-jensen, Finnerup y Jensen, 2013). Algunos ejemplos son las neuralgias posteriores a la remoción del proceso estiloide (Blackett, Ferraro, Stephens, Dowling y Jaboin, 2012), cirugía ortognática (Phillips y Essick, 2011), procedimientos quiroprácticos (Rodine y Aker, 2010), utilización de estimuladores eléctricos transcutáneos (Omolehinwa, Musbah, Desai, O'Malley y Stoopler, 2015), cirugía ótica (Sakaguchi, Nin, Katsura, Mishiro y Sakagami, 2013), reparación del nervio trigémino (Meyer y Bagheri, 2015; Zuniga, Yates y Phillips, 2014) y otros (Dhillon et al., 2016; Westerlund, Linderoth y Mathiesen, 2012). Las neuropatías secundarias a tratamientos odontológicos (Meyer y Bagheri, 2011; Pogrel, Jergensen, Burgon y Hulme, 2011; T. Renton, Janjua, Gallagher, Dagleish y Yilmaz, 2013; Spierings y Dhadwal, 2015; Tinastepe y Oral, 2013) se han reportado principalmente en procedimientos de implantes dentales (Al-Sabbagh, Okeson, Bertoli, Medynski y Khalaf, 2015; Al-Sabbagh, Okeson, Khalaf y Bhavsar, 2015; Brook, 2012; Delcanho y Moncada, 2014; T. Renton, Dawood, Shah, Searson y Yilmaz, 2012), remoción de terceros molares (Cassetta, Pranno, Barchetti, Sorrentino y Lo Mele, 2014; Donoff y Fagin, 2013; Tolstunov, 2014), cirugía ortognática (Politis, Lambrichts y Agbaje, 2014) y endodoncias (Ahonen y Tjäderhane, 2011; Eliav, 2011; López-López, Estrugo-Devesa, Jané-Salas y Segura-Egea, 2012; Ruparel, Ruparel, Chen, Ishikawa y Diogenes, 2014) aunque también existen en la literatura reportes con procedimientos como prostodoncia (Kimoto et al., 2013) e incluso posterior a la aplicación de un anestésico local (Hillerup, Jensen y Ersbøll, 2011).

Otras causas o condiciones relacionadas con las neuropatías que se describen en la literatura son hipertensión (Pan, Yen, Chiu, Chen y Chen, 2011), lepra (X.-X. Wang, Chang, Tsai y Chuang, 2012), obesidad (Rossi, Luu, DeVilbiss y Reeber, 2013), osteoporosis (E. Luo, Wang, Liu, Yang y Luo, 2014), problemas hematológicos (Maschio et al., 2012), enfermedad de Parkinson (Maegawa et al., 2015; Michou et al., 2014), uso de medicamentos como bifosfonatos (Zadik, Benoliel, Fleissig y Casap, 2012), neuropatías idiopáticas (Szcudlik, Kierdaszuk, Bakoń, Maj y Kamińska, n.d.; Y. Wang et al., 2014) y condiciones hereditarias (Schenone, Nobbio, Monti Bragadin, Ursino y Grandis, 2011).

El paciente con dolor experimenta además alteraciones psicológicas que deben ser consideradas. Es importante aclarar que el impacto del dolor en las dimensiones afectivas, cognitivas y psicosociales no es dependiente del tipo de dolor (neuropático, nociceptivo o inflamatorio) (Sylvia M Gustin, Wilcox, Peck, Murray y Henderson, 2011), pero podría relacionarse con el tipo de personalidad del paciente (Sylvia M. Gustin, Burke, Peck, Murray y Henderson, 2016). Los pacientes con neuralgia trigeminal pueden presentar alteraciones cognitivas, posiblemente secundarias a cambios a nivel del sistema nervioso central (Mačianskytė,

Janužis, Kubilius, Adomaitienė y Ščiupokas, 2011; Meskal, Rutten, Beute, Salden y Sitskoorn, 2014), produciendo una carga psicosocial y afectiva (Smith et al., 2013).

¿Cómo se diagnostica el dolor neuropático?

La historia y el examen clínico son las herramientas fundamentales para el diagnóstico. Otras estrategias de evaluación, como los cuestionarios, pruebas sensoriales, análisis de conducción eléctrica y biopsias cutáneas son útiles para determinar la función neuronal o la pérdida de fibras desmielinizadas (Cruccu et al., 2010). La evaluación clínica es la base del diagnóstico de las neuropatías. Esta incluye el examen sensorial, las pruebas cuantitativas y los reflejos trigeminales. En algunos casos, la evaluación de los potenciales evocados permite valorar la función de las fibras neuronales. La intensidad del dolor es útil no solamente durante el examen inicial, sino también para evaluar la efectividad del tratamiento (Searle, Bennett y Tennant, 2011), y en estos casos, la escala análoga visual (VAS) es una estrategia apropiada. El uso de la biopsia cutánea es útil para determinar la densidad neuronal intraepidérmica, con el fin de evaluar la presencia de disfunción cutánea. Esta técnica se utiliza por ejemplo en neuropatías diabéticas (Haanpää et al., 2011). Algunos indicadores clínicos característicos de las neuropatías incluyen dolor espontáneo, disestesia, alodinia, hiperalgesia e hiperpatia. Adicionalmente, el dolor que se comporta dentro de un dermatoma y que es provocable es sugestivo de esta categoría (Smart, Blake, Staines y Doody, 2010).

El uso de pruebas sensoriales permite identificar aberraciones somatosensoriales. La racionalización de estas pruebas es generar un mapeo de la respuesta sensorial evocada por distintos estímulos, mecánicos o eléctricos, además de cuantificar la percepción dolorosa del paciente (Timmerman, Wilder-Smith, van Weel, Wolff y Vissers, 2014). En algunos casos el uso de anestésico local aporta información de utilidad para diferenciar entre dolor periférico y central. Si en presencia de anestesia local hay una resolución completa del dolor, el dolor se relaciona con sensibilización periférica (Clark y Dionne, 2012).

Con el fin de determinar si existe una compresión vascular, una alteración estructural, o alguna otra condición causal de la neuralgia o dolor neuropático, la imagen de elección es la resonancia magnética (Antonini et al., 2014; Kedarnath y Shruthi, 2015). Existen algunas variantes de esta modalidad, como la imagen de alta resolución (3-T) (Cassetta, Pranno, Pompa, Barchetti y Pompa, 2014; Leal, Hermier, et al., 2011), la angiografía (M.-J. Chen et al., 2014; W. Zhang, Chen, Zhang y Chai, 2014; Zhou et al., 2011) y las imágenes funcionales (Moissetl et al., 2011). El tipo de imagen debe responder a la necesidad de visualización de estructuras específicas, por lo que en ocasiones se requiere una tomografía volumétrica de los maxilares (Chana, Wiltshire, Cholakis y Levine, 2013). Algunas de las estructuras que se evalúan en pacientes con dolor neuropático son la arteria cerebelar (Lorenzoni, David y Levivier, 2011), el ángulo cerebello-pontinar (Singh et al., 2015) y el foramen oval (Zhu et al., 2015). Además de la posibilidad de compresión vascular (Sava, Furnică, Petreuş, Chistol y Motoc, 2012; Suzuki et al., 2015), se deben evaluar otras posibles causas, como el neuroma acústico (Karkas et al., 2014b).

Existen distintos cuestionarios para complementar el diagnóstico de dolor neuropático, así como para darle seguimiento al tratamiento y evolución del paciente. Algunos ejemplos son el “painDETECT”, que busca identificar distintos componentes neuropáticos y ha sido validado en lesiones trigeminales (Alkan

et al., 2013; Elias et al., 2014); el DN4 (Padua et al., 2013; van Seventer et al., 2013), que determina la posibilidad de que un dolor sea de tipo neurálgico; y el Inventario Breve (Erdemoglu y Koc, 2013), que discrimina entre el dolor neuropático y el nociceptivo. El grupo de interés especial de dolor neuropático (NeuPSIG) de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) ha propuesto que con el uso de los distintos cuestionarios se establezcan cuatro categorías: no neuropatía (NeP), posible neuropatía, probable neuropatía y neuropatía definitiva (NeP)(Tampin, Briffa, Goucke y Slater, 2013).

¿Cuál es el tratamiento del dolor neuropático?

El dolor crónico afecta diversas dimensiones del quehacer humano, como la calidad de vida y la eficiencia laboral. Una terapéutica apropiada es fundamental para el bienestar de las personas (Andrew, Derry, Taylor, Straube y Phillips, 2014), y debe fundamentarse en el entendimiento de las distintas alternativas a partir de los modelos de dolor (Nalamachu, 2013).

Existen diversos medicamentos que se utilizan principalmente para el control de los síntomas del dolor neuropático, tanto de forma individual como en forma de combinaciones terapéuticas (Jongen, Hans, Benzion, Huygen y Hartrick, 2014). Se ha descrito que los medicamentos logran controlar el dolor en un 50 % al 74 % de los casos (Haviv, Zadik, Sharav y Benoliel, 2014). Uno de los parámetros que se utilizan para evaluar la efectividad de un medicamento es el número de casos requeridos para tener éxito en la terapia (NNT). Entre más pequeño sea este número, más efectivo es el abordaje terapéutico. En el caso del dolor neuropático hay que considerar que existen diversas categorías, tanto a nivel central como periférico, por lo que hay diferencias en los protocolos o lineamientos de prescripción farmacológica. En términos generales, los anticonvulsivos y antidepresivos tricíclicos muestran mejores resultados, pero el uso de combinaciones que abarquen los distintos mecanismos de dolor se ha convertido en el estándar de tratamiento (Clark, Padilla y Dionne, 2016; Watson, Gilron y Sawynok, 2010).

