



## Revisión

# La terapéutica adyuvante de los nucleótidos en la neuralgia trigeminal

## *Adjuvant nucleotide therapy in trigeminal neuralgia*

René Fernando Estévez Abad

Médico especialista en neurología, Hospital Santa Inés, Cuenca, Ecuador

Víctor David Ojeda Jacquet, Médico, Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay

Juan Carlos Cisneros Lesser, Médico otorinolaringólogo, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, México

Claudia Ivonne Gutiérrez Román, Médica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Tania María Caballero Cuevas, Médica, Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay

## Acceda a este artículo en siicsalud

<https://www.siicsalud.com/dato/experto.php/175642>

Recepción: 12/5/2025 - Aprobación: 30/9/2025

Primera publicación, siicsalud.com: 29/10/2025

Enviar correspondencia a: René Fernando Estévez Abad, Hospital Santa Inés, Cuenca, Ecuador  
fer421@yahoo.com

<https://dx.doi.org/10.21840/siic/175642>

## Abstract

*Trigeminal neuralgia is a disabling pain condition that presents a challenge for healthcare professionals and causes suffering to affected patients. Keys to diagnosis and suspicion include the presence of sensory symptoms in the innervation branches of the trigeminal nerve in the absence of neurological signs of functional deficit found in the examination of the trigeminal nerve. Diagnostic workup includes complementary imaging and neurophysiological studies in cases of suspected symptomatic or secondary processes after thorough symptom analysis and a good neurological examination. Evidence-based treatment maintains the use of neuromodulatory drugs as first-line indications in the best doses and expected time. The use of invasive or surgical treatment is reserved for cases where an underlying process is demonstrated or in conditions of refractory to pain treatment. It has been proposed that nucleotides could serve as adjuvant therapy by modifying the excitability of neurons in the trigeminal nerve ganglion through potassium channel modulation. The objective of this review is to present an exhaustive analysis of the existing published literature on this pathology. The review includes notes on aetiology, pathophysiology, recognized diagnostic and therapeutic methods, and places particular emphasis on new therapeutic complements such as nucleotides.*

## Resumen

La neuralgia del trigémino es un cuadro de dolor discapacitante que provoca sufrimiento en los pacientes y representa un reto para los profesionales de la salud. Las claves para la sospecha y el diagnóstico incluyen la presencia de sintomatología sensitiva en las ramas de inervación del nervio trigémino en ausencia de signos neurológicos de déficit funcional en dicho nervio. En casos de sospecha de un proceso sintomático o secundario, luego del análisis sintomático y un buen examen neurológico, el proceso hacia el diagnóstico incluye la realización de estudios complementarios de imágenes y neurofisiológicos. El tratamiento con respaldo en la evidencia avala el uso de fármacos neuromoduladores como indicaciones de primera línea, dejando el tratamiento invasivo o quirúrgico para los casos en los que se identifica un proceso subyacente o en situaciones de refractariedad al tratamiento del dolor. Se ha planteado que el uso de nucleótidos podría emplearse como terapéutica adyuvante por su capacidad de modificar la excitabilidad de las neuronas del ganglio del nervio trigémino y modular los canales de potasio. El objetivo de este artículo es presentar una revisión de la bibliografía existente acerca de esta enfermedad, abordando su etiología, fisiopatología y métodos diagnósticos y terapéuticos, con énfasis en los nuevos complementos terapéuticos y foco en los nucleótidos.

## Introducción y epidemiología

La neuralgia trigeminal está descrita como uno de los principales cuadros clínicos de dolor facial y de los más graves. Consiste en un proceso álgico de carácter neuropático que afecta a la distribución del nervio trigémino, hallazgo de la entrevista clínica que siempre debe encontrarse para establecer la sospecha diagnóstica. Típicamente, se describe, además, la irradiación hacia la segunda o tercera rama del nervio (tanto de

forma individual como en conjunto con las otras ramas), mientras que la primera rama se ve afectada de forma más bien ocasional o anecdótica.<sup>1</sup>

La *International Association for the Study of Pain* (IASP) define la neuralgia trigeminal (NT) como un trastorno doloroso unilateral que se caracteriza por dolores breves similares a descargas eléctricas, de inicio y final abruptos, y que se limita a la distribución de una o más divisiones del nervio trigémino.<sup>2</sup>

Los estudios epidemiológicos relativos a la incidencia y prevalencia de esta afección muestran varias dificultades relacionadas con los criterios de inclusión/exclusión; en ciertas regiones, también existen dificultades por la ausencia de personal entrenado, así como reportes de metodologías variables, lo cual dificulta el logro de un registro claro.

Contar con estimaciones epidemiológicas es importante debido a la limitación funcional y el impacto que tiene un cuadro de dolor neuropático tan intenso sobre la población, que además deriva en efectos económicos vinculados al tratamiento y al ausentismo laboral. En una revisión sistemática se han reportado incidencias de alrededor de 26.8 a 28.9/100 000 personas al año.<sup>3</sup> Otros informes dan cuenta de una prevalencia mundial entre 4 y 13/100 000 personas.<sup>4</sup> Se describe, asimismo, que la edad máxima de aparición se encuentra entre los 50 y los 60 años y la proporción de mujeres afectadas es del doble en relación con los varones.

