

**UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA**  
**FACULTAD DE ESTOMATOLOGÍA**  
**OFICINA DE GRADOS Y TÍTULOS**



**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA  
ESPECIALIDAD EN ORTODONCIA Y ORTOPEDIA MAXILAR**

**TÍTULO DEL TRABAJO**  
**“TOXINA BOTULÍNICA Y SU APLICACIÓN EN ORTODONCIA.”**

**NOMBRE DEL AUTOR:**  
CD. PATRICIA YANET HUARINGA RAMOS

**ASESOR:**  
Mg.Esp.C.D. JORGE INFANTES VARGAS

**LIMA – PERÚ**  
**2019**

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por estar presente en cada paso y lugar de mi vida. Agradezco a mi madre por ser pilar de mi vida y por ser la que me brinda su gran apoyo siempre. A toda mi familia por acompañarme siempre y a mi asesor por brindarme su apoyo.

# **“TOXINA BOTULÍNICA Y SU APLICACIÓN EN ORTODONCIA”**

## ÍNDICE

RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN.....	9
DESARROLLO DEL TEMA.....	10
1. TOXINA BOTULÍNICA.....	10
1.1 Historia y evolución.....	10
1.2 Mecanismo de acción.....	11
1.3 Agente etiológico .....	12
1.4 Estructura química.....	12
1.5. Características químicas.....	13
1.6 Posología y serotipos.....	13
1.7 Aplicación de la toxina botulínica.....	14
1.7.1. Espasticidad.....	14
1.7.2. Distonías focales.....	15
1.7.3. Blefarospasmo.....	15
1.7.4. Espasmo hemifacial.....	15
1.7.5. Vejiga Neuronigénica.....	16
1.7.6. Sialorrea.....	16
1.7.7. Dolor.....	16
1.7.8. Síndrome Miofascial.....	16
1.7.9. Dolor Neuropático.....	17
1.8 Uso y duración de la toxina botulínica.....	17
1.8.1 Forma de preparación.....	17
1.8.2. Reinfiltraciones para mantener la mejoría.....	17
1.8.3. Efecto en las infiltraciones.....	18
1.8.4. Dolor en la aplicación.....	18
1.9. Efectos secundarios de la toxina botulínica.....	18
1.10. Indicaciones en diferentes pacientes.....	19

1.11. Contraindicaciones.....	21
1.12. Ventajas.....	21
1.12.1. Eficacia.....	21
1.12.2. Selectividad.....	21
1.12.3. Seguridad.....	21
1.13. Desventajas.....	21
2. TOXINA BOTULÍNICA Y SU APLICACIONES EN ORTODONCIA.....	22
2.1. Distorción orofaciales.....	22
2.2. Bruxismo.....	23
2.2.1. Dosificación y protocolo .....	28
2.3. Trastornos de ATM.....	28
2.3.1. Definición.....	28
2.3.2. Mecanismo de acción de la BoNT.....	32
2.3.3. Protocolo de aplicación de la BoNT/A.....	33
2.4. Parálisis facial.....	33
2.5. Mialgias.....	34
2.6. Gingival.....	34
2.6.1. Prevalencia.....	36
2.6.2. Etiología.....	36
2.6.3. Inyección de toxina botulínica.....	37
2.6.4. Efectos y duración de la toxina botulínica.....	38
2.6.5. Efectos adversos de la toxina botulínica.....	39
2.6.6. Contraindicaciones.....	40
2.6.7. Sonrisa gingival y efectividad del tratamiento.....	40
2.7. Reacciones adversas.....	42
3. Conclusiones.....	43
4. Bibliografía.....	44

## ÍNDICE DE FIGURAS

• Figura N° 1. Mecanismo de acción de la toxina botulínica.....	12
• Figura N° 2. Clostridium Botulinum.....	12
• Figura N° 3. Estructura molecular de la toxina botulínica.....	13
• Figura N° 4. Presentación comercial de la toxina botulínica.....	14
• Figura N° 5. Puntos gatillos en los músculos masetero y temporal.....	17
• Figura N° 6. Presentación de envase comercial e implementos.....	18
• Figura N° 7. Aplicación en el músculo masetero.....	23
• Figura N° 8. Punto de aplicación.....	26
• Figura N° 9. Punto de aplicación.....	27
• Figura N° 10. Punto de aplicación.....	27
• Figura N° 11. Punto de aplicación.....	27
• Figura N° 12. Zona de aplicación.....	28
• Figura N° 13. Puntos de aplicación.....	30
• Figura N° 14. Antisepsia con gluconato.....	31
• Figura N° 15. Aplicación de anestésico tópico.....	31
• Figura N° 16. Palpación y aplicación en el músculo temporal.....	31
• Figura N° 17. Aplicación de la toxina botulínica tipo A.....	32
• Figura N° 18. Sonrisa gingival.....	35
• Figura N° 19. Línea de sonrisa baja.....	35
• Figura N° 20. Línea de sonrisa media.....	36
• Figura N° 21. Línea de sonrisa alta.....	36
• Figura N° 22. Musculatura en la movilidad del labio superior.....	38
• Figura N° 23. Técnica de “Yonsei point”.....	38
• Figura N° 24. Sonrisa gingival antes de aplicación.....	39
• Figura N° 25. Sonrisa gingival después de aplicación.....	39
• Figura N° 26. Zonas de aplicación.....	42

## RESUMEN

En un siglo en el que los tratamientos alternativos son indicados con mayor frecuencia, la toxina botulínica representa la toxina biológica más potente conocida hasta hoy. La toxina botulínica es producida por el *Clostridium Botulinium*, una bacteria anaeróbica Gram positiva. Dentro de todos los tipos de toxina botulínica que se usan, el tipo A es la más ampliamente utilizada en ensayos terapéuticos en humanos, y se ha convertido en el tratamiento de elección para múltiples patologías, como el blefarospasmo, el espasmo hemifacial, la distonía cervical y la distonía laríngea. También constituye una alternativa terapéutica en Estomatología, siendo aplicada en el tratamiento de la distonía oromandibular y en el manejo del dolor facial.

La presente investigación trata sobre el conocimiento y discusión del uso de la toxina botulínica en el tratamiento del dolor disfunción temporomandibular, el bruxismo, las distonías orofaciales, que pueden ser tratados interdisciplinariamente como parte del plan de tratamiento ortodóncico. Para ello en el presente estudio se desarrollaron las principales características químicas de la toxina botulínica, su mecanismo de acción y aplicaciones más importantes en el área de la Estomatología. El uso de la toxina botulínica, independientemente de la especialidad en que tenga aplicaciones para determinado trastorno, demanda un conocimiento exhaustivo de la anatomía de la cara y el cuello, el conocimiento de la acción muscular y la inervación de las diferentes regiones faciales, que son fundamentales para realizar un correcto diagnóstico y tratamiento.

En el área de Ortodoncia la toxina botulínica es importante porque se ha evidenciado en numerosas investigaciones que en casos con discrepancia vertical maxilar leve, contribuye en el tratamiento de la sonrisa gingival. Asimismo, en pacientes que requieren tratamiento ortodóncico fijo y que desarrollaron bruxismo, contribuye a mejorar la tonicidad muscular. En el tratamiento de la disfunción temporomandibular, ha evidenciado resultados óptimos. Es por ello que la importancia del presente estudio es conocer la aplicación de la toxina botulínica como alternativa terapéutica en el manejo de condiciones que puede presentar el paciente ortodóncico y que demandan una atención interdisciplinaria.

**PALABRAS CLAVES:** Toxina Botulínica, Botox, sonrisa gingival, distonía, mialgias, bruxismo, parálisis facial, arrugas faciales.

## **ABSTRACT**

In a century in which alternative treatments are indicated more frequently, botulinum toxin represents the most potent biological toxin known to date. Botulinum toxin is produced by *Clostridium Botulinum*, an anaerobic Gram positive bacterium. Among all the types of botulinum toxin that are used, type A is the most widely used in therapeutic trials in humans, and has become the treatment of choice for multiple pathologies, such as blepharospasm, hemifacial spasm, cervical dystonia, and laryngeal dystonia. It also constitutes a therapeutic alternative in Stomatology, being applied in the treatment of oromandibular dystonia and in the management of facial pain.

The present investigation deals with the knowledge and discussion of the use of botulinum toxin in the treatment of pain temporomandibular dysfunction, bruxism, orofacial dystonia, which can be treated interdisciplinarily as part of the orthodontic treatment plan. To this end, in the present study the main chemical characteristics of botulinum toxin, its mechanism of action and most important applications in the area of Stomatology were developed. The use of botulinum toxin, regardless of the specialty in which it has applications for a particular disorder, demands a thorough knowledge of the anatomy of the face and neck, the knowledge of the muscular action and the innervation of the different facial regions, which are fundamental to make a correct diagnosis and treatment.

In the area of Orthodontics botulinum toxin is important because it has been shown in numerous investigations that in cases with slight vertical maxillary discrepancy, it contributes in the treatment of the gingival smile. Also in patients who require fixed orthodontic treatment and who developed bruxism, it contributes to improve muscle tone. In the treatment of temporomandibular dysfunction, has shown optimal results. That is why the importance of this study is to know the application of botulinum toxin as a therapeutic alternative in the management of conditions that can present the orthodontic patient and that demand an interdisciplinary attention.

**KEY WORDS:** Botulinum toxin, Botox, gingival smile, dystonia, myalgias, bruxism, facial paralysis, facial wrinkles.



## INTRODUCCIÓN

La toxina botulínica en el campo de la Estomatología es usada hace algunos años atrás, y en el campo de la Ortodoncia se han encontrado múltiples estudios aplicándola en el tratamiento de la sonrisa gingival, en pacientes bruxómanos, en pacientes con disfunción temporomandibular. Para entender como es la función, es importante describir lo siguiente: La toxina botulínica es una potente neurotoxina producida por una bacteria anaerobia: Clostridium Botulinum, formadora de esporas, dicha neurotoxina es sintetizada como una única cadena polipeptídica inactiva; la cual clivada por proteinasas de los tejidos, se transforma en una molécula activa de doble cadena y en una cadena liviana, unidas entre sí, por uniones disulfuro) (1). Para utilizar la toxina botulínica (TB), como fármaco, debe ser aislada, purificada y esterilizada. Se describen 7 serotipos que van de la A la G producidos por diferentes cepas de la bacteria. En humanos se utilizan las cepas tipo A y B. Este fármaco actúa impidiendo la liberación de la acetilcolina, un neurotransmisor común que estimula la contracción de los músculos lisos y estriados y la secreción de ciertas glándulas como las sudoríparas (1).

En el presente estudio, la toxina botulínica y su aplicación en ortodoncia, se verá utilizada para múltiples trastornos, como ejemplo: para el tratamiento de desórdenes de la articulación temporomandibular, obteniendo mejoría en la sintomatología estadísticamente significativa. La toxina botulínica tipo A se ha utilizado como manejo conservador de la hipertrofia de músculos maseteros y temporales, encontrando a esta toxina segura y una alternativa para su tratamiento. El uso en las mialgias, distonías orofaciales, en la parálisis facial también son eficaces. El efecto clínico está directamente relacionado con la dosis y debe ajustarse para cada caso concreto. La toxina botulínica tipo A ha demostrado en los más de veinte años en que se está utilizando que es un fármaco seguro. Las indicaciones de la toxina botulínica en la actualidad incluyen todas aquellas patologías que resultan de la hiperfunción muscular y la disfunción autonómica (2).

La importancia de la toxina botulínica en el campo de ortodoncia se basa principalmente en el tratamiento de la sonrisa gingival. En la sonrisa gingival se ven muy bien los resultados sobre todo en pacientes que no quieren someterse a una intervención quirúrgica. El tratamiento es poco invasivo y de fácil aplicación. En los pacientes bruxómanos y con disfunción temporomandibular, también es de uso y de recomendación, ya que los efectos son muy buenos para el paciente y sobre todo si está llevando en curso un tratamiento ortodóncico. El uso es múltiple, en las mialgias y distonías orofaciales, en las parálisis faciales, donde queramos mejorar la estética y el dolor, la aplicación de la toxina botulínica es una recomendación.

# 1. TOXINA BOTULINICA

## 1.1 Historia y evolución

En 1920 Herman Sommer en la Universidad de California, San Francisco aisló y purificó el compuesto como un precipitado ácido estable, el cual fue la base material para futuros estudios. Se cree que esta fue la primera toxina botulínica tipo A (1). En 1946 Edward J. Schantz y col. Purificaron la toxina botulínica tipo A en su forma cristalina. Por primera vez los investigadores tenían un material de base para el estudio de la toxina botulínica tipo A con gran detalle. Edward J. Schantz, bioquímico, nació en 1909 en Wisconsin, donde falleció el 28 de abril de 2005. En 1950 Vernon Brooks descubrió que la toxina botulínica tipo A cuando se inyectaba en un músculo hiperactivo, bloqueaba la liberación de acetil colina de las terminales nerviosas motoras, induciendo así una parálisis del músculo inyectado. Aquí se encendió la chispa por el interés de la neurotoxina botulínica como un agente terapéutico significativo (1).

En los años 60 y 70 Alan B. Scott de Smith-Kettlewell Eye Research Foundation probaron la toxina botulínica tipo A en micos y pudieron determinar que la droga podría ser efectiva en el manejo del estrabismo. A partir de entonces se inició el estudio de la aplicación en humanos. Scott formó su propia compañía Oculinum, Inc. Para la comercialización del medicamento y en 1978 obtuvo permiso de la FDA para probar la toxina en humanos voluntarios. En 1988 Wang Yinchun de China, como líder del equipo de investigación de Lanzhou, recibió cepas originales purificadas en la Universidad de Wisconsin Estados Unidos. Después de extensos estudios, desarrolló la toxina, en forma cristalina con un alto grado de potencia, pureza y estabilidad. En 1988 Allergan compró los derechos de distribución de la toxina botulínica tipo A, oculinum, y se responsabilizó de llevar a cabo ensayos clínicos del medicamento para demostrar la efectividad en otras indicaciones, incluyendo la distonía cervical (1).