Entre los **anticonvulsivos**, la FDA indica que la carbamazepina es la primera elección para la neuralgia del trigémino (Maan y Saadabadi, 2018) y en estudios aleatorios controlados ha mostrado mayor eficacia que el placebo (Wiffen, Derry, Moore y Kalso, 2014). Uno de los problemas de la carbamazepina es su perfil de efectos adversos, por lo que una segunda opción es la oxcarbazepina, medicamento similar al primero pero que pareciera ser mejor tolerado (M. Zhou et al., 2017). La gabapentina es un estabilizador de membrana neuronal con una vía metabólica distinta, por lo que se considera en pacientes con alguna alteración hepática. También se indica en casos de dolor crónico periférico. Existe poca evidencia de la superioridad de este medicamento con respecto a otras alternativas para la neuropatía diabética o postherpética (Moore, Wiffen, Derry y McQuay, 2011), aunque existen publicaciones que favorecen esta alternativa para el manejo del dolor neuropático orofacial (Seto, Sakamoto, Furuta y Kikuta, 2011). Existen reportes de la efectividad de otras opciones de anticonvulsivos para el dolor neuropático, como la monoterapia o en combinación, incluyendo la pregabalina (Blanco Tarrío, Gálvez Mateos, Zamorano Bayarri, López Gómez y Pérez Páramo, 2013; Hummig, Kopruszinski y Chichorro, 2018; Simpson et al., 2010), la lamotrigina (Wiffen, Derry y Moore, 2013), levetiracetam (Wiffen, Derry, Moore y Lunn, 2014), fenitoina (Birise, Derry y Moore, 2012), lacosamide (Hearn, Derry y Moore, 2012) y la zonizamida (Moore, Wiffen, Derry y Lunn, 2014).

Los **antidepresivos** tricíclicos tienen un NNT de 3.6 para el dolor neuropático, favoreciendo a la nortriptilina (Derry, Wiffen, Aldington y Moore, 2015; W.-Q. Liu, Kanungo y Toth, 2014). En general, las dosis para el manejo del dolor son menores a las requeridas para el tratamiento de la depresión. Hay reportes de otros antidepresivos tricíclicos, como la imipramina y la desipramina, pero no tienen suficiente soporte científico para el manejo de las neuropatías (L Hearn, Derry, Phillips, Ra y Pj, 2014; L Hearn, Derry, Phillips, Moore y Wiffen, 2017). Otros medicamentos antidepresivos que recapturan serotonina y noradrenalina, como la duloxetina, han mostrado efectividad para el tratamiento de estas condiciones (Lunn, Hughes y Wiffen, 2014).

El uso de **anestésicos**, específicamente la lidocaína, ha sido descrita como una alternativa terapéutica. Hay reportes que muestran la efectividad de este medicamento al ser utilizado por vía intravenosa (Arai et al., 2013; Stavropoulou, Argyra, Zis, Vadalouca y Siafaka, 2014) y tópica (Casale, Romanenko y Allegri, 2014; Derry, Wiffen, Moore y Quinlan, 2014). Cabe destacar que la aplicación tópica de otros medicamentos ha mostrado distintos grados de efectividad, y es una opción que puede ser considerada en el manejo de las neuropatías (Haribabu, Eliav y Heir, 2013; Nasri-Heir, Khan y Heir, 2013; Padilla, Clark y Merrill, 2000). Un ejemplo específico es el uso de la capsaicina, producto que utilizado a nivel periférico altera la liberación de sustancias algógenas (Sustancia P) (Derry, Rice, Cole, Tan y Moore, 2013; Wagner, Poole y Roth-Daniek, 2013).

El uso de **benzodiacepinas**, como el clonazepan, no ha mostrado soporte en la literatura (Corrigan, Derry, Wiffen y Moore, 2012). De la misma forma, los analgésicos opiáceos no tienen suficiente evidencia para el manejo de las neuropatías (Gaskell, Moore, Derry y Stannard, 2014; McNicol, Midbari y Eisenberg, 2013).

La **estimulación eléctrica** periférica como técnica analgésica incluye distintas modalidades, como la radiofrecuencia y la estimulación magnética; sin embargo, es indispensable seleccionar apropiadamente los casos para garantizar que el tratamiento responde al mecanismo de producción del dolor para cada paciente (Fang et al., 2014; J. H. Kim, Yu, Park, Lee y Kim, 2013; Kozak, Kobesova, Vrba, Steindler y Kolar, 2011; Lindholm et al., 2015; Slotty, Vesper, Pohlmeier y Wille, 2013). Otros tipos de estimulación neuronal, como la provista por la acupuntura, no han mostrado superioridad para el alivio del dolor (Ju et al., 2017). Con respecto a estimuladores externos, como el transcutáneo (TENS), se ha reportado una leve diferencia con respecto al placebo, pero la evidencia publicada no tiene suficiente rigor científico (Gibson, Wand y O'Connell, 2017).

Las **intervenciones quirúrgicas** se consideran cuando el abordaje farmacológico no es efectivo y se dividen en dos tipos dependiendo de si se produce ablación de tejidos o no. Estas intervenciones se realizan a nivel periférico, en el ganglio de Gasser o en la fosa posterior del cráneo (Zakrzewska y Akram, 2011). Algunos ejemplos de intervenciones quirúrgicas son la rizotomía con glicerol percutáneo (Harries y Mitchell, 2011), la embolización vascular en el *foramen rotundum* (Levitt, Ramanathan, Vaidya, Hallam, & Ghodke, 2011), la simpatectomía (Straube, Derry, Moore, & Cole, 2013), la decompresión microvascular (Sarsam, Garcia-Fiñana, Nurmikko, Varma y Eldridge, 2010) y las cirugías estereotácticas (Loescher, Radatz, Kemeny y Rowe, 2012; Xinjie Zhang et al., 2014). La cirugía estereotáctica, por ejemplo con rayos gamma, es una técnica más segura y con menos complicaciones (Yu et al., 2018).

Otras alternativas para el manejo del dolor neuropático resistente a la terapia convencional incluyen el uso de **canabinoides** (McDonough, McKenna, McCreary y Downer, 2014) y la utilización de **células madre**, que han mostrado efectividad para reducir el dolor neuropático en modelos animales y en estudios clínicos con muestras pequeñas (Vaquero et al., 2018; Vickers, Karsten, Flood y Lilischkis, 2014).

El **manejo conductual** para el dolor crónico puede contribuir de forma muy importante en la funcionalidad de las personas, por lo que es indispensable considerar este abordaje en todos los casos complejos (Xu, Zhang y Huang, 2016), con la modificación de procesos cognitivos, conductuales, emocionales e interpersonales que inician o perpetúan el dolor (Lumley y Schubiner, 2018).

Conclusiones

El dolor neuropático es una de las posibilidades diagnósticas en la región orofacial, por lo que comprender su patogénesis y patofisiología es fundamental para la elaboración de un apropiado plan de tratamiento. Esta es una condición multifactorial, con alteraciones que pueden presentarse tanto a nivel periférico como central, por lo que no existe un solo modelo de abordaje que pueda responder a los síntomas y ofrecer alivio a quien la padece. El clínico deberá utilizar las herramientas de diagnóstico y pruebas adicionales para esclarecer la causa y mecanismo de las neuropatías, y seleccionar la terapéutica de acuerdo con las particularidades de cada caso. Esta revisión no pretende ser exhaustiva, sino ofrecer un vistazo de algunos de los elementos que deben considerarse, y motivar al clínico a mantenerse actualizado y comprender la complejidad del dolor crónico. El impacto en la vida del paciente de entender su condición y tener opciones para mejorar su funcionalidad y bienestar deben ser la prioridad para quienes deciden hacer suya esta tarea, ofrecer alivio a quienes padecen dolor neuropático.

Referencias

- Abdallah, K., Monconduit, L., Artola, A., Luccarini, P. y Dallel, R. (2015). GABAergic inhibition or dopamine denervation of the A11 hypothalamic nucleus induces trigeminal analgesia. *PAIN*, 156(4), 644–655.
- Adachi, K., Hasegawa, M., Hayashi, T., Nagahisa, S. y Hirose, Y. (2014). A review of cavernous malformations with trigeminal neuralgia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 125, 151–154.
- Ahonen, M. y Tjäderhane, L. (2011). Endodontic-related Paresthesia: A Case Report and Literature Review. *Journal of Endodontics*, 37(10), 1460–1464.
- Al-Sabbagh, M., Okeson, J. P., Bertoli, E., Medynski, D. C. y Khalaf, M. W. (2015). Persistent Pain and Neurosensory Disturbance After Dental Implant Surgery. *Dental Clinics of North America*, 59(1), 143–156.
- Al-Sabbagh, M., Okeson, J. P., Khalaf, M. W. y Bhavsar, I. (2015). Persistent Pain and Neurosensory Disturbance After Dental Implant Surgery. *Dental Clinics of North America*, 59(1), 131–142.

- Alkan, H., Ardic, F., Erdogan, C., Sahin, F., Sarsan, A. y Findikoglu, G. (2013). Turkish Version of the pain-DETECT Questionnaire in the Assessment of Neuropathic Pain: A Validity and Reliability Study. *Pain Medicine*, 14(12), 1933–1943.
- Alonso, A. A., Heima, M., Lang, L. A. y Teich, S. T. (2014). Dental students' perceived level of competence in orofacial pain. *Journal of Dental Education*, 78(10), 1379–1387.
- Andrew, R., Derry, S., Taylor, R. S., Straube, S. y Phillips, C. J. (2014). The Costs and Consequences of Adequately Managed Chronic Non-Cancer Pain and Chronic Neuropathic Pain. *Pain Practice*, 14(1), 79–94.
- Ang, J. W. J., Khanna, A., Walcott, B. P., Kahle, K. T. y Eskandar, E. N. (2015). Central nervous system lymphoma presenting as trigeminal neuralgia: A diagnostic challenge. *Journal of Clinical Neuroscience*, 22(7), 1188–1190.
- Ansari, H., Robertson, C. E., Lane, J. I., Viozzi, C. F. y Garza, I. (2013). Auriculotemporal Neuralgia Secondary to TMJ Synovial Cyst: A Rare Presentation of a Rare Entity. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53(10), 1662–1665.
- Antoine, J.-C., Boutahar, N., Lassabliere, F., Reynaud, E., Ferraud, K., Rogemond, V., ... Camdessanche, J.-P. (2015). Antifibroblast growth factor receptor 3 antibodies identify a subgroup of patients with sensory neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(12), 1347–1355.
- Antonini, G., Di Pasquale, A., Cruccu, G., Truini, A., Morino, S., Saltelli, G., ... Bozzao, A. (2014). Magnetic resonance imaging contribution for diagnosing symptomatic neurovascular contact in classical trigeminal neuralgia: A blinded case-control study and meta-analysis. *Pain*, 155(8), 1464–1471.
- Arai, Y.-C. P., Hatakeyama, N., Nishihara, M., Ikeuchi, M., Kurisuno, M. y Ikemoto, T. (2013). Intravenous lidocaine and magnesium for management of intractable trigeminal neuralgia: a case series of nine patients. *Journal of Anesthesia*, 27(6), 960–962.
- Badry, R., El-Tallawy, H., Farghaly, wafaa, Metwally, N., Rageh, T., Shehata, G., ... Kandil, M. (2013). Prevalence of neurological disorders in Al Quseir, Egypt: methodological aspects. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1295.
- Bahgat, D., Ray, D. K., Raslan, A. M., McCartney, S. y Burchiel, K. J. (2011). Trigeminal neuralgia in young adults. *Journal of Neurosurgery*, 114(5), 1306–1311.
- Beckmann, Y. Y., Top, D. y Yiğit, T. (2011). Unusual presentations of Hashimoto's encephalopathy: trigeminal neuralgiaform headache, skew deviation, hypomania. *Endocrine*, 40(3), 495–496.
- Benoliel, R., Kahn, J. y Eliav, E. (2012). Peripheral painful traumatic trigeminal neuropathies. *Oral Diseases*, 18(4), 317–332.
- Benoliel, R. y Sharav, Y. (2010). Chronic Orofacial Pain. *Current Pain and Headache Reports*, 14(1), 33–40.

