



UNIVERSIDAD FINIS TERRAE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA

USOS DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN ODONTOLOGÍA REVISIÓN DE LA LITERATURA

MAGDALENA MARÍA DROGUETT JORQUERA
PAULA MONTSERRAT SILVA PALAVECINO

Tesis presentada a la Facultad de Odontología de la Universidad Finis Terrae
Para optar al grado de Cirujano Dentista

Profesor guía: Prof. Dr. Edgardo Fuentes Anabalón

Santiago, Chile

2016

AGRADECIMIENTOS

Las tesistas quisieran agradecer en primer lugar la empatía, cariño y apoyo incondicional de sus familias durante este largo y muchas veces agotador proceso.

Agradecer también a Prof. Dr. Edgardo Fuentes Anabalón por su apoyo, guía, paciencia y conocimientos, ya que sin su constante ayuda y apoyo esta tesis no podría haber sido posible. Agradecer también a Dr. Gisaku Kuramochi, que gracias a su profesionalismo y compañía durante nuestro proceso de ante proyecto se pudo llevar a cabo la estructura básica de nuestra tesis.

Finalmente valoramos profundamente a todos nuestros profesores que desde el primer día nos ayudaron y se comprometieron con nuestra formación ética y profesional durante nuestro camino para poder ser cirujano dentista de esta institución.

INDICE

• Introducción.....	1
• Objetivos.....	2
• Material y Método.....	3-4
• Capítulo 1: Músculo Esquelético.....	5
1.1 Actividad del músculo esquelético.....	5-6
1.2 Fundamentos biológicos.....	6-7
• Capítulo 2: Toxina Botulínica.....	8
2.1 Historia	8-9
2.2 Qué es, como se obtiene.....	9
2.3 Tipos	9
2.4 Propiedades.....	10
2.5 Mecanismo de acción	11
2.6 Aplicaciones en odontología.....	12
2.7 Complicaciones	13 - 14
• Capítulo 3: Trastornos temporomandibulares (TTM).....	15
3.2 Patología Articular	15
3.2 Patología muscular.....	16 - 17
• Discusión.....	18- 26
• Conclusión	27
• Bibliografía	28-31

RESUMEN

Cualquier toxina puede ser dañina o beneficiosa, la percepción de la neurotoxina botulínica (BTX) ha evolucionado de ser considerado un veneno a un agente clínico versátil con diversos usos, BTX juega un papel clave en la gestión de muchos trastornos orofaciales y dentales ya que muchos no tienen modalidad de tratamientos completos convencionales. La toxina botulínica puede ser utilizada como una modalidad de tratamiento alternativo de trabajo a través del método de quimioterapia de denervación en muchas condiciones médicas y dentales.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre la toxina botulínica, todos los artículos y estudios fueron seleccionados, se resumieron los artículos relacionados con odontología. Esta revisión bibliográfica explica usos de la toxina botulínica tipo A en odontología.

Palabras claves: toxina botulínica, odontología, dolor orofacial.

INTRODUCCION

La toxina botulínica es una potente neurotoxina producida por el *Clostridium botulinum* la cual produce parálisis muscular, atrofia y debilidad.¹

Se han aislado 7 tipos de toxina botulínica, de la A a la G, siendo la A (BTX-A) la más usada¹. Dentro de sus variadas funciones, en el ámbito odontológico se destaca su uso para el tratamiento de la sialorrea, desórdenes temporomandibulares (TDM), bruxismo, distonía focal, espasmo muscular e hipertrofia muscular, dolor de cabeza, neuralgia idiopática del trigémino y neuralgia post herpética.²⁻³

Los efectos de la toxina botulínica son en el músculo esquelético por la inhibición de acetil colina excretada por las terminales nerviosas, induciendo así, parálisis muscular³.

Las terapias no invasivas como dieta blanda, fármaco terapia, fisio terapia e inyecciones de BTX-A han resultado ser efectivas como terapia de primera línea para condiciones de patología extra articular⁴.

OBJETIVOS

Objetivo general

El propósito de esta revisión de la literatura consiste en identificar, analizar, valorar e interpretar el cuerpo de conocimientos disponibles sobre los diferentes usos de la toxina botulínica tipo A en odontología.

Objetivos específicos

1. Resumir información sobre usos odontológicos de toxina botulínica.
2. Identificar los aspectos relevantes conocidos, los desconocidos y los controvertidos sobre los usos odontológicos de la toxina botulínica tipo A.
3. Proporcionar información amplia sobre usos odontológicos de la toxina botulínica tipo A.
4. Comparar los resultados obtenidos en la investigación con estudios similares, discutiendo críticamente conclusiones contradictorias procedentes de diferentes estudios.
5. Usar la revisión de la bibliografía para explicar, apoyar y ampliar la teoría generada en los estudios de investigación.

MATERIAL Y METODO

- 1) **Diseño del estudio:** Revisión de la Literatura

- 2) **Criterios de Elegibilidad:** Se realizará una selección de acuerdo al título, resumen de los artículos y libros relacionados con el tema desde el año 2011 hasta hoy, en la base de datos PubMed, EBSCO, MedLine y Scielo donde se utilizaron los siguientes términos MeSH: botumim toxin, orofacial pain, dentistry.

De acuerdo a los criterios de elegibilidad definidos previamente, de un total de 52 estudios encontrados, se seleccionaron 27 textos completos.

- 3) **Criterios de exclusión:** Se excluyeron todos aquellos estudios que incluyen torticollis y estética. La búsqueda se limita a artículos en los idiomas inglés y español, excluyendo aquellos que se encuentren en otros idiomas.

- 4) **Técnicas de recolección de datos:**

- a. De cada uno de los artículos seleccionados se extrajeron los siguientes datos; autor; año; país (lugar de estudio), diseño del estudio, la principal variable del estudio (tipo de patología presente en la población), e información relevante acorde al tema.