### Revisión anatómica

El nervio trigémino es el quinto par craneal; es un nervio mixto que incluye funcionalidad sensitivo-motora. Los núcleos de origen se encuentran distribuidos en el tronco encefálico. Su emergencia es lateral a la protuberancia o puente de Varolio, los componentes sensitivos y motores emergen por separado. La raíz sensitiva forma el ganglio del trigémino (ganglio de Gasser), que se encuentra localizado en la fosa craneal media en una estructura denominada cueva de Meckel. Del ganglio emergen las tres ramas descritas: el nervio oftálmico (V1), el maxilar (V2) y el mandibular (V3). La raíz motora pasa junto con la raíz sensitiva, pero se distribuye solo a la división mandibular.<sup>5</sup>

El nervio oftálmico emerge de la bóveda craneal a través de la fisura orbitaria superior, innervando el territorio facial por encima del ojo, la frente y el globo ocular. La rama maxilar emerge por el agujero redondo e inerva la región de la cara situada entre el ojo y la boca. El nervio mandibular emerge por el agujero oval e inerva la parte lateral de la cabeza y la mandíbula, la lengua, la mucosa de la cavidad oral y los dientes. Las fibras motoras inervan los músculos de la masticación. El nervio trigémino, a través de sus ramas, lleva la inervación parasimpática a los ganglios y a las glándulas lagrimales (V1, V2), nasales (V2), submandibulares, sublinguales y parótidas (V3).<sup>5</sup>

### Etiología y fisiopatología

La etiología y la fisiopatología de la NT no se han dilucidado hasta el momento. Se sugiere la llamada teoría de la ignición (como hipótesis más común), que explica el fenómeno como resultante de alteraciones propias de las neuronas de la raíz o del ganglio trigeminal. Tanto la lesión axonal como la alteración de la mecánica electromagnética de la membrana neuronal pueden transformar a las neuronas sensitivas en neuronas facilitadoras, de tal forma que cualquier estímulo sensitivo produce hiperexcitación, dando lugar a fenómenos parestésicos y, por supuesto, alodínicos.

En otras revisiones se menciona que podría existir, también, un proceso de sensibilización central asociado con factores de riesgo incluida la presencia de otras enfermedades, como las desmielinizantes (esclerosis múltiple), la edad y los procesos apoptóticos relacio-

nados con eventos vasculares e incluso afección de carácter tumoral.<sup>5</sup>

A diferencia de los nervios centrales, los periféricos tienen la capacidad de regenerar y reinervar sus órganos blanco después de una lesión.<sup>6</sup> Las lesiones descritas en la neuralgia del trigémino son la compresión nerviosa (clásica), la idiopática (en la actualidad, esta podría ser considerada dolor nociplástico) y la secundaria.<sup>7,8</sup> Estas lesiones interrumpen las conexiones neuronales y desencadenan la degeneración walleriana, pero dejan intactas las vainas de tejido conectivo y los tubos de la lámina basal que contienen las células de Schwann. Para su regeneración, se requiere la activación de vías de señalización asociadas al crecimiento, como el factor de transcripción c-Jun y el receptor del factor neurotrófico p75 (p75NTR), entre otros.<sup>9</sup>

Por estas descripciones, en la bibliografía se sugiere clasificar el cuadro en dos categorías principales: (a) proceso primario, relacionado con los fenómenos de origen funcional que cambian la excitabilidad neuronal; (b) proceso secundario/sintomático (hasta el 15% de casos), relacionado con las patologías de base, los procesos tumorales e incluso los procesos compresivos del nervio o del ganglio (meningioma, neuromas del acústico, vascular), los inflamatorios o de origen inmunitario (arteritis), o los secundarios a intervenciones de la región adyacente, típicamente, en atención odontológica.<sup>5</sup>

### Cuadro clínico

Se describe como un cuadro de aparición y recurrencias episódicas. Los pacientes tienen quejas álgicas que pueden perdurar durante semanas e incluso meses; en algunas ocasiones, con remisión espontánea luego de años. Las quejas relativas a factores gatillo se asocian con actividad mecánica, en particular, con la masticación al comer, el cepillado dental y el afeitado, así como con los factores agravantes relacionados con la exposición al frío o al calor fuera o dentro de la cavidad bucal.<sup>10</sup>

La terminología francesa clásica de *tic douloureux* expresa claramente la naturaleza intrusiva e incapacitante de este cuadro doloroso. La evolución también se describe de forma variada, con algunos casos en los que los pacientes, luego del inicio del cuadro, relatan hasta por años una cronificación sostenida de los síntomas que afectan gravemente la calidad de vida y los obliga a utilizar medicación de forma permanente.<sup>11</sup>

Los casos se describen, además, como de predominio unilateral. Cuando la queja es bilateral, se sugiere establecer un correcto diagnóstico diferencial. Entre las principales patologías que habrá que considerar se incluyen la cefalea en racimos, la migraña, el dolor de origen dental, la arteritis de células gigantes, la neuralgia del glossofaríngeo, la neuralgia posherpética, la otitis media y la patología de la articulación témporo-mandibular.<sup>12</sup> Por todo lo expresado, es fundamental la formación de recursos sanitarios en este tipo de patologías.