- Billingsley, J. T., Wiet, R. M., Petruzzelli, G. J. y Byrne, R. (2014). A locally invasive giant cell tumor of the skull base: case report. *Journal of Neurological Surgery Reports*, 75(1), e175—9.
- Birnbaum, G. y Iverson, J. (2014). Dalfampridine may activate latent trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 83(18), 1610–1612.
- Birse, F., Derry, S. y Moore, R. A. (2012). Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), CD009485.
- Bischof, A. y Sprenger, T. (2014). Interferon beta-associated recurrence of painful trigeminal neuropathy attributed to a multiple sclerosis plaque. *The Journal of Headache and Pain*, 15(1), 21.
- Blackett, J. W., Ferraro, D. J., Stephens, J. J., Dowling, J. L. y Jaboin, J. J. (2012). Trigeminal neuralgia post-styloidectomy in Eagle syndrome: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 6(1), 333.
- Blanco Tarrío, E., Gálvez Mateos, R., Zamorano Bayarri, E., López Gómez, V. y Pérez Páramo, M. (2013). Effectiveness of Pregabalin as Monotherapy or Combination Therapy for Neuropathic Pain in Patients Unresponsive to Previous Treatments in a Spanish Primary Care Setting. *Clinical Drug Investigation*, 33(9), 633–645.
- Bolaji, R. S., Burrall, B. A. y Eisen, D. B. (2013). Trigeminal trophic syndrome: report of 3 cases affecting the scalp. *Cutis*, 92(6), 291–296.
- Boye Larsen, D., Ingemann Kristensen, G., Panchalingam, V., Laursen, J. C., Nørgaard Poulsen, J., Skallerup Andersen, M., ... Gazerani, P. (2014). Investigating the expression of metabotropic glutamate receptors in trigeminal ganglion neurons and satellite glial cells: implications for craniofacial pain. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*, 34(4), 261–269.
- Braksick, S., Shah-Haque, S., El-Haddad, B. y Moussa, R. (2013). Neurosarcoidosis presenting as trigeminal neuralgia: a case report and review of the literature. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases : Official Journal of WASOG*, 30(2), 153–156.
- Breshears, J. D., Ivan, M. E., Cotter, J. A., Bollen, A. W., Theodosopoulos, P. V. y Berger, M. S. (2015). Primary glioblastoma of the trigeminal nerve root entry zone: case report. *Journal of Neurosurgery*, 122(1), 78–81.
- Briani, C., Cacciavillani, M. y Gasparotti, R. (2013). MRI evidence of trigeminal sensory neuropathy in Sjögren's Syndrome. *Clinical Neurophysiology*, 124(8), 1703–1705.
- Brook, I. (2012). Summary of: Post-implant neuropathy of the trigeminal nerve. A case series. *Bdj*, 212, 544. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2012.495>
- Brouwer, B. A., Merkies, I. S. J., Gerrits, M. M., Waxman, S. G., Hoeijmakers, J. G. J. y Faber, C. G. (2014). Painful neuropathies: the emerging role of sodium channelopathies. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 19(2), 53–65.

- Campos, W. K., Guasti, A. A., da Silva, B. F. y Guasti, J. A. (2012). Trigeminal Neuralgia due to Vertebro-basilar Dolichoectasia. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2012, 1–3.
- Capek, S., Koutlas, I. G., Strasia, R. P., Amrami, K. K. y Spinner, R. J. (2015). An inferior alveolar intraneural cyst: a case example and an anatomical explanation to support the articular theory within cranial nerves. *Journal of Neurosurgery*, 122(6), 1433–1437.
- Carlson, M. L., White, J. R., Espahbodi, M., Haynes, D. S., Driscoll, C. L. W., Aksamit, A. J., ... Link, M. J. (2014). Cranial Base Manifestations of Neurosarcoidosis. *Otology & Neurotology*, 36(1), 1.
- Casale, R., Romanenko, Y. y Allegri, M. (2014). 5% lidocaine medicated plaster double effect in a case of orofacial localized neuropathic pain. *Journal of Pain Research*, 7, 639.
- Cassetta, M., Pranno, N., Barchetti, F., Sorrentino, V. y Lo Mele, L. (2014). 3.0 Tesla MRI in the early evaluation of inferior alveolar nerve neurological complications after mandibular third molar extraction: a prospective study. *Dentomaxillofacial Radiology*, 43(7), 20140152.
- Cassetta, M., Pranno, N., Pompa, V., Barchetti, F. y Pompa, G. (2014). High resolution 3-T MR imaging in the evaluation of the trigeminal nerve course. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 18(2), 257–264. R
- Cerese, A., Brindisi, L., Lazzeretti, L., Pepponi, E. y Venturi, C. (2011). Lung cancer presenting with trigeminal neuropathy. *Neurological Sciences*, 32(5), 927–931.
- Chana, R. S., Wiltshire, W. A., Cholakis, A. y Levine, G. (2013). Use of cone-beam computed tomography in the diagnosis of sensory nerve paresthesia secondary to orthodontic tooth movement: A clinical report. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 144(2), 299–303.
- Chaudhuri, T., Mondal, D. y Yadava, K. (2013). Symptomatic trigeminal neuralgia as the first presentation of acute lymphoblastic leukemia. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 16(3), 463.
- Chen, G., Wang, X., Wang, L. y Zheng, J. (2014). Arterial compression of nerve is the primary cause of trigeminal neuralgia. *Neurological Sciences*, 35(1), 61–66.
- Chen, M.-J., Zhang, W.-J., Guo, Z.-L., Yang, C., Zhang, W.-H., Dong, M.-J., ... Zhang, Z. (2014). Preoperative Evaluation of the Neurovascular Compression Using Magnetic Resonance Tomographic Angiography. *Journal of Craniofacial Surgery*, 25(4), e384–e388.
- Cheng, J., Lei, D., Zhang, H. y Mao, K. (2015). Trigeminal root compression for trigeminal neuralgia in patients with no vascular compression. *Acta Neurochirurgica*, 157(2), 323–327.
- Cho, J.-H., Choi, I.-S., Lee, S.-H., Lee, M.-G. y Jang, I.-S. (2015). Contribution of persistent sodium currents to the excitability of tonic firing substantia gelatinosa neurons of the rat. *Neuroscience Letters*, 591, 192–196.
- Choi, M. S., Kim, Y. I. y Ahn, Y. H. (2014). Lipoma Causing Glossopharyngeal Neuralgia: A Case Report and Review of Literature. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 56(2), 149.

- Chou, C.-T. y Liang, J.-F. (2014). Trigeminal schwannoma presenting as atypical trigeminal neuralgia and masseter atrophy. *Acta Neurologica Taiwanica*, 23(1), 38–39.
- Clark, G. T. y Dionne, R. (2012). *Orofacial pain : a guide to medications and management*. Wiley-Blackwell.
- Clark, G. T., Padilla, M. y Dionne, R. (2016). Medication Treatment Efficacy and Chronic Orofacial Pain. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 28(3), 409–421.
- Corrigan, R., Derry, S., Wiffen, P. J. y Moore, R. A. (2012). Clonazepam for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), CD009486.
- Cruccu, G., Sommer, C., Anand, P., Attal, N., Baron, R., Garcia-Larrea, L., ... Treede, R.-D. (2010). EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *European Journal of Neurology*, 17(8), 1010–1018.
- Cui, W., Yu, X. y Zhang, H. (2014). The serotonin transporter gene polymorphism is associated with the susceptibility and the pain severity in idiopathic trigeminal neuralgia patients. *The Journal of Headache and Pain*, 15(1), 42.
- Dach, F., Oliveira, F. A. A., dos Santos, A. C. y Speciali, J. G. (2013). Trigeminal Neuralgia as the Sole Symptom of Pancreatic Cancer. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 53(1), 165–167.
- Danesh-Sani, S. A., Rahimdoost, A., Soltani, M., Ghiyasi, M., Haghdoost, N. y Sabzali-Zanjankhah, S. (2013). Clinical Assessment of Orofacial Manifestations in 500 Patients With Multiple Sclerosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 71(2), 290–294.
- DaSilva, A. F. y DosSantos, M. F. (2012). The role of sensory fiber demography in trigeminal and postherpetic neuralgias. *Journal of Dental Research*, 91(1), 17–24.
- De Santi, L. y Annunziata, P. (2012). Symptomatic cranial neuralgias in multiple sclerosis: Clinical features and treatment. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 114(2), 101–107.
- Delcanho, R. y Moncada, E. (2014). Persistent pain after dental implant placement: a case of implant-related nerve injury. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 145(12), 1268–1271.
- Demir, C. F., Akalin, Y. y Berilgen, S. (2011). Occipital neuralgia following thoracic herpes zoster. *Ağrı - The Journal of The Turkish Society of Algology*, 23(4), 179–180.
- Derry, S., Rice, A. S. C., Cole, P., Tan, T. y Moore, R. A. (2013). Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. In S. Derry (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD007393). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Derry, S., Wiffen, P. J., Aldington, D. y Moore, R. A. (2015). Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD011209.
- Derry, S., Wiffen, P. J., Moore, R. A. y Quinlan, J. (2014). Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. In S. Derry (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD010958). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

