



Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial

www.elsevier.es/recom



Revisión bibliográfica

A focused review on the use of botulinum toxins for neuropathic pain

Argoff CC. Clin J Pain. 2002;18:s177-s181

El conocimiento de la fisiopatología del síndrome doloroso nos ayuda a seleccionar el tratamiento más adecuado. El dolor nociceptivo está relacionado con el daño producido en los tejidos a causa de irritantes de naturaleza térmica, química, mecánica u otras. El dolor neuropático resulta del daño producido en el sistema nervioso central o periférico. Ejemplos comunes de dolor neuropático incluyen la neuralgia postherpética (PHN), la neuropatía diabética, el síndrome del dolor regional complejo, o el dolor asociado con el daño en la médula espinal. Un dolor nociceptivo puede tener características clínicas similares al dolor neuropático. También es posible que un dolor nociceptivo agudo llegue a tener naturaleza neuropática, como el que se asocia al síndrome miofascial. Un beneficio evidente de la terapia con la toxina botulínica (ToB) en el tratamiento de los trastornos dolorosos neuropáticos, es que con frecuencia alivia los síntomas dolorosos. Aunque el mecanismo preciso por el que disminuye el dolor no es completamente conocido, parece que la inyección de ToB puede reducir sustancialmente la sensación nociceptiva. La ToB tipos A y B están siendo estudiadas profusamente en los trastornos dolorosos nociceptivo y neuropático para definir mejor su papel como analgésico.

El dolor neuropático está asociado con el daño al sistema nervioso central y/o periférico. Cuadros clínicos como la PHN, la neuropatía diabética, el síndrome doloroso regional complejo (RSD/causalgia), y el daño en la médula espinal son ejemplo de dolor neuropático. Además otros síndromes dolorosos, como la radiculopatía, la cefalea tipo migraña y el dolor miofascial exhiben características clínicas y fisiopatológicas compatibles con este tipo de dolor.

La ToB se emplea para aliviar el dolor en ciertos trastornos asociados con hiperactividad muscular, pero el mecanismo de actuación no está completamente aclarado. Este artículo hace una revisión de las publicaciones referentes al tratamiento del dolor neuropático con dos serotipos comerciales de ToB, el tipo A y el tipo B. Se analizan los posibles mecanismos implicados en el alivio del dolor.

El conocimiento de la diferencia entre el dolor nociceptivo y neuropático puede ayudar a seleccionar el manejo del dolor crónico. Los nociceptores son terminaciones nerviosas que responden a un estímulo doloroso normal, tales como estímulos térmicos, químicos o mecánicos que causan daño tisular. A través de las fibras nerviosas delta A y C, un receptor activado transmite la sensación dolorosa desde el sistema nervioso periférico hasta el central, siendo procesados a nivel medular y cerebral. Hay procesos en cada nivel del sistema nervioso que facilitan o dificultan la transmisión del estímulo doloroso. El impulso nociceptivo se experimenta como dolor sólo si se alcanza una determinada área del cerebro. Sin el impulso nociceptivo, el sistema nervioso no experimenta dolor.

La nocicepción puede verse aumentada por la liberación de sustancias proinflamatorias: citocinas, adenosina, bradicipina, serotonina y prostanoïdes, las cuales pueden alterar o sensibilizar la transmisión sensitiva y crear un estado temporal de dolor neuropático. Por el contrario, el dolor neuropático crónico resulta del daño en el sistema nervioso central y/o periférico, representa anomalías en la transmisión que se han desarrollado como resultado de un estímulo. No se requiere un daño persistente para que esas alteraciones ocurran. El dolor neuropático crónico aparece como resultado de una reorganización del sistema nervioso tras el daño, y debido a esta reorganización hay un umbral más bajo para el proceso nociceptivo. En un dolor neuropático crónico, un estímulo que antes no producía dolor ahora lo produce (alodinia), y estímulos que eran normalmente dolorosos pueden llegar a ser más dolorosos de lo normal (hiperalgesia). Cualquier estímulo sensitivo doloroso o de otro tipo puede ser percibido de una forma exagerada (hiperestesia). Estos síntomas clínicos son típicos del dolor neuropático crónico y reflejan que el sistema nervioso es más fácil de excitar que en condiciones normales. Los pacientes, por lo tanto, pueden presentar dolor crónico neuropático aun cuando no exista estímulo de daño tisular. Es importante conocer que el dolor nociceptivo puede presentar características clínicas de dolor neuropático al menos inicialmente. También es posible la transformación de un dolor nociceptivo agudo en un dolor neuropático a lo largo del tiempo. Esto ocurre en algunos pacientes con dolor miofascial o dolor crónico radicular. La neurotransmisión excitatoria por el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) parece jugar un importante papel en el desarrollo del dolor crónico,

así como en el desarrollo de tolerancia a la medicación contra el dolor de los opiáceos y otros analgésicos. Agentes farmacológicos que antagonizan esta transmisión excitatoria y bloquean la actividad del receptor NMDA (p. ej., dextrometorfano, ketamina, amantidina y D-metadona), estabilizan la excitabilidad neuronal y suprimen la sensación a nivel central.