Las guías de la *American Academy of Neurology* (AAN)<sup>13</sup> sugieren entre los criterios diagnósticos: la distribución del dolor que afecta el territorio facial del nervio trigémino, incluyendo la cavidad oral. El dolor no debe extenderse hacia el tercio posterior de la cabeza, la porción posterior al pabellón auricular o el ángulo de la mandíbula (considerando la referencia

sensitiva del trigémino). Si el cuadro doloroso afecta dos divisiones, estas deberán ser contiguas; la referencia más frecuente es la segunda y la tercera rama. Si se afecta la primera rama o la lengua, se sugiere sospechar un origen neurológico estructural.

Para considerar una neuralgia trigeminal establecida, la AAN recomienda considerar la presencia de factores gatillo reconocidos; también considerar un examen neurológico normal del territorio sensitivo de la cara; si se encuentran alteraciones en el examen neurológico del nervio trigémino, se recomienda un estudio exhaustivo para buscar patología primaria.<sup>13</sup> La neuralgia trigeminal se clasifica en los siguientes tipos:<sup>14</sup>

1. Clásica: se produce sin otra causa aparente que la compresión microvascular. Se subdivide, a su vez, en:
  - 1.1 Puramente paroxística: el paciente no siente dolor entre los ataques.
  - 1.2 Con dolor facial persistente concomitante.
2. Idiopática: se ha descartado lesión o posible enfermedad causal; subclasificada en:
  - 2.1 Puramente paroxística: el paciente no siente dolor entre los ataques.
  - 2.2 Con dolor facial persistente concomitante de fondo, de bajo grado, entre las crisis. La sensibilización central puede explicar el dolor persistente. La compresión neurovascular puede no ser demostrable en este tipo y es resistente a varias modalidades de tratamiento.
3. Sintomática o secundaria: causada por otro trastorno reconocible que provoca daño neural (por ejemplo, esclerosis múltiple, herpes zóster, traumatismo, lesión ocupante de espacio), excepto la compresión vascular.

### Diagnóstico

La neuralgia trigeminal se diagnostica en pacientes que presentan los antecedentes y las manifestaciones clínicas clásicamente descritas. La necesidad de complementar con más estudios que la evaluación clínica surge en los casos con sospecha de un proceso causal considerando una afectación sintomática (o secundaria).

Las banderas rojas incluyen, como se mencionó antes, la alteración neurológica de la función del trigémino: el trastorno sensitivo hipoestésico, la ausencia de respuestas reflejas o la afectación bilateral.<sup>13</sup> Por la localización anatómica de la emergencia del nervio en el tronco cerebral, el estudio de imagen de preferencia será la resonancia magnética, en donde se podrá evaluar la presencia de enfermedades desmielinizantes o procesos ocupativos, incluyendo la posibilidad de compresión vascular.<sup>13,15</sup>

Los estudios neurofisiológicos tales como potenciales evocados, *test* sensorial cuantitativo o estudios de conducción (incluyendo el estudio del reflejo de parpadeo) pueden ser útiles para identificar una neuralgia trigeminal sintomática, pero no se recomiendan como estudios rutinarios.<sup>4,13</sup>

En caso de definir la necesidad de descompresión microvascular, los estudios de imagen como angiotomografía o angiografía por resonancia magnética se sugieren como evaluaciones complementarias.<sup>13</sup> Varios autores han propuesto un algoritmo de diag-

nóstico para identificar un proceso de origen idiopático frente a uno sintomático. Nos parece de mayor utilidad y claridad el propuesto por la *International Headache Society*,<sup>16</sup> que se basa en estos elementos para la sospecha clínica:

- El criterio primordial es la presencia de dolor paroxístico en el área sensitiva de la rama mandibular.
- El inicio del dolor es intermitente, con un primer ataque que puede ser prolongado (30 minutos) y los subsiguientes, de segundos a minutos de duración.
- El dolor es el síntoma cardinal.
- La afección primordial es en mujeres de 45 años o más.

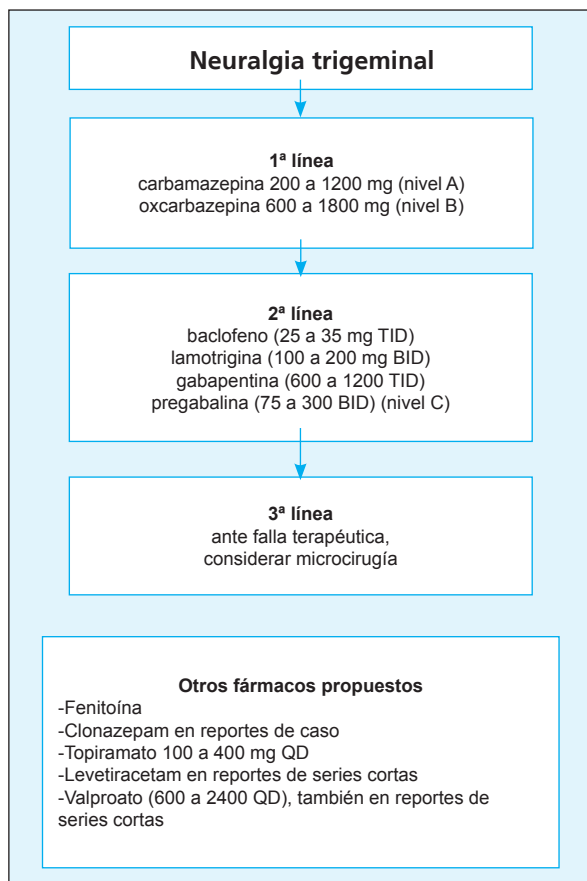
### Diagnóstico diferencial<sup>13</sup>