En 1989 Oculinum recibió aprobación de la FDA para la venta en Estados Unidos como tratamiento del estrabismo y el blefaroespasma asociado con distonía. Poco tiempo después Allergan recibió aprobación para el cambio de nombre del producto a Botox. En 1993 el Ministerio de Salud de la China (MSCH) otorgó licencia piloto de producción. En 2000 la FDA aprobó el Botox para el tratamiento de distonía cervical en adultos para disminuir la severidad de la posición anormal de cabeza y el dolor de cuello asociado con esta enfermedad. 2002 el Botox es aprobado por la FDA para usarse en el tratamiento de las arrugas glabellares o las líneas del entrecejo, moderadas o severas, en hombres o mujeres adultos de 18 a 65 años. 2004 fue aprobado Botox como tratamiento para la hiperhidrosis axilar severa primaria cuando no responde adecuadamente a los agentes tópicos (1).

La toxina botulínica supuso una verdadera revolución en el tratamiento de las distonías focales y la espasticidad (sólo comparable a la levodopa en la enfermedad de Parkinson). La toxina botulínica es desde hace décadas un tratamiento rutinario en la práctica de muchos especialistas, incluyendo neurólogos y rehabilitadores. A pesar de ello, y de la experiencia acumulada durante casi 30 años, existen cuestiones clínicas aún pendientes de contestar. Todo el mundo estará de acuerdo en algunas cuestiones fundamentales, como que la toxina botulínica es el tratamiento de elección en muchas distonías focales (blefaroespasma, distonía cervical, etc.), pero es casi seguro que diferentes médicos tendrán distinta opinión sobre cuestiones prácticas como el número de puntos que se deben infiltrar, la dosis por punto, la dilución y un largo etcétera. Las diferentes guías clínicas publicadas (incluyendo la última guía de la Sociedad Española de Neurología sobre distonía), ofrecen consejos genéricos basados en evidencias ya conocidas, pero

rara vez responderán a cuestiones de la práctica diaria respecto a la dosis, los puntos de inyección, el intervalo de aplicación o las técnicas apropiadas. Este documento de consenso pretende responder, o al menos reflexionar, sobre cuestiones de la práctica diaria en el uso de la toxina botulínica. Todas las preguntas y respuestas han sido trabajadas entre un grupo de neurólogos con gran experiencia en el uso de este fármaco (2).

En la medida de lo posible, hemos pretendido clarificar con base científica y con referencias bien conocidas estos problemas de la práctica diaria. En el marco de la Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología celebrada en noviembre de 2015, se reunió un grupo de expertos en trastornos del movimiento para elaborar un documento de consenso sobre diferentes aspectos del uso de la toxina botulínica de tipo A (TBA), tanto en el aspecto neurofarmacológico básico como sobre cuestiones prácticas en espasticidad y distonía. La idea de utilizar la toxina botulínica en forma terapéutica fue desarrollada por el médico y poeta alemán Justinus Kerner (1786-1862), quien describió en diferentes artículos las manifestaciones clínicas observadas en grupos de pacientes envenenados con la toxina, transmitida en algunos alimentos. Adjudica a esta sustancia tóxica que denominó “ácidos grasos” o “veneno de las salchichas”, la responsabilidad de la parálisis neuromuscular (2).

En el año 1895 en una villa llamada Hellezelles, Bélgica, un grupo de músicos, luego de tocar en un funeral, decidieron compartir en una cena. Algunos murieron, otros enfermaron gravemente. Fue así como el profesor microbiólogo Emile Pierre Marie Van Ermengem (1851-1932) fue llamado a investigar el caso y estudió en su laboratorio tanto los jamones consumidos como algunos de los órganos de las víctimas. Finalmente pudo aislar el bacilo anaeróbico y lo denominó *Bacillus botulinus*, del latín *botulus* que significa salchicha, pues los síntomas eran similares a los descritos con anterioridad en Alemania luego de consumir este tipo de alimentos. En la década de los 70, en Europa y Norteamérica, nació la idea de tratar a pacientes con estrabismo, usando la toxina. El primero en realizar estos tratamientos fue Alan B. Scott en 1981, sugiriendo además la posibilidad de tratar de la misma manera otras enfermedades, como el blefaroespasma y otras formas de distonía.

En el año 1983 en Canadá, la toxina comienza a ser utilizada en pacientes con distonía cervical, lo que dio lugar a la primera publicación sobre esta indicación en el año 1985. A partir del año 1987 se describen los primeros casos de toxina botulínica aplicada con Toxina botulínica y su importancia en el campo de la rehabilitación (3).

## **1.2 Mecanismo de acción**

La toxina botulínica produce denervación transitoria que se manifiesta por parálisis de la musculatura inervada por el sistema nervioso somático (músculo estriado) o autonómico (glándulas exocrinas y músculo liso). Específicamente, la neurotoxina inhibe la transmisión de potenciales de acción a nivel de la unión neuromuscular de la unidad motora y a nivel pre ganglionar, donde es clivada por proteasas específicas en dos fragmentos, los cuales se reúnen de manera diferente a través de puentes bisulfitos, adquiriendo actividad enzimática y con capacidad para clivar proteínas endosomales presinápticas (ej: SNAP-25) y evitando así la unión de la membrana presináptica con la membrana de la vesícula presináptica. En consecuencia, se evita la liberación de la acetilcolina, al espacio sináptico, produciendo la parálisis flácida del músculo o impidiendo la función de la glándula exocrina correspondiente. Además de inhibir la liberación de acetilcolina, la neurotoxina botulínica inhibe también la secreción de neurotransmisores como la sustancia P, el glutamato y la noradrenalina (4).

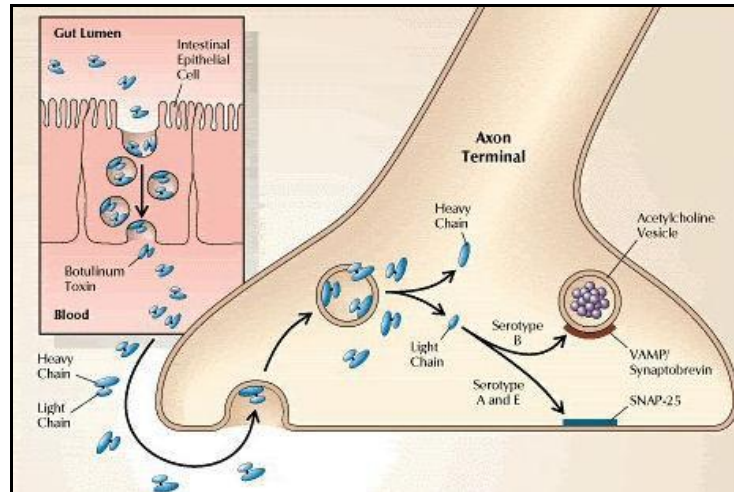


Fig. 1 Mecanismo de acción de toxina botulínica (4).

### 1.3 Agente etiológico

La neurotoxina botulínica es producida por el *Clostridium Botulinum* bacilo gram positivo, flagelado. Esporulado, anaerobio obligado, algunos encapsulados, se conocen 8 variedades antigénicas de neurotoxinas A, B, C1, C2, D, F y G. las variedades A; B y E, raras F y G son causas principales de enfermedades en Humanos (4).



Fig. 2 C. botulinum con una espore en su interior y otra espore externa (4).

### 1.4 Estructura química

La toxina botulínica está compuesta por una cadena pesada y una liviana unidas por un puente disulfuro. La toxina alcanza el sector pre sináptico, de ganglios y uniones neuromusculares, de las sinapsis colinérgicas periféricas (4).

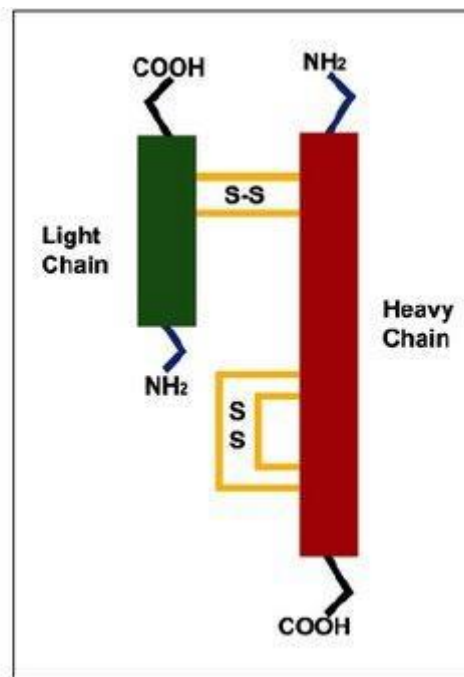


Fig. 3 Estructura molecular (5).

### 1.5. Características químicas

La toxina botulínica es un péptido, relativamente termolábil que está compuesto por una cadena pesada (cadena H) y una liviana (cadena L) unidas por un puente disulfuro. La cadena ligera se asocia con un átomo de zinc. La botulina es soluble en agua, inodora, insípida e incolora y puede ser inactivada por medio de calor usando 85 grados centígrados al menos durante cinco minutos o al punto de ebullición durante 10 minutos. También se puede inactivar con formaldehído o lejía y agua con jabón o con los métodos usuales de potabilización del agua (clorinación, aireación, etc.) (5).

La fórmula química es: **C6760H10447N1743O2010S32**

El peso molecular de la toxina pura es de unos 150.000 daltons (según el tipo) pero en forma natural está ligada a proteínas (que la protegen por ejemplo de la acción de los jugos gástricos) formando complejos de 900 o más kdaltons (5).

### 1.6 Posología y serotipos

En el año 1919, Georgina Burke basada en sus estudios en la Universidad de Stanford, diferenció dos tipos de *Bacillus botulinus*, designándolos como tipo A y tipo B (6,7). En la actualidad se conoce la existencia de siete serotipos de *Clostridium botulinum* (A,B,C,D,E, F y G). Las neurotoxinas A, B, E, F y G son dañinas para el ser humano y por otro lado, la administración de toxina botulínica A de 0,1 µg vía endovenosa o intramuscular o 1 µg vía inhalatoria o 70 µg vía oral, pueden ser fatales (6).

La toxina botulínica A está ampliamente comercializada y disponible como Botox® (Allergan, Inc) en América, Xeomin® (Merz company) en Alemania y como Dysport® (Speywood) en otros países europeos.

En China también se produce toxina botulínica tipo A para uso clínico (Lanzhou®). La toxina botulínica tipo B, aunque en menor medida, también está en el mercado, disponible como Myobloc® (Elan Pharmaceuticals) en Estados Unidos y Neurobloc® (Elan Pharmaceuticals) en Europa (6).



Fig. 4 Presentación comercial (6).

## 1.7 Aplicación de la toxina botulínica

Dado sus propiedades terapéuticas, la toxina botulínica ha sido utilizada en diversas entidades nosológicas:

### 1.7.1. Espasticidad

Con la toxina se busca debilitar y relajar el músculo que está hiperactivo como consecuencia del síndrome de motoneurona superior, lo que produce cambios biomecánicos en el músculo, haciéndolo más susceptible de ser elongado y permitir restaurar, en parte, el balance muscular entre músculos agonistas y antagonistas. Posee claras ventajas como: tener efecto en espasticidad independiente de la causa de ésta, tener efectividad en tratamiento focal, ser un fármaco seguro (efecto reversible) y fácil de usar, permite reducir el requerimiento de antiespásticos orales, tiene poca interacción con otros medicamentos y tiene un rol preventivo.

La efectividad real de la toxina botulínica en espasticidad fue demostrada por primera vez en el año 1990, a través de un trabajo con diseño tipo cross over aleatorizado, controlado y doble ciego en pacientes con esclerosis múltiple. Se han reportado efectos beneficiosos en pacientes con espasticidad secundaria a accidente cerebro vascular desde el año 1989 (7).

En el año 2004 se publicó el primer trabajo a largo plazo (54 semanas de seguimiento) que evaluó la respuesta de toxina botulínica en extremidades superiores de pacientes con secuelas de accidente cerebro vascular, obteniéndose mejoría significativa tanto en el grado de espasticidad, como en la funcionalidad de extremidad superior, manteniéndose el perfil de seguridad durante todo el período de observación. Con respecto al uso de la toxina en pacientes espásticos secueles de traumatismo encefalocraneano, se han

publicado ganancias significativas en ROM (range of motion: rango de movimiento) y severidad de la espasticidad, al ser utilizada en extremidades superiores a nivel de musculatura flexora de muñeca y dedos.

También se han publicado experiencias en el uso de la toxina como parte del manejo del pie equino espástico en pacientes post TEC, evidenciando mejorías significativas en relación a la espasticidad, capacidad de marcha y el grado de independencia, luego de infiltración en gastrocnemios, sóleo y tibial posterior. Se ha demostrado la efectividad en el uso de toxina botulínica en espasticidad infantil, desde las primeras experiencias en 1992 para el manejo del pie equino en niños con parálisis cerebral (7).

Los objetivos usualmente planteados para el uso de la toxina en niños espásticos con parálisis cerebral son: evitar o retrasar la cirugía, mejorar la función motora, aumentar rangos articulares, prevenir o corregir contracturas o deformidades, prevenir subluxación de caderas y escoliosis, facilitar terapia física, conseguir que el paciente camine libremente o con ayuda, conseguir una bipedestación o ferulización más correcta, mejorar la adaptación a sus actividades diarias en silla, mejorar la higiene, aliviar el dolor, mejorar la apariencia estética y mejorar la calidad de vida de pacientes y familiares. La evidencia disponible sugiere que la toxina posee un buen perfil de seguridad al corto plazo, como tratamiento de espasticidad en niños con parálisis cerebral (7).

### **1.7.2. Distonías focales**

La toxina botulínica se aceptó como herramienta terapéutica a partir de sus marcados beneficios observados en el manejo de pacientes con distonía, trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares sostenidas que causan movimientos de torsión repetidos y posturas anómalas. Actualmente la inyección de toxina botulínica se considera el tratamiento de elección en la distonía focal y segmentaria. Desde el primer estudio doble ciego, randomizado, en pacientes con distonía cráneo-cervical, incluido el blefarospasmo, reportado en 1983, varios estudios de calidad han confirmado la eficacia y la seguridad de este tratamiento (7).

### **1.7.3. Blefarospasmo**

El blefarospasmo es una distonía craneal focal bilateral, que se caracteriza por contracciones espasmódicas, fuertes e involuntarias de los músculos orbiculares del ojo, que causan frecuentemente el cierre prolongado de los párpados lo que genera alteraciones visuales, incomodidad y puede llevar incluso al aislamiento social. Ya en 1988 existían 12 estudios no randomizados y 2 doble ciegos que demostraron la eficacia de la toxina botulínica en el tratamiento del blefarospasmo, inyectado en el músculo orbicular del párpado superior e inferior. Actualmente, es el tratamiento de primera línea en el blefarospasmo, con una eficacia mayor al 90% y con escasos efectos secundarios locales que revierten espontáneamente (7).