En la experiencia clínica del autor, los pacientes con síndrome doloroso complejo regional (CRPS) tipo I frecuentemente presentan dolor miofascial. Estos hallazgos se encuentran documentados en un estudio retrospectivo de Allen et al. En este trabajo, el 56% de los 134 pacientes con CRPS mostraron evidencia de disfunción miofascial en relación con su dolor neuropático, confirmando empíricamente que diferentes tipos de dolor pueden coexistir en el mismo paciente. La razón para investigar la relación entre disfunción miofascial y CRPS se basa en varios factores. La descripción de los pacientes del dolor miofascial ofrece características de dolor neuropático, incluyendo hiperestésias, anestesia, escozor, dolor punzante y/o ardiente. El dolor no sigue una distribución dermatomal y frecuentemente aparece en las localizaciones de los puntos gatillo. Además, estudios algométricos de los puntos gatillo miofasciales han revelado una disminución del umbral de la actividad sensitiva en los mismos, al compararlas con las áreas espejos contralaterales asintomáticas. Los pacientes con puntos gatillo miofasciales también refieren la sensación de alodinia en la proximidad de dichos puntos. Los nociceptores musculares pueden estar sensibilizados por sustancias como bradicininas y prostaglandinas, que permitirían una sensibilización perineural que da lugar al dolor neuropático. La disfunción autónoma está bien documentada en estos puntos gatillo y en zonas distales a éstos. Otros investigadores sugieren que los puntos gatillo miofasciales están causados por la contracción de fibras musculares intrafasciales activadas simpáticamente. La liberación de prostaglandinas puede incrementarse fuertemente por la actividad noradrenérgica de las fibras simpáticas intra o perimusculares.

Incidir sobre los mecanismos del CRPS y el dolor mantenido simpáticamente conduce a otras observaciones reveladoras. Las fibras C de la piel de los primates pueden desarrollar suprasensibilidad alfa-adrenérgica y actividad espontánea después del daño ligado a la raíz nerviosa espinal, y estos hallazgos pueden ser relevantes en todos los cuadros dolorosos neuropáticos. En un estudio de pacientes con dolor simpático mantenido se administraron inyecciones intradérmicas de noradrenalina en la piel hiperalgésica del brazo, y en las mismas áreas de piel asintomáticas del brazo contralateral. Dichos pacientes también recibieron inyecciones de suero salino. Los pacientes con síntomas activos de dolor fueron comparados con un grupo control sin dolor, los cuales también recibieron inyecciones. En el grupo con dolor, sólo la zona de inyección con adrenalina experimenta un incremento significativo del mismo en comparación con la zona de inyección de salino. Ni la inyección de adrenalina, ni la de salina, causaron dolor en la zona asintomática espejo contralateral. El grupo control tampoco experimentó dolor tras de la inyección con adrenalina o salino. Este estudio apoya el papel de los adrenorreceptores cutáneos en el mecanismo del man-

tenimiento del dolor por el sistema simpático. Estas observaciones sugieren que la disfunción miofascial, mediante la activación de los receptores nociceptivos musculares, puede conducir a fenómenos neuropáticos como la sensibilización perineural, y esto, llevar a cambios centrales. Todo esto aboga por la unión entre la disfunción miofascial y los síntomas neuropáticos, que además explicaría las observaciones clínicas comunes efectuadas en los pacientes con CRPS que incluyen el dolor concurrente neuropático, las anomalías autónomas y los síntomas miofasciales.

Para evaluar la efectividad de la ToB en el tratamiento del dolor neuropático, el autor lleva a cabo un estudio en 11 pacientes con CRPS tipo I que afectaba a una extremidad superior. Estos pacientes también tenían evidencia de disfunción miofascial y dolor homolateral paracervical, periescapular y de área suboccipital. Los pacientes fueron tratados con 300 U de ToB tipo A (Botox) inyectada dentro de los músculos esternocleidomastoideo, trapecio, esplenio capitis, esplenio cervical, elevador de la escápula, supraespinoso, infraespinoso y grupo muscular romboidal mayor. La selección muscular para la inyección se basaba en la anamnesis sobre las zonas de máximo dolor y la presencia de los puntos gatillo musculares en la exploración. Se inyectaron un total de 25-50 U de tipo A, dependiendo del tamaño del músculo. El seguimiento de los efectos del tratamiento se realizó a las 6 y 12 semanas tras la inyección. Los 11 pacientes informaron de una sustancial mejoría del dolor ardiente y las disestesias en las extremidades afectadas, así como normalización del color de la piel y reducción de cualquier edema que existiera antes del tratamiento. Además, la alodinia térmica y mecánica presente en todos los pacientes antes del tratamiento disminuyó considerablemente. Los pacientes continuaron siendo revisados y tratados. Los resultados del tratamiento han sido consistentes durante 4 años.

