

Aplicación de la toxina botulínica A para el tratamiento del síndrome de Frey

Application of botulinum toxin A for the treatment of Frey's Syndrome

J. Mareque Bueno¹, J. González Lagunas², C. Bassas Costa³, G. Raspall Martín⁴

Resumen: El síndrome Aurículo-temporal también conocido como sudoración gustativa o síndrome de Frey, es una entidad caracterizada por sudoración y enrojecimiento de la piel del territorio inervado por el nervio aurículo-temporal durante las comidas.

El síndrome de Frey es probablemente una secuela inevitable en la cirugía de la glándula parótida. Una vez que se presenta se perpetua durante toda la vida si no se realiza tratamiento. Realizando el test de Minor tras cirugía sobre la glándula parótida ha sido publicado que el 100% son positivos, y que el 50% son sintomáticos percibiendo la sudoración durante las comidas, y alrededor de un 15% consideran sus síntomas graves.

En el siguiente artículo presentamos los resultados de nuestro estudio que consistió en la inyección intradérmica de toxina botulínica A a nuestros pacientes con síndrome de Frey y el seguimiento.

Los resultados han sido desaparición de los síntomas durante un periodo medio de 16 meses con cierta variabilidad individual. Con estos resultados podría considerarse la inyección de toxina botulínica A como técnica de elección para el síndrome de Frey ya establecido.

Palabras clave: Parotidectomía; Síndrome de Frey; Toxina botulínica A.

Recibido: 08.10.2007

Aceptado: 21.07.2008

Abstract: The auriculotemporal syndrome, also known as gustatory sweating or Frey's syndrome, is a condition characterized by sweating and flushing of the cutaneous territory innervated by the auriculotemporal nerve while eating.

Frey's syndrome is probably an inevitable sequela of parotid gland surgery. Once it appears, it persists for the rest of the patient's life if not treated. It has been reported that performance on the Minor test after parotid gland surgery is 100% positive and 50% of patients are symptomatic, experiencing sweating during meals. About 15% consider their symptoms serious.

In this article we present the results of our study of the treatment of Frey's syndrome by intradermal injection of botulinum toxin A and the follow-up of the patients.

The patients' symptoms disappeared during a mean period of 16 months with some individual variability. These results suggest that injection of botulinum toxin A could be a technique of choice for established Frey's syndrome.

Key words: Parotidectomy; Frey's syndrome; Botulinum toxin A.

1 Médico Residente. Profesor asociado del área de Patología Médico-Quirúrgica. Universidad Internacional de Cataluña. España

2 Médico Adjunto.

3 Jefe Clínico.

4 Jefe de Servicio.

Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. España

Correspondencia:

Javier Mareque Bueno

Hospital Universitario Vall d'Hebrón. España

E-mail: javier.mareque@gmail.com

Introducción

El síndrome aurículo-temporal también conocido como sudoración gustativa o síndrome de Frey, es una entidad caracterizada por sudoración y enrojecimiento de la piel del territorio inervado por el nervio aurículo-temporal durante las comidas.

Debe esta denominación a Lucie Frey, pese a no ser ella la primera en describirlo, ya que Baillanger en 1853 ya describió el cuadro, también se atribuye la primera descripción del cuadro a M. Duphenix en 1757 pero autores como Dulguerov argumentan que el caso descrito por Duphenix se trataba de una fístula salivar y no del síndrome aurículo-temporal.

La fisiopatología del cuadro fue descrita poco después por Andre Thomas como la reinervación aberrante por parte de las fibras parasimpáticas colinérgicas que normalmente inervan la glándula parótida. Una vez que se ha producido la cirugía o la agresión sobre la glándula parótida, estas fibras postganglionares que inervaban la glándula son seccionadas y en su regeneración contactan con los vasos de la piel y con las glándulas sudoríparas. Se cree que es necesario una agresión sobre las fibras simpáticas, cuyo neurotransmisor paradójicamente es también la acetil colina (ACh) que en condiciones normales inervaban estos vasos cutáneos y las glándulas sudoríparas cutáneas para facilitar la reinervación aberrante.

Como consecuencia la activación de estas fibras aberrantes que en condiciones normales sinaptarían con el parénquima glandular, se libera su neurotransmisor (ACh) en la dermis produciendo a dicho nivel vasodilatación cutánea e hiperhidrosis localizada que es el síntoma principal del síndrome aurículo-temporal (Laskawi y cols. 1999). Esta teoría a pesar de no haber sido demostrada jamás de forma objetiva, es comúnmente aceptada como la explicación fisiopatológica del cuadro ya que en ambos receptores postganglionares funciona como neurotransmisor la acetilcolina (ACh).

El síndrome de Frey es probablemente una secuela inevitable en la cirugía de la glándula parótida. Una vez que se presenta se perpetua durante toda la vida si no se realiza tratamiento. Realizando el test de Minor tras cirugía sobre la glándula parótida ha sido publicado que el 100% son positivos, y que el 50% son sintomáticos percibiendo la sudoración durante las comidas, y alrededor de un 15% consideran sus síntomas graves.

Los síntomas descritos son variables y así desde un cuadro de dolor aislado en la zona, eritema aislado, acompañado o no de hipertermia local, hasta cuadros de sudoración de variable intensidad que en los casos más graves pueden llegar a presentar gotas de sudor corriendo por la mejilla de nuestros pacientes.

Hipótesis de trabajo

La toxina botulínica ha adquirido un papel más que relevante en el tratamiento de diversos cuadros (Rossetto y cols. 2001), desde finalidades cosméticas hasta entidades con trastornos funcionales. Como base para su uso clínico deben conocerse bien algunos aspectos fundamentales que conciernen a la molécula.

La toxina botulínica es la sustancia más tóxica conocida (Niamtu 2003), es cuatro veces más letal que la toxina tetánica a igual

Introduction

The auriculotemporal syndrome, also known as gustatory sweating or Frey's syndrome, is a condition characterized by sweating and flushing of the skin territory innervated by the auriculotemporal nerve while eating.

This name is due to Lucie Frey, although she was not the first to describe the condition. Baillanger had already described the condition in 1853 and the first description also is attributed to M. Duphenix, in 1757. However, authors like Dulguerov argue that the case reported by Duphenix was a salivary fistula and not auriculotemporal syndrome.

The pathophysiology of the condition was attributed shortly after by Andre Thomas to aberrant reinnervation by the cholinergic parasympathetic fibers that normally innervate the parotid gland. Once surgery or trauma to the parotid gland has occurred, the postganglionic fibers that innervated the gland are sectioned. They come into contact with the vessels and sweat glands of the skin during their regeneration. It is believed that an aggression against the sympathetic fibers is necessary. The neurotransmitter of these fibers, paradoxically, is also acetylcholine (ACh). Under normal circumstances, the sympathetic fibers innervate the cutaneous vessels and sweat glands, which facilitates aberrant reinnervation.

As a consequence of the activation of these aberrant fibers, which synapse with the glandular parenchyma under normal conditions, the neurotransmitter (ACh) is released into the dermis, producing localized cutaneous vasodilation and hyperhidrosis, which is the main symptom of the auriculotemporal syndrome (Laskawi et al., 1999). This theory, although never demonstrated objectively, is commonly accepted as the pathophysiologic explanation of the condition as acetylcholine (ACh) acts as a neurotransmitter in both postganglionic receptors.

Frey's syndrome is probably an inevitable sequela of parotid gland surgery. Once it appears, it persists for the rest of the patient's life if not treated. It has been reported that performance on the Minor test after parotid gland surgery is 100% positive and 50% of patients are symptomatic, experiencing sweating during meals. About 15% consider their symptoms serious.

The symptoms described are variable, ranging from conditions of isolated local pain or isolated erythema, accompanied or not by local hyperthermia, to conditions of sweating of variable intensity that, in the most serious cases, cause sweat to drip from the patient's cheek.

Working hypothesis

Botulinum toxin has acquired a prominent role in the treatment of diverse pathologies (Rossetto et al., 2001), ranging from cosmetic procedures to conditions with functional disorders. In order to understand the basis of its clin-

dad de dosis, 1×10^{10} más letal que el curare, y 100×10^{10} más letal que el cianuro (Arnon y cols. 2001).

La toxina botulínica ejerce su efecto en la parte presináptica de la unión neuromuscular evitando la liberación de acetil colina (Brin 2000). Estas terminales nerviosas liberadoras de acetil-colina se encuentran en las placas motoras y en las sinapsis del sistema nervioso autónomo (SNA). La toxina botulínica A una vez adherida disminuye la cantidad de Ach liberada tras la despolarización.

El mecanismo de acción se divide en tres etapas principales: adhesión, internalización e inhibición de la liberación del neurotransmisor.

Múltiples estudios muestran la seguridad de la aplicación de forma local de la toxina botulínica, no considerando pues de riesgo la utilización de esta molécula con fines curativos, ya que se viene usando a dosis incluso más elevadas con finalidades cosméticas (aprobado por la FDA) para la eliminación de arrugas de expresión en el territorio facial.