### **1.7.4. Espasmo hemifacial**

El espasmo hemifacial es un trastorno crónico del movimiento que se caracteriza por contracciones involuntarias, irregulares, tónicas o clónicas de los músculos inervados por el nervio facial homolateral. Es una enfermedad benigna, generalmente crónica, pero que causa una gran discapacidad social. Las opciones de tratamiento abarcan desde el manejo farmacológico, hasta el quirúrgico (descompresión del nervio facial), este último eficaz, pero con efectos secundarios potenciales graves como sordera y parestesia facial.

En este contexto, la toxina botulínica se ha convertido en el tratamiento de elección en los casos de ausencia de respuesta al tratamiento farmacológico habitual. Presenta una respuesta eficaz y segura, además de efectos secundarios mínimos y benignos, incluso en aquellos pacientes con más de 10 años de tratamiento (7).

#### **1.7.5. Vejiga neurogénica**

En pacientes con vejiga neurogénica, asociada a hiperactividad o disinergia del músculo detrusor, en que no existe una respuesta favorable al manejo inicial o éste genera efectos adversos no tolerados, es fundamental lograr un adecuado vaciamiento vesical, con el fin de prevenir complicaciones, principalmente, un daño renal secundario y un deterioro significativo en la calidad de vida. Distintos estudios han demostrado que el uso de toxina botulínica a nivel del músculo detrusor es una alternativa terapéutica efectiva.

Éste es un procedimiento ambulatorio y en general bien tolerado, que ha demostrado excelentes resultados tanto desde el punto de vista clínico, como de urodinamia, logrando continencia en aproximadamente un 40-80% de los pacientes tratados, con una duración del efecto de alrededor de 8-9 meses y con escasos efectos adversos, principalmente locales (7).

#### **1.7.6. Sialorrea**

La toxina botulínica también bloquea la liberación de acetilcolina en las neuronas eferentes del sistema nervioso autónomo que inervan a las glándulas exocrinas, como, por ejemplo, las glándulas salivales. En el año 1997 se propuso por primera vez el uso de toxina botulínica como tratamiento alternativo de la sialorrea. Desde entonces se han publicado numerosos estudios, con variado nivel de evidencia, que evalúan la toxina y su efecto en disminuir la secreción de las glándulas salivales, principalmente en enfermedades neurológicas, en donde se han evaluado tanto parámetros cuantitativos de sialorrea, como de interferencia en actividades de la vida diaria y calidad de vida. La disminución de la sialorrea tendría un mayor efecto si se realiza la infiltración intraparenquimatosa de la toxina con guía ultrasonografía (7).

#### **1.7.7. Dolor**

El conjunto de investigaciones del efecto de la toxina sobre el dolor, se basa en los cambios que produce en la función de las fibras nociceptivas, ya sea al modificar la actividad muscular excesiva o disfuncional (incluyendo la transmisión colinérgica de motoneuronas  $\alpha$  y  $\gamma$ , la bioquímica mediada por la bradicinina), o al modificar las fibras nociceptivas (alteración de liberación de glutamato y sustancia P). Dentro de las distintas aplicaciones de la toxina botulínica en dolor (7).

#### **1.7.8. Síndrome miofascial**

Se define como un trastorno osteomuscular doloroso caracterizado por la presencia de síntomas sensoriales, motores y autonómicos, que son ocasionados principalmente por la compresión de un punto gatillo (trigger point). El punto gatillo se define como un punto hiperirritable, en una banda tensa muscular. Aunque la toxina botulínica no se considera como un tratamiento de primera elección para el manejo de dolor miofascial crónico, puede ser una opción terapéutica en los casos en que éste es refractario al manejo inicial caracterizado por: analgésicos orales, infiltración con anestésicos locales y elongación de los músculos afectados. Además, es importante recalcar que siempre es necesaria la realización de sesiones de fisioterapia precozmente, luego de la infiltración (7).



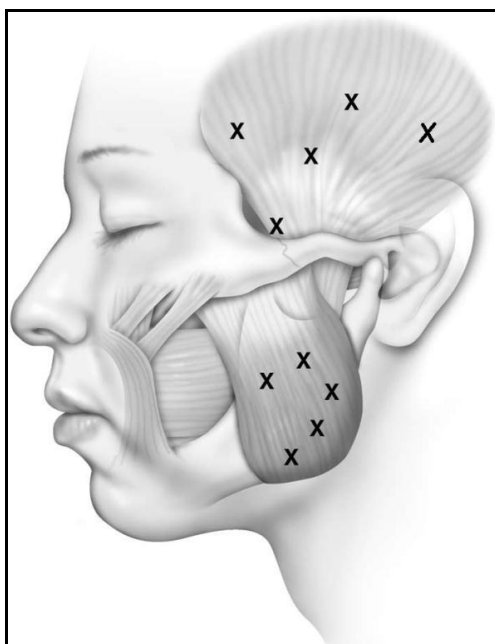


Fig. 5 Puntos gatillos en los músculos masetero y temporal (7).

### 1.7.9. Dolor neuropático

Corresponde a un dolor generado como consecuencia de una lesión o enfermedad que afecta el sistema nervioso central o periférico. Este dolor es mantenido en el tiempo por un procesamiento aberrante de la información sensorial, usualmente severo, con escasa respuesta al tratamiento convencional. El mecanismo mediante el cual la toxina actuaría sobre el dolor neuropático, no está absolutamente claro. Además de los mecanismos ya descritos de acción de ésta, se cree que tendría un efecto analgésico independiente, pero esto aún está en estudio. Diversos estudios han mostrado que la infiltración local (en el área de mayor dolor) de toxina botulínica disminuiría la intensidad del dolor, modificando principalmente la alodinia (tanto en área como en intensidad). Esto a la vez se ha asociado a mejoría en la percepción de salud y calidad de vida (7).

## 1.8. Uso y duración de la toxina botulínica

### 1.8.1. Forma de preparación:

La toxina se presenta en un frasco ampolla y debe ser reconstituida en el momento de la infiltración. Se reconstituye con solución fisiológica y se utilizan diferentes diluciones según la patología a tratar. Una vez colocada la Solución Fisiológica, se debe mover suavemente el frasco, nunca agitar, para evitar que la proteína se desnaturalice y ya está lista para ser empleada (8).

Se debe mantener la cadena de frío.

### 1.8.2. Reinfiltraciones para mantener la mejoría

Esto se debe a que el efecto de la toxina es transitorio, dado que las terminaciones nerviosas desnervadas químicamente, se ramifican y forman nuevas uniones neuromusculares, con lo cual el músculo reinervado comienza a contraerse nuevamente provocando la reaparición de la sintomatología. La misma re inervación ocurre a nivel glandular (8).

### 1.8.3. Efecto en las infiltraciones

La toxina se está empleando desde 1986 en patologías en seres humanos, se observa que pacientes que se infiltran periódicamente cada 3 ó 4 meses conservan la misma calidad del efecto y aún más en ciertas patologías se ha observado que los intervalos interdosis se pueden extender con conservación de la mejoría (8).



Fig. 6 Presentación de envase comercial y demás implementos (7).

### 1.8.4. Dolor en la aplicación

Todo depende del umbral de dolor del individuo, en general el procedimiento es muy bien tolerado por el paciente y no es necesario recurrir a anestésicos.

Existen algunas excepciones, por ejemplo, en niños pequeños, que se les puede colocar anestésico local y se deja aproximadamente 30 minutos, para anestesiarse la zona o en casos de infiltraciones palmáreas o plantáreas donde se puede utilizar anestesia troncular con lidocaína (8).

### 1.9. Efectos secundarios de la toxina botulínica

Las complicaciones no deberían aparecer si se es cuidadoso a la hora de efectuar las inyecciones y se selecciona bien al paciente. Las expectativas irreales de resultados, en ésta como en otras técnicas, pueden ser fuente de frustraciones y complicaciones para el paciente y el médico respectivamente (9).

Los efectos adversos pasajeros suelen deberse por lo general a una mala técnica:

- La inflamación es inhabitual.
- Las equimosis son, por lo general, debidas a inyecciones demasiado profundas o equivocada elección de los puntos de inyección al lado de vasos importantes.
- Las cefaleas son raras.
- El lagrimeo persistente, después del tratamiento, es raro. Se debería a la inyección en algunos puntos especialmente dolorosos, como los situados por encima de la ceja en la línea media pupilar, que coincidirían con ramificaciones del nervio supra orbitario.

- La diplopía, también muy rara, se produce por difusión de la toxina botulínica a los músculos propios del movimiento de los ojos. Entre las complicaciones cabe citar:
  - Ptosis de la ceja, debida a mala técnica e inyecciones superficiales en el tratamiento del complejo glabellar, lo que afectaría al frontal provocando el descenso de la ceja en la zona medial, de forma unilateral o conjunta. También puede producirse en el tratamiento aislado de las arrugas frontales; en este caso es aconsejable realizar tratamiento conjunto de los músculos depresores de la ceja o mantenernos por encima del reborde orbitario. Obviamente en aquellos pacientes que ya tienen una ptosis de cejas, es recomendable abstenerse de tratar solo el frontal.
  - Ptosis del párpado superior por difusión de la toxina botulínica al elevador del párpado superior a través del tabique orbitario. Suele deberse a mala técnica y no a la edad de los pacientes. El tratamiento de elección es lopimax® 5 mg/ml (Alcón Cusí, S.A., El Masnou, Barcelona), cuyo principio activo es la apraclonidina. Se instilan en el fondo de saco conjuntival superior 1-2 gotas 3 veces al día hasta la resolución, que puede tardar entre 2 a 12 semanas.
  - Elevación excesiva de la cola de la ceja, por inyectar más cantidad de toxina botulínica en parte súper externa del orbicular o por no tratar de modo adecuado la región lateral del frontal. El paciente presenta un aspecto airado, poco deseable, que debe ser corregido sin tardanza. En dicha corrección hay que ser cuidadosos, empleando 1-2 U botox por encima de la cola de la ceja, lo que suele ser suficiente, ya que cantidades mayores pueden dejar una ceja en forma de V invertida.
  - Cuando nos enfrentamos a una excesiva actividad del frontal en su región lateral, al tratar las patas de gallo, la relajación de la porción súperexterna del orbicular producirá, cuando el paciente eleve la frente, unas arrugas paralelas y apretadas por encima de la cola de la ceja, francamente antiestéticas. Su corrección es algo más compleja y requiere varias inyecciones a muy bajas dosis en el vientre de las arrugas (1 ó 0,5 U botox a intervalos de 1-2 cm).

## 1.10. INDICACIONES EN DIFERENTES PACIENTES

### TIPOS DE PACIENTES

#### a. Pacientes cinéticos

Denominamos pacientes cinéticos a aquellos que mueven su musculatura facial de acuerdo con las emociones que desean transmitir. Cuando desean expresar sorpresa, elevan las cejas; el enfado se manifiesta **mediante** contracción de los corrugadores. La contracción y la relajación musculares presentan un ritmo agradable para el interlocutor, que se siente cómodo cuando conversa con este tipo de pacientes. La frase de referencia para este tipo de pacientes es “Yo contraigo la musculatura cuando expreso emociones” (10).

En el examen físico, las líneas y arrugas faciales aparecen solamente durante la contracción muscular y en general no son profundas. No hay presencia de líneas estáticas

en las áreas de movimiento muscular y los músculos presentan un tono muscular normal. La duración del efecto de la Toxina Botulínica en estos pacientes cinéticos es la mayor de las encontradas entre los diferentes tipos de pacientes. No es infrecuente que estos pacientes hagan una aplicación de Toxina botulínica una vez al año, no porque la parálisis muscular dure un año, sino porque el movimiento muscular no incomoda al paciente hasta el punto de hacerle necesitar más de una inyección al año. Para este tipo de pacientes es útil la información de que el efecto de la Toxina Botulínica puede durarles más de 6 meses, a veces, hasta 9 meses (10).

#### **b. Pacientes hipercinéticos**

Son aquellos que contraen su musculatura facial a un ritmo más rápido y no necesariamente en concordancia con sus emociones. El interlocutor tiene la sensación de inquietud, pues observa excesivas contracciones de la musculatura mímica. Hay un ritmo acelerado en la alternancia de contracción y relajación. La frase de referencia para este tipo de pacientes es *“No consigo controlar mi mímica”*.

En el examen físico, las líneas y arrugas faciales están presentes durante el reposo, si bien no son profundas. Durante la contracción muscular, notamos que la fuerza muscular produce la profundización intensa de estas líneas. En general, las líneas desaparecen si las aplastamos con los dedos y a la palpación, la dermis tiene un espesor uniforme y regular (11).

Para estos pacientes hipercinéticos, la duración del efecto de la Toxina Botulínica es conocida y establecida por la literatura: de 4 a 6 meses. Son los únicos en los que se puede prever fácilmente la duración del efecto. En general, si se aproxima a los 6 meses se sienten extremadamente felices. Si el efecto solo dura 4 meses, los pacientes acostumbran a quejarse, pero nosotros les habremos avisado previamente de esta posibilidad. Este tipo de pacientes vuelve con frecuencia para nuevas aplicaciones de Toxina Botulínica, puesto que hay un grado alto de satisfacción con los resultados. La presencia de movimiento muscular les estimula a realizar tratamientos consecutivos (11).

#### **c. Pacientes hipertónicos**

La característica de los pacientes hipertónicos es su dificultad para relajar la musculatura facial. En general, áreas como la glabella, la región frontal y la comisura oral, presentan arrugas profundas tanto en reposo como en movimiento. En el examen físico, cuando solicitamos al paciente que realice movimientos de contracción y de relajación de la musculatura de la mímica, notamos que es incapaz de lograr una relajación total; permanece siempre un grado variable de contracción. A la palpación notamos que hay irregularidades en la piel y una gran disminución de la dermis a lo largo de las arrugas (12).