- b. Se realizará una selección de acuerdo al título y resumen de cada artículo relacionado con el tema, en el que participaran tutor y alumnas. De cada artículo seleccionado se extraerán los siguientes datos: autor; año; país (lugar de estudio), diseño del estudio, información sobre aplicaciones y usos de toxina botulínica tipo A en odontología. Cualquier desacuerdo

respecto de la inclusión de un artículo será resuelto mediante una discusión.

MARCO TEORICO

Capítulo 1: Músculo esquelético

1.1 Actividad del musculo esquelético

Los músculos son órganos de locomoción y de soporte estático.⁵

El músculo esquelético es un musculo grueso insertado en el esqueleto, Fascie de extremidades, pared corporal y cabeza y cuello.⁵

El tipo de contracción del músculo esquelético es de una contracción fuerte, rápida e intermitente sobre un tono muscular basal, actúa primariamente para producir movimiento contra gravedad. Su estimulación es voluntaria (o refleja) por sistema nervioso somático.⁵

Los músculos mandibulares pertenecen al grupo de musculo esquelético⁶. Están inervados por la rama motora del trigémino.⁶

Cuando cada uno de los axones ramificado alcanza el músculo, nuevamente se ramifican varias veces formando uniones neuromusculares en contacto con varias fibras. De esta forma es posible afirmar, que las fibras de un músculo esquelético en condiciones normales no se contraen en forma espontánea, y que su respuesta contráctil es dependiente de la excitación nerviosa que les llega a través de su inervación motora.⁶

El conjunto de los mecanismo y circuitos nerviosos que crean y proporcionan la energía nerviosa necesaria para desencadenar la excitación y/o inhibición motora

muscular, más los músculos mandibulares y grupos musculares anexos, forman parte de uno de los componentes fisiológicos básicos más importante del sistema estomatognático, el componente neuromuscular ⁶.

1.2 Fundamentos Biológicos:

La contracción del músculo esquelético ocurre como resultado de impulsos nerviosos motores que llegan desde el sistema nervioso central, a través de neuronas motoras llamadas motoneuronas alfa (mn-a).⁶

Cada mn-a inerva un cierto número de fibras musculares mediante su axón ramificado (unidad motora). El sitio de conexión sináptica de la terminal axónica motora con la fibra muscular se denomina placa motora terminal. ²

Cuando una mn-a es excitada a su nivel umbral, un potencial de acción será conducido a lo largo de su axón motor hacia las terminales axónicas pre sinápticas⁶. La despolarización de la terminal axónica motora desencadena un incremento transitorio de la conductividad de Ca^{2+} , lo que provoca una entrada de iones a favor de su gradiente electroquímico. El influjo de Ca^{2+} causa una migración de las vesículas sinápticas encerradas en la terminal axónica, su fusión con la membrana plasmática y el consiguiente vaciamiento del neurotransmisor acetilcolina hacia el espacio sináptico y se acopla con los receptores nicotínicos (específicos) en la superficie externa de la membrana plasmática de la placa motora terminal. ⁶

La unión del acetil colina a su receptor desencadena la apertura transitoria de su canal iónico que aumenta la conductancia de Na^+ y K^+ .⁶ La consecuencia será un

flujo neto de entrada de Na^+ . Las corrientes iónicas $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ resultan en una despolarización transitoria de la placa motora terminal, denominado potencial de placa terminal (PPT)⁶.

El PPT provocará, por generación de corrientes de circuitos locales y conducción electrónica, una despolarización de las regiones del sarcolema adyacentes a la placa motora terminal, por apertura de canales de Na^+ específicos dependientes de voltaje. Cuando estas regiones alcanzan el umbral, se generan potenciales de acción en el sarcolema de la fibra muscular que serán propagados a lo largo de la fibra muscular a alta velocidad, lo que induce finalmente a la célula muscular a contraerse.⁶

Capítulo 2: Toxina botulínica

2.1 Historia

La idea de un posible uso terapéutico de la toxina botulínica fue desarrollado primero por el médico alemán Justinus Kerner (1786-1862).⁷ Se deduce que la toxina actúa interrumpiendo la transmisión de la señal dentro del sistema nervioso simpático periférico, dejando intacta la transmisión sensorial.⁷ Llamó a la toxina "salchicha de veneno", porque se observó que la enfermedad siguió la ingestión de salchichas en mal estado. En 1870, John Muller, otro médico alemán, acuñó el nombre de "botulismo" (de la raíz latina botulus, que significa "salchicha").⁷ En 1949, Burgen fue el primero en descubrir que la toxina fue capaz de bloquear la transmisión neuromuscular.⁷ Este hecho se demostró experimentalmente mediante la administración de la cepa de tipo A en los monos.⁷ Esta cepa fue aprobada por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) en 1989 bajo el nombre comercial Botox (Allergan, Inc., Irvine, CA) para el tratamiento de estrabismo, blefaroespasma y espasmo hemifacial en pacientes menores de 12 años de edad. En el año 2000, el Botox fue aprobado para su uso en el tratamiento de la distonía cervical (tortícolis) y 2 años más tarde para la mejora temporal de moderadas a severas líneas de expresión entre las cejas (líneas glabellares).⁷

Cuando se ingieren alimentos que contienen la toxina, la toxina se extiende a las terminaciones nerviosas colinérgicas periféricas y bloquea la liberación de acetilcolina.⁸ Esto resulta en una enfermedad neuroparalítica descendente bilateralmente simétrica.⁸ El período de incubación después de la ingestión es 18-36 h.⁷

La toxina botulínica que está disponible en el mercado se purifica de exotoxina de las bacterias anaeróbicas, *Clostridium botulinum*. Esta neurotoxina es la causa de la enfermedad paralítica grave, el botulismo.⁷