Múltiples estudios muestran la seguridad de la aplicación de forma local de la toxina botulínica, no considerando pues de riesgo la utilización de esta molécula con fines curativos, ya que se viene usando a dosis incluso más elevadas con finalidades cosméticas (aprobado por la FDA) para la eliminación de arrugas de expresión en el territorio facial.

La primera cita en la literatura referente a la utilización de la toxina botulínica para producir anhidrosis en humanos es de 1994 (Bushara, 1994) quien describió este efecto de la toxina al tratar a pacientes de espasmo hemifacial; este mismo grupo reportó el uso de manera específica para una hiperhidrosis focal, en este caso axilar, dos años más tarde (Bushara y cols. 1996).

Desde estos estudios, múltiples publicaciones con la aplicación intradérmica de la toxina con fines antihidróticos han mostrado claramente ser un tratamiento seguro, efectivo y bien tolerado; mostrándose como una alternativa válida a los tratamientos clásicos tanto tópicos, como sistémicos, como quirúrgicos (Heckmann y cols. 2001) y (Naumann y cols. 1998).

Los preparados disponibles son de toxina botulínica A: Botox® (Allergan, Irving, CA) o Dysport® (Ipsen, Paris), las dosis utilizadas son variables entre 50 y 100 unidades, la dilución también varía entre 2,5 y 5 ml por 100 Unidades de toxina.

Dado que el síndrome aurículo-temporal o síndrome de Frey es un caso de hiperhidrosis focal, según muestran las hipótesis formuladas en la literatura, parece lógico pensar que la aplicación intradérmica de un agente anticolinérgico como es la toxina botulínica A (Botox®), debería bloquear de manera irreversible los receptores postsinápticos en la membrana de la glándula sudorípara ecrina responsable de la hiperhidrosis en los días posteriores a la inyección.

Durante la ingesta de alimentos se produce sudoración en la zona preauricular debido a la reinervación aberrante de las fibras que liberan la Ach en la dermis de la región preauricular sinaptando con la glándula sudorípara ecrina, estas fibras se encargaban con anterioridad de la secreción de saliva a nivel de la glándula parótida.

De esta manera se logrará mantener al paciente libre de clínica de su enfermedad durante un periodo determinado, evitando así el deterioro de la calidad de vida que este cuadro lleva asociado.

ical use, certain fundamental aspects of the molecule must be known.

Botulinum toxin is the most toxic substance known (Niamtu, 2003). It is four times more lethal than an equivalent dose, 1×10^{10} , of tetanus toxin, more lethal than curare, and 100×10^{10} more lethal than cyanide (Arnon et al., 2001).

Botulinum toxin exercises its effect on the presynaptic part of the neuromuscular junction, impeding the release of acetylcholine (Brin, 2000). Acetylcholine-releasing nerve terminals are found in the motor plates and synapses of the autonomic nervous system (ANS). Once botulinum toxin A adheres to the terminal, the amount of ACh released after depolarization diminishes.

The mechanism of action is divided into three main stages: adherence, internalization, and inhibition of neurotransmitter release.

A number of studies have demonstrated the safety of local applications of botulinum toxin. The risk of the use of this molecule for curative purposes is not considered, because it is already being used at even higher doses for cosmetic purposes (approved by the FDA) for the elimination of expression wrinkles of the face.

The first citation in the literature referring to the use of botulinum toxin to produce anhidrosis in humans is in 1994 (Bushara 1994). Bushara described this effect of the toxin in treating patients with hemifacial spasm; the same group reported the results of the specific use of botulinum toxin in focal hyperhidrosis, in this case axillary hyperhidrosis, two years later (Bushara et al., 1996).

Since these studies, various reports of the intradermal application of the toxin to prevent hyperhidrosis have shown clearly that it is a safe, effective, and well tolerated treatment. It has been shown to be a valid alternative to classic treatments, whether topical, systemic, or surgical (Heckmann et al., 2001; Naumann et al., 1998).

The preparations of botulinum toxin A available are: Botox® (Allergan, Irving, CA) or Dysport® (Ipsen, Paris). The dosage used ranged from 50 to 100 units and the dilution was 2.5 to 5 ml per 100 units of toxin.

Since the auriculotemporal syndrome, or Frey's syndrome, is a case of focal hyperhidrosis, as confirmed by the hypotheses formulated in the literature, it would seem logical to think that the intradermal application of an anticholinergic agent like botulinum toxin A (Botox®), might irreversibly block the postsynaptic receptors in the membrane of the eccrine sweat gland responsible for hyperhidrosis in the days after injection.

Sweating occurs in the preauricular area while eating due to the aberrant reinnervation of Ach-releasing fibers in the dermis of the preauricular region that synapses with eccrine sweat glands. Previously, these fibers controlled saliva secretion by the parotid gland.

Applications of botulinum toxin allow the patient to remain free of the clinical manifestations of the condition for a certain period, thus avoiding the deterioration in the quality of life associated with Frey's syndrome.

El comité de ética de nuestro centro autorizó el estudio de esta indicación de la toxina botulínica A.

El objetivo principal de este trabajo es demostrar que el uso intradérmico de toxina botulínica A es un método efectivo para controlar los síntomas de sudoración y enrojecimiento presentes en el síndrome aurículo-temporal.

- Estudiar la aparición de efectos secundarios a la inyección a altas dosis de toxina botulínica A en la región afectada no a nivel local, o a nivel sistémico.
- Valorar si la técnica presenta una baja morbilidad.
- Analizar si se trata de una técnica reproducible y protocolizable.
- Determinar la duración del efecto libre de sudoración aplicando una dosis determinada de toxina.
- Aportar a los pacientes afectos del síndrome aurículo-temporal una solución segura, duradera y de fácil aplicación a la hiperhidrosis localizada que padecen en la región preauricular.

Material y método

Se han revisado retrospectivamente 411 pacientes con patología de glándulas salivales con un total de 429 intervenciones quirúrgicas en glándula parótida o submaxilar. Se incluyeron tanto patología benigna como maligna.

Los pacientes fueron 208 hombres y 203 mujeres con edades comprendidas entre los 13-92 años (edad media hombres 52 años; edad media mujeres 49 años). El número total de cirugías (incluyendo recidivas y casos de bilateralidad) fue de 429.

Se encontraron un total de 289 intervenciones sobre la glándula parótida (148 hombres y 141 mujeres). Del total de pacientes tratados 68 correspondían a neoplasias malignas, en 205 casos se trataba de patología tumoral benigna y en 15 de patología salivar benigna (parotiditis, quistes salivares, etc.).

Dentro de esta revisión se registró la aparición de complicaciones asociadas al procedimiento, se evidenciaron las siguientes complicaciones:

- | | |
|--------------------------------|------------|
| • Parálisis facial transitoria | 52 (13,3%) |
| • Síndrome de Frey | 31 (7,2%) |
| • Parálisis facial permanente | 14 (3,6%) |
| • Infecciones locales severas | 14 (3,2%) |
| • Defecto estético severo | 7 (1,6%) |
| • Hemorragia/hematoma severo | 6 (1,4%) |
| • Fístula salival | 5 (1,1%) |
| • Otros | 3 (0,7%) |

El síndrome de Frey apareció como la segunda complicación más frecuente tras la parálisis facial transitoria y antes de la permanente. Apareció clínicamente síndrome aurículo-temporal en 31 casos, lo que supone una frecuencia de aparición de 11,52% sobre la cirugía parotídea.

Hay que puntualizar que este porcentaje representa a los pacientes con manifestaciones clínicas claras y que acudieron a consultas externas del centro meses después de la intervención por la aparición de una sudoración en la región preauricular coincidiendo con las ingestas, lo que clasificamos como síndrome de Frey sintomático; pero la incidencia de síndrome de Frey subclínico es netamente

The ethics committee of our center authorized the study of this indication of botulinum toxin A.

The primary objective of this study was to demonstrate that the use of intradermal botulinum toxin A is an effective method for controlling sweating and flushing symptoms in the auriculotemporal syndrome.

- *Study the appearance of side effects to the injection of high doses of botulinum toxin A in the target region at either the local or systemic level.*
- *Determine whether the technique has low morbidity.*
- *Analyze whether the technique is reproducible and whether a protocol for use can be developed.*
- *Determine the duration of the sweat-free effect after the application of a specific dose of toxin.*
- *Provide patients with auriculotemporal syndrome a safe, lasting, and easily applicable solution for their localized preauricular hyperhidrosis.*

Material and method

A retrospective review was made of 411 patients with salivary gland pathology who had undergone a total of 429 surgical interventions on the parotid or submaxillary gland. Benign and malignant pathologies were included.

The patients were 208 men and 203 women with ages ranging from 13 to 92 years (mean age: men, 52 years, and women, 49 years). The total number of operations (including recurrences and bilateral cases) was 429.

A total of 289 interventions were performed on the parotid gland (148 men and 141 women). Of all the patients treated for parotid pathology, 68 had malignant neoplasms, 205 benign tumor pathology, and 15 benign salivary pathology (parotitis, salivary cysts, etc).