- DeSouza, D. D., Moayed, M., Chen, D. Q., Davis, K. D. y Hodaie, M. (2013). Sensorimotor and Pain Modulation Brain Abnormalities in Trigeminal Neuralgia: A Paroxysmal, Sensory-Triggered Neuropathic Pain. *PLoS ONE*, 8(6), e66340.
- Dhillon, V. K., Elalfy, M. S., Al-Aqaba, M., Gupta, A., Basu, S. y Dua, H. S. (2016). Corneal hypoesthesia with normal sub-basal nerve density following surgery for trigeminal neuralgia. *Acta Ophthalmologica*, 94(1), e6–e10.
- Dieb, W. y Hafidi, A. (2013). Astrocytes are Involved in Trigeminal Dynamic Mechanical Allodynia. *Journal of Dental Research*, 92(9), 808–813.
- Dieb, W. y Hafidi, A. (2015). Mechanism of GABA involvement in post-traumatic trigeminal neuropathic pain: Activation of neuronal circuitry composed of PKC γ interneurons and pERK1/2 expressing neurons. *European Journal of Pain*, 19(1), 85–96.
- Dieb, W., Ouachikh, O., Durif, F. y Hafidi, A. (2014). Lesion of the dopaminergic nigrostriatal pathway induces trigeminal dynamic mechanical allodynia. *Brain and Behavior*, 4(3), 368–380.
- Dong, Z., Bao, H., Zhang, L. y Hua, Z. (2014). Eagle's Syndrome Associated With Lingual Nerve Paresthesia: A Case Report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(5), 886.e1-886.e4.
- Donoff, R. B. y Fagin, A. P. (2013). Lingual and inferior alveolar nerve injuries after third molar removal. *The Alpha Omegan*, 106(3–4), 91–95.
- Dulamea, A. O. y Ionescu, V. (2015). Perineural spreading along the trigeminal nerve in a squamous cell carcinoma of the tongue. *Acta Neurologica Belgica*, 115(4), 699–701.
- Eftekhari, S., Salvatore, C. A., Johansson, S., Chen, T., Zeng, Z. y Edvinsson, L. (2015). Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood–brain barrier. *Brain Research*, 1600, 93–109.
- Egemen, E., Börcek, A. Ö., Karaaslan, B. y Baykaner, M. K. (2012). Trigeminal Neuralgia Associated with Cerebellopontine Angle Lipoma in Childhood. *Pediatric Neurosurgery*, 48(5), 306–309.
- Eijkenboom, I., Sopacua, M., Hoeijmakers, J. G. J., de Greef, B. T. A., Lindsey, P., Almomani, R., ... Gerrits, M. M. (2018). Yield of peripheral sodium channels gene screening in pure small fibre neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, jnnp-2018-319042.
- Elahi, F. y Ho, K. W. D. (2014). Anesthesia dolorosa of trigeminal nerve, a rare complication of acoustic neuroma surgery. *Case Reports in Neurological Medicine*, 2014, 496794.
- Elahi, F., Luke, W. y Elahi, F. (2014). Intractable Facial Pain and Numb Chin due to Metastatic Esophageal Adenocarcinoma. *Case Reports in Oncology*, 7(3), 828–832.
- Elias, L.-A., Yilmaz, Z., Smith, J. G., Bouchiba, M., van der Valk, R. A., Page, L., ... Renton, T. (2014). PainDETECT: a suitable screening tool for neuropathic pain in patients with painful post-traumatic trigeminal nerve injuries? *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 43(1), 120–126.

- Eliav, E. (2011). The connection between endodontic treatment, dental implants, and neuropathy. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 42(10), 815.
- Erdemoglu, Â. K. y Koc, R. (2013). Brief Pain Inventory score identifying and discriminating neuropathic and nociceptive pain. *Acta Neurologica Scandinavica*, 128(5), n/a-n/a.
- Esaki, T., Harada, Y., Nakao, Y., Yamamoto, T. y Mori, K. (2013). Unusual case of trigeminal neuralgia caused by remote effect of dermoid cyst in the ipsilateral cerebellar hemisphere. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 115(3), 339–341.
- Fabbretti, E. (2013). ATP P2X3 receptors and neuronal sensitization. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7, 236.
- Fang, L., Ying, S., Tao, W., Lan, M., Xiaotong, Y. y Nan, J. (2014). 3D CT-Guided Pulsed Radiofrequency Treatment for Trigeminal Neuralgia. *Pain Practice*, 14(1), 16–21.
- Filipović, B., Matak, I. y Lacković, Z. (2014). Dural neurogenic inflammation induced by neuropathic pain is specific to cranial region. *Journal of Neural Transmission*, 121(5), 555–563.
- Flanagan, E. P., Kaufmann, T. J. y Keegan, B. M. (2013). Sjögren's syndrome with trigeminal neuropathy: motor involvement. *Practical Neurology*, 13(5), 340–342.
- Foley, P. L., Vesterinen, H. M., Laird, B. J., Sena, E. S., Colvin, L. A., Chandran, S., ... Fallon, M. T. (2013). Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154(5), 632–642.
- Fu, C., Zhao, C., Li, D., Sun, L., Hu, Z. y Yu, W. (2015). Primitive trigeminal artery as a rare cause of trigeminal neuralgia. *Vasa*, 44(2), 140–144.
- Fukai, J., Fujita, K., Yamoto, T., Sasaki, T., Uematsu, Y. y Nakao, N. (2014). Intracranial extension of adenoid cystic carcinoma: potential involvement of EphA2 expression and epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis: a case report. *BMC Research Notes*, 7(1), 131.
- Gascon, E. y Moqrich, A. (2010). Heterogeneity in primary nociceptive neurons: From molecules to pathology. *Archives of Pharmacal Research*, 33(10), 1489–1507.
- Gaskell, H., Moore, R. A., Derry, S. y Stannard, C. (2014). Oxycodone for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. In H. Gaskell (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD010692). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Gibson, W., Wand, B. M. y O'Connell, N. E. (2017). Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Gkekas, N., Primikiris, P. y Georgakoulis, N. (2014). Acute onset of trigeminal neuralgia, facial paresis and dysphagia after mild head injury. *British Journal of Neurosurgery*, 28(1), 122–124.
- González-Bonet, L. G. y Piquer, J. (2012). Trigeminal Neuralgia. *Neurosurgery*, 71(4), E911–E912.

- Grasso, G., Passalacqua, M., Pirrone, A. G., Cacciola, F., Caruso, G. y Tomasello, F. (2012). Typical trigeminal neuralgia by an atypical compression: case report and review of the literature. *Turkish Neurosurgery*, 24(1), 82–85.
- Guerrero, Á. L., Rojo, E., Herrero, S., Neri, M. J., Bautista, L., Peñas, M. L., ... Fernández, R. (2011). Characteristics of the First 1000 Headaches in an Outpatient Headache Clinic Registry. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 51(2), 226–231.
- Gustin, S. M., Burke, L. A., Peck, C. C., Murray, G. M. y Henderson, L. A. (2016). Pain and Personality: Do Individuals with Different Forms of Chronic Pain Exhibit a Mutual Personality? *Pain Practice*, 16(4), 486–494.
- Gustin, S. M., Wilcox, S. L., Peck, C. C., Murray, G. M. y Henderson, L. A. (2011). Similarity of suffering: Equivalence of psychological and psychosocial factors in neuropathic and non-neuropathic orofacial pain patients. *Pain*, 152(4), 825–832.
- Gustin, S. M., Wrigley, P. J., Youssef, A. M., McIndoe, L., Wilcox, S. L., Rae, C. D., ... Henderson, L. A. (2014). Thalamic activity and biochemical changes in individuals with neuropathic pain after spinal cord injury. *Pain*, 155(5), 1027–1036.
- Guttiganur, N., Devanoorkar, A., Aspalli, S. y Shetty, S. (2013). Herpes zoster of trigeminal nerve after dental extraction. *Indian Journal of Dental Research*, 24(3), 396.
- Haanpää, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., Bouhassira, D., ... Treede, R.-D. (2011). NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*, 152(1), 14–27.
- Haribabu, P. K., Eliav, E. y Heir, G. M. (2013). Topical medications for the effective management of neuropathic orofacial pain. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 144(6), 612–614.
- Haroutiunian, S., Nikolajsen, L., Finnerup, N. B. y Jensen, T. S. (2013). The neuropathic component in persistent postsurgical pain: A systematic literature review. *Pain*, 154(1), 95–102.
- Harries, A. M. y Mitchell, R. D. (2011). Percutaneous glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia: safety and efficacy of repeat procedures. *British Journal of Neurosurgery*, 25(2), 268–272.
- Haviv, Y., Zadik, Y., Sharav, Y. y Benoliel, R. (2014). Painful Traumatic Trigeminal Neuropathy: An Open Study on the Pharmacotherapeutic Response to Stepped Treatment. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 28(1), 52–60.
- Hayashi, Y., Iwato, M., Kita, D., Miyashita, K., Yoshizaki, T. y Hamada, J. (2014). Adenoid cystic carcinoma in the cavernous sinus diagnosed with endoscopic endonasal approach. *Turkish Neurosurgery*, 24(5), 814–818.
- Hearn, L., Derry, S. y Moore, R. A. (2012). Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD009318.