Un estudio aleatorizado, con placebo y controlado se está realizando para ensayar los efectos de la ToB tipo A inyectada en los puntos gatillo miofasciales activos proximales, en los pacientes con CRPS tipo I en una de las extremidades superiores. Este estudio documentará la presencia de CRPS tipo I con los criterios aceptados actualmente. Otros elementos del estudio incluyen una perfusión intravenosa de fentolamida, para determinar la presencia de dolor mantenido simpáticamente; la realización de medidas basales algométricas; el registro de la evolución basal de las terapias físicas, y el ensayo de los niveles de dolor basal mediante la escala analógica visual (VAS), la escala de dolor neuropático (NPS) y la de reflejo simpático distrófico (RSD). Tras registrar y ensayar el estado basal, los pacientes de forma aleatorizada recibirán ToB tipo A o inyección salina. Cada caso recibirá el tratamiento tres veces a la semana durante 12 semanas.

En una reciente conferencia internacional sobre los "Aspectos básicos y terapéuticos de la toxina botulínica tetánica" celebrada en Hannover, se presentó un estudio en el que dos pacientes con lesión de la médula espinal previamente documentada que desarrollaron hiperestesia, alodinia y dolor ardiente espontáneo con una distribución segmentaria, fueron tratados con múltiples inyecciones subcutáneas de 5 U de ToB tipo A (para una dosis total aproximada de 100 U). En una ocasión, un paciente con dolor bilateral fue inyectado con ToB

tipo A en un lado y con suero salino en el otro. El paciente presentó mejoría sólo en el lado tratado con ToB. Las inyecciones de ToB fueron repetidas cada 2 o 3 meses, manteniendo un beneficio durante tres años aproximadamente. No concurren otras terapias actuales. Los autores concluyen que las inyecciones subcutáneas de ToB tipo A pueden reducir los síntomas del dolor neuropático por alteración en el mecanismo perineural de la transmisión del dolor, y reducir la ulterior sensibilización central.

En otro estudio piloto, Freund y Schwartz trataron siete pacientes diagnosticados de PHN con inyecciones subcutáneas de ToB. Cada inyección llevaba ToB tipo A con una concentración de 5 U por 0,1 ml de suero salino para cada 9 cm² de piel con dolor. La dosis total no excedió de 200 U. Se trataron pacientes con PHN a nivel trigeminal, torácico y lumbar. Ensayaron la escala VAS y pruebas de resultados algométricas. La media de dolor antes de la inyección fue de 8/10 (0 = no dolor, 10 = máximo dolor), y la media del dolor después de las inyecciones fue de 5/10. Los autores opinan que los pacientes con neuralgias del trigémino tuvieron mejores resultados que en otras localizaciones, aunque afirman no tener conclusiones definitivas en este estudio inicial.

Kamen sugirió en un estudio que el uso de la ToB tipo B (myobloc) puede aliviar el dolor asociado a la plexopatía braquial. A tres pacientes diagnosticados electrofisiológica y clínicamente de plexopatía braquial se les administró ToB tipo B bajo control EMG. Los pacientes seleccionados tenían un rango de edad entre 41 y 54 años y recibieron una dosis total de 5.000 a 7.500 U de ToB tipo B. Ninguno de ellos había conseguido confort con terapias combinadas con anticonvulsivantes, antidepresivos y opiáceos, así como con terapias no farmacológicas. Se seleccionaron los músculos donde se inyectaría la ToB en función de asimetrías visuales posturales, rango de movilidad, respuesta a la palpación y grado de hiper tonicidad. La media de ToB tipo B administrada en cada músculo fue de 1.200 U para el trapecio superior, 800 U para el

elevador de la escápula, 1.200 U para el romboidal mayor y menor, 800 U para el serrato anterior, y 100 U para el pectoral menor. Los resultados se evaluaron utilizando la escala VAS, la reducción de analgésicos y el índice de discapacidad cervical (IDC). La media de la disminución del dolor fue 2,5/10, medida en una escala de 10 puntos después de la inyección, y dos de los tres pacientes redujeron el uso de analgésicos. La mejoría de la función en los tres pacientes después de la inyección se midió con el IDC. Los autores describen que en la plexopatía braquial el dolor tiene un carácter neuromuscular y neuropático. Los pacientes requirieron repetir la terapia con ToB tipo B entre 12 y 16 semanas después tras la inyección inicial, dada la mejoría clínica.