Este grupo de pacientes es más complicado de abordar en lo que respecta a la duración del efecto de la Toxina Botulínica. Por su musculatura hipertónica, deben objetivar en las primeras aplicaciones un bloqueo muscular y la consecuente relajación de la región tratada, pero no la desaparición completa de la arruga. Por lo tanto, este tipo de pacientes debe ser advertido de que la duración del efecto en su caso puede ser de 2 a 3 meses. Está claro que esto puede no gustarles, pero es siempre mejor que el paciente sea siempre avisado previamente. El hecho de que la duración del efecto sea tan corta, hace que sea necesaria la asociación de otras técnicas, como por ejemplo infiltraciones en la región glabellar o en los labios o peeling de la región peri orbital (12).

#### d. **Tratamiento de las arrugas faciales**

Las líneas faciales de expresión están relacionadas con el movimiento de los músculos miméticos en cara y cuello. La toxina botulínica se está utilizando con gran éxito para tratar las arrugas, fundamentalmente las del músculo frontal, las de la región lateral del orbicular de los párpados que provoca las llamadas "patas de gallo", el corrugator y el procesus que interviene en la contracción interciliar dando un aspecto ceñudo. También se la utiliza en las líneas perinasales, platismo. Se usan estrategias para que no sólo la piel quede alisada y sin arrugas sino también se determinan ciertos puntos de inyección que provocan la elevación de la cola de las cejas, lo cual determina un aspecto juvenil. Las inyecciones son intramusculares y la dosis varía según el músculo involucrado, mayor para el frontal y menor para los músculos más pequeños (13).

Esta técnica, poco invasiva, de fácil procedimiento y sin efectos colaterales, es a la fecha una de las herramientas más útiles en el tratamiento de las arrugas.

##### **1.11. CONTRAINDICACIONES**

Podrían aparecer equimosis o moretones en el 2 a 5% de los casos, no es muy frecuente, pero puede suceder. Luego de la aplicación puede aparecer un ligero enrojecimiento en la zona de punción, el cual desaparece rápidamente. Se puede usar maquillaje y cremas de uso habitual luego de la aplicación. No se aplica en gestantes ni en pacientes alérgicos al huevo, que estén tomando un tipo de antibiótico de la familia de los Amino glucósidos y en pacientes con parálisis facial. Es importante recalcar que no se debe abusar de ningún producto estético que podría obtenerse el resultado contrario. Mientras más natural se vea la persona, es mejor. Lo ideal es que nadie note que se ha aplicado toxina botulínica, simplemente deben verlo mejor (14).

##### **1.12. VENTAJAS:**

**1.12.1. Eficacia:** utilizando la técnica, dosis correcta, localización anatómica precisa, la toxina es efectiva entre el 80 - 90% de los casos.

**1.12.2. Selectividad:** su aplicación local permite focalizar la acción del fármaco sobre el músculo deseado y sin provocar efectos sistémicos, como ocurre con los tratamientos por vía oral con relajantes musculares que afectan a todo el organismo.

**1.12.3. Seguridad:** los efectos obtenidos por el uso de la toxina son reversibles, por lo tanto, ofrece al profesional una clara ventaja sobre métodos invasivos (cirugías, miectomías, denervación) (15).

##### **1.13. DESVENTAJAS**

El tratamiento de toxina botulínica debe aplicarse cada 6 meses, porque si uno lo inyecta antes de este periodo, el organismo creará anticuerpos que lo van a degradar antes. Además, la dosis que tú aplicas es única y depende de la zona y los músculos a reparar.

Sin embargo, el rango de falla en este procedimiento es acotado, ya que sólo existen dos formas de obtener resultados negativos: una es que se realice una incorrecta manipulación durante el proceso, o bien, cuando se aplica algún derivado o sustancia que no corresponde a la original, provocando un daño irreversible en la presentación de una persona, ya que se genera un cambio permanente en sus facciones (16).

## 2. TOXINA BOTULINICA Y SU APLICACIONES EN ORTODONCIA:

### 2.1 Distonías orofaciales

Las distonías configuran un síndrome caracterizado por contracciones musculares sostenidas e involuntarias, que originan movimientos torsionantes repetitivos o posturas anormales. Fue Barraquer Roviralta en 1897 quien describe al primer paciente con Distonía generalizada en el adulto, si bien el término “Dystonia musculorum deformans” se le atribuye a Oppenheim. La prevalencia estimada de este síndrome, es del 3,4 por 100 000 habitantes en las formas generalizadas y del 30 por 100 000 en las focales. En España están registrados un total de 18 000 pacientes.

En su fisiopatología se invoca una alteración de la modulación del control motor de los ganglios basales a través de una desregulación inhibitoria que desencadenaría un hiperexcitabilidad en áreas corticales premotoras y área motora suplementaria. Las causas pueden ser muy variadas. Así, las Distonías primarias que incluyen formas esporádicas o bien genéticas, como la Distonía de inicio precoz o DYT 1 (9q34), la Distonía-parkinsonismo que responde a la dopa o DYT 5 (14q22) y la Distonía –parkinsonismo de aparición rápida (19q) (17).

También aparecen los síndromes añadidos a la distonía como la Distonía mioclónica y otros trastornos degenerativos hereditarios como la Enfermedad de Huntington, la Enfermedad de Wilson o la Neuroacantocitosis. Por otro lado, se presentan las debidas a causas exógenas o adquiridas por lesiones perinatales o tóxicas. El tratamiento puede consistir en la utilización de fármacos por vía sistémica, fármacos de aplicación local o bien el abordaje quirúrgico. Entre los fármacos a utilizar por vía sistémica, la Levodopa a dosis de (200-300 mg/día), debe plantearse como fármaco de primera elección, sobre todo en pacientes con distonía del pie y menores de 25 años, para descartar una Distonía Respondedora a la Levodopa (17).

Los fármacos anticolinérgicos como trihexifenidilo y biperideno, han mostrado su eficacia en el 40% de los pacientes. Los benzodiazepinas como diazepam y clonazepam, también son utilizadas, obteniendo un beneficio en el 15% de los casos. Algunos fármacos antiespasmódicos como baclofen, agonista selectivo GABA, o tizanidina, agonista alfa-2 noradrenérgico, también han sido empleados. La tetrabenazina, fármaco deplector de dopamina, obtiene un beneficio en más del 30% de los pacientes, aunque puede originar depresión y parkinsonismo. Neurolépticos como pimozide, clozapina y olanzapina, han mostrado su eficacia en el 25% de los tratados. Antiepilépticos como carbamazepina, no superan un beneficio del 10% de los casos. En las situaciones refractarias, se recurre a la llamada “Triple terapia de Marsden”, que incluye un deplector de dopamina como la tetrabenazina, un bloqueante dopaminérgico como el pimozide y un fármaco anticolinérgico como el trihexifenidilo (17).

La toxina botulínica se ha convertido en el fármaco “estrella” del tratamiento de la distonía focal. Se trata de una proteína tóxica producida por la bacteria *Clostridium botulinum* que bloquea la liberación de Ach (neurotransmisor responsable de activar la contracción muscular). Indicada principalmente en el tratamiento de la distonía focal, también puede emplearse en las formas generalizadas, complementando a otros fármacos sistémicos, y focalizando las zonas más afectadas. El tratamiento quirúrgico se utiliza en distonías graves, discapacitantes, que no responden a otros tratamientos. Así, la palidotomía bilateral o la estimulación palidal en las formas generalizadas, la talamotomía o la estimulación palidal unilateral en las hemidistonías o en formas segmentarias, y la bomba de baclofeno (17).

En la distonía cervical se recurre también a la rizotomía cervical, obteniendo el 85% de mejorías, así como, a la denervación selectiva de los ramos posteriores de los nervios raquídeos cervicales implicados. En el caso del blefaroespasmó refractario, se puede requerir una miectomía orbicular o una tarsorrafia (17).

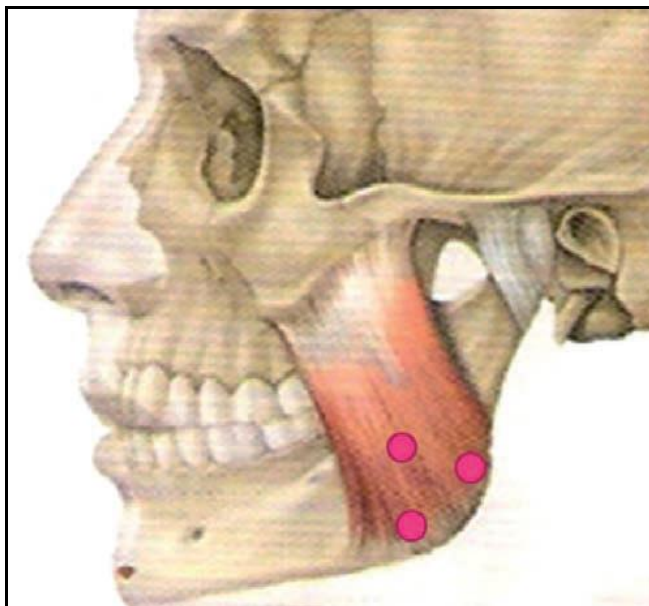


Fig. 7 Aplicación en el músculo Masetero (7).

## 2.2 Bruxismo

El bruxismo es una actividad mandíbulo-muscular repetitiva caracterizada por apretar o rechinar los dientes. El bruxismo tiene dos distintas manifestaciones, pudiendo ocurrir durante el sueño (bruxismo del sueño) o durante la vigilia (bruxismo despierto). El bruxismo del sueño se define como una parafunción oral caracterizada por el apretamiento o rechinar (aislados o en conjunción) dental durante el sueño, asociado con una intensa excitación neuronal durante el sueño o microdespertares. El bruxismo de vigilia se define como una parafunción que se cree que está asociada con el estrés cotidiano, causada por responsabilidades personales, familiares o por presiones laborales (18).

En la actualidad, existe controversia acerca de cuál debe ser la terapia para resolver estas parafunciones de etiología distinta. La ausencia de esquemas diagnósticos y terapéuticos definitivos para controlar de forma permanente la etiología, los factores de riesgo y la morbilidad (daños acumulados), tanto del bruxismo de vigilia como aquel del sueño, ha interferido el desarrollo odontológico que sólo ha avanzado hasta la implementación de estrategias compensatorias para reducir o subsanar los efectos perjudiciales. Tradicionalmente no se hace distinción entre los distintos tipos de bruxismo y sus factores asociados; básicamente se utilizan métodos locales dento-oclusales para evitar esta parafunción, incluyendo la utilización de prótesis, guardas interdentes, férulas oclusales, guardas nocturnos, «jigs» tipo Lucia, ajustes oclusales y otros (18).

En evaluaciones recientes se ha llegado a la conclusión de que los aparatos interoclusales son complementos útiles en el tratamiento del bruxismo, pero no ofrecen un tratamiento definitivo curativo o duradero. Del mismo modo, su eficacia duradera en la reducción de la actividad muscular nocturna y dolor craneofacial no está clara. No de manera generalizada, también se han observado intentos terapéuticos basados en la modificación

del comportamiento tales como llevar a la parafunción a un nivel consciente, terapia de inversión y técnicas de relajación, quedando aún por determinar, a falta de estudios, sus niveles de impacto y eficiencia (18).

No se ha encontrado consenso acerca de la etiología del bruxismo, por lo tanto, se considera una patología de origen multifactorial en la cual influirán factores locales oclusales, psicológicos, tensionales, neurológicos y alteraciones del sueño; el grado de importancia de los diferentes factores varía con el tiempo y de un individuo a otro. No todos los individuos responden de igual manera a un mismo agente, el nivel de tolerancia está determinado por diferentes factores locales, sistémicos y psicológicos. Cuando una injuria supera la tolerancia fisiológica, el sistema comienza a mostrar trastornos, iniciándose una alteración hística, es decir, se vence el nivel de tolerancia estructural, la cual está influenciada por factores anatómicos, traumáticos previos y condiciones hísticas locales (19).

El estrés emocional puede influir en la función masticatoria, principalmente en los músculos masticatorios y especialmente a nivel del músculo masetero. Los centros emocionales del cerebro pueden tener implicación en la función muscular. El estrés se considera como una forma de energía, que se libera mediante dos mecanismos; mediante liberación externa: gritar, llorar, insultar, lanzar objetos, etc. o mediante liberación interna: trastornos psicofisiológicos y otros como úlcera gástrica, colitis, asma, cefaleas, aumento de espasmos musculares de cabeza y cuello y Bruxismo (19).

Los pacientes bruxómanos se dividen básicamente dos tipos: los de apretamiento y los de frotamiento. Los bruxómanos de apretamiento producen contracción muscular isotónica en una posición oclusal determinada; los bruxómanos de frotamiento friccionan los dientes, por lo tanto, produce contracción y relajación de los músculos de manera alternada; en cuanto al tiempo que el que bruxan se dividen en diurnos y nocturnos; ambos pueden ser de apretamiento o de frotamiento; existen también quienes son bruxómanos diurnos y nocturnos. El mecanismo del Bruxismo actúa de manera inconsciente debido a que el sistema de protección, sea este propioceptivo, de vigilancia del dolor, o el de control neuromuscular, se encuentra aletargado, apaciguado o simplemente no funciona.

Para el tratamiento del bruxismo es importante identificar el factor etiológico principal, hacia el cual se debe enfocar la terapia inicial. Si existen desarreglos o desarmonías oclusales, deben ser corregidas; además, puede existir hiperactividad muscular que se debe tratar con analgésicos, antiinflamatorios y relajantes musculares, o con terapia física de frío y calor intercalados; también se puede estabilizar la musculatura, la oclusión y la articulación temporomandibular mediante una placa neuromiorrelajante. Algunas terapias alternas como hipnosis, relajación y acupuntura también han sido utilizadas (19).

Como consecuencia del bruxismo se presenta un fracaso en los mecanismos de adaptación del organismo para soportar adecuadamente los estímulos y factores de tensión a los que está sujeto y que conducen a una alteración funcional de un área del sistema estomatognático. Existe una asociación de factores múltiples como predisponentes del bruxismo que pueden dar lugar a desgastes dentarios y una nueva postura muscular, que, acompañada de cambios neuroquímicos, tienen repercusión en el sistema nervioso central. Al desarrollarse el bruxismo, los pacientes asumen diferentes patrones inconscientes de organización muscular y esquelética (19).