- Hearn, L., Derry, S., Phillips, T., Moore, A. R. y Wiffen, P. J. (2017). Imipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (10), 10–12.
- Hearn, L., Derry, S., Phillips, T., Ra, M. y Pj, W. (2014). Imipramine for neuropathic pain in adults. *The Cochrane Library*, (5).
- Hillerup, S., Jensen, R. H. y Ersbøll, B. K. (2011). Trigeminal nerve injury associated with injection of local anesthetics: needle lesion or neurotoxicity? *Journal of the American Dental Association (1939)*, 142(5), 531–539. Retrieved from
- Howard, R. F., Wiener, S. y Walker, S. M. (2014). Neuropathic pain in children. *Archives of Disease in Childhood*, 99(1), 84–89.
- Huang, F., He, H., Fan, W., Liu, Y., Zhou, H. y Cheng, B. (2013). Orofacial inflammatory pain affects the expression of MT1 and NADPH-d in rat caudal spinal trigeminal nucleus and trigeminal ganglion. *Neural Regeneration Research*, 8(32), 2991–3002.
- Hummig, W., Kopruszinski, C. y Chichorro, J. (2018). Pregabalin Reduces Acute Inflammatory and Persistent Pain Associated with Nerve Injury and Cancer in Rat Models of Orofacial Pain. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, 28(4), 350–359.
- Hung, L.-C., Wu, C.-S., Lin, C.-C., Fang, W.-K. y Hsu, Y.-C. (2013). Epidermoid cyst presenting as isolated trigeminal neuralgia - two case reports. *Acta Neurologica Taiwanica*, 22(3), 133–137.
- Jack, A. S., McDougall, C. M. y Findlay, J. M. (2014). Primary lymphoma isolated to the trigeminal nerve. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 41(1), 103–105.
- Jain, P., Padole, D. y Bakshi, S. (2014). Prevalence of acute neuropathic pain after cancer surgery: A prospective study. *Indian Journal of Anaesthesia*, 58(1), 36–42.
- Jainkittivong, A., Aneksuk, V. y Langlais, R. P. (2012). Trigeminal neuralgia: a retrospective study of 188 Thai cases. *Gerodontology*, 29(2), e611–e617.
- Jayasekera, B. A. P., Vergani, F., Gholkar, A. y Jenkins, A. J. (2015). Trigeminal neuralgia from an Arteriovenous malformation: An intra-operative diagnosis. *British Journal of Neurosurgery*, 29(1), 113–114.
- Jeon, H. J., Han, S. R., Park, M. K., Yang, K. Y., Bae, Y. C. y Ahn, D. K. (2012). A novel trigeminal neuropathic pain model: Compression of the trigeminal nerve root produces prolonged nociception in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 38(2), 149–158.
- Jha, A. K. y Girish Kumar, N. (2012). Accessory mental nerve: case report, review and its role in trigeminal neuralgia. *Surgical and Radiologic Anatomy*, 34(5), 469–473.
- Jongen, J. L. M., Hans, G., Benzon, H. T., Huygen, F. y Hartrick, C. T. (2014). Neuropathic Pain and Pharmacological Treatment. *Pain Practice*, 14(3), 283–295.

- Ju, Z. Y., Wang, K., Cui, H. S., Yao, Y., Liu, S. M., Zhou, J., ... Xia, J. (2017). Acupuncture for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. h
- Karkas, A., Lamblin, E., Meyer, M., Gay, E., Ternier, J. y Schmerber, S. (2014a). Trigeminal Nerve Deficit in Large and Compressive Acoustic Neuromas and Its Correlation with MRI Findings. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 151(4), 675–680.
- Karkas, A., Lamblin, E., Meyer, M., Gay, E., Ternier, J. y Schmerber, S. (2014b). Trigeminal Nerve Deficit in Large and Compressive Acoustic Neuromas and Its Correlation with MRI Findings. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 151(4), 675–680.
- Katagiri, A., Shinoda, M., Honda, K., Toyofuku, A., Sessle, B. J. y Iwata, K. (2012). Satellite Glial Cell P2Y₁₂ Receptor in the Trigeminal Ganglion is Involved in Lingual Neuropathic Pain Mechanisms in Rats. *Molecular Pain*, 8, 1744-8069-8–23.
- Kedarnath, N. S. y Shruthi, R. (2015). MRI as an essential diagnostic approach for trigeminal neuralgia. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 14(Suppl 1), 462–464.
- Keskinruzgar, A., Yapici Yavuz, G., Koparal, M., Cag, I., Utkun, M. y Gedik, E. (2018). Evaluation of biochemical variables in patients with trigeminal neuralgia. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.
- Khalatbari, M. y Amirjamshidi, A. (2011). Trigeminal neuralgia as the initial manifestation of temporal glioma: Report of three cases and a review of the literature. *Surgical Neurology International*, 2, 114.
- Khan, J., Benavent, V., Korczeniewska, O. A., Benoliel, R. y Eliav, E. (2014). Exercise-Induced Hypoalgesia Profile in Rats Predicts Neuropathic Pain Intensity Induced by Sciatic Nerve Constriction Injury. *The Journal of Pain*, 15(11), 1179–1189.
- Khan Afridi, E. A., Khan, S. A., Qureshi, W.-R., Bhatti, S. N., Muhammad, G., Mahmood, S. y Rehman, A. (2014). Frequency of cerebellopontine angle tumours in patients with trigeminal neuralgia. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 26(3), 331–333.
- Kim, J. H., Yu, H. Y., Park, S. Y., Lee, S. C. y Kim, Y. C. (2013). Pulsed and Conventional Radiofrequency Treatment: Which Is Effective for Dental Procedure-Related Symptomatic Trigeminal Neuralgia? *Pain Medicine*, 14(3), 430–435.
- Kim, M. J., Lee, S. Y., Yang, K. Y., Nam, S. H., Kim, H. J., Kim, Y. J., ... Ahn, D. K. (2014). Differential regulation of peripheral IL-1 β -induced mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in rats. *Pain*, 155(4), 723–732.
- Kim, M. S., Ryu, Y. J., Park, S. Y., Kim, H. Y., An, S. y Kim, S. W. (2013). Secondary trigeminal neuralgia caused by pharyngeal squamous cell carcinoma - a case report -. *The Korean Journal of Pain*, 26(2), 177–180.

- Kim, Y. S., Chu, Y., Han, L., Li, M., Li, Z., LaVinka, P. C., ... Dong, X. (2014). Central Terminal Sensitization of TRPV1 by Descending Serotonergic Facilitation Modulates Chronic Pain. *Neuron*, *81*(4), 873–887.
- Kimoto, S., Ito, N., Nakashima, Y., Ikeguchi, N., Yamaguchi, H. y Kawai, Y. (2013). Maxillary sensory nerve responses induced by different types of dentures. *Journal of Prosthodontic Research*, *57*(1), 42–45.
- Kimura, T., Sameshima, T., & Morita, A. (2012). Trigeminal neuralgia caused by a fibrous ring around the nerve. *Journal of Neurosurgery*, *116*(4), 741–742.
- Koushki, M. M. (2014). Association between trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: A population-based study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *3*(6), 740.
- Kozak, J., Kobesova, A., Vrba, I., Steindler, J. y Kolar, P. (2011). Peripheral nerve stimulation in intractable neuropathic pain. *Neuro Endocrinology Letters*, *32*(3), 226–233.
- Krishnamurthy, A., Ramshankar, V., & Majhi, U. (2014). A Large Extra Cranial Cystic Trigeminal Schwannoma of the Parapharyngeal Space – Exploring the Right Approach. *Indian Journal of Surgical Oncology*, *5*(3), 196–198.
- Lakhan, S. E. (2013). Teaching Neurolmages: Concurrent hemifacial spasm and trigeminal neuralgia due to vertebrobasilar dolichoectasia. *Neurology*, *81*(8), e52–e52.
- Lam, R. (2016). Acoustic neuroma manifesting as toothache and numbness. *Australian Dental Journal*, *61*(1), 109–112.
- Langley, P. C., Ruiz-Iban, M. A., Molina, J. T., De Andres, J. y Castellón, J. R. G.-E. (2011). The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *Journal of Medical Economics*, *14*(3), 367–380.
- Laursen, J. C., Cairns, B. E., Dong, X. D., Kumar, U., Somvanshi, R. K., Arendt-Nielsen, L. y Gazerani, P. (2014). Glutamate dysregulation in the trigeminal ganglion: A novel mechanism for peripheral sensitization of the craniofacial region. *Neuroscience*, *256*, 23–35.
- Leal, P. R. L., Hermier, M., Souza, M. A., Cristino-Filho, G., Froment, J. C. y Sindou, M. (2011). Visualization of Vascular Compression of the Trigeminal Nerve With High-Resolution 3T MRI: A Prospective Study Comparing Preoperative Imaging Analysis to Surgical Findings in 40 Consecutive Patients Who Underwent Microvascular Decompression for Trigeminal Neuralgia. *Neurosurgery*, *69*(1), 15–26. a
- Leal, P. R. L., Roch, J. A., Hermier, M., Souza, M. A. N., Cristino-Filho, G. y Sindou, M. (2011). Structural abnormalities of the trigeminal root revealed by diffusion tensor imaging in patients with trigeminal neuralgia caused by neurovascular compression: A prospective, double-blind, controlled study. *Pain*, *152*(10), 2357–2364.

- Lee, S. H., Koh, J. S. y Lee, C. Y. (2011). Trigeminal Neuralgia Caused by an Anomalous Posterior Inferior Cerebellar Artery from the Primitive Trigeminal Artery: Case Report. *The Cerebellum*, 10(2), 199–203.
- Léonard, G., Chalaye, P., Goffaux, P., Mathieu, D., Gaumond, I. y Marchand, S. (2015). Altered Autonomic Nervous System Reactivity to Pain in Trigeminal Neuralgia. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 42(2), 125–131.
- Levitt, M. R., Ramanathan, D., Vaidya, S. S., Hallam, D. K. y Ghodke, B. V. (2011). Endovascular Palliation of AVM-Associated Intractable Trigeminal Neuralgia via Embolization of the Artery of the Foramen Rotundum. *Pain Medicine*, 12(12), 1824–1830.
- Li, K.-W., Kim, D.-S., Zaucke, F. y Luo, Z. D. (2014). Trigeminal nerve injury-induced thrombospondin-4 up-regulation contributes to orofacial neuropathic pain states in a rat model. *European Journal of Pain*, 18(4), 489–495.
- Li, M.-Y., Wu, Z.-Y., Lu, Y.-C., Yin, J.-B., Wang, J., Zhang, T., ... Wang, F. (2014). Connections between EM2-containing terminals and GABA/ μ -opioid receptor co-expressing neurons in the rat spinal trigeminal caudal nucleus. *Frontiers in Neural Circuits*, 8, 125.
- Li, N., Lu, Z., Yu, L., Burnstock, G., Deng, X. y Ma, B. (2014). Inhibition of G protein-coupled P2Y2 receptor induced analgesia in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Molecular Pain*, 10, 21.
- Lindholm, P., Lamusuo, S., Taiminen, T., Pesonen, U., Lahti, A., Virtanen, A., ... Jääskeläinen, S. (2015). Right secondary somatosensory cortex—a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation. *PAIN*, 156(7), 1276–1283.
- Liu, J., Yuan, Y., Zang, L., Fang, Y., Liu, H. y Yu, Y. (2014). Hemifacial spasm and trigeminal neuralgia in Chiari's I malformation with hydrocephalus: case report and literature review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 122, 64–67.
- Liu, W.-Q., Kanungo, A. y Toth, C. (2014). Equivalency of tricyclic antidepressants in open-label neuropathic pain study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 129(2), 132–141.
- Liu, Y., Li, J., Butzkueven, H., Duan, Y., Zhang, M., Shu, N., ... Li, K. (2013). Microstructural abnormalities in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia revealed by multiple diffusion metrics. *European Journal of Radiology*, 82(5), 783–786.
- Loescher, A. R., Radatz, M., Kemeny, A. y Rowe, J. (2012). Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: outcomes and complications. *British Journal of Neurosurgery*, 26(1), 45–52.
- López-López, J., Estrugo-Devesa, A., Jané-Salas, E. y Segura-Egea, J. J. (2012). Inferior alveolar nerve injury resulting from overextension of an endodontic sealer: non-surgical management using the GABA analogue pregabalin. *International Endodontic Journal*, 45(1), 98–104.