The occurrence of complications associated with the procedure was registered in this review, finding the following complications:

- | | |
|--------------------------------------|-------------------|
| • <i>Transitory facial paralysis</i> | <i>52 (13.3%)</i> |
| • <i>Frey's syndrome</i> | <i>31 (7.2%)</i> |
| • <i>Permanent facial paralysis</i> | <i>14 (3.6%)</i> |
| • <i>Severe local infections</i> | <i>14 (3.2%)</i> |
| • <i>Severe esthetic defect</i> | <i>7 (1.6%)</i> |
| • <i>Severe bleeding/bruising</i> | <i>6 (1.4%)</i> |
| • <i>Salivary fistula</i> | <i>5 (1.1%)</i> |
| • <i>Other</i> | <i>3 (0.7%)</i> |

Frey's syndrome was the second most frequent complication after transitory facial paralysis and before permanent facial paralysis. It manifested clinically as auriculotemporal syndrome in 31 cases and occurred in 11.52% cases of parotid gland surgery.

It must be emphasized that this percentage represents patients with clear clinical manifestations who went to outpatient clinics months after the intervention for preauricular sweating that coincided with eating, which we classified as symptomatic Frey's syndrome. The incidence of subclinical

superior, como reflejan en sus estudios (Guntinas-Lichinus y cols 2003), pudiendo llegar incluso a cifras que rondan el 100% de los casos.

Como se muestra en la tabla 1, si analizamos la aparición del síndrome en relación a la frecuencia acumulada de cada una de las técnicas quirúrgicas específicamente observamos que la técnica quirúrgica que con más frecuencia presenta el síndrome es la parotidectomía total.

De esta muestra de 31 pacientes afectos, se seleccionó a los pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Ser mayor de edad.
- Presentar un síndrome de Frey sintomático.
- Presentar patología benigna (fueron excluidos aquellos pacientes con neoplasias malignas de la glándula parótida).
- No presentar historial de alergias o intolerancias a la toxina botulínica ni a ninguno de los excipientes del preparado.
- No estar en estado de gestación o lactancia.
- No presentar infección cutánea en la zona afectada por la hiperhidrosis.
- No presentar enfermedades neuromusculares: Miastemia grave, síndrome de Eaton-Lambert, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).
- No presentar enfermedad sistémica descontrolada (diabetes, nefropatía, cardiopatía, vasculopatías).

Se contactó telefónicamente con los pacientes seleccionados y se les propuso entrar en el estudio, se les informó de los posibles efectos secundarios por la utilización de la toxina botulínica tipo A (Botox®).

De un total de 31 pacientes hallados en la revisión de historias clínicas del periodo citado, se descartaron a 7 por tratarse de patologías malignas, se logró contactar con 20 pacientes, de ellos tan solo 10 desearon inicialmente entrar en el estudio.

A los pacientes que aceptaron entrar en el estudio se les hizo responder a un formulario en el que se les preguntaba acerca de la edad, fecha de intervención, fecha de aparición de la clínica y manifestaciones clínicas del síndrome.

- Sudoración.
- Gota corredera en la zona.
- Enrojecimiento de la zona.
- Picor.
- Calor.
- Hormigueo.
- Hinchazón.
- Influencia en la calidad de vida: poco(1) / bastante (2) / mucho (3).

En la segunda visita realizada por la mañana y en ayunas, se lleva a cabo la realización del test de Minor (Minor 1927) para cuantificar en cm² la superficie cutánea afectada. El test se realizó de una manera estandarizada

Tabla 1. Incidencias de síndrome de Frey según la técnica quirúrgica

	Nº de casos con Frey	Porcentaje
Parotidectomía superficial	24/ 222	10%
Parotidectomía total	5 / 25	25%
Parotidectomía radical	2 / 22	9%

Table 1. Incidence of Frey's syndrome by surgical technique

	No. of cases of Frey	Percentage
Superficial parotidectomy	24/222	10%
Total parotidectomy	5/25	25%
Radical parotidectomy	2/22	9%

Frey's syndrome is higher, as reflected in studies of the condition (Guntinas-Lichinus et al., 2003), and may even reach 100% of cases. If we analyze the appearance of the syndrome in relation to the cumulative frequency of each specific surgical technique, as shown in the table, the surgical technique that was accompanied most often by Frey's syndrome was total parotidectomy. From this sample of 31 patients affected, we selected the patients who met the following inclusion criteria:

- Age over 18 years
- Presence of symptomatic Frey's syndrome
- Presence of benign pathology (patients with malignant parotid gland neoplasms were excluded)
 - Absence of allergy or intolerance to either botulinum toxin or any of the excipients of the preparation
- Not pregnant or breastfeeding
- Absence of skin infection in the area of hyperhidrosis
- Absence of neuromuscular disease: myasthenia gravis, Eaton-Lambert syndrome, amyotrophic lateral sclerosis (ALS)
- Absence of uncontrolled systemic disease (diabetes, nephropathy, cardiopathy, vasculopathy)

The patients selected were contacted by telephone and invited to enter the study. They were informed about the possible side effects of the use of botulinum toxin type A (Botox®).

Out of a total of 31 patients found in the review of clinical histories from the period mentioned, 7 were excluded for malignant pathology, 20 were contacted successfully and only 10 patients decided to enter the initial study.

The patients who agreed to enter the study were required to complete a form detailing their age, date of intervention, date of appearance of symptoms, and clinical manifestations of the syndrome.

- Sweating.
- Profuse local sweating.
- Local flushing.
- Itching.
- Sensation of warmth.
- Tingling.
- Swelling.
- Influence on quality of life: not a lot (1) / some (2) / a lot (3).

At the second visit, scheduled in the morning and with the patient instructed to fast overnight, the Minor test (Minor, 1927) was performed to quantify the skin surface affected in square centimeters. The test was conducted in a standardized way.

Tabla 2. Tabla de los pacientes del estudio

Paciente	Edad	Patología	Cirugía	Fecha cirugía	Latencia (meses)	Dosis MU/cm ²	Minor inicial
1	E.R.G.	Adenoma pleomorfo	P. Spf Izq	1998	7	10	6
2	J.T.G.	Adenoma pleomorfo	P. Spf Izq	2003	3	10	10
3	J.C.A.	Linfangioma quístico	P. Spf Izq	1985	6	10	11
4	C.L.M.	Adenoma pleomorfo	P. Tot Izq	1998	6	10	8
5	M.C.E.	Hemangioma masetero	Exéresis	2002	6	10	20
6	M.J.H.	Adenoma pleomorfo	P. Spf der	2000	7	10	2
7	A.P.C.	Tumor de Warthin	P. Spf der	2001	6	10	6
8	F.B.V.	Adenoma pleomorfo	P. Spf Izq	1985	12	10	10
9	J.G.C.	Adenoma pleomorfo	P. Spf Izq	1998	6	10	22
10	J.M.H.	Tumor de Warthin bilat	P. Spf bilat	04 y 05	6	10 y 20	11 y 5

*P Spf – Parotidectomía superficial: izq. - izquierda
 *P Tot – Parotidectomía total: Der - derecha. Bilat – bilateral

Table 2. List of patients in the study

Patient	Age	Pathology	Surgery	Date of surgery	Latency (months)	Dose, MU/cm ²	Initial Minor score
1	E.R.G.	Pleomorphic adenoma	Lft Spf P	1998	7	10	6
2	J.T.G.	Pleomorphic adenoma	Lft Spf P	2003	3	10	10
3	J.C.A.	Cystic lymphangioma	Lft Spf P	1985	6	10	11
4	C.L.M.	Pleomorphic adenoma	Lft Tot P	1998	6	10	8
5	M.C.E.	Masseteric hemangioma	Exeresis	2002	6	10	20
6	M.J.H.	Pleomorphic adenoma	Rt Spf P	2000	7	10	2
7	A.P.C.	Warthin duct tumor	Rt Spf P	2001	6	10	6
8	F.B.V.	Pleomorphic adenoma	Lft Spf P	1985	12	10	10
9	J.G.C.	Pleomorphic adenoma	Lft Spf P	1998	6	10	22
10	J.M.H.	Bilateral Warthin duct tumor	Bil Spf P	04 and 05	6	10 and 20	11 and 5

*Spf P – superficial parotidectomy. Lft - left
 *Tot P – total parotidectomy. Rt - right. Bil – bilateral

Listado de pacientes del estudio

La tabla 2 muestra a los pacientes que fueron incluidos en el estudio y que alcanzaron el final de periodo de observación.

Una vez delimitada la zona afectada por la hiperhidrosis local se procede a la inyección intradérmica de la toxina botulínica A (Botox®). Procediendo desde la parte más caudal del área afecta y en sentido vertical ascendente se procede a inyectar en el centro de cada cuadrado de 1 cm² del área delimitada, 0,1 ml del preparado que contiene 10 Unidades de toxina botulínica.

La técnica para la inyección consiste en la aplicación lo más tangencial posible a la piel para introducir la punta de la aguja BD Plastipack®, una vez ubicada la boca de la aguja en la dermis se infiltra 0,1ml en el centro de cada cuadrado de 1 cm².