1. Cefalea en racimo: dolor de mayor duración (15 a 180 minutos), orbitario o supraorbitario, acompañado de síntomas autonómicos.
2. Migraña: duración del dolor de 6 a 72 horas con fotofobia, fonofobia y antecedente familiar.
3. Dolor dentario: localizado, exacerbado por la masticación o la temperatura y acompañado de un examen físico anormal; debe evaluarse la presencia de signos de inflamación peridental o facial.
4. Arteritis de células gigantes: dolor persistente en la región temporal, bilateral y claudicación mandibular.
5. Neuralgia glossofaríngea: dolor en la lengua, la boca o la faringe desencadenado por el habla, la deglución o la masticación.
6. Neuralgia posherpética: dolor continuo, con parestesias, antecedente de varicela (o vacunación) y afectación frecuente de la rama oftálmica.
7. Otitis media: dolor auricular y anomalías en el examen físico.
8. Síndrome de afectación de la articulación temporomandibular: dolor persistente y localizado, con claudicación mandibular.

### Tratamiento de la neuralgia trigeminal

El tratamiento farmacológico de primera línea se basa en fármacos que bloquean los canales de sodio e incluye la carbamazepina (evidencia I A) o la oxcarbazepina (evidencia IV C). Según los estudios, con estos fármacos se consigue mejoría sintomática en más del 60% de los pacientes, con cerca de un tercio de ellos con efectos adversos reportados. La oxcarbazepina tiene similar eficacia y menores efectos adversos que la carbamazepina, además de una menor tasa de interacciones medicamentosas<sup>17</sup> (Figura 1).

En segunda línea de tratamiento, la lamotrigina y el baclofeno (evidencia II B) son sugeridos en caso de que exista intolerancia a los de primera línea o se encuentren contraindicados. Las desventajas de la lamotrigina se relacionan con el período prolongado de titulación y la mayor tasa de reacciones alérgicas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. La gabapentina y la pregabalina pueden usarse asociadas con uno de los medicamentos de primera o de segunda línea, o en monoterapia, si esos medicamentos no pueden usarse (clase IV, grado de recomendación C); no obstante, en ambos casos también se reportan efectos adversos



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento farmacológico. BID, dos veces al día; QD, cada día; TID, tres veces al día.

que favorecen el abandono.<sup>17</sup> En general, el tratamiento farmacológico produce remisión de los síntomas en alrededor del 50% de los pacientes a los seis meses de tratamiento;<sup>18</sup> cuando se considera la suspensión de la medicación, esta debe hacerse de forma gradual. Se han propuesto otros tratamientos complementarios, primordialmente quirúrgicos, cuando el dolor es refractario o en la evolución, la respuesta a los medicamentos se ve reducida. En series de revisión se señala que un 20% a 30% de los pacientes no responden al tratamiento farmacológico.<sup>9,19</sup> No se ha establecido un tiempo para la toma de la decisión quirúrgica, pero se sugiere que no se retrase por más de un año. Se recomienda considerar refractariedad si se han probado fármacos de tres grupos diferentes con distinto mecanismo de acción, en uso individual o asociado y a dosis terapéuticas, sin haber obtenido respuesta. Se debería esperar al menos tres meses para definir la refractariedad.<sup>7</sup>

### Tratamiento quirúrgico

El consenso del grupo de Cefalea de la Sociedad Española de Neurología recomienda la descompresión microvascular como el tratamiento de elección. Se describen también otros tratamientos con técnica percutánea: termocoagulación, compresión por balón, gangliólisis. No se recomienda la cirugía estereotáxica por su menor eficacia en el control a largo plazo y se sugiere considerarla si se presentan contraindicaciones para la descompresión microvascular.<sup>7</sup>

Otras intervenciones, como el ultrasonido focalizado de alta intensidad, remiten a reportes de caso o series

cortas de estudio y, por lo tanto, cuentan con recomendación pobre y niveles bajos de evidencia. También se ha descrito el abordaje con estimulación de la corteza motora y la estimulación talámica.<sup>7</sup>

### Los nucleótidos y la neuralgia trigeminal: revisión de la evidencia

Se sugiere que el mecanismo de acción de los nucleótidos sobre las células de Schwann podría explicar una evolución favorable de los pacientes que reciben este tratamiento. Sin embargo, aún hay datos no esclarecidos al respecto. Durante los procesos dolorosos agudos o crónicos, las neuronas se polarizan a una respuesta excitadora con sobreexpresión de glutamato. Esta respuesta es regulada por la microglía (macrófagos residentes del sistema nervioso) o por macrófagos periféricos al liberar citoquinas proinflamatorias, como IL-1 $\beta$ , NTF- $\alpha$  o IL-8, que son citoquinas expresadas tras la activación de vías de señalización asociadas a proteína-quinasa activadas por mitógenos (MAP-quinasa).<sup>20,21</sup> Los receptores involucrados en la expresión de estas citoquinas en la neuralgia del trigémino son P2X3, P2X2 y P2X4;<sup>21-23</sup> no obstante, la activación de receptores P2Y2 por parte de la microglía desempeña un papel fundamental para la fagocitosis de células apoptóticas, manteniendo la homeostasis del sistema nervioso, mientras que la acción de la uridina difosfato (UDP) en P2Y6 activa la fagocitosis y la respuesta proinflamatoria en la microglía durante la epileptogénesis.<sup>6,22</sup>