- Lorenzoni, J., David, P. y Levivier, M. (2011). MR-based follow-up of the superior cerebellar artery after radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113(9), 758–761.
- Lovell, B. (2015). Trigeminal herpes zoster: early recognition and treatment are crucial. *Case Reports*, 2015(mar20 1), bcr2014208673-bcr2014208673.
- Lumley, M. A. y Schubiner, H. (2018). Psychological Therapy for Centralized Pain. *Psychosomatic Medicine*, 1.
- Lunn, M. P., Hughes, R. A. y Wiffen, P. J. (2014). Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1), CD007115.
- Luo, D.-S., Zhang, T., Zuo, C.-X., Zuo, Z.-F., Li, H., Wu, S.-X., ... Li, Y.-Q. (2012). An animal model for trigeminal neuralgia by compression of the trigeminal nerve root. *Pain Physician*, 15(2), 187–196.
- Luo, E., Wang, H., Liu, N., Yang, Q. y Luo, E. (2014). Osteoporosis in the Jawbones: A Correlative Factor of Primary Trigeminal Neuralgia? *Medical Science Monitor*, 20, 1481–1485.
- Lyons, D. N., Kniffin, T. C., Zhang, L. P., Danaher, R. J., Miller, C. S., Bocanegra, J. L., ... Westlund, K. N. (2015). Trigeminal Inflammatory Compression (TIC) injury induces chronic facial pain and susceptibility to anxiety-related behaviors. *Neuroscience*, 295, 126–138.
- Ma, F., Zhang, L., Lyons, D. y Westlund, K. N. (2012). Orofacial neuropathic pain mouse model induced by Trigeminal Inflammatory Compression (TIC) of the infraorbital nerve. *Molecular Brain*, 5(1), 44.
- Maan, J. S. y Saadabadi, A. (2018). *Carbamazepine*. *StatPearls*. StatPearls Publishing. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29494062>
- Maarbjerg, S., Gozalov, A., Olesen, J. y Bendtsen, L. (2014). Trigeminal Neuralgia - A Prospective Systematic Study of Clinical Characteristics in 158 Patients. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 54(10), 1574–1582.
- Machelska, H. (2011). Dual Peripheral Actions of Immune Cells in Neuropathic Pain. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 59(1), 11–24.
- Mačianskytė, D., Janužis, G., Kubilius, R., Adomaitienė, V. y Ščiupokas, A. (2011). Associations between chronic pain and depressive symptoms in patients with trigeminal neuralgia. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 47(7), 386–392.
- Mada, Y., Ueki, Y. y Konno, A. (2014). [Four cases of extracranial trigeminal benign neurogenic tumors]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 117(11), 1356–1361.
- Maegawa, H., Morimoto, Y., Kudo, C., Hanamoto, H., Boku, A., Sugimura, M., ... Niwa, H. (2015). Neural mechanism underlying hyperalgesic response to orofacial pain in Parkinson's disease model rats. *Neuroscience Research*, 96, 59–68.

- Magni, G., Merli, D., Verderio, C., Abbracchio, M. P. y Ceruti, S. (2015). P2Y₂ receptor antagonists as anti-allodynic agents in acute and sub-chronic trigeminal sensitization: Role of satellite glial cells. *Glia*, 63(7), 1256–1269.
- Maschio, M., Mengarelli, A., Girmenia, C., Vidiri, A., Kayal, R., Gallo, M. T., ... Petti, M. C. (2012). Trigeminal neuralgia as unusual isolated symptom of fungal paranasal sinusitis in patients with haematological malignancies. *Neurological Sciences*, 33(3), 647–652.
- Mayrink, G., Figueiredo, E. P., Sato, F. R. L. y Moreira, R. W. F. (2012). Cervicofacial pain associated with Eagle's syndrome misdiagnosed as trigeminal neuralgia. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 16(2), 207–210.
- McDonough, P., McKenna, J. P., McCreary, C. y Downer, E. J. (2014). Neuropathic orofacial pain: Cannabinoids as a therapeutic avenue. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 55, 72–78.
- McNicol, E. D., Midbari, A. y Eisenberg, E. (2013). Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), CD006146.
- Mehrkhodavandi, N., Green, D. y Amato, R. (2014). Toothache Caused by Trigeminal Neuralgia Secondary to Vestibular Schwannoma: A Case Report. *Journal of Endodontics*, 40(10), 1691–1694.
- Meskal, I., Rutten, G.-J. M., Beute, G. N., Salden, M. E. y Sitskoorn, M. M. (2014). Cognitive deficits in patients with trigeminal neuralgia: opportunities to improve care and quality of life. *Acta Neurochirurgica*, 156(8), 1565–1566.
- Meyer, R. A. y Bagheri, S. C. (2011). Long-Term Outcome of Trigeminal Nerve Injuries Related to Dental Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69(12), 2946.
- Meyer, R. A. y Bagheri, S. C. (2015). Neuropathic Pain After Peripheral Trigeminal Nerve Microsurgical Repair. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(5), 797–798.
- Michou, E., Hamdy, S., Harris, M., Vania, A., Dick, J., Kellett, M. y Rothwell, J. (2014). Characterization of Corticobulbar Pharyngeal Neurophysiology in Dysphagic Patients With Parkinson's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(12), 2037–2045.e4.
- Miyamoto, M., Tsuboi, Y., Takamiya, K., Haganir, R. L., Kondo, M., Shinoda, M., ... Iwata, K. (2011). Involvement of GluR2 and GluR3 subunit C-termini in the trigeminal spinal subnucleus caudalis and C1–C2 neurons in trigeminal neuropathic pain. *Neuroscience Letters*, 491(1), 8–12.
- Moissetl, X., Villainl, N., Ducreuxl, D., Serriell, A., Cuninl, G., Valadel, D., ... Bouhassirall, D. (2011). Functional brain imaging of trigeminal neuralgia. *European Journal of Pain*, 15(2), 124–131.
- Moore, R. A., Wiffen, P. J., Derry, S. y Lunn, M. P. T. (2014). Zonisamide for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(7).

- Moore, R. A., Wiffen, P. J., Derry, S. y McQuay, H. J. (2011). Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. In R. A. Moore (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD007938). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Mueller, D., Obermann, M., Yoon, M.-S., Poitz, F., Hansen, N., Slomke, M.-A., ... Katsarava, Z. (2011). Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: A population-based study. *Cephalalgia*, *31*(15), 1542–1548.
- Nalamachu, S. (2013). An overview of pain management: the clinical efficacy and value of treatment. *The American Journal of Managed Care*, *19*(14 Suppl), s261-6.
- Nasri-Heir, C., Khan, J. y Heir, G. M. (2013). Topical Medications as Treatment of Neuropathic Orofacial Pain. *Dental Clinics of North America*, *57*(3), 541–553.
- Naveen, K. N., Pradeep, A. V., Kumar, J. S. A., Hegde, S. P., Pai, V. V. y Athanikar, S. B. (2014). Herpes zoster affecting all three divisions of trigeminal nerve in an immunocompetent male: a rare presentation. *Indian Journal of Dermatology*, *59*(4), 423.
- Nayak, C., Pereira, R., Mishra, S. y Deshpande, D. (2011). Trigeminal trophic syndrome: A rare entity. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, *77*(6), 729.
- Ogiwara, T., Horiuchi, T., Sekiguchi, N., Kakizawa, Y. y Hongo, K. (2015). Primary Malignant Lymphoma of the Trigeminal Nerve: Case Report and Literature Review. *World Neurosurgery*, *84*(2), 592.e3-592.e7.
- Okada-Ogawa, A., Nakaya, Y., Imamura, Y., Kobayashi, M., Shinoda, M., Kita, K., ... Iwata, K. (2015). Involvement of medullary GABAergic system in extraterritorial neuropathic pain mechanisms associated with inferior alveolar nerve transection. *Experimental Neurology*, *267*, 42–52.
- Omolehinwa, T. T., Musbah, T., Desai, B., O'Malley, B. W. y Stoopler, E. T. (2015). Neuralgia associated with transcutaneous electrical nerve stimulation therapy in a patient initially diagnosed with temporomandibular disorder. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *119*(3), e101–e104.
- Ordás, C. M., Cuadrado, M. L., Simal, P., Barahona, R., Casas, J., Matías-Guiu Antem, J. y Porta-Etessam, J. (2011). Wallenberg's syndrome and symptomatic trigeminal neuralgia. *The Journal of Headache and Pain*, *12*(3), 377–380.
- Osaki, Y., Kubo, T., Minami, K. y Maeda, D. (2013). Trigeminal trophic syndrome: report of 2 cases. *Eplasty*, *13*, e60.
- Oshinsky, M. L. (2014). Sensitization and ongoing activation in the trigeminal nucleus caudalis. *Pain*, *155*(7), 1181–1182.
- Padilla, M., Clark, G. T. y Merrill, R. L. (2000). Topical medications for orofacial neuropathic pain: a review. *Journal of the American Dental Association (1939)*, *131*(2), 184–195.