En ningún caso se sobrepasaron las zonas de riesgo de alteración de la mímica facial, no sobrepasando el límite anterior constituido por el borde anterior del músculo masetero (para evitar alteraciones en la mímica perioral llevada a cabo por el orbicularis oris), ni el superior constituido por el límite caudal del músculo orbicularis oculi (para no causar alteraciones en la mímica periorcular).

Las inyecciones intradérmicas se realizaron sin necesidad de anestesia infiltrativa o tópica, tan solo la aplicación de frío local de forma percutánea fue requerida por un paciente.

The patients included in the study who reached the end of the observation period are listed in the following table 2.

Once the area affected by local hyperhidrosis was delimited, botulinum toxin A (Botox®) was injected intradermally. Starting at the most distal part of the area affected and continuing upwards, 0.1 ml of the preparation, which contained 10 units of botulinum toxin, was injected in the center of each square centimeter of the area delimited.

The injection technique consisted of angling the needle as tangentially as possible to the skin surface and introducing the tip of a BD Plastipack® needle. Once the tip of the needle was positioned in the dermis, 0.1 ml was infiltrated into the center of each square centimeter.

In no case were the areas of risk for altering facial expression encroached on; injections never passed the anterior limit constituted by the anterior edge of the masseter muscle (to avoid altering the mouth expression dependent on the orbicularis oris) or the superior limit constituted by the lower margin of the orbicularis oculi muscle (to avoid altering eye expression).

Intradermal injections were made without infiltrative or topical anesthesia; local cold was applied percutaneously as required by a patient.

Seguimiento

Se realizó un seguimiento continuado de cada paciente realizándose el test de Minor en cada visita para cuantificar el efecto. Las visitas se realizaron con el siguiente intervalo: a los 15 días de la inyección, al mes, a los tres meses, a los seis meses, a los nueve meses, a los doce meses, a los quince meses y a los dieciocho meses. Se le informó al paciente que si durante el periodo de seguimiento detectaba reaparición de sudoración en la zona que acudiese a control de manera urgente.

Durante las visitas se realizó sistemáticamente en cada visita un cuestionario en búsqueda de efectos indeseables:

- Locales:
 1. Dolor
 2. Edema
 3. Equimosis
 4. Cefalea
 5. Boca seca
 6. Alteración de la mímica perioral
 7. Alteración de la mímica periocular
- Sistémicos
 1. Náuseas
 2. Vómitos
 3. Decaimiento

Resultados

En la valoración inicial los pacientes respondieron al cuestionario de la manera que se muestra en la tabla 3.

La influencia en la calidad de vida fue descrita como:

- Poco 30%
- Bastante 60%
- Mucho 10%

Durante el seguimiento se constató que el efecto comienza a las 48 horas de la inyección de la toxina y que alcanza su máximo efecto a partir de los 10-14 días, con desaparición total de la clínica, no presentando los pacientes sudoración alguna al realizar el test en los controles.

No fue referido por los pacientes ningún efecto secundario local (dolor, edema, equimosis, cefalea, boca seca, alteración de la mímica perioral, alteración de la mímica periocular) ni sistémicos (náuseas, vómitos, decaimiento).

Estos resultados se vieron acompañados de una mejoría subjetiva en la calidad de la vida de los pacientes como muestra el cuestionario de valoración al que respondieron los pacientes del estudio. La mejoría en la calidad de vida fue señalada como importante en todos los casos.

Tabla 3. Valoración inicial de la clínica

	Sí	No
Sudoración	100%	0%
Gota corredera en la zona	70%	30%
Enrojecimiento de la zona	70%	30%
Picor	10%	90%
Calor	50%	50%
Hormigueo	10%	90%
Hinchazón	30%	70%

Table 3. Initial clinical evaluation

	Yes	No
Sweating	100%	0%
Profuse local sweating	70%	30%
Local flushing	70%	30%
Itching	10%	90%
Sensation of warmth	50%	50%
Tingling	10%	90%
Swelling	30%	70%

Follow-up

Each patient was followed up regularly by performing the Minor test at each visit to quantify the effect. Visits were scheduled at the following intervals: 15 days, one month, three months, six months, nine months, twelve months, fifteen months, and eighteen months after the injection. The patient was instructed to return to the clinic immediately if sweating reappeared in the area during the follow-up period.

During each visit, a questionnaire was completed systematically to detect undesirable effects:

- Local undesirable effects
 1. Pain
 2. Edema
 3. Ecchymoses

- 4. Headache
- 5. Dry mouth
- 6. Alteration of mouth expression
- 7. Alteration of eye expression
- Systemic undesirable effects
 1. Nausea
 2. Vomiting
 3. Faintness

Results

In the initial evaluation, patients gave the following questionnaire responses, shown in table 3.

The influence on the quality of life was described as:

- Not a lot 30%
- Some 60%
- A lot 10%

During follow-up, it was observed that the effect began 48 hours after injection of the toxin and reached its maximum effect beginning 10-14 days after injection; clinical manifestations disappeared completely. The patients did not present any sweating when tested during follow-up.

None of the patients referred any local side effects (pain, edema, ecchymoses, headache, dry mouth, alteration of mouth expression, alteration of eye expression) or systemic side effects (nausea, vomiting, faintness).

These results were accompanied by a subjective improvement in the quality of the life of patients as the evaluation questionnaire to which the patients responded showed. Patients indicated that quality of life was greatly improved in every case.

Duración del efecto

Se analizaron los resultados obtenidos con WIN QSB 14.0 Microsoft® obteniendo los datos que se muestran en la tabla 4.

La duración del efecto ha estado entorno a los 16 meses, siendo la media y la moda de 16 meses; se ha observado cierta variabilidad de unos individuos a otros, siendo la desviación Standard de 2,6 meses y la varianza de 6,8 meses.

Los valores están contenidos en el rango de 10 meses, con un valor mínimo de 12 meses y un máximo de 22 meses, la suma total de meses sin sudoración en los 10 pacientes es de 160 meses.

El valor más frecuente es el de 16 meses con 4 observaciones (Tabla 5).

Discusión

En los últimos años se han publicado múltiples artículos proponiendo diversos tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos para solventar la clínica de estos pacientes. No parecen existir a tenor de los resultados obtenidos, ni en base a lo presente en la literatura diferencias de incidencia en el síndrome aurículo-temporal entre lesiones benignas o malignas, ni entre sexos o edades. Sí podría guardar relación con la agresividad de la técnica quirúrgica ya que el síndrome se presentó porcentualmente en más casos de los pacientes sometidos a parotidectomías totales, respecto a las superficiales.

Asimismo, en base a lo publicado, parece que la duración del efecto es dosis dependiente, lo cual es objeto de la segunda fase de este estudio que se está llevando a cabo en esta misma unidad comparando un segundo grupo de 10 pacientes a los que se les ha inyectado la toxina botulínica A pero al doble de dosis que la utilizada en este estudio, con la finalidad de evaluar la duración del intervalo libre de clínica.

Cabe destacar la relevancia clínica del paciente número 10 el cual ha sido inyectado a diferentes dosis en cada uno de los lados, esperando obtener datos relevantes del seguimiento de este paciente que nos puedan orientar acerca de la duración dosis-dependiente.

Se han intentado multitud de terapias para paliar la clínica producida por esta reinervación aberrante, tales como: simpatectomía, radioterapia, anticolinérgicos tópicos, colgajos musculares de interposición, materiales aloplásticos, dermis acelular, etc. con resultados muy variables.

Se pueden dividir estas modalidades terapéuticas y preventivas para el síndrome de Frey en quirúrgicas y no quirúrgicas.

Tabla 4.

		Duration
N	Válidos	10
	Missing	0
Media		16,00
Error estándar del medio		,830
Mediana		16,00
Modo		16
Desviación estándar		2,625
Variante		6,889
Asimetría		1,060
Error estándar de asimetría		,687
Curtosis		2,955
Error estándar de curtosis		1,334
Intervalo		10
Mínimo		12
Máximo		22
Suma		160

Table 4.

		Duration
N	Valid	10
	Missing	0
Mean		16,00
Std. Error of Mean		,830
Median		16,00
Mode		16
Std. Deviation		2,625
Variance		6,889
Skewness		1,060
Std. Error of Skewness		,687
Kurtosis		2,955
Std. Error of Kurtosis		1,334
Range		10
Minimum		12
Maximum		22
Sum		160

Duration of effect

The results were analyzed with WIN QSB 14.0 Microsoft®, obtaining the following data:

The effect had a duration of about 16 months, with a mean and mode of 16 months. Interindividual variability was observed, the standard deviation being 2.6 months and the variance, 6.8 months.

Values were within a range of 10 months, with a minimum of 12 months and a maximum of 22 months. The total sum of sweat-free months in the 10 patients was 160 months.

The most frequent value was 16 months, which had 4 observations.