En estudios experimentales, los nucleótidos (específicamente, uridina 5 trifosfato) han mostrado ser ligandos de los receptores purinérgicos metabotrópicos (P2Y 2,4,6) y han generado vías de señalización que activan a la proteína ARP3. Esta proteína es la encargada de la polimerización de la actina y, por lo tanto, participa en la reorganización del citoesqueleto, lo que a su vez se relaciona con la recuperación de las comunicaciones intercelulares y la regeneración neuronal. Se considera que, al ser los receptores mencionados receptores metabotrópicos acoplados a proteína Gq, la activación de la fosfolipasa C (PLC) y del inositol 1,4,5-trifosfato (PI3) desencadena la liberación de calcio por el retículo endoplásmico, y el calcio libre regula la transducción de señales, lo que incluye la regulación al alta de N-cadherina (responsable de la adhesión celular), la organización de la membrana por efecto de la anexina 11 y el tráfico y la agregación de vesículas de transporte por acción de proteínas Rab.<sup>24</sup>

Los receptores purinérgicos y pirimidínicos P2 se pueden dividir en dos familias principales: ocho receptores metabotrópicos (acoplados a proteína G) P2Y conocidos (Y1, Y2, Y4, Y6, Y11, Y12, Y13 e Y14) y ocho receptores ionotrópicos P2X (P2X1-7 y P2XM); un ligando clásico para estos receptores son los nucleótidos. En el caso del dolor, el nucleótido más importante activador de la señalización dolorosa es el ATP, el cual tiene afinidad por ambos receptores, y, específicamente en la neuralgia del trigémino, se ha observado una sobreexpresión en el ganglio trigeminal de P2X3, P2X2 y P2X4, asociada directamente con el dolor crónico y la alodinia.<sup>20,25</sup>

Hasta el momento se desconoce el efecto del tratamiento con nucleótidos en pacientes con neuralgia del trigémino; sin embargo, estos datos sugieren que los nucleótidos podrían ejercer un efecto dual, mejorando

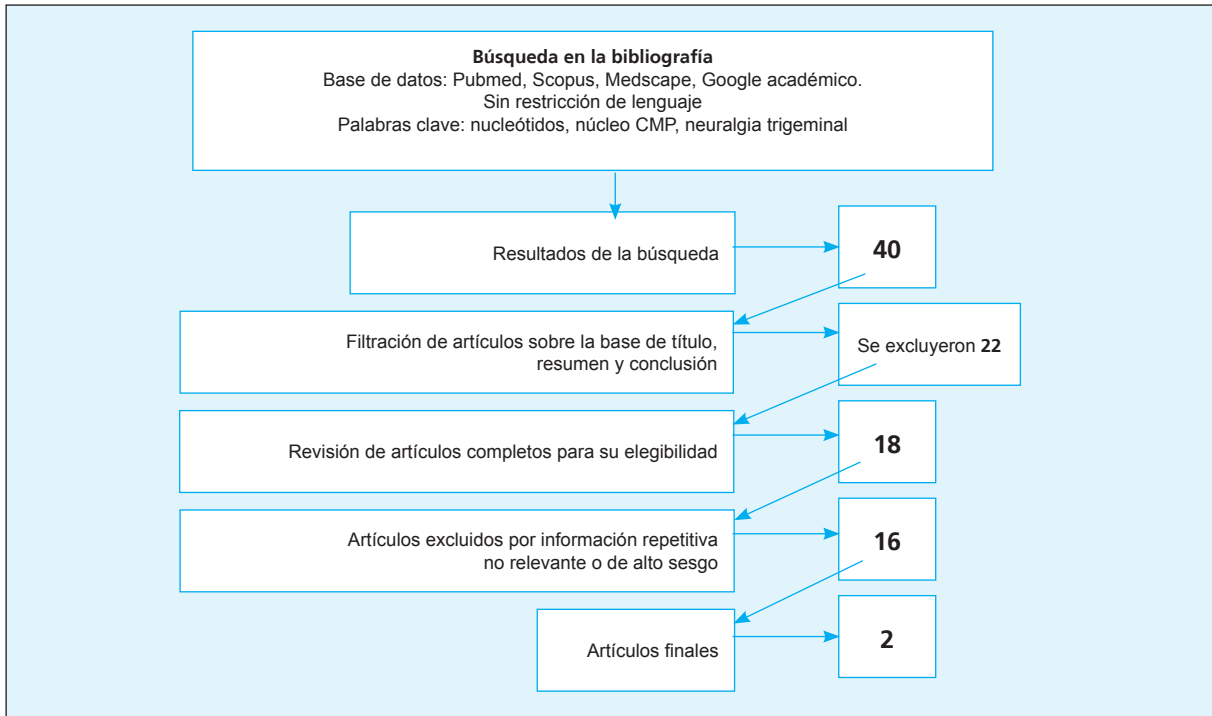


Figura 2. Flujograma de búsqueda y selección sistemática de la bibliografía en relación con los nucleótidos y la neuralgia del trigémino.