Arezzo ha señalado en detalle el posible mecanismo de la ToB como agente analgésico. Este autor observa que con cada inyección de ToB tipo A o B se reduce el dolor asociado con la distonía cervical y que esta observación está bien documentada en ensayos clínicos. Con respecto al efecto de la toxina en los dolores musculares, afirma que están involucradas muchas sustancias, como la bradicinina, la serotonina, el potasio, las prostaglandinas E2 y diferentes neuropéptidos, como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), que pueden sensibilizar los nociceptores musculares.

El uso de la ToB para el síndrome del dolor neuropático está en constante evaluación. Los datos preliminares en los estudios en humanos sugieren que la ToB puede producir analgesia en los cuadros neuropáticos graves que incluyen CRPS tipo I, dolor de médula espinal, PHN y dolor asociado a plexopatía braquial.

El uso de la ToB como analgésico abre expectativas interesantes dentro de nuestro ámbito maxilofacial, pues en nuestra práctica clínica no son infrecuentes los casos de dolores faciales incoercibles que no ceden con las terapias convencionales y que podrían beneficiarse del uso de esta toxina. Los estudios al respecto son cada vez más numerosos.

An open study of botulinum-A toxin treatment of trigeminal neuralgia

Piovesan EJ, Teive HG, Kowacs PA, Dalla Coletta MV, Werneck LC, Silberstein SD. *Neurology*. 2005;65:1306-8

La toxina botulínica A (ToBA) inhibe la liberación de acetilcolina desde la unión neuromuscular y bloquea la liberación de neurotransmisores como la sustancia P, calcitonina, el péptido relacionado con gen (CRGP) y el glutamato desde las terminaciones presinápticas del nervio. Hay estudios que sugieren la utilidad de esta toxina para el tratamiento del dolor de cabeza de origen migrañoso, el dolor del síndrome dolor disfunción articular, síndromes dolorosos posquirúrgicos, y la neuralgia idiopática del trigémino. Sin embargo, no se ha

determinado ni la dosis mínima requerida para tratar la neuralgia del trigémino, ni la duración de sus efectos. Es en estos aspectos donde inciden los autores.

Los autores diseñaron un estudio de campo abierto con ToBA en el tratamiento profiláctico de la neuralgia del trigémino (NT) que fue aprobado por el Comité de Ética para Experimentos en Seres Humanos del Hospital das Clínicas de la Universidad Federal de Paraná. Todos los pacientes cumplían los criterios de la Sociedad Internacional para el dolor de cabeza por NT (IHS versión del 2003). Se incluyeron en el estudio a 13 pacientes: 4 hombres, con una edad media de 67,75 ± 6,6 años, y 9 mujeres, con una edad media de 59,22 ± 14,26. La duración media de la NT era de 10,25 ± 6,95 años en los hombres, y de 8,22 ± 8,44 años en las mujeres.

La ToBA fue inyectada en el punto 0, y los pacientes fueron evaluados a los 10, 20, 30 y 60 días tras la inyección. Los pacientes refirieron la medicación empleada en el punto p y

en el día 60. En tres casos los pacientes habían recibido cirugía previa. Los objetivos eran determinar el tiempo de efecto de analgesia del fármaco, la intensidad, el número y la distribución de los paroxismos y el consumo de analgésicos. El área facial afectada se determinaba usando un programa gráfico que dividía la cara en tres subáreas: V1, de 26,8 cm²; V2, con 9,82 cm², y V3, de 15,16 cm².

Los lugares de inyección se eligieron de acuerdo a la descripción de los pacientes y el trazado anatómico de los sitios de dolor, las inyecciones fueron subdérmicas y el volumen inyectado dependió de las unidades de ToBA usadas. Las inyecciones fueron realizadas en una cuadrícula, usando una jeringa de 0,5 ml y una aguja de calibre 30. El número de unidades y los lugares de la cuadrícula fueron determinados por el software, tras analizar el programa gráfico. El número de unidades y los lugares de inyección variaban con cada paciente. Tres pacientes presentaban arrugas asimétricas tras el estudio, y uno, discreta ptosis del párpado. Muestras no paramétricas relacionadas con Friedman, y los test de Kruskal-Wallis, se emplearon en el estudio estadístico. El nivel de significancia adoptado era menor del 5% ($p < 0,05$).

Los resultados que obtuvieron respecto a la distribución y la intensidad del dolor fueron los siguientes: de los 13 casos, cuatro tenían síntomas en una sola rama del trigémino, 9 los presentaban en más de una rama, de éstos en 5 casos la clínica era en dos ramas y en 4 en las tres. Antes de la inyección el área media de dolor era de 2,06 cm² para los V1, de 2,03 cm² para los V2 y de 2,85 cm² para los V3. Tras la inyección existía una reducción significativa del dolor a los 10 días, los pacientes estaban casi libres de síntomas a los 20 días, y había un ligero incremento a los 60 días.