Se ha reportado que la toxina botulínica para el tratamiento de desórdenes de la articulación temporomandibular, obteniendo mejoría en la sintomatología estadísticamente significativa. La toxina botulínica tipo A se ha utilizado como manejador conservador de la



hipertrofia de músculos maseteros, encontrando a esta toxina segura y una alternativa para su manejo. Mandel y Tharakan reportaron la utilización de la toxina botulínica A para el manejo de hipertrofia unilateral de maseteros, con buenos resultados. Para el manejo del bruxismo Tan y Jankovich utilizaron la toxina botulínica tipo A en 18 pacientes con bruxismo severo a quienes el manejo médico y dental recibido anteriormente, no ofrecieron resultados satisfactorios. Concluyeron que el botox era un tratamiento seguro y efectivo en personal entrenado para bruxómanos severos, especialmente en aquellos pacientes que presentaban asociación a desórdenes de movimiento.

Pidcock et al, reportaron el uso de toxina botulínica A para tratar bruxismo severo postraumático, obteniendo la supresión del bruxismo 4 meses después de iniciado el tratamiento, en un niño menor de 7 años, quien sufrió un aumento agudo de la presión intracraneana. Fross usó toxina en 18 pacientes con bruxismo crónico y mialgias masticatorias. Encontró una reducción significativa en las mialgias masticatorias en pacientes bruxómanos (20).

Un estudio realizado por Niamtu muestra el resultado del tratamiento de pacientes con Botox en el complejo maxilofacial, tratando 1085 pacientes; concluye que el tratamiento es efectivo en pacientes que requieren una parálisis temporal de las líneas de expresión facial. Además, en 47 pacientes con desordenes temporomandibulares se obtuvo una mejoría en un 79% en los síntomas. Los estudios reportados en la literatura, muestran resultados satisfactorios para pacientes con bruxismo, utilizando toxina botulínica tipo A, ofreciendo seguridad y efectividad en manos entrenadas, con mínimos efectos adversos, siendo un tratamiento conservador. Sin embargo, poco uso se ha dado a la toxina para el manejo de bruxismo en el medio colombiano (20).

En la literatura aparecen cada vez más aplicaciones de la toxina botulínica para el tratamiento de mialgias masticatorias, bruxismo y luxación de la mandíbula. La toxina botulínica ha existido por siglos, pero sus efectos benéficos solo se han considerado válidos desde hace relativamente poco tiempo. La primera vez que se habló de la toxina botulínica sus propiedades cosméticas eran completamente desconocidas.

En 1820, después de la muerte de decenas de alemanes (al parecer tras ingerir morcillas mal preparadas), un científico llamado Justinus Kerner decidió que debía de haber una causa más convincente. Durante su investigación, en la que llevó a cabo experimentos con sobras de comida, descubrió que el envenenamiento alimentario y los síntomas neurológicos posteriores se debieron al consumo de alimentos enlatados de forma inapropiada e incluso llegó a inyectarse toxina botulínica para buscar y desarrollar posibles tratamientos (22).

Los estudios de Kerner condujeron a la primera definición clínica del botulismo. Años más tarde, Emile Pierre Van Ermengem, de Ellezelles, Bélgica fue el primero en describir la presencia de la bacteria *Bacillus botulinum* en 1895. Años más tarde, fue llamada *Clostridium botulinum*, microorganismo precursor de la toxina botulínica tipo A que se utiliza hoy día con fines terapéuticos en humanos. En la década de 1950, el Dr. Vernon Brooks descubrió que la inyección de una pequeña cantidad de toxina botulínica podía relajar la musculatura. Por su parte, el Dr. Alan B. Scott no tardó en empezar a experimentar en monos y descubrió que la toxina botulínica tenía la capacidad de corregir el estrabismo.

Aquel fue el primer paso hacia el amplio uso que actualmente se hace de la toxina botulínica para tratar desórdenes musculares. Sin embargo, también observó que dejaba a los pacientes con los ojos bien abiertos y que reducía visiblemente sus arrugas. La toxina botulínica es una sustancia anticolinérgica que actúa principalmente como relajante

muscular e inhibe la liberación de acetilcolina. Este compuesto en actúa sobre las terminaciones nerviosas presinápticas mediante un mecanismo que impide la acción de los iones de calcio en el proceso necesario para la liberación de acetilcolina y disminuye el potencial de placa, causando finalmente una parálisis muscular (22).

En 1988, el laboratorio Allergan se hace a los derechos de distribución de la toxina botulínica tipo A, conocida comercialmente como Oculinum. Este laboratorio se dedicó a llevar a cabo ensayos clínicos de este producto para aplicarlo en otras patologías o disfunciones, incluyendo la distonía cervical. Desde hace varias décadas, el producto conocido como botox ha sido formulado y aplicado en el manejo de patologías como problemas neurológicos, estrabismos, distonías musculares, enfermedades del sistema digestivo, en urología y en el manejo de correcciones estéticas.

Se ha utilizado por más de 15 años para tratar cerca de un millón de pacientes en todo el mundo y está aprobado por los ministerios de salud de más de 100 países. Se ha reportado el botox para el tratamiento de desórdenes de la articulación temporomandibular, obteniendo mejoría en la sintomatología estadísticamente significativa. La toxina botulínica tipo A se ha utilizado como manejo conservador de la hipertrofia de músculos maseteros y temporales, encontrando a esta toxina segura y una alternativa para su tratamiento. Hace poco tiempo, la compañía Allergan logró que el Ministerio de Salud en Colombia y el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) le dieran el aval para usar este fármaco en el manejo del bruxismo (24).

Los estudios reportados en la literatura muestran resultados satisfactorios para pacientes con bruxismo utilizando toxina botulínica tipo A, ofreciendo seguridad y efectividad en manos entrenadas, con mínimos efectos adversos, siendo un tratamiento conservador. Esta literatura sobre el bruxismo está creciendo exponencialmente día a día en revistas indexadas del mundo entero (24).



Fig. 8 Punto de aplicación en el músculo masetero (17).



Fig. 9 Punto de aplicación en el músculo masetero (17).



Fig. 10 Zona de aplicación en el músculo masetero (17).

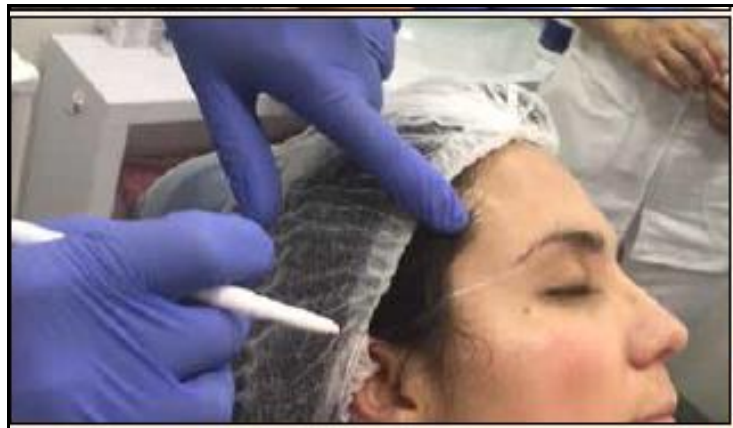


Fig. 11 Zona de aplicación en el músculo temporal (17).

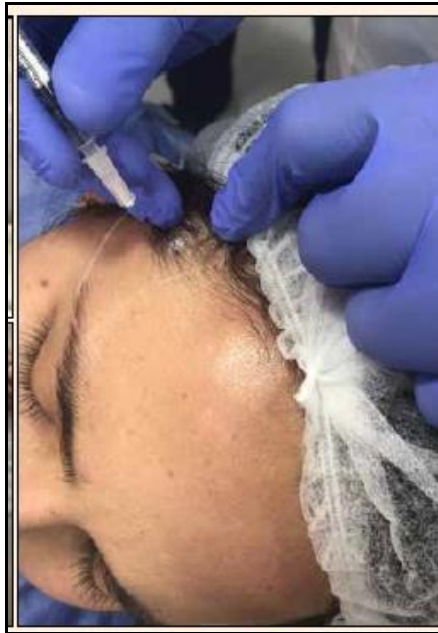


Fig. 12 Zona de aplicación en el músculo temporal (17).

### **2.2.1. Dosificación y protocolo**

Se deben colocar inyecciones de botox en ambos lados de la cara e inyectar los músculos maseteros y temporales. En los maseteros se deben inyectar 3 puntos con 10U/0.1 ml en cada punto. En los músculos temporales se deben colocar dos inyecciones en dos puntos a cada lado de 10U/0.1 ml, para un total de 100U de botox que corresponden a un vial. El botox ha sido reportado tóxico cuando se usan 400U, por lo que con 100U se trabaja con un margen de seguridad amplio. El 94.1% de los pacientes reportan de buenos a excelentes resultados después del uso de botox para el manejo del bruxismo (28).

El inicio del efecto del medicamento es de 2 a 10 días después del inicio de la terapia, donde es importante el conocimiento técnico, la pericia y la manipulación del producto para lograr resultados que mejoren la calidad de vida a los pacientes.

## **2.3 Trastornos de ATM**

### **2.3.1. Definición**

Los Trastornos Temporomandibulares, es un término colectivo usado para describir un conjunto de condiciones que incluye la articulación temporomandibular, los músculos de la masticación y estructuras asociadas. En Norte América la incidencia de esta condición es cerca del 10 %, dentro de los síntomas más comunes se encuentra la sensibilidad en los músculos de la masticación, el ruido articular, el desvío en la trayectoria de abertura bucal y algunos pacientes pueden presentar dolor irradiado en la región auricular (29).

La toxina botulínica (BoNT) es una neurotoxina producida por la bacteria anaerobia *Clostridium botulinum* y es considerada como una de las toxinas más potentes, fue desarrollada en 1981 como medicamento y aplicado en los músculos de los ojos para el tratamiento del estrabismo, después de diversas pruebas en laboratorios fue aprobada por la Food And Drug Administration (FDA) para ser empleada en varios tratamientos de disturbios de movimiento manifestados como anormal, excesiva o inapropiada contracción y aumento del tono muscular. El mecanismo de acción más conocido, consiste en la

inhibición de la liberación de acetilcolina en los terminales nerviosos motores, llevando a una disminución de la contracción muscular lo cual permite su aplicación clínica y terapéuticamente en enfermedades donde existe exceso de la contracción muscular (29).

La BoNT/A es una toxina biológica muy potente; actualmente están descritas siete neurotoxinas distintas, todas con diferentes potencias, duración de efecto y actúan en diferentes proteínas intracelulares. Solo la toxina A y B son utilizadas en la práctica clínica después de la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) en 1989 y 2000; actualmente continúan siendo utilizadas para tratar varias condiciones de dolor, incluyendo la espasticidad muscular, distonía, dolor de cabeza y dolor miofascial (Colhado et al., 2009). La BoNT también tiene un efecto antinocioceptivo mediante el bloqueo de la liberación de mediadores inflamatorios, tales como la sustancia P y glutamato; debido a su posible efecto analgésico y relajante muscular, ha ganado mucho interés como opción de tratamiento en dolores neuropáticos, dolor miofascial y dolor de cabeza (29).

El síndrome de dolor miofascial es una condición regional que implica dolor y rigidez muscular, caracterizada por la presencia de puntos gatillos miofascial (PG). Clínicamente, esos PG son bandas tensas hipersensibles focales que producen una respuesta de contracción local y clásico patrón de dolor local referida a la palpación (Ho & Tan, 2007). Mense (2004) afirmó que la formación de PG se inicia con una lesión del músculo (por ejemplo sobrecarga) que lleva a una liberación excesiva de acetilcolina de la unión neuromuscular, la acetilcolina provoca despolarización de la membrana sublimiar del músculo postsináptico que es seguido por la liberación de  $Ca^{++}$  a partir de almacenamientos intracelulares, las del retículo sarcoplasmático, así el aumento de la concentración de  $Ca^{++}$  lleva al deslizamiento de los filamentos de actina y miosina que forman la contractura local (29).

La etiología de los TTM es multifactorial incluyendo aspectos psicosociales y sobrecarga de los músculos de la masticación y estructuras músculo-esqueléticas relacionadas a la cabeza y cuello (Dall'Antonia et al., 2013). Estudios epidemiológicos estiman que 40 % a 75 % de la población adulta presenta por lo menos un signo de TTM, como ruido articular y 33 %, por lo menos un síntoma, como dolor en la cara o en la articulación. Ernberg et al. Relataron que la prevalencia de TTM llega a ser 5-10 % más alta en mujeres que en hombres y se han propuesto varias posibilidades para explicar esas diferencias, en términos de diferencias psicosociales, hormonales y constitucionales, sin resultados concluyentes.

Las causas de estos síntomas son diversas e incluyen trauma, iatrogenia, alteraciones oclusales, estrés y algunos desequilibrios emocionales. La salud mental juega un papel dominante en la patogénesis de los TTM; por otro lado, el sistema neuromuscular responsable de la función masticatoria tiene un alto potencial de adaptación a condiciones que agreden este complejo sistema, pero cuando las capacidades compensatorias del sistema masticatorio y el sistema neuromuscular son sobrecargados se produce la disfunción que resulta en síntomas como dolor, ruidos articulares y/o movimientos mandibulares limitados, lo que obliga al paciente a buscar tratamiento (30).

Daif (2012) indicó que la hipertonía de los músculos de la masticación es considerada una de las causas del dolor relacionado a TTM, que generalmente resulta de la hiperactividad muscular masticatoria e hipermovilidad que tiende a irradiarse en la región de los músculos afectados tanto en reposo como después del ejercicio físico excesivo, de forma que los músculos más afectados son los elevadores de la mandíbula (músculos masetero, temporal y pterigoideo medial) y los proyectores de la mandíbula (músculo pterigoideo lateral). El dolor muscular es transmitido por fibras aferentes nerviosas de grupo III y IV

para el sistema nervioso central que procesa la cantidad, intensidad, duración y localización del estímulo nocivo (30).

El uso en exceso de una musculatura por movimientos repetitivos ocasiona traumatismos que generan contracción muscular localizada y liberación de sustancias algógenas promoviendo dolor local, esta alteración muscular provoca aumento de la liberación de acetilcolina y una exacerbada crisis de energía es perpetuada dentro de la banda tensa muscular (Dall'Antonia et al.). En estas condiciones, terapias conservadoras son indicadas como el tratamiento de elección, al menos en la primera fase, entre las cuales están: placas de desoclusión, terapias físicas, fármacos (analgésicos y relajantes musculares) auto-masaje, ajustes oclusales y educación del paciente (30).