2.2 Qué es , y como se obtiene

La neurotoxina botulínica (BTX) es una proteína neurotóxica producida por *Clostridium botulinum*, rara vez por *Clostridium butyricum* y *Clostridium baratii*. Estos microorganismos son producidos por bacterias Gram positivas, estrictamente anaerobias, formadoras de esporas, se encuentran comúnmente en plantas, en el suelo, el agua, tracto gastrointestinal de animales. Aunque antes fue considerada letal, la BTX se utiliza ahora como un fármaco terapéutico.^{9, 10}

BTX presenta acciones transitorias, no destructivas, dosis-dependientes y localizadas, con efectos secundarios sistémicos mínimos, que subyacen en su amplio uso en diversos trastornos orofaciales y dentales.^{7, 9}

2.3 Tipos

Siete tipos de toxinas botulínicas han sido aislados, pero sólo dos, tipos A y B, se han hecho disponibles en el mercado.¹¹

Las bacterias pueden producir 7 toxinas antigénicamente diferentes que tienen letras de la A a la G.¹¹

De los 7 serotipos producidos por bacterias del género *Clostridium*, la neurotoxina botulínica tipo A es la más ampliamente utilizada y estudiada.^{11,12}

2.4 Propiedades

La toxina botulínica induce debilidad muscular mediante la inhibición de la transmisión de las neuronas motoras alfa en la unión neuromuscular.⁹

Causa parálisis de las uniones neuromusculares mediante el bloqueo de la liberación de acetilcolina.¹¹

Se deduce que la toxina actúa interrumpiendo transmisión de la señal dentro del sistema nervioso periférico simpático, dejando intacta la transmisión sensorial.¹³

La liberación de acetilcolina (ACh) está mediada por el ensamblaje de complejos de fusión sinápticos, un conjunto de proteínas del receptor de proteínas ligadas al factor sensible a la N-etilmaleimida soluble (SNARE), incluyendo sinaptobrevina, proteína sinaptosomal asociada (SNAP) y syntaxina.⁸

Toxina botulínica tipo A inhibe la liberación dependiente de calcio de la sustancia P en los ganglios de la raíz dorsal embrionaria, produciendo un efecto analgésico a través de la inhibición periférica de las fibras C y A delta. Analgésico periférico y central, los efectos de BTX surgen de los efectos directos e indirectos (transporte retrógrado) de la toxina en las neuronas nociceptivas periféricas.⁹

Empieza a actuar dentro de 24-48 horas de la administración, alcanzando un máximo a las 2-3 semanas y mantiene su eficacia durante aproximadamente 3-4 meses.^{8, 9}

2.5 Mecanismos de acción.

La absorción a través del tracto gastrointestinal o a través del tejido alcanza los canales linfáticos y el torrente sanguíneo, circula en la sangre hasta que llega a las sinapsis colinérgicas, se une con la ayuda de dominio de unión a la membrana celular neuronal colinérgica en la terminal nerviosa, entra en la neurona por endocitosis cadena ligera de la toxina, cruza la membrana de la vesícula endocítica, entra en citoplasma de la terminal pre sináptica, se unirá a los sitios de las proteínas SNARE, evita ensamblaje del complejo de fusión sináptico, bloques de acoplamiento, la fusión y la liberación de acetilcolina.⁹

La toxina botulínica produce parálisis muscular mediante la inhibición la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular a través de 3 pasos:

1. Toxina se une al nervio, y luego se internaliza en el nervio.⁹
2. La toxina es escindido por enzimas proteolíticas internas, y la degradación por productos interfiere con el normal proceso de fusión de vesículas a la membrana plasmática.⁹
3. La inhibición de la exocitosis de la acetilcolina, lo que genera es efecto de bloqueo neuromuscular.⁹
4. Aunque las dosis grandes pueden resultar en una parálisis completa, dosis terapéuticas permiten actividad parcial.⁹

2.6 Aplicaciones en odontología.

La toxina botulínica se usa como tratamiento alternativo a través de quimioterapia de denervación, en múltiples patologías medicas y odontológicas, tales como:

1. Los estados de dolor orofacial como la neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, migraña, dolor de cabeza y la disfunción de dolor miofacial.^{10, 14}
2. Los trastornos de las glándulas salivales como sialorrea, sialocele, síndrome de Frey, etc.¹⁵
3. La hipertrofia del músculo masetero^{1, 2, 16, 17}
4. Los trastornos de la ATM como dislocación, el bruxismo, y distonía oromandibular y la artritis^{6, 18}
5. Trismus⁹
6. Trastornos del nervio facial, es decir, la parálisis del nervio facial / paresia⁹
7. Durante el implante dental, la mandíbula y cirugías periodontales.²¹
8. En la curación de heridas⁹
9. Tratamiento de las cicatrices hipertróficas⁹

2.7 Complicaciones

Efectos secundarios del uso de la toxina botulínica incluyen ansiedad, mareos, somnolencia, dolor de cabeza, sequedad de boca y ojos, faringitis, disfagia, dolor facial, síntomas similares a la gripe, incapacidad para enfocar los ojos, párpados o las cejas caídas, visión doble / borrosa, sensibilidad a la indigestión luz, náuseas , sudoración, fiebre, escalofríos, reacciones alérgicas como erupción cutánea, prurito, disnea, opresión en el pecho, edema de la cara, ronquera de la voz, infección respiratoria, anafilaxis, urticaria, eritema multiforme, prurito, pérdida del control de la vejiga, pérdida de fuerza, parálisis , convulsiones, etc.⁴

A nivel local, en el sitio de la inyección de efectos secundarios incluyen dolor, enrojecimiento, sensación de hormigueo, moretones, hinchazón o sensibilidad, rigidez muscular o débiles en o cerca del sitio, sangrado, etc.⁴

Los efectos secundarios luego de la terapia de BTX pueden ser:

- Los músculos inyectados pueden presentar dolor durante algunos días después de la inyección.¹³
- Botox puede causar debilitamiento parcial temporal de los músculos inyectados.¹³
- Cuando Botox se utiliza durante mucho tiempo, puede causar atrofia de los músculos inyectados. Esta atrofia es reversible si la terapia se interrumpe.¹³
- Se han notificado casos de efectos secundarios temporales tales como síntomas similares a la gripe, palpitaciones, sensación de hormigueo, o náuseas.¹³

Estos efectos secundarios son poco frecuentes y generalmente desaparecen en el plazo de 1-2 días.¹³

Capítulo 3: Trastornos temporomandibulares (TTM)

3.1 patología articular.