Discussion

In recent years, a variety of surgical and nonsurgical treatments to manage the clinical manifestations of these patients have been proposed in many articles. Our results and the results reported in the literature do not seem to indicate any differences in the incidence of

auriculotemporal syndrome in relation to benign or malignant pathology, sex, or age. There may be a relation with the aggressiveness of the surgical technique because the syndrome occurred in a higher percentage of the patients who underwent total parotidectomy than in those who underwent superficial parotidectomy.

On the basis of the literature, it also seems that the duration of the effect is dose-dependent. This dose dependence is the object of the second phase of this study, which currently is under way in our unit. In this second phase, a second group of 10 patients is receiving botulinum toxin A at a dose twice as high as the dose used in the present study. The aim is to evaluate the duration of the symptom-free interval.

The clinical relevance of patient number 10 is underlined because different doses were injected on each side of the face. We expect to collect useful data during the follow-up of this patient that may give us useful guidance with regard

Técnicas no quirúrgicas

Tratamientos tópicos

Glicopilorato o escopolamina (sustancias con propiedades anticolinérgicas): durante mucho tiempo han sido intuitivamente el tratamiento de elección para los casos de hiperhidrosis focal ya que las glándulas ecrinas son estimuladas por acetilcolina. Su uso conlleva principalmente dos problemas. Primero, su absorción cutánea es insuficiente generalmente, y segundo, incrementando las dosis tópicas para solventar este problema de absorción pueden aparecer efectos secundarios sistémicos de bloqueo colinérgico. También se han descrito casos de sensibilización frente a estos agentes (Kim Won-Oak y cols. 2003).

Aldehídos: el formaldehído y el glutaraldehído se han utilizado para el tratamiento de la hiperhidrosis. Su mecanismo de acción para ser el bloqueo del conducto de la glándula sudorípara mediante la desnaturalización de la queratina de la parte superior del poro de la glándula ecrina (Sato, 1999). El taponamiento producido parece limitarse a la parte superficial del estrato corneo, y por consiguiente la regeneración de la epidermis reabre la luz del conducto en pocos días lo cual hace que la aplicación tenga que ser casa diaria. Su uso tópico lleva consigo asociados importantes efectos secundarios de irritación y de sensibilización contra el agente de hasta en el 20% de los casos.

Anestésicos: Los anestésicos locales han sido utilizados para disminuir la sintomatología en casos de hiperhidrosis focal, estos ejercen su efecto mediante bloqueo nervioso de las ramas responsables del territorio afecto (Guntinas-Lichinus, 2003). Dada la falta de un patrón claro de inervación en el caso del síndrome aurículo-temporal su uso no ha dado buenos resultados.

Clorato de aluminio: se trata de un ingrediente activo en la mayoría de agentes antitranspirantes tópicos, al igual que otras sales metálicas, tiene un efecto anhidrótico obstruyendo la parte distal de los conductos de la glándula sudorípara ecrina, facilitando la formación de un precipitado, pueden notar mejoría clínica a las 3 semanas de empezar el tratamiento (Huttenbrink y cols. 1986). Como efecto secundario suelen presentar quemazón e irritación.

Iontoforesis: consiste en la introducción directa de partículas ionizadas en la piel gracias a la aplicación de una corriente eléctrica directa. El mecanismo de acción exacto no está demasiado claro, pero se ha postulado que se basa en la acción de una partícula cargada taponando el conducto o que la alteración producida por el cambio eléctrico altere la función excretora de la glándula ecrina. Su uso se popularizó en 1968 (Levit). Como contrapartida la iontoforesis produce importantes irritaciones, sequedad, caída del vello y piel quebradiza en la zona tratada. Además su aplicación es muy

Tabla 5.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Validos	12	1	10,0	10,0
	14	2	20,0	30,0
	16	4	40,0	70,0
	17	2	20,0	90,0
	22	1	10,0	100,0
Total	10		100,0	

Table 5.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	12	1	10,0	10,0
	14	2	20,0	30,0
	16	4	40,0	70,0
	17	2	20,0	90,0
	22	1	10,0	100,0
Total	10		100,0	

to the dose-dependent duration. Diverse therapies have been tried in attempt to palliate the symptoms originated by aberrant auriculotemporal reinnervation, such as: sympathectomy, radiotherapy, topical anticholinergics, interposition of muscular flaps, alloplastic materials, acellular dermis, and other materials, with widely varying results.

The therapeutic and preventive modalities for Frey's syndrome can be divided into surgical and nonsurgical.

Nonsurgical techniques

Topical treatments

Glycopyrrolate or scopolamine (substances with anticholinergic

properties): these compounds have long been used empirically as the treatment of choice for focal hyperhidrosis because the eccrine glands are stimulated by acetylcholine. Anticholinergics have two main problems. Firstly, their cutaneous absorption is generally insufficient, and secondly, increasing topical doses to resolve this absorption problem can cause systemic side effects of cholinergic blockade to appear. Cases of sensitization to these agents have been reported (Kim Won-Oak et al., 2003).

Aldehydes: formaldehyde and glutaraldehyde have been used to treat hyperhidrosis. Their mechanism of action seems to be blockade of the duct of the sweat gland as a result of denaturing the keratin of the proximal pore of the eccrine gland (Sato, 1999). The obstruction seems to be limited to the superficial part of the stratum corneum and epidermal regeneration reopens the lumen of the duct in a few days, which means that applications must be almost daily. Topical use is associated with important side effects of irritation and sensitization to the agent in up to 20% of cases.

Anesthetics: Local anesthetics have been used to relieve symptoms in cases of focal hyperhidrosis; they exercise their effect by blocking the nerve branches responsible for the territory involved (Guntinas-Lichinus, 2003). Given the lack of a clear pattern of innervation in the case of auriculotemporal syndrome, the use of anesthetics has not produced good results.

Aluminum chloride: an active ingredient in most topical antiperspirant agents, in addition to other metal salts. Aluminum chloride has an anhydrotic effect, obstructing the distal part of the ducts of the eccrine sweat gland and facilitating the formation of a precipitate. Clinical improvement is noticeable within 3 weeks of beginning treatment (Huttenbrink et al., 1986). Side effects including a burning sensation and irritation.

laboriosa precisando de unos treinta minutos por zona a tratar al día, y al menos cuatro días a la semana.

Agentes sistémicos: Se han utilizado agentes anticolinérgicos orales (Guntinas-Lichius, 2003) para diversos cuadros de hiperhidrosis en múltiples localizaciones. Funcionan como competidores inhibidores de la acetilcolina a nivel de las sinapsis. Su problema es la falta de especificidad por las glándulas sudoríparas ecrinas, con lo que producen un bloqueo colinérgico generalizado, teniendo como consecuencias: visión borrosa, boca seca, taquicardias y retención urinaria.

También en la literatura (Clayman y cols. 2006) aparecen descritos casos aislados tratados con otros fármacos de acción sistémica como son: tranquilizantes (diazepam), beta bloqueantes (propranolol), espasmolíticos (belladona), antiinflamatorios no esteroideos (indometacina), y bloqueadores de los canales de Ca (diltiazem).

Radioterapia: Sin mucho éxito y con severos efectos secundarios (Dulguerov y cols. 2000).

Técnicas quirúrgicas

El tratamiento quirúrgico se basa en la presunta reinervación aberrante de las fibras parasimpáticas y su sinapsis con los vasos cutáneos y las glándulas sudoríparas suprayacentes provocando el enrojecimiento y la sudoración durante las comidas. Las técnicas quirúrgicas descritas en la literatura, bien evitan la estimulación de las glándulas sudoríparas mediante la neurectomía de la cuerda del tímpano (Golding-Wood, 1962), o bien producen una sección de estas fibras reinervadas y la interposición de materiales entre la piel y la glándula parótida como: colgajos de fascia temporal o de fascia lata (Wallis y cols. 1978), colgajos de platísmo (Kim y cols. 1999), colgajos de la fascia temporal (Cesteleyn y cols. 2002), del músculo esternocleidomastoideo (Gooden y cols. 2001), (Kerawala et al. 2002) colgajos de sistema músculo aponeurótico superficial (SMAS) (Hönig 2004), (Allison y Rappaport 1993), (Angspatt y cols. 2004), (Bonanno y cols. 2000) injertos de dermis (Harada y cols. 1993), injertos de grasa (Hönig y cols. 2004), materiales aloplásticos como el polyte[®] expandido (Dulguerov y cols. 1991 y Shemen y cols. 1995) y dermis acelular (Alloderm[®]) (Sinha y cols. 2003) y otras técnicas (Prokopakis y cols. 2005).