Los pacientes reportaban síntomas dolorosos graves en el punto 0 del tratamiento en la escala analógica visual (EVA), con una intensidad media de 9,83 para los V1, 9,82 para los V2 y 10 para los V3. La intensidad del dolor se reducía significati-

vamente en la primera evaluación y alcanzaba el pico máximo en el día 20. La puntuación del área de dolor en la escala EVA estaba relacionada: cuanto mayor era el área de dolor, mayor era la puntuación en la escala EVA.

Respecto al consumo de medicación preventiva, todos los pacientes redujeron su uso: cuatro casos no tomaban nada, y el resto redujeron las dosis más del 50%. Tres casos empleaban múltiples fármacos sin beneficios antes del tratamiento, y tras el mismo usaban un solo fármaco a dosis mínimas.

La dosis de ToBA usada estaba en relación con la superficie de dolor reportada: V1 recibía 6,83 unidades; V2, 6,45 unidades, y V3, 9,11 unidades. El coeficiente terapéutico era de 3,31 unidades/cm² para V1, de 3,17 unidades/cm² para V2 y de 3,19 unidades/cm² para V3. El coeficiente terapéutico medio era de 3,22 unidades/cm².

La etiología de la NT era dependiente de la edad. Así, en pacientes más jóvenes solía ser por enfermedad desmielinizante, mientras que en los más añosos, por compresión neurovascular. La ToBA puede inhibir la sensibilización periférica de las fibras nociceptivas, además de reducir la sensibilización central inhibiendo la liberación de glutamato y de sustancia P. En cultivos de ganglios trigeminales de rata y de raíz dorsal, la TBA disminuye la liberación de CRGP, de glutamato y de sustancia P. La toxina botulínica se usa para el tratamiento preventivo de episodios de migraña, tensión crónica tipo dolor de cabeza, migraña crónica refractaria a tratamiento, hemiespasma facial asociado con neuralgia del trigémino, y neuralgias del trigémino que no responden a tratamientos convencionales médicos o quirúrgicos.

Los autores concluyen que es un tratamiento útil durante el período de seguimiento valorado: 60 días tras la inyección, y matizan que se debería seguir a los pacientes durante un período de tiempo mayor para precisar la duración de los efectos de la ToBA.

Botulinum toxin therapy: a tempting tool in the management of salivary secretory disorders

Capaccio P, Torreta S, Osio M, Minotari D, Ottaviani F, Sambataro G, Nascimbene C, Pignataro L. *Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg*. 2008;2:333-8

La aplicación terapéutica de la neurotoxina botulínica (BoNT) se extiende a diversas entidades clínicas, incluidas las enfermedades de secreción salivar.

Se ha propuesto su uso en patologías de cabeza y cuello asociadas con hipersalivación, o en cualquier caso en que la ausencia temporal de secreción es necesaria para la curación del proceso. La BoNT es una metaloproteasa de 150 kD formada por una cadena pesada y otra ligera, que se produce bajo condiciones anaeróbicas principalmente por *Clostridium botulinum*, responsable del botulismo, proceso caracterizado

clínicamente por un cuadro de parálisis flácida muscular. Desde el punto de vista inmunológico, hay 8 estereotipos distintos de BoNT (A, B, C1, C2, D, E, F, G). El tipo A es el de más amplio uso, y su acción se debe a la segmentación de las subunidades de la proteína asociada al citoplasma, SNAp-25. Los tipos B y F también han sido usados en trastornos de la secreción salivar.

La BoNT inhibe la liberación presináptica de acetilcolina en la unión neuromuscular de las glándulas salivares, al segmentar los receptores proteicos implicados en el proceso de neuroexocitosis. Esto es seguido de una depresión en la función secretora dependiente del sistema parasimpático, en tanto que la velocidad basal de flujo se mantiene gracias a la vía adrenérgica, lo que evita el riesgo de xerostomía. Recientes estudios bioquímicos han sugerido una modificación en la concentración de enzimas salivares y solutos como las amilasas y los tiocianatos. Basados en estas consideraciones, estudios preliminares sugieren la viabilidad de la terapia con BoNT en varios trastornos que se caracterizan clínicamente

por alteraciones de la salivación, incluyendo las fistulas salivares postsialoadenectomía, resección de tumores orofaríngeos, sialoceles postraumáticos o iatrogénicos, y sialorrea causada por trastornos neurológicos, o secuelas en la deglución tras cirugía oncológica de cabeza y cuello.

La toxina botulínica ha sido utilizada con éxito en el tratamiento del síndrome auriculotemporal (síndrome de Frey), y reduce la sudoración en el área de piel afectada por la reineración aberrante que se produce.