Tabla 1. Análisis de los estudios que utilizaron nucleótidos en la neuralgia trigeminal.

<b>Autores y año</b>	Na Li y col., 2014	Monika Hedding-Eckerich, 2001
<b>Diseño del estudio</b>	Estudio experimental (animal)	Estudio retrospectivo
<b>Nivel de evidencia</b>	5	5 con nivel D
<b>Objetivos del estudio</b>	Investigar el papel de los receptores purinérgicos (P2Y2) en el comportamiento del dolor, excitabilidad de las neuronas del ganglio trigeminal y modulación de canales de potasio (KV1.4, KV3.4, KV4.2 y KV4.3) en ratas	Evaluar los datos adquiridos durante dos encuestas realizadas en consultorio de diferentes especialidades entre los años 1997 y 1999; en relación a pacientes tratados con núcleo CMP forte, por diferentes etiologías de daño nervioso
<b>Variables a estudiar</b>	Evaluación mediante comportamiento en el modelo vivo. RT-PCR para identificación de expresión de receptores purinérgicos y canales de potasio. Inmunofluorescencia para corroborar expresión de los receptores purinérgicos y canales de potasio y grabación <i>patch-clamp</i> en ratas control y con lesión crónica por constricción del nervio infraorbitario para obtener curvas de excitabilidad	Estudio de opinión a médicos sobre la utilidad del núcleo CMP forte en distintas patologías, el 8% de ellos sugirieron usarlo en neuralgia trigeminal
<b>Número de pacientes</b>	8 ratas	2083 encuestados
<b>Dosis diaria y duración</b>	UTP: 100 nM, 50 $\mu$ l	Dosis más usuales: vía oral: 1-2 o 3 comprimidos día. 2 a 4 semanas. Vía intramuscular: 1 ampolla 2 a 5 días por semana durante 3 semanas.
<b>Resultados de eficacia</b>	En ratas control: UTP disminuyó significativamente el umbral evocado de potenciales de acción e incrementó el número de picos de descarga en neuronas del ganglio trigeminal. Inhibió las corrientes de canales de potasio transitorios rápidos IA y expresión de subunidades Kv.  En ratas con lesión crónica por compresión del nervio infraorbitario: el bloqueo de los receptores P2Y2, con oligonucleótidos <i>antisense</i> específicos revirtió la alodinia	82%. La mayoría de los médicos participantes consideraron que el tratamiento con nucleótidos pirimidínicos fisiológicos era útil, bien tolerado y fácilmente combinable con otros fármacos o medidas terapéuticas.
<b>Seguridad y efectos adversos reportados</b>	No se reportan efectos adversos al ser estudio en modelo animal y con evaluación celular	-
<b>Comentarios</b>	Evaluación de la alodinia mediante comportamiento del animal. Tras el sacrificio de los animales, se obtuvieron células de ganglio trigeminal y midieron mediante PCR-RT expresión de receptores purinérgicos (P2Y2) si los modelos tratados con núcleo expresaban menor cantidad. Sugirieron que el cambio en la expresión de receptor modula cambios en los canales de K, los cuales se reducen. El UTP disminuyó la excitabilidad neuronal al reducir la sobreexpresión de canales de K. La regulación de estos receptores y canales disminuyó la hiperalgesia de origen mecánico	Los encuestados comentaron sobre los beneficios potenciales a manera de opinión y los tres parámetros más relevantes para los encuestados fueron la mejoría más rápida de los síntomas (65.9%), la mejoría considerable en la calidad de vida (53.3%) y la reducción considerable de la necesidad de otros analgésicos (50.6%).

RT-PCR, transcripción reversa de reacción en cadena de polimerasa; UTP, uridina 5 trifosfato.

la regeneración y la mielinización de las células nerviosas, por un lado, y manteniendo la homeostasis del sistema nervioso, por el otro, mediante la regulación de la fagocitosis por parte de la microglía, aunque se requieren más estudios para dilucidar estos datos.

Con esta premisa, se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed, Scopus, Medscape y Google académico, utilizando como criterios de búsqueda los términos MeSh "nucleótidos", "núcleo CMP" y "neuralgia trigeminal". Se encontró un total de 40 artículos. Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión; finalmente solo dos estudios se consideraron válidos para este análisis (Figura 2 y Tabla 1).

El primer estudio que se evaluó, de Li *et al.*,<sup>23</sup> fue de carácter experimental con evidencia nivel 5. Se realizó en un modelo con animales (roedores) con el objetivo de evaluar el papel de los receptores purinérgicos (P2Y2) en el comportamiento del dolor. En este estudio se evaluó la excitabilidad de las neuronas del ganglio trigeminal y se marcó la modulación de los canales de potasio (KV1.4, KV3.4, KV4.2 y KV4.3) mediante la técnica RT-PCR. La marcación y el conteo utilizaron inmunofluorescencia en roedores que fueron sometidos a lesión crónica por constricción del nervio infraorbitario.

El modelo incluyó ocho roedores y se utilizó uridina 5 trifosfato (UTP) en dosis 100 mM, 50 µl. Los resultados midieron la presencia de alodinia evaluando el comportamiento de los animales, posteriormente se los sacrificó para obtener las células del ganglio trigeminal y someterlas al estudio de PCR.