Desde que Gutiérrez en 1903 propusiese su incisión para reseccionar los tumores parotídeos, se han realizado múltiples proposiciones para modificar la incisión evitando una cicatriz inestética. La ventaja de la incisión propuesta por el autor es que no deja cicatrices visibles, a la vez que permite un buen acceso a la glándula parótida para la resección, similar al descrito por Ferreria y cols. (1990), la cual permitía una buena exposición de las cinco ramas. Las diferencias obtenidas en color y textura son menos obvias. A pesar de que fue propuesta en primera instancia por Appiani y cols. (1967), y de que fuera defendida por otros autores en la literatura por parte de cirujanos plásticos, cirujanos orales maxilofaciales y otorino-laringólogos, sin maniobras añadidas por sí sola esta incisión no previene la aparición de depresión postoperatoria en la zona. Durante décadas la aparición del síndrome aurículo-temporal ha sido descrita como una complicación común e inevitable de la parotidectomía. A pesar de que parece ser prevenible su aparición levantando el colgajo superficialmen-

Iontophoresis: consists of the direct introduction of ionized particles in the skin by the applying a direct electrical current. The exact mechanism of action is not clear, but it has been postulated that it involves the action of a charged particle that obstructs the duct or an alteration produced by the electrical charge that alters the excretory function of the eccrine gland. It was popular in 1968 (Levit). As a drawback of the technique, iontophoresis produces important irritation, dryness, hair loss, and fragile skin in the treated area. The procedure also is very time-consuming, requiring about thirty minutes a day per treatment zone, for at least four days a week.

Systemic agents: oral anticholinergic agents (Guntinas-Lichius, 2003) have been used for diverse hyperhidrosis conditions in a variety of sites. They function as acetylcholine-inhibiting competitors at the level of the synapse. The problem with anticholinergics is the absence of specificity for eccrine sweat glands. They produce generalized cholinergic blockade, resulting in: blurred vision, dry mouth, tachycardia, and urine retention.

Isolated cases treated with other drugs having a systemic effect have been reported in the literature (Clayman et al., 2006), such as: sedatives (diazepam), beta blockers (propranolol), spasmolytics (belladonna), nonsteroid anti-inflammatory drugs (indomethacin), and calcium channel blockers (diltiazem).

Radiotherapy: this therapy has not been very successful and it has severe side effects (Dulguerov et al., 2000).

Surgical techniques

Surgical treatment is based on the presumptive mechanism of aberrant reinnervation of the parasympathetic fibers that synapse with skin vessels and the overlying sweat glands, causing flushing and sweating during meals. The surgical techniques described in the literature prevent the stimulation of sweat glands by either neurectomy of the chorda tympani (Golding-Wood, 1962) or section of these reinnervated fibers with interposition of materials between the skin and parotid gland. Interposition materials include: temporal fascia or fascia lata flaps (Wallis et al., 1978), platysmal flaps (Kim et al., 1999), temporal fascia flaps (Cesteleyn et al., 2002), sternocleidomastoid muscle flaps (Gooden et al., 2001; Kerawala et al., 2002), superficial musculo-aponeurotic system flaps (SMAS) (Hönig, 2004; Allison and Rappaport, 1993; Angspatt et al., 2004; Bonanno et al., 2000), dermal grafts (Harada et al., 1993), fat grafts (Hönig et al., 2004), alloplastic materials like expanded Polyte[®] (Dulguerov et al., 1991; Shemen et al., 2003), and other techniques (Prokopakis et al., 2005).

Since Gutiérrez proposed in 1903 an incision for the resection of parotid tumors, several proposals have been made to modify the incision to avoid disfiguring scars. The advantage of the incision proposed by the author is that it does not leave visible scars, but it offers good access to the parotid gland for resection, similar to that obtained with the

te al SMAS, generalmente el síndrome aurículo-temporal se presenta de manera imprevisible.

Hönig (2004) propone la realización de la parotidectomía con un abordaje de ritidectomía con un colgajo de rotación y avance de musculatura del sistema músculo aponeurótico superficial (SMAS), para mejorar las secuelas estéticas de la cicatriz, la depresión del tejido cutáneo sobre el lecho quirúrgico en el postoperatorio y con la intención de disminuir la aparición de síndrome aurícula-temporal.

Mediante la técnica descrita la aparición del síndrome de Frey es menor, mediante la interposición de una capa híbrida de interposición biocompatible de malla de Vicryl y SMAS, el autor propone que se evita esta reinervación aberrante y como consecuencia la no aparición del cuadro. De esta manera a la vez que se previene la aparición del síndrome se está corrigiendo el problema estético de la depresión en la región del ángulo mandibular.

Prokopakis (2005), propone la utilización de "Ligasure vessel sealing system" (LVSS®; Valleylab, Boulder, CO). Se trata de un dispositivo similar a un bisturí eléctrico bipolar con finalidades hemostáticas, aprobado por la FDA para vasos de hasta 7 mm. Proporciona hemostasia mediante la desnaturalización del colágeno y elastina de las paredes de los vasos y del tejido conectivo de alrededor. El LVSS ha mostrado eficacia en la prevención de síndrome de Frey en la serie presentada por el autor de un total de doce casos, ninguno desarrolló el cuadro. El tamaño de la muestra no permite extraer conclusiones válidas estadísticamente pero abre la puerta a otra nueva vía en la prevención del síndrome aurículo-temporal.

Otros autores (Cesteley y cols. 2002) proponen el uso de colgajos músculo-aponeuróticos de fascia témporo-parietal (FTP) como método efectivo para prevenir el síndrome de Frey, mostrando un resultado concluyente con un descenso en la aparición de sudoración del 33% al 4% de los casos operados con esta modificación técnica de interposición de colgajos musculares, ya sea de FTP, músculo esternocleidomastoideo (ECM) o SMAS-platíma, entre el nervio facial y la piel, respecto a la técnica clásica. Asimismo autores como Casler (1991), Bonanno y cols. (2000) y Alisson (1993) obtuvieron resultados similares de entre el 0 y el 1% con esta técnica.

Meningaud y cols. (2006) obtuvieron resultados muy buenos con el uso de colgajos de SMAS junto con el abordaje de ritidectomía, no solo en lo referente al relleno de la depresión de la zona submandibular sino también en cuanto a prevención de aparición de sudoración, coincidiendo en sus resultados con Cesteley y cols. (2002) que mostraron una caída en la aparición de Frey del 33% al 4%. Allison y Rappaport (1993) encontraron tan solo dos casos de Frey en 112 pacientes intervenidos con la interposición del colgajo de SMAS.

Este colgajo de SMAS podría sustituirse por uno del músculo ECM, pero Gooden y cols. (2001) han demostrado que la reconstrucción con este colgajo no disminuye la incidencia de síndrome de Frey y no modifica significativamente el resultado estético de la depresión. Un estudio prospectivo randomizado confirmó estos resultados (Kerawala y cols. 2002). Jost y cols. (1999) proponen un procedimiento que combina el desplazamiento del vientre posterior del músculo digástrico. Se trata de un colgajo con pedículo superior tomado del ECM y una capa doble de injerto

procedure described by Ferreria et al. (1990), which produced good exposure of the five branches. The differences in color and texture achieved are less obvious. This approach was first proposed by Appiani et al. (1967) and has been defended in the literature by other authors, including plastic surgeons, maxillofacial surgeons, and ear, nose and throat surgeons. However, without added maneuvers, this incision alone does not prevent the appearance of a postoperative depression in the area. For decades, auriculotemporal syndrome has been described as a common and inevitable complication of parotidectomy. Despite the fact that it seems that it can be prevented by raising a flap superficial to the SMAS, the occurrence of auriculotemporal syndrome is generally unforeseeable.

Hönig (2004) proposes parotidectomy with a face-lift approach, using a rotation and advance flap of musculature of the superficial musculo-aponeurotic system (SMAS) as a way of improving the esthetic appearance of the scar, reducing skin tissue depression over the surgical bed in the post-operative period, and lowering the frequency of auriculotemporal syndrome.

Using the technique described, Frey's syndrome is less frequent as the result of interposition of a hybrid layer of biocompatible Vicryl mesh and SMAS. The author proposes that aberrant reinnervation can be avoided and, consequently, the occurrence of the condition. This makes it possible to prevent the appearance of the syndrome while correcting the esthetic problem of the depression in the area of the mandibular angle.

Prokopakis (2005) proposes the use of the LigaSure™ Vessel Sealing System (LVSS®, Valleylab, Boulder, CO). This device is similar to a bipolar electrocautery and is used to control bleeding. It has been approved by the FDA for vessels of up to 7 mm. It produces hemostasis by denaturing the collagen and elastin of the vessel walls and surrounding connective tissue. LVSS showed effectiveness in preventing Frey's syndrome in the series presented by Prokopakis; out of a total of twelve cases, none developed the condition. The sample size does not allow statistically valid conclusions to be drawn, but it suggests a new alternative for preventing auriculotemporal syndrome.

Other authors (Cesteley et al., 2002) propose the use of musculo-aponeurotic flaps of temporoparietal fascia (TPF) as an effective method for preventing Frey's syndrome. Results are conclusive; compared to the classic technique, the occurrence of gustatory sweating decreased from 33% to 4% in the patients operated on with this technical modification of muscular flap interposition between the facial nerve and skin, whether TPF, sternocleidomastoid muscle (SCM), or SMAS-platysma. Likewise, authors like Casler (1991), Bonanno et al. (2000), and Alisson (1993) have obtained similar results of 0 to 1% with this technique.