Sin embargo, sólo unos pocos estudios clínicos han sido publicados, y existe una ausencia de estudios de seguimiento a largo plazo concernientes a la terapia con BoNT en el campo otorrinolaringológico. Este artículo estudia 24 pacientes con diferentes alteraciones de la secreción salivar tratados con toxina botulínica tipo A.

Un total de 24 pacientes con alteraciones de glándulas salivares (16 varones y 8 mujeres, con un rango de edad entre los 24-86 años para una edad media de 45 años) fueron tratados con toxina botulínica tipo A (BOTOX, Allergan, Irvine, CA), que fue inyectada en las glándulas salivares mayores en L. El estudio fue realizado en el Hospital Sacco, de la Universidad de Milán (Italia), entre enero de 2003 y diciembre de 2006. Seis casos exhibían síndrome de Frey posparotidectomía, 5 eran sialoceles salivares causados por intentos de resección de cálculos intraparotídeos (4 pacientes), o después de submaxilectomías (1 paciente), 3 pacientes tenían fistulas parotídeas (1 postraumática y 2 iatrogénicas), y 1 caso presentaba fistula orocutánea tras la resección de un tumor amigdalino y reconstrucción con colgajo miocutáneo radial. Además, 6 pacientes tenían parotiditis recurrentes (inflamación parotídea repentina sin relación con las comidas) causada por estenosis ductales, 2 fueron observadas mediante sialoendoscopia, 1 paciente era bruxómano y tenía compresión extrínseca de los conductos por hipertrofia maseterina, 1 paciente se había sometido a cirugía maxilofacial previa, y 2 casos eran de etiología desconocida. Finalmente, 3 pacientes con patología neurológica (uno con Parkinson, uno con síndrome bulbar y otro con esclerosis lateral amiotrófica).

A todos los pacientes se les realizó una cuidadosa historia clínica y se practicó exploración otorrinolaringológica y neurológica en los casos con hipersalivación. A todos los pacientes, aparte de los que presentaban síndrome de Frey, se les realizó un eco-Doppler (Hitachi H 21; frecuencia 7,5 mHz, Scanner, Kashiwa, Japón). Ante la ausencia de hallazgos, en los pacientes con sialoceles y a 4 de los pacientes con parotiditis recurrente se les realizó una sialografía por resonancia magnética tras la administración de zumo de limón. A 5 de los pacientes con hallazgos ecográficos negativos se les realizó una sialoendoscopia con endoscopio semirrígido (Sialoendoscopia Nahlieli, Karl Storz Co. GmbH, Tuttlingen, Alemania).

Los pacientes con síndrome de Frey fueron valorados según el sistema de tarjetas de Frey (sólo se incluyeron a pacientes con síntomas regulares, frecuentes o continuos). Se les sometió al test de Minor (7,5 g de yodina, 50 g de aceite de castor y 450 g de etanol al 95%). El área de piel afectada fue identificada por el cambio de color tras unos minutos de estimulación gustativa. Se dividió en una cuadrícula formada por cuadros de 1 cm² de superficie, y se fotografió para comparar los cambios tras el tratamiento con BoNT.

Tras ser informados del objetivo de la terapia con BoNT y sus posibles efectos secundarios, todos los pacientes firmaron el consentimiento.

Con la excepción de los pacientes con síndrome de Frey, a quienes se les administró de manera intradérmica, a todos los pacientes se les inyectó BoNT tipo A, diluido con cloruro de sodio al 0,9% (1:6 de dilución), de forma intraparenquimatosa o perilesional, con jeringa de insulina bajo control con eco-Doppler. En el caso de los sialoceles, previamente se realizó drenaje de la cavidad.

Siguiendo nuestro protocolo de inyección, cada glándula parótida recibió de 25 a 60 MU (unidades de ratón) fraccionadas en 4 dosis. La glándula fue dividida en cuadrantes anterior, posterior, superior e inferior, y ninguno de ellos recibió más de 15 MU. La glándula submaxilar, dividida en cuadrante anterior y posterior, recibió de 10 a 40 MU, fraccionados en 2 dosis. No se administraron más de 20 MU en cada cuadrante.

En pacientes bruxistas, se administró 30 MU en la región anterosuperior y posteroinferior del músculo masetero.

En el caso de sialorrea, se administró de 160 a 200 MU. A los pacientes con síndrome de Frey se les administró 2 MU en cada campo.

A todos los pacientes con sialorrea de etiología neurológica, en un caso con síndrome de Frey bilateral, y en un caso con fistula orocutánea, se les inyectó en ambas glándulas parótidas y en la submaxilar para inducir un descenso de la secreción salivar más evidente.

La inyección se administró sin anestesia local en pacientes hospitalizados en hospital de día.

Los pacientes fueron evaluados clínicamente al mes, a los 2 meses, a los 6 y a los 12 meses después del tratamiento, y posteriormente, cada año. La recuperación fue completa, subtotal o parcial.