Las placas oclusales tienen importancia dentro de las terapias conservadoras y se utilizan con este objetivo desde hace más de 100 años (Conti et al., 2012). La terapia con placa mio-relajante ofrece la posibilidad de llegar a oclusión en relación céntrica, eliminación de las interferencias oclusales, aumento de la dimensión vertical, reducción de la actividad neuromuscular y establecimiento de relaciones oclusales estables con contactos dentarios uniformes en todo el arco dentario; debido a su eficacia es comúnmente utilizada en experimentos para el grupo control (30).

Aproximadamente el 80 % de los pacientes puede obtener buenos resultados con estas terapias; sin embargo, cuando los síntomas de dolor son de tipo crónico, en el 20 % de los pacientes no van a ser totalmente útiles estas terapias.

La BoNT comenzó a ser una alternativa en el control de la sintomatología dolorosa asociada a la hiperactividad muscular, presentando una elección promisoriosa a los tratamientos tradicionales (GuardaNardini et al., 2008).



Fig. 13 Lápiz blanco muestra los puntos de aplicación (28).



Fig. 14 Antisepsia con gluconato de clorhexidina al 2 % en la región para ser aplicada (28).



Fig. 15. Aplicación de anestésico tópico de piel tipo EMLA (lidocaína 25 mg/g y priloca.na 25 mg/g) en región temporal y masetérica (28).



Fig.16 Palpación y aplicación en el músculo temporal con la Aguja inclinada aproximadamente a 45° con respecto al Músculo (28).

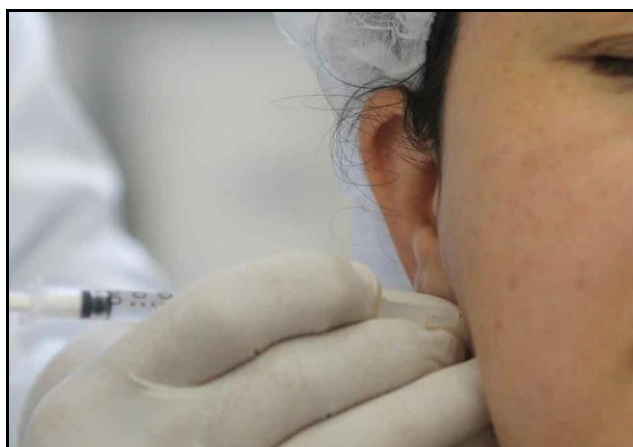


Fig. 17 Aplicación de la Toxina Botulínica tipo A en el músculo Masetero, notar que la aguja debe estar perpendicular al músculo como lo muestra la imagen (28).

### 2.3.2. Mecanismo de acción de la BoNT

La BoNT consiste en una combinación compleja de proteínas que contiene neurotoxina botulínica y varias proteínas no tóxicas; está constituida por una cadena pesada y una cadena leve unida por un único enlace di-sulfuro. Fue considerada letal por muchos siglos, siendo que sus síntomas clínicos y musculares fueron descritos con detalles sólo en el inicio del siglo XIX por el médico Justinus Kerner.

Existen siete serotipos diferentes denominadas A, B, C, D, E, F y G. A pesar de todos estos serotipos inhibir la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas, sus proteínas diana intracelular, su acción y sus características varían sustancialmente (32).

En la actualidad solo se emplea el serotipo A por ser el más ampliamente estudiado con fines terapéuticos y ocasionalmente, el tipo B. La BoNT está disponible comercialmente en cuatro marcas distintas, tres de tipo A (Botox®, Dysport® y Xeomin®) y una marca tipo B (Neurobloc®) (Dressler et al.; Garcia-Ruiz). Las dosis no son relacionadas debido a las diferencias en el proceso de formulación (Mooney et al., 2003). La BoNT/A es un agente biológico obtenido en laboratorio, siendo una sustancia cristalina estable, liofilizada, asociada a la albumina humana y utilizada después de la dilución en solución fisiológica y medida en unidades biológicas (U) definidas por la dosis letal 50 (DL50) (32).

Las propuestas del mecanismo de acción fueron sugeridas a mediados de 1950 manifestando que esta neurotoxina posee alta afinidad con las sinapsis colinérgicas, ocasionando un bloqueo en la liberación de acetilcolina de esos terminales nerviosos, sin alterar la conducción neural de las señales eléctricas o en la síntesis de almacenamiento de acetilcolina. La inyección intramuscular en dosis y localización apropiada, provoca denervación química parcial y disminución de la contractura, sin ocasionar parálisis completa a lo que se le atribuye ser un innovador y eficaz método de tratamiento para el dolor crónico asociada con hiperactividad de los músculos masticatorios (32).

Se cree que también tiene un efecto antinocioceptivo bloqueando la liberación de mediadores inflamatorios como la sustancia P y el glutamato, lo que sugiere que ese alivio de dolor no sería simplemente gracias al relajamiento muscular que produce más también



a través de la acción a nivel central, inhibiendo la liberación de mediadores del dolor. Otro local de acción analgésica puede ser la terminación nerviosa simpática postganglionar que usa noradrenalina y ATP como neurotransmisores. La norepinefrina es conocida para aumentar los casos de dolor crónico y el ATP es un estimulante de nociceptores musculares; si la BoNT/A inhibe la liberación de estos transmisores, puede ser analgésico en caso de dolor mantenida simpáticamente incluyendo el síndrome de dolor regional compleja (32).

### **2.3.3. Protocolo de aplicación de la BoNT/A para el tratamiento de la ttm de origen miogénico**

El control del dolor muscular y síntomas propios de la disfunción temporo mandibular han sido diferentes en los experimentos citados en la literatura. Para determinar la cantidad de fármaco a ser administrado inicialmente debemos medir el volumen de los músculos temporal y masetero bilateralmente. En músculos de gran volumen utilizamos dosis mayores distribuidos de la siguiente manera: en el músculo temporal 25U en cada lado, divididos en 5 puntos de aplicación y en el masetero 50U dividido en 5 puntos de aplicación (33).

Por otro lado, en músculos de menor volumen disminuimos la dosis para 10U en el temporal en cada lado y 30 en el masetero, es importante citar que para el tratamiento de dolor miogénico relacionado a TTM la aplicación deberá ser realizada con las mismas dosis bilateralmente. La posición del paciente es sentada con el plano oclusal paralelo al piso; se realiza la antisepsia con gluconato de clorhexidina al 2 % en la región temporal y maseterica y con la aplicación de anestésico tópico para piel se espera por 25 minutos para obtener el efecto deseado (según indicación del fabricante) (33).

Posteriormente realizamos la aplicación en la región anterior del musculo temporal posicionando el conjunto aguja-jeringa con una inclinación aproximadamente de 45 grados con respecto al músculo y realizamos la aplicación lentamente. Una vez aplicada en el temporal, realizamos la aplicación en los músculos maseteros, en este caso se deberá posicionar el conjunto aguja-jeringa perpendicular al musculo (33).

La aguja que utilizamos es de 30 G o 32 G con 13 mm de largo con una jeringa luer look de tuberculina de 1 mL. Como recomendaciones inmediatas sugerimos que durante las cuatro primeras horas no se debe realizar ningún tipo de actividad física, evitar movimientos en los músculos faciales y de la masticación (sonreír, cantar, masticar, hablar) que generen posibles migraciones del fármaco a estructuras no deseadas, no masajear la zona de aplicación, realizar aplicación de hielo y durante las primeras semanas mantener una dieta blanda (33).

## **2.4 Parálisis facial**

La función facial normal es de gran importancia para el bienestar físico, psicológico, emocional y social de una persona. La parálisis facial (PF) desencadena cambios en estos ámbitos debido a la incapacidad para expresar emociones y realizar movimientos funcionales. Aproximadamente un tercio de los casos de PF tienen una causa identificable y los 2 tercios restantes son idiopáticos (parálisis de Bell). Desafortunadamente, de un 20 a 30% de los pacientes permanecen con algún grado de debilidad o parálisis permanente. La hemicara sana responde con hipercinesia de los tejidos musculares atribuida a la falta de tono del lado paralizado. El desequilibrio en las fuerzas vectoriales crea desviaciones faciales que se observan tanto en reposo como al realizar expresiones faciales.

En la PF, los músculos del lado afectado presentan pérdida de las arrugas frontales, pérdida del pliegue nasogeniano, depresión de la ceja y depresión del ángulo de la boca. Esto propicia una disminución en la calidad de vida al ocasionar problemas funcionales y estéticos que se acentúan al hablar y al sonreír, ocasionando efectos psicológicos como pérdida de confianza para realizar actividades cotidianas en público. La toxina botulínica es una droga que tiene como mecanismo de acción el bloqueo de la liberación de acetilcolina, que es el neurotransmisor que estimula la contracción del músculo liso y estriado (27).

La toxina botulínica se une selectiva e irreversiblemente a las terminales presinápticas de la unión neuromuscular, evitando la excreción de acetilcolina. Sin embargo, el tratamiento con toxina botulínica en el lado sano puede reducir hipercinesia contralateral pasiva y activa, en especial al sonreír. En ocasiones, en el lado de la PF en casos donde existen sincinesias (regeneración neural aberrante de los músculos paralizados), espasmo hemifacial e hipertonidad. La técnica para mejorar la simetría facial consiste en tratar el lado hipercinético (hemicara sana), asimismo, se debe conocer a profundidad la acción de todos los músculos sinergias y antagonistas cuando se inyectan pacientes con asimetrías faciales (27).

## **2.5 Mialgias**

Las cefaleas tensionales a comienzos de la década de 1990, Binder notó que los pacientes con migrañas o cefaleas tensionales que recibían toxina botulínica para usos cosméticos sentían mejoría o desaparición de las mismas. Más tarde estos hallazgos han sido refrendados por ensayos clínicos. Sistema autónomo La acetilcolina no sólo es el principal neurotransmisor muscular sino también del sistema periférico parasimpático. En este sentido se ha utilizado en la modulación de la salivación y la sudoración. Resulta efectivo para el tratamiento del síndrome de Frey y proporciona alivio a aquellos pacientes aquejados de problemas neurológicos (ELA; Parkinson, parálisis cerebral) con hipersialorrea. Del mismo modo, se ha introducido para el tratamiento de la hiperhidrosis y de la rinorrea (19).

## **2.6 Sonrisa Gingival**

Actualmente, la sociedad moderna se centra mucho en la belleza facial y su atractivo y la sonrisa es uno de los factores importante que contribuye a ello. Por estas razones, muchas personas se deciden por el tratamiento de ortodoncia como una de las opciones para mejorar su estética. El tratamiento ortodóncico influye de forma positiva en la estética del paciente, si bien, no podemos ignorar que esta especialidad odontológica tiene sus limitaciones, y en ciertas ocasiones, será necesaria la cirugía ortognática. Resultará imprescindible la realización de un diagnóstico y plan de tratamiento apropiados (16).

Una desproporción del complejo craneofacial puede derivar en problemas de tipo funcional, estético y psicosocial que pueden abarcar desde la propia preocupación de la persona por su percepción facial, problemas de autoestima o de relaciones sociales, hasta problemas funcionales durante la masticación. La sonrisa tiene gran influencia en el atractivo facial. La evidencia científica demuestra que personas que presentan una sonrisa ideal, resultan más atractivas en la sociedad y ello influye de forma positiva en sus relaciones sociales. Cuando la sonrisa de una persona no es ideal, como puede ocurrir en el caso de la sonrisa gingival, el atractivo facial de las personas suele verse afectado. Shaw et al. Describen como es una sonrisa atractiva. Debe existir una correlación armoniosa entre la forma y el color de los dientes, junto con una buena proporción entre los labios y las encías; y una proporción vertical facial adecuada (16).

Silberberg et al. Estudiaron los componentes propios de una sonrisa ideal. Esta debía presentar: exposición gingival mínima, exposición simétrica y armonía entre el margen gingival superior de la encía y el labio superior, tejido gingival sano en los espacios interproximales sin existencia de troneras, correcta anatomía y proporción coronal de los dientes con color apropiado, armonía entre la dentición anterior y posterior, y bordes incisales de los dientes anterosuperiores paralelos al margen superior del labio inferior y a la línea imaginaria que transcurre por los puntos de contacto de los dientes. La “sonrisa gingival” se define como el exceso de exposición de tejido gingival superior al sonreír. No existe un consenso manifiesto en relación a la medida a partir de la cual considerar una sonrisa gingival. Diferentes investigaciones la han definido como aquella en la que se muestran más de 3 milímetros al sonreír, o más de 4 mm. En contraposición, otros autores la consideran a partir de la exposición gingival de 1 mm al sonreír (16).



Fig. 18 Sonrisa Gingival (16).



Fig. 19 Línea de sonrisa baja (24).

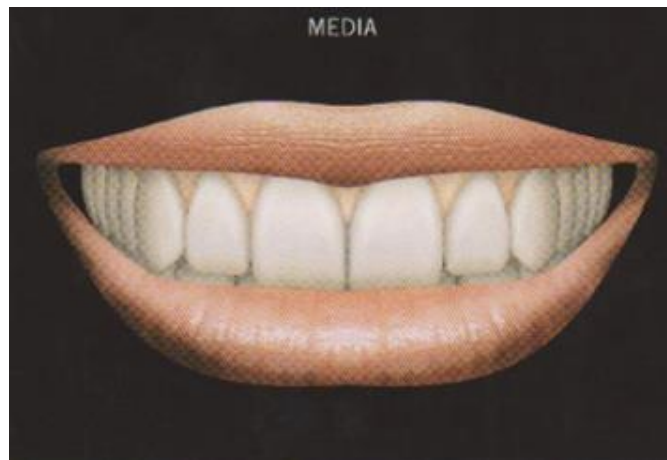


Fig. 20 Línea de sonrisa media (24).