Meningaud et al. (2006) obtained very good results with SMAS flaps and the face-lift approach, not only with regard to filling the depression in the submandibular area but also in

libre tomados de la fascia temporal superficial y profunda. Este procedimiento parece complicado y prolonga en demasía la cirugía comparado con la técnica de colgajo de rotación y avance de SMAS. El colgajo rotacional de fascia témporo-parietal es otra barrera de interposición descrita para prevenir el Frey para actuar como relleno de los tejidos blandos (Zaoli, 1989). Ahmed and Kolhe (1999) encontraron una incidencia significativamente menor de síndrome aurículo-temporal y una menor depresión en la zona del  ngulo. Pero este procedimiento sin embargo prolonga excesivamente la incisión en sentido vertical, para evitar la morbilidad de la zona donante algunos autores proponen usar materiales s nteticos o membranas de cadáver, lo cual puede encarecer aun más el procedimiento (Sinha y cols., 2003). El colgajo de avance de SMAS sin embargo parece ofrecer las mismas ventajas sin ninguna contrapartida.

Otros autores como Wallis y cols. (1978) han usado colgajos de fascia lata, Harada y cols. (1993) proponen la utilización de un injerto de grasa dérmica, Dulguerov y cols. y Shemen y cols. abogan por el uso de polytef  expandido. Estas técnicas presentan como desventaja frente a las anteriormente propuestas su carácter avascular y su incapacidad para dar el volumen necesario para enmascarar el defecto est tico. Estas técnicas también muestran resultados prometedores.

En los últimos tiempos la inyección intradérmica de toxina botulínica A se ha mostrado como un método útil y seguro para controlar los síntomas de los cuadros de hiperhidrosis focal del síndrome aurículo-temporal ya establecido.

En noviembre de 1995 Drobik publica su serie con 14 pacientes tratados con toxina botulínica A, se realizaron inyecciones intradérmicas a dosis de 0,5 U/cm² sobre la zona que se positiviz  al realizar el test de Minor, desapareciendo los efectos a los 2 días y sin evidenciar efectos secundarios.

Schulze-Bonhage en 1996 trató con toxina botulínica A a tres pacientes afectados de síndrome de Frey en la región preauricular por heridas por arma de fuego o cirugía parotidea, su efecto se estableció en 2 semanas desapareciendo la clínica y con una duración de 8 meses, sin describir ningún efecto secundario.

Al año siguiente Bjerkhoel llevó a cabo un estudio sobre 102 pacientes, de ellos 31 habían notificado sudoración en la región preauricular en los meses siguientes a la cirugía, a 15 de ellos se le realizó el test de Minor y se les inyectó toxina botulínica A (Botox ), en 12 de los 15 pacientes la desaparición de la clínica fue total y en el resto parcial, con una duración de 13 meses. Describió una complicación local que fue la afectación transitoria del orbicularis oris.

A tenor de los resultados obtenidos en nuestro estudio y en base a lo previamente constatado en la literatura, parece que la inyección intradérmica de toxina botulínica A es el tratamiento de elección en los pacientes con síndrome aurículo-temporal establecido.

Si bien parece que las técnicas quirúrgicas de interposición de colgajos o materiales de diversa naturaleza podrían también resolver algunos de los casos, su mayor morbilidad y coste, junto con su menor efectividad frente al tratamiento con toxina botulínica A, parecen desterrar a estas técnicas hacia la indicación de la prevención de la aparición del cuadro en el momento inicial de la ciru-

preventing sweating, which coincides with the results of Cesteley et al. (2002), which showed a fall in the appearance of Frey's syndrome from 33% to 4%. Allison and Rappaport (1993) found only two cases of Frey's syndrome in 112 patients who underwent surgery with interposition of a SMAS flap.

This SMAS flap could be substituted by a SCM muscle flap, but Gooden et al. (2001) have demonstrated that reconstruction with the SCM flap does not lower the incidence of Frey's syndrome and does not significantly modify the esthetic appearance of the depression. A randomized prospective study confirmed these results (Kerawala et al., 2002). Jost et al. (1999) propose a procedure that combines displacement of the posterior belly of the digastric muscle. In this flap a superior pedicle is taken from the SCM and a double layer of free graft is obtained from the superficial and deep temporal fascia. This procedure seems complicated and overly prolongs the intervention compared with the SMAS rotation and advance flap technique. The rotational temporoparietal fascia flap is another barrier interposition technique that has been described as preventing Frey's syndrome while acting as a soft tissue filler (Zaoli, 1989). Amhed and Kolhe (1999) found a significantly lower incidence of auriculotemporal syndrome and less depression of the mandibular angle. This procedure, however, excessively prolongs the incision in the vertical direction. In order to avoid donor area morbidity, some authors propose using synthetic materials or cadaveric membranes, which may make the procedure even more expensive (Sinha et al., 2003). The SMAS advance flap seems to offer the same advantages without any of the disadvantages.

Other authors, such as Wallis et al. (1978), have used fascia lata flaps, while Harada et al. (1993) propose the use of a dermal fat graft, and Dulguerov et al. and Shemen et al. support the use of expanded Polytef . These techniques have a disadvantage with respect to the others proposed because they are avascular nature and do not provide the necessary volume to conceal the esthetic defect. These techniques show promising results.

Lately, the intradermal injection of botulinum toxin has been shown to be a safe and useful method for controlling the symptoms of focal hyperhidrosis of established auriculotemporal syndrome.

In November 1995, Drobik published a series of 14 patients treated with botulinum toxin A. Intradermal injections of a dose of 0.5 U/cm² on the area positivized the Minor test. The effects disappeared in 2 days without showing side effects.

Schulze-Bonhage in 1996 treated with botulinum toxin A three patients with Frey's syndrome in the preauricular region as a result of gunshot wounds or parotid surgery. The effect was established in 2 weeks and produced disappearance of the clinical manifestations for a duration of 8 months, without reporting any side effects.

The following year, Bjerkhoel made a study of 102 patients, 31 of which had reported sweating in the preauricular region in the months after surgery. In 15 of these

gía, ya que además de prevenir algunos de los casos, tiene un efecto en la mejora del resultado estético.

A pesar de que en los últimos años se ha ido extendiendo el uso de la toxina botulínica A para paliar los síntomas del síndrome aurículo-temporal, seguimos sin conocer la dosis óptima para su utilización, en nuestro estudio usamos una dosis mayor a los estudios previos sin presenciar ningún efecto secundario y situándonos todavía muy lejos del umbral de toxicidad sistémica.

Viendo los últimos resultados publicados (Guntinas-Lichius 2002) parece obvio pensar que a mayor dosis empleada, mayor intervalo libre de clínica, es lógico pensar en aumentar la dosis siempre que no nos acerquemos al umbral donde podrían aparecer efectos secundarios. Con algunos de los regímenes terapéuticos expuestos anteriormente se han obtenido periodos libres de clínica de hasta 2 años, Blitzer (2000) sugiere que en el caso del síndrome de Frey la utilización de la toxina botulínica podía llegar a ser curativa mediante la atrofia de la glándula sudorípara y la denervación crónica, porque esto sucede solo en algunos pacientes es desconocido.

Conclusiones

1. La inyección intradérmica de toxina botulínica A es un método efectivo para controlar los síntomas de sudoración y enrojecimiento presentes en el síndrome aurículo-temporal establecido.
2. La inyección a altas dosis de toxina botulínica A en la región afectada no ha desencadenado, ni a nivel local, ni a nivel sistémico, efectos secundarios.
3. Se trata de un procedimiento de fácil aplicación en la consulta médica sin necesidad de ingreso, ni de hacer uso de las instalaciones quirúrgicas, ya que posee un carácter claramente ambulatorio.
4. La técnica presenta una baja morbilidad, ya que en ningún caso se produjeron efectos adversos durante, ni como consecuencia de la inyección.
5. Se trata de una técnica reproducible y protocolizable, y además una vez finalizado el efecto puede repetirse.
6. La duración del efecto libre de sudoración aplicando una dosis de 10 U/ cm² fue de 16 meses de media.

Bibliografía

1. Duphenix M. Observations sur les Fistules du Canal Salivare de Stenon. Sur une plague compliquée a la lione ou le canal fut de´chine´. *Mem Acad R Chir* 1757;3:431-9.
2. Dulguerov P, Marchal F, Gysin C. Frey syndrome before Frey: the correct history. *Laryngoscope* 1999;109:1471-3.
3. Laskawi R, Ellies M, Rodel R, Schoenebeck C. Gustatory sweating: clinical implications and etiologic aspects. *J Oral Maxillofac Surg* 1999 ;57:642-8, discussion 648-649.
4. Minor V. Ein neues verfahren zu der klinischen untersuchung der schweissabsonderung. *Dtsch Z Nervenheilkd.* 1927;101:302.
5. Rossetto O, Seveso M, Caccin P, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. *Toxicon.* 2001;39:27-41.

patients, the Minor test was performed and botulinum toxin A (Botox®) was injected; clinical symptoms disappeared fully in 12 of the 15 patients and partly in the remaining 3, for a duration of 13 months. A local complication involving transitory affection of the orbicularis oris muscle was described.