En las ratas estudiadas, la UTP disminuyó significativamente el umbral evocado de potenciales de acción e incrementó el número de picos de descarga en neuronas del ganglio trigeminal. Además, inhibió las corrientes de canales de potasio transitorios rápidos IA así como la expresión de subunidades KV. Como conclusión, se sugiere que en este modelo con lesión crónica por compresión del nervio infraorbitario, los oligonucleótidos fueron capaces de bloquear los receptores P2Y2 logrando la reversión de la conducta relacionada con la presencia de hiperalgesia de origen mecánico (alodinia mecánica), favoreciendo la expresión de complejo de receptores P2X24.

El segundo estudio, de Hedding-Eckerich,<sup>26</sup> es una evaluación retrospectiva de varios cuadros clínicos de dolor neuropático, con nivel de evidencia 5D. Incluyó el registro de varios centros de consulta en Alemania y el reporte de 2083 pacientes tratados con nucleótidos. Se evaluaron los resultados mediante encuestas de consultorio de varias especialidades durante tres

años. Se reportaron patologías de dolor neuropático variable, incluyendo un 8.8% (n = 184) de pacientes con neuralgia trigeminal. Las dosis del fármaco también fueron variables, probablemente dependientes del criterio del médico tratante. El agente se administró por vía oral, 1 a 3 comprimidos al día por períodos variables de 2 a 4 semanas, o por vía intramuscular utilizando una ampolla, 2 a 5 días por semana durante un período de tres semanas. Los encuestados respondieron preguntas de percepción relativas al tiempo de la recuperación sintomática, la mejoría de la calidad de vida y la reducción en el uso de analgésicos. Además, comentaron sobre los beneficios potenciales, a manera de opinión, indicando el alivio temprano de los síntomas (65.9%), la mejoría considerable en la calidad de vida (53.3%) y la reducción de la necesidad de otros analgésicos (50.6%).<sup>6</sup>

## Conclusiones

No hay claridad en las causas y la explicación del daño producido en el nervio trigémino que origina el dolor clásico descrito históricamente en su afectación sensitivo-dolorosa.

En los estudios experimentales que analizaron la utilidad de los nucleótidos en el caso del dolor, el nucleótido más importante activador de la señalización dolorosa es el ATP, el cual tiene afinidad por ambos receptores, y, específicamente en la neuralgia del trigémino, se ha observado una sobreexpresión en el ganglio trigeminal de P2 asociada directamente con el dolor crónico y la alodinia.

La UTP se ha descrito como agonista únicamente de receptores P2Y y la señalización que desencadena favorecería la regeneración neuronal. Es posible que esta selectividad de la UTP desplace al ATP y, por tanto, el efecto no sea únicamente por estas vías de señalización, sino que de manera indirecta podría influir en la señalización a la baja por receptores P2, que son inductores de dolor.

De todas formas, los estudios publicados tienen todavía una rigurosidad baja y cuentan con niveles de evidencia pobres, por lo que no encontramos fuerza estadística para su recomendación en el tratamiento de la neuralgia trigeminal. Los pocos datos clínicos que existen a la fecha se sustentan en reportes de caso o en estudios retrospectivos, que requieren mayor rigurosidad estadística para considerarse evidencia de calidad suficiente.

Hasta el momento, por lo tanto, su utilización se mantiene en el nivel de recomendación experimental o recomendación clínica de casos aislados.