En los pacientes con sialoceles, la recuperación clínica fue definida por una ausencia ecográfica de la tumoración, y en los casos de fistula salivar, por la cicatrización del orificio. En pacientes con parotiditis recurrente, la recuperación subtotal se definió como la reducción de los episodios autolimitados de inflamación, mientras que la recuperación parcial se definió como la reducción en el número de episodios subsidiarios de tratamiento médico. Los pacientes con sialorrea simplemente fueron interrogados sobre la sensación subjetiva de salivación siguiendo una escala analógica visual (VAS), donde el 0 indicaba salivación normal y 100 indicaba salivación excesiva en extremo. Para los pacientes con síndrome de Frey se usó el test objetivo de Minor, y completaron, durante los 60 días posteriores al tratamiento, un test de autoevaluación analógico visual de 11 puntos, sobre el grado subjetivo de sudoración.

La media de seguimiento fue de 25 meses, con un rango entre 6 y 43 meses.

Los 24 pacientes analizados refirieron una mejoría subjetiva de los síntomas, lo cual se confirmó clínica y ecográficamente. Hubo recuperación completa en 12 casos (todos los pacientes con fistula salivar, 4 de 5 pacientes con sialoceles salivares y 4 de 6 con síndrome de Frey); recuperación subtotal en 6 pacientes, y recuperación parcial en otros 6. Los test de autoevaluación de los pacientes con síndrome de Frey muestran un progresivo descenso del área de piel afectada, tras la estimulación durante 24 a 48 h posteriores a la inyec-

ción de BoNT, y un cese completo a los 10 días en la mayoría de los casos, confirmado fotográficamente. En 4 pacientes se consiguió una recuperación clínica completa y permanente de la sudoración y del enrojecimiento, tras la aplicación de sólo 2 inyecciones. El intervalo entre las inyecciones fue de 4 meses en 3 pacientes y de 6 meses en el resto de los casos. Dos de los casos que exhibían recuperación parcial o subtotal correspondían a una paciente con diabetes mellitus tipo 1 concomitante, que refería aumento del enrojecimiento, a pesar de la reducción del área afectada (recuperación parcial), y otro, testado con una colorimetría que revelaba la persistencia de un área residual de sudoración. El resto de pacientes experimentó una reducción simultánea del enrojecimiento. La recuperación subtotal y parcial en los pacientes con parotiditis recurrente consistió en un menor número de episodios de sialoadenitis y disminución de los síntomas. La recuperación parcial en pacientes con sialorrea de causa neurológica se asociaba al descenso transitorio en el flujo salivar, así como a la evaluación subjetiva con VAS. La media de salivación se redujo de 73,3 (rango entre 65 y 80) a 41,6 (rango entre 30 y 50); además, 3 pacientes refirieron secreción salivar más viscosa entre la administración de BoNT. Los pacientes recibieron de media 2 tratamientos, con un rango entre 1 y 8, la media del intervalo entre sesiones consecutivas fue de 5 meses (rango entre 4 y 10 meses). A pesar del dolor moderado al penetrar la aguja, el procedimiento fue bien tolerado por todos los pacientes, sin que se observaran efectos secundarios, excepto en el paciente con diabetes mellitus tipo 1, que presentó un episodio autolimitado de parestesia de la rama marginal del nervio facial tras la repetición de la inyección de BoNT.

En los últimos 10 años, la terapia con BoNT se ha propuesto en distintos trastornos de cabeza y cuello caracterizados por la alteración de la secreción salivar, y aunque la mayoría de los estudios tratan unos pocos casos con un seguimiento breve, el resultado es prometedor. Los autores presentan 24 casos con distintas etiologías de hipersalivación tratados con la inyección local de BoNT-A. Todos los pacientes presentaron mejoría de los síntomas, y en los que el objetivo de la terapia era silenciar temporalmente la glándula, para favorecer la curación del tejido glandular y extraglandular, se experimentó una recuperación clínica completa. En particular, la combinación de la tradicional aspiración percutánea de fluido extravasado y la inyección de toxina botulínica fue efectiva para evitar un proceso invasivo como la sialoadenectomía, con el posible riesgo de desarrollar un nuevo sialocele. En los casos de sialorrea secundaria a trastornos neurológicos, la gran limitación para su uso es la efectividad temporal (3-4 meses, como se observó en nuestros pacientes), lo que

precisa de múltiples y caras administraciones. Existe todavía un gran debate sobre cuál es el mejor criterio para evaluar la eficacia de la terapia con toxina botulínica en la sialorrea. Hasta la fecha se han empleado diferentes métodos objetivos (sialometría mediante aspiración), semiobjetivos (contabilizar acciones asociadas a sialorrea) y subjetivos (VAS), pero hay grandes discrepancias en los resultados. Considerando esto, la simple evidencia subjetiva de una mejoría en los síntomas tras la terapia con BoNT, como hemos observado en nuestros pacientes, debería ser considerada suficiente para validar la efectividad.