- Padua, L., Briani, C., Truini, A., Aprile, I., Bouhassirà, D., Cruccu, G., ... Schenone, A. (2013). Consistence and discrepancy of neuropathic pain screening tools DN4 and ID-Pain. *Neurological Sciences*, 34(3), 373–377.
- Pan, S.-L., Yen, M.-F., Chiu, Y.-H., Chen, L.-S. y Chen, H.-H. (2011). Increased risk of trigeminal neuralgia after hypertension: A population-based study. *Neurology*, 77(17), 1605–1610.
- Parise, M., Acioly, M. A., Vincent, M. y Gasparetto, E. L. (2015). Decision-making in classic trigeminal neuralgia concurrent with a pontine cavernous malformation: Causal or coincidental association? *Neurocirugía*, 26(2), 90–94.
- Peltier, A., Goutman, S. A. y Callaghan, B. C. (2014). Painful diabetic neuropathy. *BMJ*, 348(may06 1), g1799–g1799.
- Peñarrocha, M.-A., Peñarrocha, D., Bagán, J.-V. y Peñarrocha, M. (2012). Post-traumatic trigeminal neuropathy. A study of 63 cases. *Medicina Oral, Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 17(2), e297-300.
- Pereira de Moraes, N. M., Mascarenhas, A. L. R., Soares-Fernandes, J. P. y Moreira da Costa, J. A. (2012). Cranial nerve cavernous malformations causing trigeminal neuralgia and chiasmal apoplexy: Report of 2 cases and review of the literature. *Surgical Neurology International*, 3, 105.
- Perera, C., Fitt, G., Kalnins, R., Lee, S. y Gonzalvo, A. (2014). Lymphoma of the trigeminal nerve – the need for histological diagnosis. *British Journal of Neurosurgery*, 28(2), 278–280.
- Phillips, C. y Essick, G. (2011). Inferior alveolar nerve injury following orthognathic surgery: a review of assessment issues. *Journal of Oral Rehabilitation*, 38(7), 547–554.
- Piano, V., Verhagen, S., Schalkwijk, A., Burgers, J., Kress, H., Treede, R.-D., ... Vissers, K. (2013). Diagnosing Neuropathic Pain in Patients with Cancer: Comparative Analysis of Recommendations in National Guidelines from European Countries. *Pain Practice*, 13(6), 433–439.
- Pogrel, M. A., Jergensen, R., Burgon, E. y Hulme, D. (2011). Long-Term Outcome of Trigeminal Nerve Injuries Related to Dental Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69(9), 2284–2288.
- Politis, C., Lambrichts, I. y Agbaje, J. O. (2014). Neuropathic pain after orthognathic surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(2), e102–e107.
- Pozo-Rosich, P., Storer, R., Charbit, A. y Goadsby, P. (2015). Periaqueductal gray calcitonin gene-related peptide modulates trigeminovascular neurons. *Cephalalgia*, 35(14), 1298–1307.
- Ramesh, V. (2014). Pathogenesis of trigeminal neuralgia. *Neural Regeneration Research*, 9(8), 877.
- Ranjan, M., Dupre, S. y Honey, C. R. (2013). Trigeminal neuralgia secondary to giant Virchow-Robin spaces: A case report with neuroimaging. *Pain*, 154(4), 617–619.
- Renard, D., Tubery, A. y Castelnovo, G. (2015). Linear pontine trigeminal root and trigeminal nerve lesions in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Belgica*, 115(3), 429–430.

- Renton, T., Dawood, A., Shah, A., Searson, L. y Yilmaz, Z. (2012). Post-implant neuropathy of the trigeminal nerve. A case series. *British Dental Journal*, 212(11), E17–E17.
- Renton, T., Janjua, H., Gallagher, J. E., Dalglish, M. y Yilmaz, Z. (2013). UK dentists' experience of iatrogenic trigeminal nerve injuries in relation to routine dental procedures: why, when and how often? *British Dental Journal*, 214(12), 633–642.
- Renton, T., y Yilmaz, Z. (2011). Profiling of patients presenting with posttraumatic neuropathy of the trigeminal nerve. *Journal of Orofacial Pain*, 25(4), 333–344.
- Rodine, R. J. y Aker, P. (2010). Trigeminal neuralgia and chiropractic care: a case report. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, 54(3), 177–186.
- Rossi, H. L., Luu, A. K. S., DeVilbiss, J. L. y Recker, A. (2013). Obesity increases nociceptive activation of the trigeminal system. *European Journal of Pain*, 17(5), 649–653.
- Ruparel, N. B., Ruparel, S. B., Chen, P. B., Ishikawa, B. y Diogenes, A. (2014). Direct Effect of Endodontic Sealers on Trigeminal Neuronal Activity. *Journal of Endodontics*, 40(5), 683–687.
- Sacerdote, P. y Levrini, L. (2012). Peripheral Mechanisms of Dental Pain: The Role of Substance P. *Mediators of Inflammation*, 2012, 1–6.
- Said, G. (2013). Diabetic neuropathy. *Handbook of Clinical Neurology*, 115, 579–589.
- Sakaguchi, A., Nin, T., Katsura, H., Mishiro, Y. y Sakagami, M. (2013). Trigeminal and Taste Sensations of the Tongue After Middle Ear Surgery. *Otology & Neurotology*, 34(9), 1688–1693.
- Sakakura, K., Akutsu, H., Yamamoto, T., Masuda, Y., Ishikawa, E. y Matsumura, A. (2015). Trigeminal Neuralgia in a Patient with Marfan Syndrome: Case Report. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 55(1), 101–105.
- Samad, O. A., Liu, Y., Yang, F.-C., Kramer, I., Arber, S. y Ma, Q. (2010). Characterization of Two Runx1-Dependent Nociceptor Differentiation Programs Necessary for Inflammatory versus Neuropathic Pain. *Molecular Pain*, 6, 1744-8069-6–45.
- Sarsam, Z., Garcia-Fiñana, M., Nurmikko, T. J., Varma, T. R. K. y Eldridge, P. (2010). The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *British Journal of Neurosurgery*, 24(1), 18–25.
- Sava, A., Furnică, C., Petreuş, T., Chistol, R. O. y Motoc, A. G. M. (2012). Trigeminal nerve: MRI anatomy and case presentation of trigeminal neuralgia due to arterial compression. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*, 53(4), 1097–1102.
- Schenone, A., Nobbio, L., Monti Bragadin, M., Ursino, G. y Grandis, M. (2011). Inherited Neuropathies. *Current Treatment Options in Neurology*, 13(2), 160–179.
- Searle, R. D., Bennett, M. I. y Tennant, A. (2011). Can Neuropathic Screening Tools Be Used As Outcome Measures? *Pain Medicine*, 12(2), 276–281.

- Seto, M., Sakamoto, Y., Furuta, H. y Kikuta, T. (2011). Gabapentin therapy in patients with orofacial neuropathic pain: Report of 12 cases. *Oral Science International*, 8(1), 17–19.
- Shibuta, K., Suzuki, I., Shinoda, M., Tsuboi, Y., Honda, K., Shimizu, N., ... Iwata, K. (2012). Organization of hyperactive microglial cells in trigeminal spinal subnucleus caudalis and upper cervical spinal cord associated with orofacial neuropathic pain. *Brain Research*, 1451, 74–86.
- Shulev, Y., Trashin, A. y Gordienko, K. (2011). Secondary Trigeminal Neuralgia in Cerebellopontine Angle Tumors. *Skull Base*, 21(5), 287–294.
- Simpson, D. M., Schifitto, G., Clifford, D. B., Murphy, T. K., Durso-De Cruz, E., Glue, P., ... 1066 HIV Neuropathy Study Group. (2010). Pregabalin for painful HIV neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 74(5), 413–420.
- Singh, K., Singh, M. P., Thukral, C., Rao, K., Singh, K. y Singh, A. (2015). Role of magnetic resonance imaging in evaluation of cerebellopontine angle schwannomas. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery : Official Publication of the Association of Otolaryngologists of India*, 67(1), 21–27.
- Slotty, P. J., Vesper, J., Pohlmeier, K. y Wille, C. (2013). Predicting Outcome in Peripheral Nerve Stimulation for Chronic Neuropathic Pain. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 16(5), 483–489.
- Smart, K. M., Blake, C., Staines, A. y Doody, C. (2010). Clinical indicators of “nociceptive”, “peripheral neuropathic” and “central” mechanisms of musculoskeletal pain. A Delphi survey of expert clinicians. *Manual Therapy*, 15(1), 80–87.
- Smith, J. G., Elias, L.-A., Yilmaz, Z., Barker, S., Shah, K., Shah, S. y Renton, T. (2013). The Psychosocial and Affective Burden of Posttraumatic Stress Neuropathy Following Injuries to the Trigeminal Nerve. *Journal of Orofacial Pain*, 27(4), 293–303.
- Smithson, L. J., Krol, K. M. y Kawaja, M. D. (2014). Neuronal degeneration associated with sympathosensory plexuses in the trigeminal ganglia of aged mice that overexpress nerve growth factor. *Neurobiology of Aging*, 35(12), 2812–2821.
- Spierings, E. L. H. y Dhadwal, S. (2015). Orofacial Pain After Invasive Dental Procedures. *The Neurologist*, 19(2), 56–60.
- Stavropoulou, E., Argyra, E., Zis, P., Vadalouca, A. y Siafaka, I. (2014). The Effect of Intravenous Lidocaine on Trigeminal Neuralgia: A Randomized Double Blind Placebo Controlled Trial. *ISRN Pain*, 2014, 1–5.
- Straube, S., Derry, S., Moore, R. A. y Cole, P. (2013). Cervico-thoracic or lumbar sympathectomy for neuropathic pain and complex regional pain syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), CD002918.