- Alteraciones del complejo cóndilo-disco:

Estos trastornos se manifiestan por toda una gama de alteraciones²⁰. Se producen a causa de que se modifica la relación existente entre el disco articular y el cóndilo²⁰.

- 1.- subluxación con reducción^{20, 21}
- 2.- subluxación sin reducción: bloqueo abierto y bloqueo cerrado^{20, 21}

- Incompatibilidad estructural de las superficies:

Las diferentes características anatómicas en una articulación a menudo pueden predisponer a una alteración discal, las características que definen por qué algunas articulaciones pueden ser más vulnerables que otras son^{20, 21}:

- 1.- inclinación de la eminencia articular^{20, 21}
- 2.- morfología del cóndilo y la fosa^{20, 21}
- 3.- articulación^{20, 21}
- 4.- inserción del músculo pterigoideo latera superior^{20, 21}

- Trastornos articulares inflamatorios:

Es a alteración de diversos tejidos que constituyen la estructura articular^{20, 21}:

- 1.- sinovitis²⁰
- 2.- capsulitis²⁰
- 3.-retrodiscitis²⁰
- 4.- artritis²⁰

3.2 Patología muscular.

Los trastornos funcionales de los músculos masticatorios son quizá el problema de TTM más frecuente en los pacientes que solicitan tratamiento^{20, 22}. Se agrupan en una amplia categoría llamada trastornos de los músculos masticatorios³. Igual que en cualquier estado patológico, existen dos síntomas importantes el dolor y la disfunción^{20, 21}.

- Co-contracción protectora (fijación muscular)^{20, 21, 22}

Se trata de una respuesta del SNC frente a una lesión o amenaza de lesión²⁰. En presencia de un estímulo sensitivo alterado o de dolor, los grupos musculares antagonistas parecen activarse durante el movimiento, en un intento de proteger la parte lesionada^{20, 22}. Así, por ejemplo, en el sistema masticatorio, un paciente que experimenta una co-contracción presentara un aumento de la actividad muscular de los músculos elevadores durante la apertura y un incremento de la actividad de los depresores durante el cierre²⁰.

La co-contracción protectora no es un trastorno patológico, aunque cuando es prolongada puede dar lugar a síntomas mialgicos²⁰.

- Dolor muscular local (mialgia no inflamatoria)^{20, 21, 22}

Es un trastorno caracterizado por alteraciones en el entorno local de los tejidos musculares²⁰. Estas se caracterizan por la liberación de ciertas sustancias algogénicas (como bradicidina, sustancia P e incluso histamina) que producen dolor^{20, 22}. Estos cambios iniciales pueden traducirse sólo en fatiga³. Junto con la co-contracción prolongada, otra causa del dolor muscular local son los traumatismos locales o el uso excesivo del músculo²⁰.

- Miospasmos (mialgia de contracción tónica)^{20, 21, 22}

Es una contracción muscular tónica inducida por el SNC²⁰. Los miospasmos no son un trastorno frecuente, cuando se presentan se pueden identificar fácilmente por sus características clínicas, como el músculo se encuentra constantemente contraído se producen cambios posicionales importantes en la mandíbula, y un musculo con miospasmo a la palpación son muy duros²⁰.

- Trastornos mialgicos regionales (mialgia por punto gatillo)^{20, 21, 22}

Es un trastorno de dolor miogeno regional caracterizado por áreas locales de bandas de tejido muscular duro e hipersensible, que reciben el nombre de punto gatillo³. Las características distintivas de los puntos gatillo es que son un origen de dolor profundo constante, e dolor es referido con frecuencia por el paciente como una cefalea.³

DISCUSION

Se ha visto que la toxina botulínica en adecuadas dosis es efectiva para el tratamiento de diferentes patologías a nivel cráneo mandibular, ayudando así a aliviar sintomatología y recuperar función.

Si bien no es un tratamiento definitivo, es un tratamiento paliativo, alternativo útil que ha mejorado la calidad de vida de los pacientes de manera transitoria para diversas patologías, las cuales, muchas veces no tienen suficientes alternativas de tratamiento definitivo y aquejan a gran porcentaje de la población.

Las patologías y como pueden ser tratadas en el ámbito odontológico con toxina botulínica tipo A de una manera satisfactoria, según la información recopilada de diferentes autores, son las descritas a continuación:

1. Neuralgia trigeminal y postherpética^{23, 14, 10}

Cuando se usa para tratar la neuralgia intratable e idiopática, la BTX tipo A actúa inhibiendo la exocitosis de ACh y otros neurotransmisores^{23, 14, 10}. Esta acción podría ser analgésica si impide la liberación de neuropéptidos de las terminaciones nerviosas nociceptivas^{23, 14, 10}. La BTX tipo A inhibe la liberación de norepinefrina y ATP a partir de las terminaciones nerviosas simpáticas posganglionares, proporcionando un efecto analgésico y reduciendo la sensibilización central y periférica. La dosis apropiada de BTX para tratar la neuralgia del trigémino es de 20-50 U, inyectada en la zona de disparo o en el músculo masetero^{23, 14, 10}.