Recientemente se ha sugerido que la terapia con BoNT puede ser efectiva en casos de sudoración gustativa en pacientes con diabetes. Nosotros encontramos que la BoNT reducía el enrojecimiento facial, posiblemente por bloqueo de las moléculas vasoactivas que se liberan en las terminales parasimpáticas. La inyección de neurotoxina favorece la disminución del número de episodios inflamatorios en pacientes con parotiditis recurrentes en la serie de los autores. En uno de los casos, la combinación de inyección intraparotídea e intramuscular en un paciente con hipertrofia maseterina por bruxismo, con posible compresión extrínseca del conducto de Stenon, conllevó una recuperación clínica subtotal. Algunos autores siguen usando la inyección de BoT bajo control electromiográfico en los pacientes con alteraciones de la secreción salivar. Para los autores, la infiltración intraparenquimatosa guiada por ecografía es preferible, no sólo porque es más efectiva en la disminución de la secreción, sino porque provee una visión directa de la extensión de la toxina en la glándula diana, y evita la punción de vasos sanguíneos con sus consiguientes efectos adversos. Durante el estudio no se observaron efectos adversos de importancia, excepto la parestesia de los músculos dependientes de la rama marginal del nervio facial, en concreto en el paciente con diabetes mellitus tipo 1.

Los autores concluyen que aunque no hay consenso en cuanto a la duración del efecto terapéutico, por la variabilidad observada, en función probablemente del efecto inhibitorio del óxido nítrico que se libera, sus hallazgos, obtenidos en una serie limitada de pacientes, y los datos publicados preliminarmente en la literatura, sugieren que es una técnica prometedora mínimamente invasiva. La inyección percutánea de neurotoxina debería ser considerada como una alternativa terapéutica válida ante el tradicional tratamiento quirúrgico, que tiene un conocido porcentaje de complicaciones postoperatorias. Se necesitan estudios con una mayor serie de pacientes para confirmar estas premisas, y evaluar con más rigor las variaciones en cuanto a la duración y la eficacia del tratamiento de algunos pacientes.

The phenomenon of the late recovered Bell's palsy: Treatment options to improve facial symmetry

Bulstrode N, Harrison D. *Plast Reconstr Surg.* 2005;115:1466-71

La parálisis facial de Bell, descrita en 1830, tiene una tasa de incidencia de entre 15 y 40 por 100.000 habitantes, y aunque la mayoría se recuperan espontáneamente, en el 16% de los casos presentan secuelas moderadas o graves. Existe mucha controversia en el tratamiento de esta patología en su fase aguda, que varía desde un tratamiento médico con esteroides o aciclovir, a una descompresión quirúrgica del nervio facial. Las consecuencias de la parálisis de Bell son:

1. Hiperactividad de los músculos faciales con depresión del ángulo nasolabial y reducción de la hendidura palpebral.
2. Hipersensibilidad del músculo orbicular del ojo con resultado de blefarospasmo.
3. Recuperación periférica incompleta de las ramas nerviosas con resultado de asimetría de la frente y caída de la ceja, movimiento asimétrico del labio, y mejilla ipsilateral paralizada durante la sonrisa.

El objetivo del estudio realizado por los autores era la reducción de la asimetría facial presente en estos pacientes mediante un tratamiento no quirúrgico. Incluían en el estudio a 23 pacientes con parálisis facial, con una edad media de 57 años y un período de seguimiento clínico de 37 meses. Todos los pacientes del estudio fueron tratados con la toxina botulínica A (Dysport) cada 4 meses, inyectada en la ceja contralateral para producir una leve caída, reducir la función del músculo depresor del ángulo bucal contralateral, y disminuir la función del músculo orbicular del ojo ipsilateral para reducir el blefarospasmo. Antes y después de las inyecciones, los autores realizaron medidas de la altura de la ceja, exposición dentaria y valoración subjetiva por parte del paciente de la mejoría en su asimetría facial y de su autoestima.

En cuanto a la posición de la ceja contralateral, los resultados del estudio mostraron que a las 3 semanas tras la inyección de la toxina se provocaba una caída media de 63,1 a 65,3 mm. La exposición dental contralateral se reduce en 1,7 mm tras la inyección con la toxina botulínica A. Todos los pacientes evidenciaban una disminución clara del blefarospasmo. También todos los casos refirieron una mejoría subjetiva clara de su asimetría facial y de su autoestima. La mejoría fue más aparente durante los movimientos faciales que cuando la cara permanecía estática.

Manuel de Pedro Marina y Farzin Falahat Nouzhady
Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España