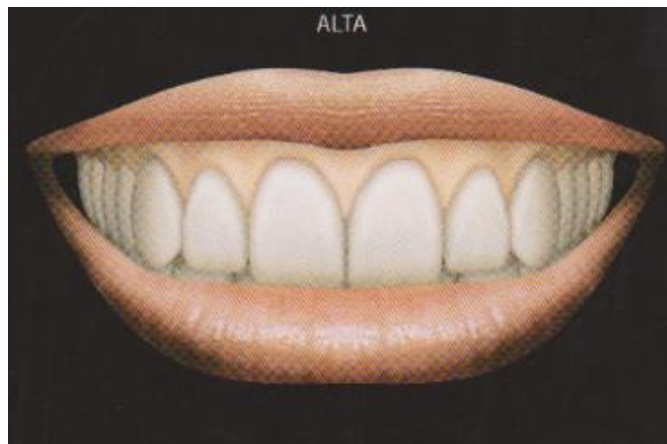


Fig. 21 Línea de sonrisa alta (24).

### 2.6.1. Prevalencia

El índice de prevalencia se encuentra entre el 10% y 29% de la población. Predomina en mujeres en un intervalo de 2:1 y afecta mayoritariamente a personas entre los 20 y 30 años. Con la edad, se produce una mayor caída de los labios minimizando así la exposición gingival al sonreír (29).

### 2.6.2. Etiología

La etiología de la sonrisa gingival puede ser de carácter esquelético, dento-alveolar, de tejidos blandos o una combinación de estos. Destacamos el agrandamiento gingival inducido por condiciones como la placa bacteriana, medicación, etc. La erupción pasiva alterada, la extrusión dento-alveolar anterior, el exceso de crecimiento vertical del maxilar, un labio superior corto, la hipermovilidad del labio superior o una combinación de varios (29).

### 2.6.3. Inyección de toxina botulínica.

El Botox es un producto derivado de la toxina botulínica que se utiliza como alternativa de tratamiento en la sonrisa gingival<sup>19</sup>. También es una opción terapéutica a tener en cuenta ante casos de hipermovilidad del labio superior. Se trata de una alternativa no quirúrgica mínimamente invasiva, por la que muchos pacientes con sonrisa gingival se decantan cuando rechazan alternativas más agresivas. La toxina botulínica es una proteína producida por la bacteria *Clostridium Botulinum*. La sustancia de Botox se trata por tanto de un complejo de neurotoxina estéril, secado al vacío, producido a partir de la fermentación de una cepa de toxina botulínica cultivada en un medio que contiene caseína hidrolizada, glucosa y extracto de levadura (30).

Esta sustancia presenta una larga historia como uso terapéutico. Comenzó a utilizarse para tratar diversas condiciones asociadas a la contracción muscular excesiva. Ha sido útil en el tratamiento del estrabismo, la distonía cervical, el espasmo hemifacial, los desórdenes temporomandibulares, el blefaroespasma, la parálisis cerebral juvenil, la hiperhidrosis axilar primaria severa, el bruxismo, la hiperfunción de la laringe, la espasticidad, las migrañas o el fenómeno de Raynaud. Actualmente se considera una modalidad terapéutica mínimamente invasiva, segura, conservadora, reversible y no quirúrgica. Su mecanismo de acción se basa en la función que crea la toxina producida por la bacteria *Clostridium botulinum*. Esta inhibe la liberación de acetilcolina induciendo a un estado transitorio de parálisis muscular; por tanto, el Botox producirá una disminución en la actividad muscular provocando una denervación química parcial del musculo. Se consigue una inhibición de la contracción del musculo produciendo una atrofia muscular reversible (30).

Recientemente, su uso se ha desarrollado en la Odontología gracias a las ventajas que aporta tales como el bajo riesgo, su fácil y segura aplicación, sus efectos reversibles y su rápido efecto estético. Así, en la literatura el Botox se defiende como un procedimiento terapéutico mínimamente invasivo para abordar problemas como el camuflaje de la sonrisa gingival en pacientes con labio superior hiper móvil, debilitando la contracción de los músculos implicados en la aparición de la sonrisa gingival y disminuyendo la profundidad del pliegue naso labial. Los autores Polo e Ishida et al. Utilizaron esta sustancia como una opción de tratamiento en la sonrisa gingival. De igual forma, es una intervención que también puede ayudar al tratamiento de la sonrisa gingival como una opción temporal a la espera de realizarse otro tratamiento más invasivo o puede ser una alternativa complementaria a la cirugía ortognática (30).

Resulta importante identificar el tipo de sonrisa gingival y los músculos implicados para conocer la técnica de inyección de Botox correcta que debe realizarse. Los músculos intervenidos normalmente son el musculo elevador del ala nasal superior, el musculo elevador del labio superior, el musculo cigomático menor, el musculo cigomático mayor, el musculo depresor del septum nasal y el musculo orbicular del ojo. Clínicamente hablando, la toxina botulínica debe ser inyectada en pequeñas y controladas dosis con el fin de limitar una excesiva contracción del musculo. Debemos tener muy en cuenta la edad de los pacientes. Debido a la flacidez, el envejecimiento o la debilidad muscular; las personas mayores de 60 años pueden responder de forma desproporcionada a las dosis habituales de Botox. Se recomienda individualizar la dosis con cada paciente y si existen dudas, disminuir la dosis (30).

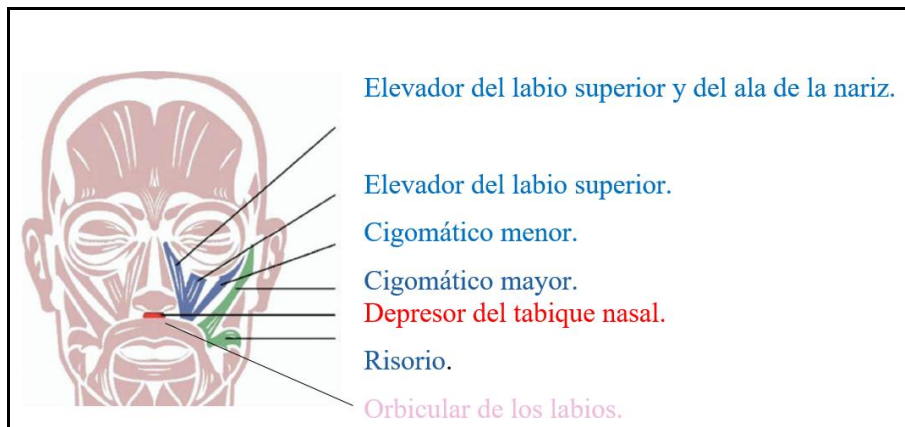


Fig. 22 Musculatura involucrada en la movilidad del labio superior (25).

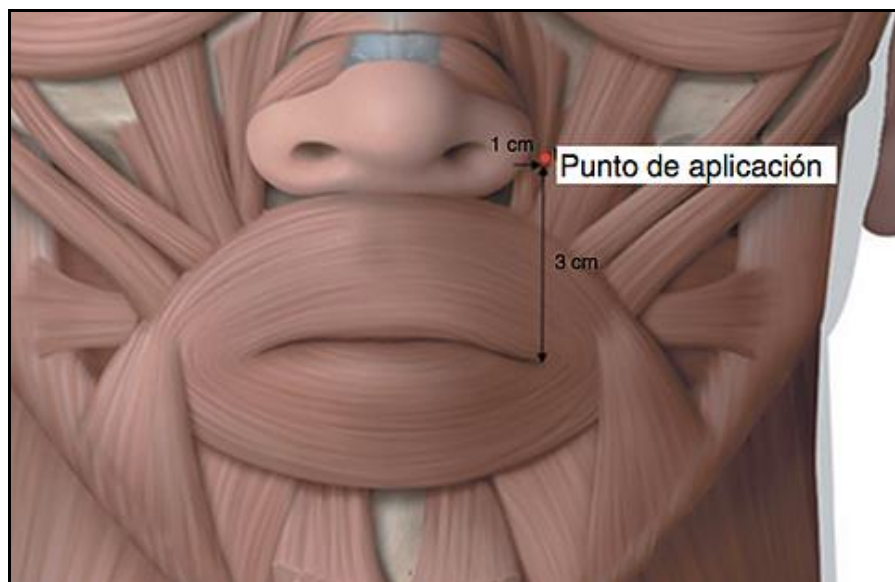


Fig. 23 técnica de “Yonsei point” (32).

#### 2.6.4. Efectos y duración de la toxina botulínica

Los efectos del Botox y el tiempo de duración y máxima efectividad citada en la literatura son muy variables. El efecto de la toxina botulínica tipo A alcanza resultados inmediatos en una única cita, pero una desventaja que conlleva es que estos no son permanentes. El efecto dura aproximadamente 6 meses con un rango de variabilidad de entre 4 a 8 meses. Será necesario, por tanto, que se administre 2 o 3 veces a lo largo del año dependiendo de la duración de su efecto. Otros autores afirman que la duración de su efecto es de 3 a 6 meses. Su primer efecto clínico se observa a los 3-7 días y es a las 1-2 semanas cuando adquiere su mayor efecto. Se recomienda que no se realice más de una inyección de Botox cada 12 semanas para evitar el desarrollo de anticuerpos contra la toxina (33).

Por norma general, Clark et al. defienden que los efectos del Botox aparecen entre el primer y el tercer día, y que el máximo efecto tiene lugar entre la primera y la cuarta semana. Su efecto

comenzaría a disminuir después del tercer o cuarto mes. Autores como Aly defienden que su efecto máximo se produce en la segunda semana tras su administración. Otras investigaciones, por el contrario, defienden que su efecto puede llegar a aparecer después de las 2 semanas y persistir hasta el cuarto o sexto mes, dependiendo de la anatomía del musculo implicado. Polo et al. en uno de sus estudios confirma que el efecto del Botox comenzó a aparecer a los 10 días y su máximo efecto se observó a los 14 días de la intervención. El efecto duro de 3 a 6 meses. Peck et al. Señalo en su estudio que la recidiva **era** más temprana en personas que tenían mayor actividad muscular perioral (33).

En cuanto a las dosis y su efecto, parecer ser que tanto las dosis bajas como las altas son eficaces en el tratamiento de la sonrisa gingival. Hay quienes defienden las dosis bajas y quienes prefieren dosis más altas alegando una mayor intensidad y duración del efecto.



Fig. 24 Sonrisa gingival antes de aplicación (33).



Fig. 25 sonrisa después de la aplicación de Botox (33).

### 2.6.5. Efectos adversos de la toxina botulínica

Tras este procedimiento, además de poder sufrir dolor en el momento de la intervención pueden surgir efectos secundarios locales como picor leve, quemazón o ardor, edema o eritema cutáneo. Podrían producirse efectos adversos de mayor complicación como la

parálisis del nervio facial, disfagia, dificultad para respirar, hematomas, debilidad muscular, síntomas similares a una gripe o reacciones alérgicas. Las complicaciones derivadas de la técnica o la dosis administrada más significativas son:

- Una inapropiada técnica de inyección que puede derivar en una apariencia asimétrica.
- Incapacidad de fruncir el labio.
- Apariencia triste por colapso de las comisuras orales.
- “Sonrisa de joker”. Ocurre en casos que presentan una caída total o parcial del labio debido a una hipotonía o ausencia total de tonicidad de los músculos elevadores. El estiramiento excesivo de los músculos cigomáticos mayores podría derivar en la aparición de este tipo de sonrisa.
- Alargamiento del labio superior.

En algunos pacientes, determinados autores como Sandler et al. han señalado que con el Botox se ha producido dificultad para pronunciar ciertos fonemas con las letras “P” y “B” o para comer o padecer babeo por tener poco control de los labios (33).

#### **2.6.6. Contraindicaciones**

No se debería administrar Botox en los siguientes casos:

- Personas inestables psicológicamente hablando, o con motivos o deseos de colocación del producto realmente cuestionables, o expectativas de resultados poco realistas (27).
- Personas que padecen esclerosis, enfermedades neuropáticas periféricas motoras, desordenes neuromusculares como pueda ser la miastenia grave o el síndrome de Eaton-Lambert. (27)
- Personas alérgicas a algún componente del Botox tipo A o B.
- Reacciones de hipersensibilidad a cualquier preparación de toxina botulínica.
- Infección activa en el sitio de inyección.
- Personas con medicación donde esta pueda interferir en la transmisión del impulso neuromuscular y potenciar los efectos del Botox (aminoglucosidos, penicilina, quinina y bloqueantes de calcio). Los relajantes musculares deben vigilarse ya que el efecto del Botox podría potenciar el de estos (27).
- Embarazadas o mujeres en periodo de lactancia. El Botox está clasificado en la categoría C en el tratamiento de mujeres embarazadas.

#### **2.6.7. Sonrisa gingival y efectividad del tratamiento**

El Botox es una alternativa de tratamiento quirúrgica mínimamente invasiva que resulta efectiva para el tratamiento de la sonrisa gingival en casos de hiperactividad de labio superior. Afnan et al., en concordancia con otros autores como Durgekar et al. afirma que el tratamiento con Botox reduce significativamente la cantidad de sonrisa gingival, produciendo así una mejora estética en la sonrisa del paciente. Afnan et al. demuestran una media de mejoría del



99'65% y Polo et al. revela una mejoría de 5'2 mm a 0'9 mm. También hablan de su efectividad Mazzuco y Hexsel (33).

La literatura científica aporta también los estudios de Suber et al. donde se confirma que la sonrisa gingival disminuye gracias a técnicas como la inyección de Botox. Si bien, en lo que a efectividad se refiere, los estudios publicados acerca de la reposición del labio superior también proporcionan resultados satisfactorios. Dayakar MM. habla de una mejoría de tan solo 1 mm. Jacobs y Jacobs publicaron resultados más exitosos con una reducción de la sonrisa gingival en una media de 6'4 mm 1'5 mm. En los estudios de casos clínicos de Rosenbaltt, Simon y Humayun et al.; la sonrisa gingival se redujo 4 mm. De esta forma, se observa que tanto con una modalidad de tratamiento como con la otra, los resultados que se obtienen son buenos. Donde sí que existe una gran diferencia es en cuanto a la reversibilidad de las técnicas (33).

La inyección de toxina botulínica ha quedado demostrada como una alternativa de tratamiento que provee resultados satisfactorios en el tratamiento de la sonrisa gingival. Si bien, una de las mayores desventajas que esta alternativa posee es su efecto transitorio (en torno a los 6-7 meses máximo) pues se hace necesaria su aplicación periódica para que el efecto sea mantenido en el tiempo y haya un buen resultado estético. Botox es la reversibilidad de su efecto ya que tan solo durara aproximadamente una media de unos 6 meses. Sin embargo y en contraposición, en busca de durabilidad del efecto estaríamos ante una clara desventaja del Botox como ya se ha señalado (33).