Recientemente, la BTX tipo A se ha utilizado como una modalidad de tratamiento alternativa para casos refractarios de neuralgia posherpética. Cuando se administra intradérmicamente a 15 U, la BTX inhibe la liberación de glutamato, sustancia P y polipéptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) inducida por formalina, con efectos directos sobre las neuronas sensoriales y efectos indirectos sobre el sistema nervioso central (SNC)⁹. El dolor disminuye a niveles leves y tolerables dentro de la primera semana de administración⁹.

2. Dolor de cabeza y migraña^{24, 10, 14}

La migraña crónica es un trastorno con la consiguiente reducción de la calidad de vida asociada con malestar. La toxina botulínica puede usarse para tratar este trastorno.^{24, 10, 14}

El dolor de cabeza puede deberse a una excitación anormal de las fibras aferentes nociceptivas periféricas, lo que lleva a una sensibilización central y a un aumento de la dureza y sensibilidad del músculo pericárdico^{24, 10, 14}. El dolor de cabeza también puede deberse a una mayor capacidad de respuesta de las neuronas del núcleo trigeminal caudal, lo que conduce a la generación de señales de dolor que disminuyen la modulación del dolor con serotonina y norepinefrina^{24, 10, 14}. La migraña es un síndrome de dolor neurovascular asociado con inflamación estéril y vasodilatación, que activan las aferencias del trigémino en la pared del vaso y causan dolor. En la cefalea en racimo, la rama oftálmica del nervio trigémino transmite una señal de dolor, lo que conduce a la liberación de la sustancia P y CGRP, vasodilatación de los vasos sanguíneos dural e inflamación neurogénica^{24, 10, 14}.

Se han propuesto cuatro modos de acción para la BTX en la migraña y la cefalea.

1. La BTX puede disminuir la contractilidad muscular al prevenir la liberación de ACh desde la terminal presináptica^{24, 10, 14}. Sin embargo, esta teoría no explica por qué el alivio del dolor con BTX ocurre con frecuencia antes de la relajación muscular^{24, 10, 14}.

2. La BTX puede inhibir las fibras musculares extrafusales y normalizar los niveles excesivos de actividad del huso muscular^{24, 10, 14}.

La liberación excesiva de ACh en la unión neuromuscular conduce a niveles anormalmente altos de la actividad de la placa final, lo que da lugar a contracciones del músculo extrafusar^{24, 10, 14}. BTX inhibe la transmisión de neurotransmisores en las neuronas motoras gamma en el huso muscular y disminuye la actividad muscular^{24, 10, 14}.

3. La BTX puede entrar en el SNC modulando el dolor inhibiendo la liberación de la sustancia P de las terminaciones nerviosas del trigémino y activando la expresión de la sustancia P en los núcleos del rafe^{24, 10, 14}. La inhibición mediada por BTX de SNAP-25 bloquea la exocitosis del neurotransmisor, dando lugar a una disminución del dolor a través de la colocación de péptido intestinal vasoactivo y neuropéptido Y con ACh en las neuronas parasimpáticas^{24, 10, 14}. Contribuyendo además al efecto analgésico es la descompresión de las neuronas nociceptivas aferentes, lo que conduce a una disminución de los niveles de metabolitos excitatorios secundarios a la relajación muscular^{24, 10, 14}.

4. La BTX puede reducir el flujo parasimpático, lo que lleva a la analgesia. Por esta razón, el uso de BTX está indicado en casos de cefalea crónica^{24, 10, 14}.

Métodos de administración de BTX actualmente utilizados incluyen un enfoque de sitio fijo, después del dolor, la inyección directa en los músculos blandos, y una combinación de estos métodos⁹. Las inyecciones glándulas pueden proporcionar

un alivio completo⁹. Otros sitios de inyección incluyen la región suboccipital, donde dosis mayores o menores son necesarias para las regiones posterior o anterior (por ejemplo, frontal y temporal), respectivamente. Las dosis de BTX utilizadas para cefalea y migraña oscilan entre 10 y 150 U, con mejoría clínica dentro de las primeras 2 semanas de inyección, máximo beneficio a las 6 semanas y eficacia durante 3 meses⁹.

La dosis recomendada es la dilución de 200 unidades / 4 mL ó 100 unidades / 2 mL, con una concentración de 5 unidades por 0,1 mL⁹. Se administra intramuscularmente usando una aguja estéril de calibre 30, de 0,5 pulgadas como inyecciones de 0,1 ml (5 unidades).^{9, 16}

Por cada sitio para tratar la migraña crónica. Las inyecciones deben dividirse a través de las siguientes 7 áreas específicas de músculos de cabeza y cuello⁹. (1) Corrugador: 5 U cada lado. (2) Procer: 5 U un lado. (3) Frontal: 10 U cada lado. (4) Temporal: 20 U cada lado. (5) Occipital: 15 U cada lado. (6) paraespinal facial: 10 U cada lado. (7) Trapecio: 15 U cada lado⁹. Tiene que repetirse cada 12 semanas.⁹

3. Síndrome de disfunción del dolor miofacial (MPDS)^{17, 20, 25}

Un síndrome de dolor complejo con una etiología poco clara, MPDS se asocia con el dolor y la ternura de los músculos, especialmente los involucrados en la masticación, y con puntos gatillo / bandas^{17, 20, 25}. La inyección de 50 U de BTX tipo A es un medio simple y eficaz para reducir la hiperactividad muscular de MPDS, bloqueando la liberación de ACh desde la unión neuromuscular^{17, 20, 25}. Aunque este mecanismo de BTX ha sido estudiado extensamente, los resultados han sido inconclusos debido a la etiología poco clara^{17, 20, 25}. Por ejemplo, los estudios EMG de pacientes MPDS no han demostrado consistentemente hiperactividad muscular. Otros estudios informaron miositis como la causa subyacente del dolor

en MPDS; Sin embargo, la miositis no puede ser tratada por BTX ya que la toxina no tiene actividad anti-inflamatoria^{17, 20, 25}. Además, la presencia de puntos gatillo en MPDS no ha sido confirmada. En general, se han llevado a cabo insuficientes estudios controlados aleatorios prospectivos para probar la eficacia del uso de BTX en MPDS. Hasta hace poco, la BTX sólo se ha utilizado como terapia temporal para aliviar el dolor y la disfunción en el trastorno^{17, 20, 25}.