In view of the results obtained in our study and reported in the literature, intradermal botulinum toxin A injection seems to be the treatment of choice in patients with established auriculotemporal syndrome.

Although surgical interposition techniques using flaps or a variety of materials also could resolve some cases, the increased morbidity and cost and diminished effectiveness compared with botulinum toxin A treatment seem to rule out these techniques for preventing Frey's syndrome at the time of the initial intervention. Botulinum toxin A, aside from preventing some cases, has the effect of improving the esthetic result.

In recent years, the use of botulinum toxin A has extended to palliating the symptoms of auriculotemporal syndrome, but we still do not know the optimal dosage. We used a larger dose in our study than in earlier studies without observing any side effects and still remaining well distanced from the threshold of systemic toxicity.

In view of the recent results reported (Guntinas-Lichius 2002), it seems obvious to think that the higher the dose is, the longer the symptom-free interval will be. The next step is to contemplate increasing the dose, as long as we do not approach the threshold at which side effects could appear. Some of the therapeutic regimens discussed above have resulted in symptom-free periods of up to 2 years. Blitzer (2000) suggests that the use of botulinum toxin could even be curative in the case of Frey's syndrome, by producing atrophy of sweat glands and permanent denervation. The reason why this occurs only in certain patients is not known.

Conclusions

1. Intradermal injection of botulinum toxin A is an effective method for controlling the symptoms of sweating and flushing present in established auriculotemporal syndrome.
2. The injection of high doses of botulinum toxin A in the affected region did not trigger local or systemic side effects.
3. The procedure is clearly an ambulatory procedure that is easily administered in outpatient clinics, thus dispensing with the need for hospital admission or the use of surgical facilities.
4. The technique was accompanied by low morbidity because no adverse effects occurred during or as a result of the injection.
5. It is a reproducible technique for which a protocol can be developed. The injection can be repeated when the effect wears off.
6. The duration of the sweat-free effect with a dose of 10 U/cm² was a mean 16 months.

6. Niamtu Jr 3rd. More on Botox treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005;127:645-6.
7. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Fine AD, Hauer J, Layton M, Lillibridge S, Osterholm MT, O'Toole T, Parker G, Perl TM, Russell PK, Swerdlow DL, Tonat K; Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA.* 2001 28;285:1059-70.
8. Brin MF. Botulinum toxin therapy: basic science and overview of other therapeutic applications. In: Blitzer A, Binder WJ, Boyd JB, Carruthers A, eds. Management of Facial Lines and Wrinkles. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:279-302.
9. Bushara. Botulinum toxin and sweating. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:1437-8.
10. Bushara KO, Park DM, Jones JC, Schutta HS. Botulinum toxin--a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol.* 1996;21:276-8.
11. Guntinas-Lichius O. *Facial Plastic clinics of North America* 11 (2003) 503-513.
12. Kim WO, Kil HK, Yoon DM, Cho MJ. Treatment of compensatory gustatory hyperhidrosis with topical glycopyrrolate. *Yonsei Med J.* 2003;44: 579-82.
13. Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. II. Disorders of sweat gland function. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:713-26.
14. Huttenbrink KB. Therapy of gustatory sweating following parotidectomy. Frey's syndrome. *Laryngol Rhinol Otol.* 1986;65:135-7.
15. Clayman MA, Clayman SM, Seagle MB. A Review of the Surgical and Medical Treatment of Frey Syndrome. *Ann Plast Surg.* 2006;57:581-4.
16. Dulguerov P, Marchal F, Cosendai C, Piletta P, Lehmann W. Frey syndrome treatment with botulinum toxin. *OHNS* 2000;122:821-7.
17. Golding-Wood PH. Tympanic neurectomy. *J Laryngol Otol* 1962;76: 683-93.
18. Wallis KA, Gibson T: Gustatory sweating following parotidectomy: Correction by a fascia lata graft. *Br J Plast Surg* 31:68, 1978.
19. Kim SY, Mathog RH. Platysma muscle-cervical fascial sternocleidomastoid muscle (PCS) flap for parotidectomy. *Head Neck* 1999;21:428-33.
20. Cesteley L, Helman J, King S, Van de Vyvere G: Temporoparietal fascia flaps and superficial musculoaponeurotic system plication in parotid surgery reduces Frey's syndrome. *J Oral Maxillofac Surg*, 2002;60: 1284-97 discussion 1297-8.
21. Gooden EA, Gullane PJ, Irish J, Katz M, Carroll C: Role of the sternocleidomastoid muscle flap preventing Frey's syndrome and maintaining facial contour following superficial parotidectomy. *J Otolaryngol* 30: 98-101, 2001.
22. Kerawala CJ, McAloney N, Stassen LF: Prospective randomised trial of the benefits of a sternocleidomastoid flap after superficial parotidectomy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 40: 468-72, 2002.
23. Hönig JF. Facelift approach with a Hibrid SMAS rotation advancement flaps in parotidectomy for prevention of scars and contour deficiency affecting the neck and sweat secretion of the cheek. *J Craniofac Surg* 2004;15:797-803.
24. Moreno Garcia C et al. Colgajo de SMAS en la prevención del síndrome de Frey. *RECOM* 2006;28,3:182-7.
25. Allisson GR, Rappaport I: Prevention of Frey's syndrome with superficial musculoaponeurotic system interposition. *Am J Surg* 1993; 166:407.
26. Angspatt A, Yangyuen T, Jindarak S. The role of SMAS flap in preventing Frey's syndrome following standard superficial parotidectomy. *J Med Assoc Thai* 2004;87:524-7.
27. Harada T, Inoue T, Harashina T, et al: Dermis-fat graft after parotidectomy to prevent Frey's syndrome and the concave deformity (see comments). *Ann Plast Surg* 31:450, 1993.
28. Dulguerov P, Quinodoz D, Cosendai G, et al: Prevention of Frey's syndrome during parotidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:833, 1991.
29. Shemen LJ: Expanded polytef for reconstructing postparotidectomy defects and preventing Frey's syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121: 1297-307.
30. Sinha UK, Saadat D, Doherty CM, Rice DH: Use of AlloDerm implant to prevent Frey's syndrome after parotidectomy. *Arch Facial Plast Surg* 5: 109-12, 2003.
31. Prokopakis Emmanuel P., Vassilios A. Lachanas, Emmanuel S. Heli-donis, George A. Velegrakis. The Use of the Ligasure Vessel Sealing System in Parotid Gland Surgery. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2005;133:725-8.
32. Gutierrez A. Tumores de la glandula parotida. Su extripacion. *Rev Cirugia* 1923;3:23-7.
33. Ferreria JL, Maurino N, Michael E, Ratinoff M, Rubio E: Surgery of the parotid region: a new approach. *J Oral Maxillofac Surg* 48: 803-7, 1990.
34. Appiani A. Surgical management of parotid tumors. *Revista Argentina de Cirugia* 1967;21:236-9.
35. Bonanno PC, Palaia D, Rosenberg M, Casson P: Prophylaxis against Frey's syndrome in parotid surgery. *Ann Plast Surg* 2000; 44: 498-501.
36. Casler JD, Conley J. Sternocleidomastoid muscle transfer and superficial musculoaponeurotic placcation in the prevention of Freys syndrome. *Laryngoscope* 1991;101:95-100.
37. Meningaud JP, Bertolus C, Bertrand JC. Parotidectomy: assessment of a surgical technique including facelift incision and SMAS advancement. *J Craniomaxillofac Surg.* 2006;34:34-7.
38. Jost G, Guenon P, Gentil S: Parotidectomy: a plastic approach. *Aesthetic Plast Surg* 23: 1-4, 1999.
39. Zaoli G: Le comblement des dé´pressions re´siduelles apre`s parotidectomie par un lambeau compose´ arte´riel sous-cutane´. *Ann Chir Plast Esthet* 1989;34: 123-7.
40. Ahmed OA, Kolhe PS: Prevention of Frey's syndrome and volume deficit after parotidectomy using the superficial temporal artery fascial flap. *Br J Plast Surg* 1999;52: 256-60.
41. Wallis KA, Gibson T: Gustatory sweating following parotidectomy: Correction by a fascia lata graft. *Br J Plast Surg* 31:68, 1978.
42. Drobik C. Therapy of Frey syndrome with botulinum toxin A. Experiences with a new method of treatment. *HNO.* 1995;43:644-8.
43. Schulze-Bonhage A. Botulinum toxin in the therapy of gustatory sweating. *J Neurol.* 1996;243:143-6.
44. Bjerkhoel A. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *J Laryngol Otol.* 1997;11:839-44.
45. Guntinas-Lichius O. Increased botulinum toxin type A dosage is more effective in patients with Frey's syndrome. *Laryngoscope.* 2002;112: 746-9.
46. Blitzer A, Binder WJ, Brin MF. Botulinum toxin injection for facial lines and wrinkles: technique. In: Blitzer A, Binder WJ, Boyd JB, Carruthers A, eds. Management of Facial Lines and Wrinkles. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:303-13.