## Bibliografía

1. Biller J. *Practical Neurology*, 5e. Lippincott Williams & Wilkins, 2017.
2. International Association for the study of pain. Trigeminal Neuralgia and Persistent Idiopathic Pain. [www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org), 2011. <https://www.iasp-pain.org/wp-content/uploads/2022/10/7-TrigeminalNeuralgia.pdf>
3. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 155(4):654-662, 2014.
4. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Actualización en el manejo de la neuralgia del trigémino. *Semergen* 42(4):244-253, 2016.
5. Zakrzewska JM, Linskey ME. Trigeminal neuralgia. *BMJ Clin Evid* 348:1207, 2014.
6. Gordon T. Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation. *Int J Mol Sci* 21(22):8652, 2020.
7. Latorre G, González-García N, García-Ull J y col. Diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia: Consensus statement from the Spanish Society of Neurology's Headache Study Group. *Neurologia (Engl Ed)* 38(1):S37-S52, 2023.
8. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ y col. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet* 397(10289):2098-2110, 2021.
9. Zakrzewska JM, Wu N y col. Characterizing Treatment Utilization Patterns for Trigeminal Neuralgia in the United States. *Clin J Pain* 34(8):691-699, 2018.
10. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Heinskou TB y col. Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurol* 19(9):784-796, 2020.
11. Chen Q, Yi DI, Perez JN y col. The Molecular Basis and Pathophysiology of Trigeminal Neuralgia. *Int J Mol Sci* 23(7):3604, 2022.
12. Safitri NE. Trigeminal Neuralgia: A Brief Review. *Eur J Med Health Sci* 5(3):8-11, 2023.
13. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J y col. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 71(15):1183-1190, 2008.
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition (beta version). *Cephalalgia* 33(9):629-808, 2013.
15. Han-Bing S, Wei-Guo Z, Jun Z y col. Predicting the outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia using magnetic resonance tomographic angiography. *J Neuroimaging* 20(4):345-349, 2010.
16. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition. *Cephalalgia* 38(1):1-211, 2018.
17. Lambru G, Zakrzewska J, Matharu M. Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Pract Neurol* 21(5):392-402, 2021.
18. Rushton JG, MacDonald HN. Trigeminal neuralgia; special considerations of nonsurgical treatment. *J Am Med Assoc* 165(5):437-440, 1957.
19. Heinskou T, Maarbjerg S, Roach P y col. Trigeminal neuralgia — a coherent cross-specialty management program. *J Headache Pain* 16:66, 2015.
20. Chen G, Zhang YQ, Qadri YJ y col. Microglia in Pain: Detrimental and Protective Roles in Pathogenesis and Resolution of Pain. *Neuron* 100(6):1292-1311, 2018.
21. Chu J, Yang J, Zhou Y y col. ATP-releasing SWELL1 channel in spinal microglia contributes to neuropathic pain. *Sci Adv* 9(13):eade9931, 2023.
22. Hide I, Shiraki H, Masuda A y col. P2Y2 receptor mediates dying cell removal via inflammatory-activated microglia. *J Pharmacol Sci* 153(1):55-67, 2023.
23. Li N, Lu ZY, Yu LH, et al. Inhibition of G protein-coupled P2Y2 receptor induced analgesia in a rat model of trigeminal neuropathic pain. *Mol Pain* 10:21, 2014.
24. Martiáñez T, Carrascal M, Lamarca A y col. UTP affects the Schwannoma cell line proteome through P2Y receptors leading to cytoskeletal reorganisation. *Proteomics* 12(1):145-56, 2012.
25. Li JJ, Liu ZX, Zhang YL y col. P2X receptors and trigeminal neuralgia. *Neuroreport* 30(10):725-729, 2019.
26. Hedding-Eckrich. Treatment of peripheral nerve damage with pyrimidine nucleotides: results of a retrospective analysis of data on more than 2000 outpatient cases. *Der Allgemeinarzt* 16:2-7, 2001.

**Información relevante**

## La terapéutica adyuvante de los nucleótidos en la neuralgia trigeminal

### Respecto del autor



**René Fernando Estévez Abad.** Especialista en neurología, Universidad de Chile, Santiago, Chile. Magíster en neurociencia y biología del vomportamiento, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España. Magister y Doctor en bioética y derecho, Universidad de Barcelona, Barcelona, España. Exdocente de neurofisiología, neurología y bioética, Universidad de Cuenca, Cuenca, Ecuador. Docente, Universidad del Azuay, Cuenca, Ecuador. Expresidente Sociedad Ecuatoriana de Neurología.

### Respecto del artículo

Se ha postulado el uso de nucleótidos como medicación adyuvante en el tratamiento y pronóstico de la neuralgia trigeminal. Los hallazgos de series de pacientes y experimentos en modelos con animales sugieren que los nucleótidos podrían modular canales iónicos implicados en las cadenas del dolor neuropático.

### El autor pregunta

Los nucleótidos se han propuesto como terapéutica asociada con el tratamiento de la neuralgia trigeminal.

Se recomiendan varios esquemas, dosis y vías de administración orientadas a mejorar la respuesta al tratamiento del dolor y se espera recuperación de la patología en menos tiempo, utilizando menores dosis de analgésicos y mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

¿Existe evidencia suficiente que permita el uso de nucleótidos en el tratamiento de la neuralgia trigeminal?

- A) Sí, existe evidencia fuerte tipo A.
- B) Sí, existe evidencia limitada tipo B1, estimulando a las células de Schwann.
- C) Sí, de pobre calidad, basada en opiniones de expertos.
- D) No, no existe evidencia alguna.
- E) No, solo se recomienda como placebo.

Corrobore su respuesta: <https://www.siicsalud.com/dato/evaluacioneshtm.php/175642>

### Palabras clave

monofosfato de citidina, neuralgia del trigémino, nucleótidos, trifosfato de uridina

### Keywords

*ctidine monophosphate, trigeminal neuralgia, nucleotides, uridine triphosphate*

### Lista de abreviaturas y siglas

AAN, *American Academy of Neurology*; ATP, ácido adenosín trifosfato; BID, dos veces por día; IASP, *International Association for the Study of Pain*; NT, neuralgia trigeminal; NTF, factor de necrosis tumoral; PCR, reacción en cadena de polimerasa; PIB, inositol trifosfato; PLC, fosfolipasa C; QD, cada día; RT-PCR, transcripción reversa de reacción en cadena de polimerasa; TID, tres veces por día; UDP, uridina difosfato; UTP, uridina 5 trifosfato.

### Cómo citar

Estévez Abad RF, Cisneros Lesser JC, Caballero Cuevas TM, Ojeda Jacquet VD. La terapéutica adyuvante de los nucleótidos en la neuralgia trigeminal. *Salud i Ciencia* 26(7):303-10, May-Jun 2025.

### How to cite

*Estévez Abad RF, Cisneros Lesser JC, Caballero Cuevas TM, Ojeda Jacquet VD. Adjuvant nucleotide therapy in trigeminal neuralgia. Salud i Ciencia 26(7):303-10, May-Jun 2025.*

### Orientación

Clínica, Diagnóstico, Tratamiento

### Conexiones temáticas