4. Trastornos de las glándulas salivales^{6, 18}

La BTX se ha utilizado en el tratamiento de trastornos de las glándulas salivales, como la sialorrea, el sialocele y el síndrome de Frey^{6, 18}. Cuando se utiliza en el tratamiento de la hipersalivación (sialorrea), la BTX actúa sobre las terminaciones nerviosas colinérgicas, provocando la proteólisis de SNAP-25, la denervación química y la pérdida de actividad neuronal. BTX se inyecta intraglandularmente, principalmente a la glándula parótida, a una dosis que depende de la condición. Los rangos de dosis comunes son 10-100 U de Botox o 20-300 U de Dysport⁹. El sialocele es una acumulación de saliva rodeada por una reacción tisular, que se desarrolla como una complicación postoperatoria después de la parotidectomía. Cuando se usa para esta condición, el tipo A de BTX actúa bloqueando la liberación de ACh del nervio autonómico parasimpático secretomotor. Se administran por vía percutánea dosis de 50-70 U en la región de la parótida⁹. Otra complicación común de la parotidectomía, el síndrome de Frey se caracteriza por la hiperhidrosis facial en la región preauricular iniciada por un estímulo gustativo. El modo de acción de la BTX tipo A en el síndrome de Frey implica la inhibición de la liberación de ACh en las terminaciones nerviosas y en los músculos y el bloqueo de las placas terminales motoras. A nivel autonómico, la secreción de sudor se bloquea en las glándulas que dependen de la liberación de ACh para su activación⁹. La BTX se administra típicamente a 30 U, y su eficacia dura 6-15 meses. La administración repetida disminuye la gravedad de los síntomas, reduce la extensión del área afectada y aumenta el tiempo hasta la recaída⁹.

5. Hipertrofia del músculo masetero^{26, 9}

La inyección de BTX tipo A es una modalidad de tratamiento mínimamente invasiva para la hipertrofia del músculo masetero, definida como la ampliación asintomática de uno o ambos músculos maseteros^{26, 9}. El músculo masetero se inyecta con 100 U de BTX tipo A en 2 ml de solución salina estéril⁹. La única limitación de esta terapia es la recurrencia después de 6 meses, cuando el procedimiento debe repetirse⁹.

6. Dislocación de la ATM

La dislocación de la ATM es causada por un excesivo movimiento hacia adelante del cóndilo más allá de la eminencia articular, con separación completa de las superficies articulares y fijación posicional²⁰. Al inhibir la liberación de ACh en la unión neuromuscular y debilitar los músculos pterigoideos laterales a través de la quimodenervación, la BTX tipo A causa un desequilibrio entre los músculos utilizados para abrir y cerrar la mandíbula²⁰. Estos efectos de la BTX limitan la apertura bucal y ayudan a evitar la luxación, con efectos de 2-4 meses. La dosis de BTX para este propósito es de 25-50 U, inyectada percutáneamente en cada músculo pterigoideo lateral⁹.

7. Distonía Oromandibular^{28, 21}

Estos espasmos involuntarios de los músculos masticatorio, lingual y esfigomático dan lugar a distorsiones de la posición y función oral^{28, 21}. Los modos de acción de la BTX tipo A en la distonía oromandibular incluyen la quimiodenervación local de las placas terminales motoras y la inhibición intracortical central, que normaliza la proyección de la corteza motora primaria distorsionada. El músculo que se inyecta depende de la forma de la distonía, con los músculos bilaterales del masetero que se inyectan para la distonía de la mandíbula-cierre, los pterigoideos laterales con el vientre anterior del músculo omohioideo para la distonía de la apertura de la

mandíbula y los músculos de la lengua para la distonía lingual²¹. La dosis recomendada de BTX es de 30 U por lado⁹.

8. Trismus^{29, 9}

Trismus se define como una alteración motora del nervio trigémino, especialmente el espasmo de los músculos masticatorios, con dificultad para abrir la boca. En este trastorno, la BTX tipo A actúa en la terminal sináptica de la neurona motora colinérgica y provoca parálisis flácida debido al bloqueo de la neuroexocitosis en la terminal motora inferior presinápticamente^{29, 9}. La dosis recomendada de BTX para trismus es de 25 U inyectada en cada músculo masetero y 10 U en el músculo temporal⁹.

9. Parálisis del nervio facial⁹

La parálisis facial se refiere tanto a la pérdida incompleta (paresia) como a la pérdida completa (parálisis) de la función del nervio facial⁹. La parálisis unilateral afecta el equilibrio entre los lados derecho e izquierdo de la cara, causando asimetría. La inyección de BTX tipo A en los músculos faciales inferiores contralaterales debilita estos músculos y restaura la simetría facial. BTX actúa en la unión neuromuscular inhibiendo la liberación de ACh y previniendo la contracción muscular⁹. Una dosis de 10-80 U de BTX en solución salina se administra intramuscularmente, con la dosis exacta adaptada a cada paciente y monitorizada por EMG. En promedio, el efecto comienza dentro de 6 días y dura 7-24 semanas. BTX puede ser re-administrado, dependiendo de la respuesta⁹. Un efecto secundario menor y autolimitado del tratamiento es el babeo de la saliva⁹.