El reposicionamiento labial, en comparación con el Botox, es una técnica irreversible, factor a tener en cuenta ante los posibles efectos adversos o complicaciones que pudieran derivar de la técnica. El reposicionamiento labial ofrece resultados satisfactorios, aunque también se conocen efectos recidivantes de la técnica. Son escasos los estudios publicados que discuten esta técnica y aportan datos a largo plazo. Parece ser una alternativa de tratamiento estable a corto plazo, hasta los 6-8 meses de tratamiento, pero a partir de dicho periodo existen estudios en los que con dicha terapia se produce una recidiva completa al año después de la cirugía o no existen resultados a largo plazo factor muy importante a tener en cuenta puesto que hablamos de una técnica irreversible. En cuanto a la satisfacción de los tratamientos, se ha demostrado en estudios que en general esta es positiva (33).

Con este estudio podemos concluir por tanto que:

1. En los casos de sonrisa gingival resulta imprescindible identificar la etiología del problema y estudiar las alternativas terapéuticas existentes. La cirugía ortognática es la opción más adecuada con resultados predecibles ante casos severos.
2. La disyuntiva frente a la cirugía ortognática se inclina, entre otras, por las técnicas de reposicionamiento labial y la inyección de toxina botulínica, teniendo en cuenta las limitaciones de estas últimas. En la literatura existente, estas alternativas demuestran resultados satisfactorios en la corrección de la sonrisa gingival cuando esta se debe a hipermovilidad del labio superior. Si bien, los estudios existentes presentan poca evidencia científica y con ambas técnicas se ha informado de recidiva sin que existan estudios a largo plazo (33).
3. La inyección de toxina botulínica mejora la sonrisa gingival en un intervalo de 2 a 4 mm. Tiene un efecto de duración aproximado de 6 meses, lo que obliga a repetir la técnica periódicamente cada cierto tiempo (33).

4. La técnica de reposicionamiento labial mejora la sonrisa gingival en un intervalo de 2 a 8 mm. Cabe señalar que es una técnica de tratamiento irreversible y en algunas ocasiones se ha producido recidiva (33).
5. Es necesario investigar más acerca de estas técnicas de tratamiento con estudios que tengan mayor evidencia científica y una muestra de pacientes más amplia, así como con protocolos establecidos y obteniendo resultados a largo plazo para conocer la estabilidad del tratamiento (33).

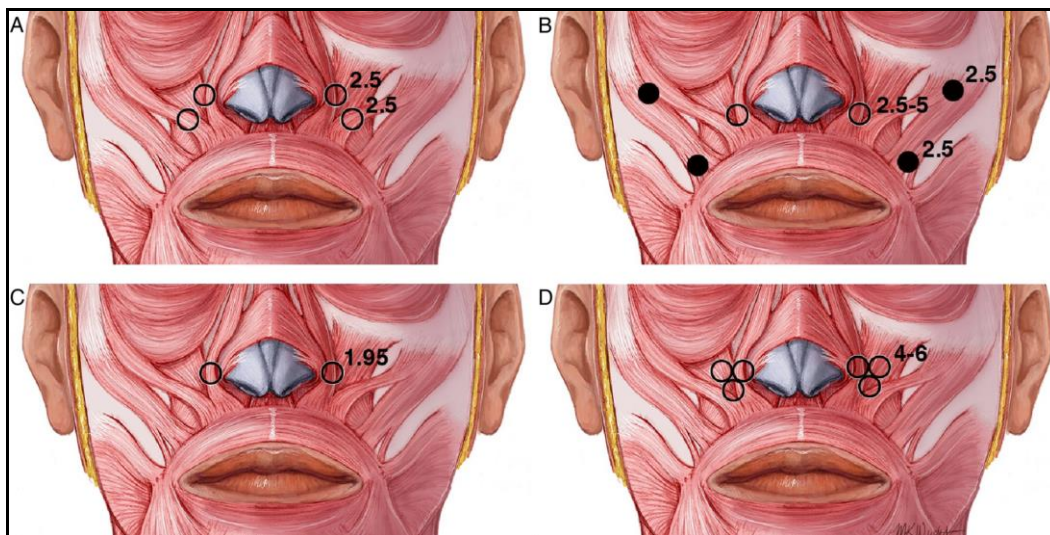


Fig. 26 Zonas de aplicación (34).

## 2.7. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas son disfagia (19%), infección respiratoria superior (12%), dolor de cuello (11%) y cefalea (11%). Hay reportes de casos raros de disfagia lo suficientemente severa como para requerir la colocación de tubo gástrico. Las reacciones adversas ocurren dentro de la primera semana luego de la inyección del medicamento y generalmente son transitorias, aunque pueden durar algunos meses. En el sitio de inyección puede haber dolor y debilidad localizada. Puede haber debilidad de los músculos adyacentes por propagación del medicamento (26).

La toxina se debe administrar con precaución en presencia de otros desordenes neurológicos o si se está ingiriendo antibióticos aminoglicósidos u otros medicamentos que interfieran con la transmisión neuromuscular (26).

Se han descrito reacciones sistémicas, como debilidad, síndrome gripal, somnolencia, malestar general, hipotensión, parestesias e insomnio. Los Doctores Xiaofu Tang y Xinhua Wan publicaron, en el año 2000, un estudio que comparó la eficacia terapéutica y efectos a distancia de Lantox contra la toxina botulínica de otro laboratorio (Allergan). Realizaron un estudio prospectivo de 4 años, con 785 pacientes, de los cuales 593 usaron Lantox. No encontraron diferencias en los efectos clínicos de las dos preparaciones, incluyendo latencia de respuesta, máximo beneficio y duración de la mejoría. Los autores concluyen que las dos preparaciones son seguras y efectivas, para los pacientes con distonía local y espasmo muscular (26).

## CONCLUSIONES

1. La neurotoxina botulínica de tipo A, ha sido aplicada en el tratamiento ortodóncico con referencia a la estética, en el tratamiento de la sonrisa gingival como un procedimiento mínimamente invasivo, con gran seguridad y bajos efectos adversos.
2. La toxina botulínica de la que deriva el Botox® ha demostrado ser una opción de tratamiento segura, eficaz y mínimamente invasiva, que puede mejorar la estética de la sonrisa gingival y la satisfacción del paciente en casos de hiperactividad de la musculatura labial superior o como complemento/ alternativa a otro tipo de tratamiento.
3. La toxina botulínica se considera el tratamiento de elección en la distonía oromandibular focal focales, aunque las de mayor complejidad (espasmo del escribiente, apertura mandibular) suelen tener menores tasas de respuesta.
4. La toxina botulínica tipo A representa una alternativa al tratamiento de diversas patologías temporomandibulares, incluyendo bruxismo, distonía oromandibular y espasmo hemifacial, dando positivos resultados en estas.
5. Los efectos de la toxina botulínica se manifiestan mediante una gran reducción del dolor asociado a estas patologías y recuperación de la función, siendo la duración del efecto variable pero normalmente dentro del margen de los cuatro a seis meses.
6. La correcta aplicación de la toxina botulínica produce grandes satisfacciones a pacientes y médicos, sin embargo, es fundamental entender las expectativas de nuestros pacientes; conocer bien sus expresiones en reposo y movimiento y buscar el equilibrio y la armonía facial, debe ser nuestra meta.
7. Se evidenció el uso de la toxina botulínica y su aplicación en diferentes casos relacionados en el campo de Ortodoncia. Sin embargo, se encontró efectos positivos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cederbaum, Perla. El uso de la toxina botulínica como coadyudante de tratamiento en el sistema estomatognático y en la estética orofacial. Rev. Uru.Ortod. N°1 jul-dic p.65-74., 2018
2. William J. Lipham, Jill S. Melicher. Aplicaciones cosméticas y clínicas de la toxina botulínica y rellenos dérmicos. Tercera Edición, 2016
3. Cortes-Monroy, Cecilia, Soza, Soledad. Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina y física y rehabilitación. Rev. Med. Clin. Condes. 25(2). 225-236, 2014
4. Alvares-Pinzon, Natalia, Sigua-Rodriguez,Eder. Toxina botulínica para el tratamiento de los desórdenes temporomandibulares. Int.J. Odontostomat. 12(2): 103-109, 2018
5. Salazar sarrat,Tomas. Uso de la toxina botulínica tipo A en los trastornos músculos temporomandibulares. Revisión de la literatura. Rev Chil Ortod vol 31(1), 31-38, 2014
6. Rafael Vicenti, Alberto. Toxina botulínica uso en medicina clínica y estética, 2016
7. Aneiros López, Fernando. Uso de la toxina botulínica en patología del área orofacial. Revista internacional de prótesis estomatognático, edición hispanoamericana, vol 7, número 3, 256-265, 2005
8. Garcia-Ruiz, Pedro. Myths and evidence on the use of botulinum toxin: Neuropharmacology and dystonia. Rev Neurolog 66(5): 163-172, 2018
9. García-Ruiz PJ, Luquin R, eds; Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las distonías. URL: [http://getm.sen.es/wp-content/uploads/2012/02/GUIA\\_SEN\\_distonias.pdf](http://getm.sen.es/wp-content/uploads/2012/02/GUIA_SEN_distonias.pdf). [12.02.2017].
10. Martínez-Castrillo JC, Peña-Segura JL, Sanz-Cartagena P, Alonso-Curcó X, Arbelo-González JM, Arriola-Pereda G, et al. Mitos y evidencias en el empleo de la toxina botulínica: espasticidad del adulto y del niño con parálisis cerebral. Rev Neurol 2017; 64: 459-70.
11. Ramachandran R, Lam C, Yaksh TL. Botulinum toxin in migraine: role of transport in trigemino-somatic and trigeminovascular afferents. Neurobiol Dis 2015; 79: 111-22.
12. Guarany FC, Picon PD, Guarany NR, Dos Santos AC, Chiella BP, Barone CR, et al. A double-blind, randomised, crossover trial of two botulinum toxin type a in patients with spasticity. PLoS One 2013; 8: e56479.
13. Ferreira JJ, Colosimo C, Bhidayasiri R, Marti MJ, Maisonobe P, www.neurologia.com Rev Neurol 2018; 66 (5): 163-172 171. Mitos y evidencias en el empleo de la toxina botulínica: Factors influencing secondary non-response to botulinum toxin type A injection in cervical dystonia. Parkinsonism Relat Disord 2015; 21: 111-5.
14. Dressler D, Tacik P, Adib Saberi F. Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: comparing onabotulinumtoxinA (Botox ®) and incobotulinumtoxinA (Xeomin ®). J Neural Transm 2014; 121: 29-31.

15. Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D, Duzynski W, Khatkova S, Martí MJ, et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. *J Neurol* 2015; 262: 2201-13.
16. Ojo OO, Fernández HH. Is it time for flexibility in botulinum inter-injection intervals? *Toxicon* 2015; 107: 72-6.
17. Gómez-Caravaca MT, Cáceres-Redondo MT, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carrillo F, Carballo M, et al. The use of botulinum toxin in the treatment of sialorrhea in parkinsonian disorders *Neurol Sci* 2015; 36: 275-9.
18. Walter W, Dressler D. Ultrasound-guided botulinum toxin injections in neurology: technique, indications and future perspectives. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 923-36.
19. Ficha técnica de Botox ®. URL: [http://www.allergan.com/assets/pdf/botox\\_pi.pdf](http://www.allergan.com/assets/pdf/botox_pi.pdf). [12.02.2017].
20. Volkmann J, Mueller J, Deuschl G, Kühn AA, Krauss JK, Poewe W, et al; DBS Study Group for Dystonia. Pallidal neurostimulation in patients with medication-refractory cervical dystonia: a randomised, sham-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 875-84.
21. Charles PD, Adler CH, Stacy M, Comella C, Jankovic J, Manack Adams A, et al. Cervical dystonia and pain: characteristics and treatment patterns from CD PROBE (Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy). *J Neurol* 2014; 261: 1309-19.
22. Amantea, Daniela. A utilizacao da toxina botulínica tipo A na dor e disfuncao temporomandibular. *Jornal brasileiro da oclusao, ATM e dor orofacial*, Curitiba v3, n10, 170-173, 2003
23. Betancurt Napoles, Rigoberto. Guia para el tratamiento con toxina botulínica de las distonias focales, el espasmo hemifacial y la espasticidad. *Rev. Cubana de neurología y neurocirugía*. 4 (2), 192-200. 2014
24. Jadad Bechara, Enrique. Botox en el manejo del bruxismo. *Dental Tribunal hispanicy latin american*. 2017
25. Pérez Martínez D. Toxina botulínica y su empleo en la patología oral y maxilofacial. *Rev Esp Círg Oral y Maxilofac* 26, 149-154, 2004
26. Huatuco, Elva. Efecto de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento del síndrome del dolor miofascial mastcatorio. Tesis para optar el título de cirujana dentista unmsm. 2011

27. Singer, C. Indicaciones y manejo de la Toxina botulínica. Rev. Ecuat. Neurol, vol 9 (2) 2000.
28. Martínez Brito,Barbaro José. Resultados del tratamiento de las distonias focales en el adulto con el uso de la toxina botuínica A3. Acta medica del centro. Vol 9 (4) 2015
29. Gomes Martin, C. Utilización de la Toxina botulínica para mejorar la funcionalidad y la expresión del labio en parálisis facial de larga evolución. Cirugía plástica Ibero-Americana vol 36 (2) 175-178.2010
30. Alcolea López, J. Actualización sobre aplicaciones de la toxina botulínica en estética facial. Cirugía plástica Ibero-Americana, vol 37 (1), 81-90, 2011
31. González Magaña, F. Uso de toxina botulínica para tratamiento de la hipertrofia del músculo masetero. Cirugia plástica Ibero-Americana, vol 38(3), 297-302, 2012.
32. Navarrete, Maria Luisa. Toxina botulínica y parálisis facial. Nuestra experiencia. Acta otorrinolaringológica española. 61(4) 277-281 2010.
33. Levy Nunes. Tratamiento de la sonrisa gingival con la toxina botulínica tipo A: caso clínico. Rev. Española de cirugía oral y maxilofacial, 37(4): 229-232, 2015
34. Camilo Romero y Karol Rued. Toxina botulínica tipo A en neuralgia postherpética en región craneofacial: reporte de un caso y revisión de la literatura. Neurologia Argentina 381, 2017