- Sumioka, S., Kondo, A., Tanabe, H., & Yasuda, S. (2011). Intrinsic arteriovenous malformation embedded in the trigeminal nerve of a patient with trigeminal neuralgia. *Neurologia Medico-Chirurgica*, *51*(9), 639–641.
- Suzuki, M., Yoshino, N., Shimada, M., Tetsumura, A., Matsumura, T., Fukayama, H. y Kurabayashi, T. (2015). Trigeminal neuralgia: differences in magnetic resonance imaging characteristics of neurovascular compression between symptomatic and asymptomatic nerves. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *119*(1), 113–118.
- Szczudlik, P., Kierdaszuk, B., Bakoń, L., Maj, E. y Kamińska, A. (n.d.). Idiopathic trigeminal sensory neuropathy. A case report. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, *47*(5), 499–501.
- Takahashil, K., Watanabel, M., Suekawal, Y., Itol, G., Inubushil, T., Hirose, N., ... Tannel, K. (2011). IL-1beta in the trigeminal subnucleus caudalis contributes to extra-territorial allodynia/hyperalgesia following a trigeminal nerve injury. *European Journal of Pain*, *15*(5), 467.e1-467.e14.
- Tampin, B., Briffa, N. K., Goucke, R., & Slater, H. (2013). Identification of neuropathic pain in patients with neck/upper limb pain: Application of a grading system and screening tools. *Pain*, *154*(12), 2813–2822.
- Teodoro, F. C., Tronco Júnior, M. F., Zamprônio, A. R., Martini, A. C., Rae, G. A. y Chichorro, J. G. (2013). Peripheral substance P and neurokinin-1 receptors have a role in inflammatory and neuropathic orofacial pain models. *Neuropeptides*, *47*(3), 199–206.
- Terayama, R., Tsuchiya, H., Omura, S., Maruhama, K., Mizutani, M., Iida, S. y Sugimoto, T. (2015). Possible Involvement of Convergent Nociceptive Input to Medullary Dorsal Horn Neurons in Intraoral Hyperalgesia Following Peripheral Nerve Injury. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *35*(3), 417–423.
- Than, K. D., Sharifpour, M., Wang, A. C., Thompson, B. G. y Pandey, A. S. (2011). Chiari I malformation manifesting as bilateral trigeminal neuralgia: case report and review of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *82*(9), 1058–1059.
- Timmerman, H., Wilder-Smith, O., van Weel, C., Wolff, A. y Vissers, K. (2014). Detecting the neuropathic pain component in the clinical setting: a study protocol for validation of screening instruments for the presence of a neuropathic pain component. *BMC Neurology*, *14*, 94.
- Tinastepe, N. y Oral, K. (2013). Neuropathic pain after dental treatment. *Ağrı - The Journal of The Turkish Society of Algology*, *25*(1), 1–6.
- Tolstunov, L. (2014). The Quest for Causes of Inferior Alveolar Nerve Injury After Extraction of Mandibular Third Molars. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *72*(9), 1644–1646.
- Truini, A., Barbanti, P., Pozzilli, C. y Cruccu, G. (2013). A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, *260*(2), 351–367.

- Vaegter, H. B., Andersen, P. G., Madsen, M. F., Handberg, G. y Enggaard, T. P. (2014). Prevalence of Neuropathic Pain According to the IASP Grading System in Patients with Chronic Non-Malignant Pain. *Pain Medicine*, 15(1), 120–127.
- Vallejo, R., Tilley, D. M., Vogel, L. y Benyamin, R. (2010). The Role of Glia and the Immune System in the Development and Maintenance of Neuropathic Pain. *Pain Practice*, 10(3), 167–184.
- van Hecke, O., Austin, S. K., Khan, R. A., Smith, B. H. y Torrance, N. (2014). Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*, 155(4), 654–662.
- van Seventer, R., Vos, C., Giezeman, M., Meerding, W.-J., Arnould, B., Regnault, A., ... Huygen, F. (2013). Validation of the Dutch Version of the DN4 Diagnostic Questionnaire for Neuropathic Pain. *Pain Practice*, 13(5), 390–398.
- Vaquero, J., Zurita, M., Rico, M. A., Aguayo, C., Fernández, C., Gutiérrez, R., ... Ortega, C. (2018). Intrathecal administration of autologous bone marrow stromal cells improves neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Neuroscience Letters*, 670, 14–18.
- Vickers, E. R., Karsten, E., Flood, J. y Lilischkis, R. (2014). A preliminary report on stem cell therapy for neuropathic pain in humans. *Journal of Pain Research*, 7, 255–263.
- Vidović, V., Rovazdi, M. Č., Slivar, S. R., Kraml, O. y Kes, V. B. (2014). Pain syndromes in multiple sclerosis patients - patient experience at Lipik Special Hospital for Medical Rehabilitation. *Acta Clinica Croatica*, 53(4), 405–410.
- Vince, G. H., Bendszus, M., Westermaier, T., Solymosi, L., Ernestus, R.-I. y Matthies, C. (2010). Bilateral trigeminal neuralgia associated with Chiari's type I malformation. *British Journal of Neurosurgery*, 24(4), 474–476.
- Visagan, R., Wright, D. y Jayamohan, J. (2015). Trigeminal neuralgia in a paediatric patient caused by arachnoid cyst. *British Journal of Neurosurgery*, 29(1), 103–104.
- Viviano, M., Donati, D. y Lorenzini, G. (2012). Metastatic carcinoma presenting as neuralgia involving the trigeminal nerve. *Journal (Canadian Dental Association)*, 77, c32.
- Wagner, T., Poole, C. y Roth-Daniek, A. (2013). The Capsaicin 8% Patch for Neuropathic Pain in Clinical Practice: A Retrospective Analysis. *Pain Medicine*, 14(8), 1202–1211.
- Walker, C. S. y Hay, D. L. (2013). CGRP in the trigeminovascular system: a role for CGRP, adrenomedullin and amylin receptors? *British Journal of Pharmacology*, 170(7), 1293–1307.
- Wang, X.-X., Chang, Y.-J., Tsai, C.-C. y Chuang, Y.-M. (2012). Tic douloureux as a presenting feature of facial leprosy: diagnostic enigma in Taiwan. *Acta Neurologica Taiwanica*, 21(3), 125–128.
- Wang, X., Liang, H., Zhou, C., Xu, M. y Xu, L. (2012). Sensitization induces hypersensitivity in trigeminal nerve. *Clinical & Experimental Allergy*, 42(11), 1638–1642.

- Wang, Y., Li, D., Bao, F., Ma, S., Guo, C., Jin, C. y Zhang, M. (2014). Thalamic metabolic alterations with cognitive dysfunction in idiopathic trigeminal neuralgia: a multivoxel spectroscopy study. *Neuroradiology*, 56(8), 685–693.
- Watson, C. P. N., Gilron, I. y Sawynok, J. (2010). A qualitative systematic review of head-to-head randomized controlled trials of oral analgesics in neuropathic pain. *Pain Research & Management*, 15(3), 147–157.
- Westerlund, U., Linderoth, B. y Mathiesen, T. (2012). Trigeminal complications arising after surgery of cranial base meningiomas. *Neurosurgical Review*, 35(2), 203–210.
- Wiffen, P. J., Derry, S. y Moore, R. A. (2013). Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12), CD006044.
- Wiffen, P. J., Derry, S., Moore, R. A. y Kalso, E. A. (2014). Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Wiffen, P. J., Derry, S., Moore, R. A. y Lunn, M. P. (2014). Levetiracetam for neuropathic pain in adults. In S. Derry (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD010943). Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Wilcox, S. L., Gustin, S. M., Macey, P. M., Peck, C. C., Murray, G. M. y Henderson, L. A. (2015). Anatomical Changes at the Level of the Primary Synapse in Neuropathic Pain: Evidence from the Spinal Trigeminal Nucleus. *Journal of Neuroscience*, 35(6), 2508–2515.
- Won, K. A., Kim, M. J., Yang, K. Y., Park, J. S., Lee, M. K., Park, M. K., ... Ahn, D. K. (2014). The Glial-Neuronal GRK2 Pathway Participates in the Development of Trigeminal Neuropathic Pain in Rats. *The Journal of Pain*, 15(3), 250–261.
- Worsley, M. A., Allen, C. E., Billinton, A., King, A. E. y Boissonade, F. M. (2014). Chronic tooth pulp inflammation induces persistent expression of phosphorylated ERK (pERK) and phosphorylated p38 (pp38) in trigeminal subnucleus caudalis. *Neuroscience*, 269, 318–330.
- Xu, L., Zhang, Y. y Huang, Y. (2016). Advances in the Treatment of Neuropathic Pain. In *Advances in experimental medicine and biology* (Vol. 904, pp. 117–129).
- Yu, R., Wang, C., Qu, C., Jiang, J., Meng, Q., Wang, J. y Wei, S. (2018). Study on the Therapeutic Effects of Trigeminal Neuralgia With Microvascular Decompression and Stereotactic Gamma Knife Surgery in the Elderly. *Journal of Craniofacial Surgery*, 1.
- Zadik, Y., Benoliel, R., Fleissig, Y. y Casap, N. (2012). Painful trigeminal neuropathy induced by oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a new etiology for the numb-chin syndrome. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 43(2), 97–104.
- Zakrzewska, J. M. y Akram, H. (2011). Neurosurgical interventions for the treatment of classical trigeminal neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9), CD007312.

- Zhang, W., Chen, M. y Zhang, W. (2013). Trigeminal Neuralgia Due to Dandy-Walker Syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery*, 24(4), 1457–1459.
- Zhang, W., Chen, M., Zhang, W. y Chai, Y. (2014). Etiologic exploration of magnetic resonance tomographic angiography negative trigeminal neuralgia. *Journal of Clinical Neuroscience*, 21(8), 1349–1354.
- Zhang, X., Bai, X. y Zhang, Q. (2012). [Change of calcium channel alpha-2-delta-1 subunit expression levels in trigeminal neuralgia rats]. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi = Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi = West China Journal of Stomatology*, 30(3), 314–316.
- Zhang, X., Li, P., Zhang, S., Gong, F., Yang, S. y Wang, W. (2014). Effect of radiation dose on the outcomes of gamma knife treatment for trigeminal neuralgia: a multi-factor analysis. *Neurology India*, 62(4), 400–405.
- Zhang, Z.-J., Dong, Y.-L., Lu, Y., Cao, S., Zhao, Z.-Q. y Gao, Y.-J. (2012). Chemokine CCL2 and its receptor CCR2 in the medullary dorsal horn are involved in trigeminal neuropathic pain. *Journal of Neuroinflammation*, 9(1), 569.
- Zhou, M., Chen, N., He, L., Yang, M., Zhu, C. y Wu, F. (2017). Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12, CD007963.
- Zhou, Q., Liu, Z., Li, C., Qu, C., Ni, S. y Zeng, Q. (2011). Preoperative evaluation of neurovascular relationship by using contrast-enhanced and unenhanced 3D time-of-flight MR angiography in patients with trigeminal neuralgia. *Acta Radiologica*, 52(8), 894–898.
- Zhu, B., Wang, H., Liu, M., Cheng, K., Li, Z. y Li, Y. (2015). Morphologic Study of Foramen Oval Region on Surgery Approach for Trigeminal Neuralgia. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 26(2), 541–543.
- Zuniga, J. R., Yates, D. M. y Phillips, C. L. (2014). The Presence of Neuropathic Pain Predicts Postoperative Neuropathic Pain Following Trigeminal Nerve Repair. *J Oral Maxillofac Surg*, 72, 2422–2427.