10. Reconstrucción de la cavidad oral⁹

A pesar del buen cuidado postoperatorio, la mayoría de los pacientes con cáncer oral tratados con exéresis tumoral, disección del cuello y reconstrucción pueden

encontrar complicaciones, incluyendo infecciones, dehiscencia de la herida y formación de fístulas⁹. Estas complicaciones son causadas por el estancamiento de la saliva debido a la reducción de la saliva, la capacidad limitada para tragar y el aumento de la producción de saliva⁹. La infiltración de la BTX tipo A en la glándula salival principal 4 días antes de la cirugía puede ayudar a superar estas complicaciones. Antes de la inyección, la sialometría y la sialografía se realizan, y las marcas de la glándula se hacen⁹. A continuación, se administran 3-4 inyecciones a cada glándula, con una dosis total de 80-100 U de BTX⁹. El efecto máximo se observa en los días 5-8 después de la inyección. El tratamiento da lugar a un 50-70% de reducción de la secreción salival⁹.

11. Implantes dentales mandibulares y procedimientos de cirugía oral^{21, 30}

La falta de colocación del implante se debe principalmente a la falta de integración ósea, lo que podría deberse a fuerzas funcionales excesivas en pacientes con hábitos parafuncionales^{21, 30}. El tratamiento de fracturas maxilofaciales (por ejemplo, cigomáticas y condilares) requiere múltiples sitios de fijación y herrajes para superar las fuerzas de la musculatura masticatoria que previenen la formación de callos^{21, 30}. La inyección profiláctica de 100 U de BTX tipo A en el músculo masetero bilateralmente 12-48 h antes de la cirugía podría ser beneficiosa para reducir estas fuerzas⁹. En las cirugías periodontales, la inyección de BTX puede reducir el trauma periodontal debido a una función muscular excesiva⁹.

12. Cicatrización de la herida⁹

La cicatrización de heridas traumáticas, quirúrgicas u otras (por ejemplo, fisuras y úlceras) implica múltiples procedimientos (por ejemplo, hemostasia, inflamación, proliferación de tejido y remodelación), cuya interrupción puede conducir a una herida crónica. Los aumentos en la actividad metabólica y la inflamación durante el proceso de cicatrización inducen la contracción muscular alrededor de los bordes

de la herida^{9,31}. Recientemente, se ha intentado un tratamiento experimental con BTX tipo A para la cicatrización de heridas, basado en la capacidad de la BTX para eliminar la tensión dinámica sobre y alrededor de los tejidos de curación. Esta movilización quimiotáctica puede potencialmente mejorar la cicatrización y minimizar las cicatrices para una estética óptima^{9,31}.

La reparación del labio leporino y del paladar hendido se asocia generalmente con un crecimiento facial distorsionado y un desarrollo retardado de la región medio-facial. Las causas de estos efectos se han atribuido a una queloplastia tensa y al excesivo levantamiento del tejido blando, lo que provoca tensión en la herida cicatrizante⁹. Se ha demostrado que la inyección intraoperatoria de BTX tipo A en las porciones medial y lateral del músculo orbicular de los labios disminuye la actividad muscular, disminuyendo así la tensión en la herida quirúrgica y dando como resultado una mejor cicatrización. Ha habido una tendencia alentadora en el apoyo al uso de BTX en los paradigmas de curación de heridas, aunque son necesarios estudios adicionales para determinar un enfoque estandarizado⁹.

13. Cicatrices hipertróficas

El aumento de la deposición de fibras de colágeno y la matriz extracelular puede conducir a cicatrices hipertróficas^{9,31}. El tipo A de BTX influye en el ciclo celular de los fibroblastos, causando una proliferación disminuida y un aumento de la apoptosis^{9,31}. Estos efectos, a su vez, conducen a una disminución de la expresión de la proteína TGF- β 1. La inyección con BTX tipo A disminuye la tensión en el sitio de curación para prevenir la formación de cicatrices. Los estudios de uso de BTX para cicatrices hipertróficas sólo se han realizado in vitro, pero los resultados son alentadores para estudios adicionales in vivo para dilucidar el mecanismo y el procedimiento estandarizado para el uso de BTX en este contexto^{9,31}.

CONCLUSION

No hay duda que en los últimos años el uso de la terapia con toxina botulínica (BTX) no ha sido solo para procedimientos cosméticos, aunque antes fue considerada letal, la BTX se utiliza ahora como un fármaco terapéutico.

La terapia con toxina botulínica tipo A se puede utilizar como una opción de tratamiento alternativo útil y mínimamente invasivo para mejorar la calidad de vida de los pacientes con patologías que no pueden ser resueltas por tratamientos convencionales definitivos.

Es una opción de tratamiento versátil con una amplia variedad de usos, la terapia con toxina botulínica se utiliza y se comercializa como tratamiento paliativo para diferentes condiciones médicas, incluyendo migrañas, dolor orofacial , que pueden afectar los músculos o las glándulas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsai CY, Lei YY, Yang LY, Chiu WC. Changes of masseter muscle activity following injection of botulinum toxin type A in adult rats. *Orthod Craniofac Res* 2015.
2. Park E. Effects of a botulinum toxin type A injection on the masseter muscle: An animal model study. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015; 37:10
3. Yang KY, Kim ST, Ju JS, Park SK, Lee CG, Bae YC. Antinociceptive Effects of Botulinum Toxin Type A on Trigeminal Neuropathic Pain. *Journal of Dental Research* . 2016; 1–8.
4. Kim et al. A clinical evaluation of botulinum toxin-A injections in the temporomandibular disorder treatment, *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*.2016; 38:5
5. Moore KL, Dalley AF. *Anatomía con orientación clínica*. 5ª. ed. México: Medica Panamericana; 2007.
6. Manns A. *Sistema estomatognatico: bases biológicas y correlaciones clínicas*. España: Medica Ripano; 2011.
7. Aftab A, Manchanda A, Thotapalli S, Kotha SB. Botox Therapy in Dentistry: A Review. *J Int Oral Health*. 2015; 7(Suppl 2): 103–105.
8. Oksana I, Leibur E, Med SC, Akermann S, Tamme T, Voog-Oras U. Intramuscular botulinum toxin injection additional to arthrocentesis in the management of temporomandibular joint pain. *October 2016; 122(4):e99–e106*.
9. Archana M.S. Toxin yet not toxic: Botulinum toxin in dentistry, 2015; 28(2):63–69.
10. Chen YW, Chiu YW, Chen CY, Chuang SK. Botulinum toxin therapy for temporomandibular joint disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44: 1018–1026.

11. Matthys T, Ho Dang H, Rafferty K, Herring SW. Bone and cartilage changes in rabbit mandibular condyles after 1 injection of botulinum toxin. December 2015; 148(6): 999–1009.
12. Pihut M, Ferendiuk E, Szewczyk M, Kasprzyk K, Wieckiewicz M .The efficiency of botulinum toxin type A for the treatment of masseter muscle pain in patients with temporomandibular joint dysfunction and tension-type headache, December 2016; 17:29.
13. Hackleton T, Ram S, Black M, Ryder J, Clark GT, Enciso R. The Efficacy of Botulinum Toxin for the Treatment of Trigeminal and Post-Herpetic Neuralgia: A Systematic Review with Meta-analyses, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. July 2016; 122(1): 61–71.
14. Babiloni AH, Kapos FP, Nixdorf D. Intraoral Administration of Botulinum Toxin for Trigeminal Neuropathic Pain, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 2016; doi: 10.1016/j.oooo.2016.03.013
15. Xu H, Shan XF, Cong X, Yang NY, Wu LL, Yu GY, Zhang Y, Cai ZG. Pre- and Post-synaptic Effects of Botulinum Toxin A on Submandibular Glands Journal of Dental Research. 2015; 94(10):1454–1462
16. Moon et al. Apoptotic action of botulinum toxin on masseter muscle in rats: early and late changes in the expression of molecular markers SpringerPlus. 2016; 5:991
17. Moon et al. Early effect of Botox-A injection into the masseter muscle of rats: functional and histological evaluation. Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery.2015; 37:46
18. Borie L, Langbour N, Guehl D, Burbaud P, Ella B. Bruxism in craniocervical dystonia: a prospective study. CRANIO; 2016
19. Mijiritsky E, Mortellaro C, Rudberg O, Fahn M, Basegmez C, Levin L. Botulinum Toxin Type A as Preoperative Treatment for Immediately Loaded Dental Implants Placed in Fresh Extraction Sockets for Full-Arch Restoration of Patients With Bruxism. J Craniofac Surg. 2016 May; 27(3):668-70.

20. Okeson JP. Tratamiento de oclusión y afecciones temporomandibulares. 4ª.ed. España: Harcourt; 2003.
21. Bustillos L, Manoocheri A, Serrano M, Zabala S. Alteraciones temporomandibulares. Revisión de la literatura. Acta bioclinica. Julio/Diciembre 2016; 6(12).
22. Martins R, Saliba C, Biage N, Ísper A.J, Saliba T.A. Prevalencia de la disfunción temporomandibular en trabajadores de la industria. Asociación con el estrés y el trastorno del sueño. Rev. salud pública. 2016 Jan.
23. Cruccu, Giorgio; Finnerup, Nanna B.; Jensen, Troels S.; Scholz, Joachim; Sindou, Marc; Svensson, Peter; Treede, Rolf-Detlef; Zakrzewska, Joanna M.; Nurmikko, Turo, Trigeminal neuralgia, Neurology. 12 July 2016; 87(2):220-228(9)
24. David M. Simpson, MD, Mark Hallett, MD, Eric J. Ashman, MD, Cynthia L. Comella, MD, Mark W. Green, MD, Gary S. Gronseth, MD, Melissa J. Armstrong, MD, David Gloss, MD, Sonja Potrebic, MD, PhD, Joseph Jankovic, MD, Barbara P. Karp, MD, Markus Naumann, MD, Yuen T. So, MD, PhD and Stuart A. Yablon, MD, Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache, Neurology. May 10, 2016; 86 (19):1818-1826.
25. Lee E, Kim N.H, Park R.Y, Park J.B, Ahn T.J. Botulinum Toxin Type A for Treatment of Masseter Hypertrophy: Volumetric Analysis of Masseter Muscle Reduction over Time, division of Plastic Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA Gyalumhan Plastic Aesthetic Clinic, Seoul, Korea. 2016 Jun; 22(2):79-86
26. Nastasi L, Mostile G, Nicoletti A, Zappia M, Reggio R, Catania S. Effect of botulinum toxin treatment on quality of life in patients with isolated lingual dystonia and oromandibular dystonia affecting the tongue, September 2016; 263(9):1702–1708.
27. Bosman M.A, Dijkstra P.U, Reintsema H,.Roodenburg J.L.N, Werker P.M.N. Surgery for extra-articular trismus: a systematic review. April 2016;

54(3):253–259.

28. Quiros A y col. Trismus: un reto en la rehabilitación oncológica, Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD.2016; 6(II).
29. Guirao LB, Samitier B, Alos J, Tibau R, Pleguezuelos E. Osteointegración con el sistema Keep Walking Advanced® en una paciente amputada transfemoral. Rehabilitación. 30(5).
30. Hernández D, Maussiel S. Terapia con Láser CO2 fraccionado en pacientes con cicatrices atróficas e hipertróficas tratados en el Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Mayo 2014 a Septiembre 2015.