



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**TOXINA BOTULÍNICA TIPO B: TRATAMIENTO DE
SIALORREA EN PACIENTES NEUROLÓGICOS**

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

CONCEPCIÓN ALFARO HINOJOSA

DIRECTORA: MTRA. ROCÍO GLORIA FERNÁNDEZ LÓPEZ.

MÉXICO, D. F.

NOVIEMBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradezco a Dios por haber estado presente siempre en cada momento de mi vida; por toda la fortaleza que me ha dado para seguir adelante y por darme todos los elementos para lograr ésta, que es una de mis metas en la vida.

Gracias a mis amados padres:

Martha Hinojosa Sánchez

Y

Juan Manuel Alfaro Mejía

Por ser el mejor ejemplo de amor y fe, así como por su paciencia, su esfuerzo y por todas las cosas que no terminaría nunca de agradecerles.

Los amo.

Gracias a mis queridos hermanos:

Juan Manuel Alfaro Hinojosa

Y

Ulises Alfaro Hinojosa

Por todo el apoyo que me han otorgado y por ser parte importante de mi vida. Gracias a los dos por su ejemplo de lealtad y confianza.

Gracias a mis amigos por su apoyo y su tiempo. A John †, George †, Ringo y Paul por amenizar e inspirar mi vida.

Gracias a mis profesores por su vocación y excelencia.

Y a todos los pacientes que nos otorgan su confianza, su tiempo y su admirable paciencia a los alumnos.



ÍNDICE

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
Capítulo 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	3
1.1 Botulismo	5
Capítulo 2. CLOSTRIDIUM BOTULINUM	7
2.1 Características	7
2.2 Hábitat y Epidemiología del Clostridium Botulinum	9
2.3 Cultivos	10
2.4 Estructura Química	10
2.5 Neurotoxinas	12
2.6 Mecanismo de Acción	15
2.7 Acción de la Toxina Botulínica en el Sistema Nervioso Central	21
Capítulo 3. APLICACIONES DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN EL ÁREA ODONTOLÓGICA	22
3.1 Distonías Focales	22
3.2 Blefarospasmo y Espasmo Hemifacial	23
3.3 Distonía Cervical	24
3.4 Distonía Oromandibular	26
3.5 Distonía Laríngea (Difonía Espasmódica)	27
3.6 Desórdenes Temporomandibulares	28



Capítulo 4. GLÁNDULAS SALIVALES Y SALIVA	30
4.1 Control Nervioso de la Secreción Salival	31
4.2 Transmisión de señales gustativas hacia el Sistema Nervioso Central	31
4.3 Sialorrea	33
4.4 Causas de Sialorrea de origen Neurológico	34
4.5 Manifestaciones Clínicas de la Sialorrea	36
4.6 Eficacia Clínica de la Neurotoxina Botulínica (NTBo) en la Sialorrea	37
Capítulo 5. APLICACIONES DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN PACIENTES NEUROLÓGICOS	40
5.1 Enfermedad de Parkinson	41
5.1.1 Sialorrea en enfermos con Parkinson	42
5.2 Parálisis Cerebral	46
5.2.1 Efectos y seguridad a largo plazo de la toxina botulínica en pacientes con Parálisis Cerebral Infantil	48
5.2.2 Tratamientos alternos para la sialorrea en niños	49
Capítulo 6. REDUCCIÓN DEL FLUJO SALIVAL CON LA TOXINA BOTULÍNICA	52
Capítulo 7. REDUCCIÓN DE PRODUCCIÓN SALIVAL CON INYECCIONES DE TOXINA BOTULÍNICA B DENTRO DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES	55
CONCLUSIONES	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62



INTRODUCCIÓN

La conocida capacidad de la neurotoxina botulínica tipo B (NTBo) para bloquear no sólo la transmisión colinérgica en la unión neuromuscular sino también la liberación de acetilcolina desde neuronas simpáticas colinérgicas posganglionares ha revolucionado el tratamiento de los trastornos autónomos de hipersecreción.

Puesto que las glándulas sudoríparas están inervadas por fibras nerviosas simpáticas y son estimuladas por neurotransmisores colinérgicos, el bloqueo que la NTBo produce en los terminales colinérgicos autónomos que inervan estas glándulas reduce la hipersudoración.

El mejor tratamiento farmacológico oral para algunos trastornos como la distonía cervical se obtiene con los anticolinérgicos, con beneficio en el 40-50% de los pacientes. La respuesta a la toxina botulínica es de 74% o más, convirtiéndola en la mejor terapia para este trastorno. Además, los efectos colaterales de la toxina botulínica B son leves e infrecuentes, comparados con los considerables efectos colaterales de los fármacos orales.

La hipersalivación ó sialorrea es común en pacientes con desórdenes neurológicos tales como Enfermedad de Parkinson y Parálisis Cerebral, entre otros. Este problema puede causar un estigma social, el cual puede provocar aislamiento social, depresión, y potencialmente incrementar el riesgo de aspiración.

Además de que la necesidad de succionar constantemente no solamente interfiere con la fisioterapia, en caso de que el paciente llegara a requerir alguna, sino que también incrementa la carga del cuidado de los pacientes dejando muchas veces agotado al cuidador.



La salivación es a veces referida como sialorrea. La salivación puede ocurrir en la presencia de cualquiera de las dos producciones ya sea normal o excesiva; cuando el paciente presenta algún problema de deglución o problemas neuromusculares, presentará un molesto babeo que repercutirá como ya se mencionó en problemas psicológicos o complicaciones clínicas por el riesgo de aspiración.

El tratamiento de la salivación ha sido limitado a medicamentos anticolinérgicos que frecuentemente tienen efectos secundarios.

Otros tratamientos para la hipersalivación o sialorrea incluyen radiación de las glándulas salivales o varios procedimientos quirúrgicos, así como también medicamentos alternos tales como fisioterapias o acupuntura dependiendo de la cultura dentro de la cual el tratamiento del paciente esté siendo llevado.

La neurona libera acetilcolina, la toxina botulínica bloquea el estímulo de la acetilcolina, y por tanto se impide la elaboración excesiva de saliva. Se trata de una técnica muy segura y eficiente en el alivio de un cuadro que no tenía hasta la fecha demasiadas alternativas terapéuticas.



Capítulo 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El botulismo es un tipo de intoxicación alimentaria conocida desde comienzos del siglo XIX. En aquella época se sugería que un ácido graso contenido en las salchichas era el culpable de la sintomatología (botulus es el término latino que significa salchicha). Los efectos clínicos de la toxina botulínica se conocieron en 1897, cuando Van Emergen relacionó los síntomas del botulismo con la toxina producida por una bacteria anaeróbica. *1

La historia de este bacilo se inicia oficialmente en 1820, con las investigaciones realizadas por Justinus Kerner (1786-1862), en el reino de Württemberg, sobre los envenenamientos producidos por salsas con carne, conocidos como botulismo (de botulus, salsa) Tanto en Württemberg como en el gran ducado de Baden eran frecuentes las intoxicaciones por el veneno de los embutidos o alantiasis, cuya alta mortalidad impactó a Kerner y también a Paulus, quien prosiguió las investigaciones en 1834. Entre 1793 y 1827 se registraron en Württemberg 234 casos; y 400 hasta 1853, con 150 fallecidos. Müller publicó en 1869 y 1870 extensas monografías sobre el tema, aprovechando el gusto de los alemanes por los embutidos y las salsas de carne, que le suministraban abundante casuística.

A lo largo del siglo pasado el interés se fue centrando cada vez más en los embutidos, y Virchow, buscó infructuosamente bacterias en estos alimentos. Van den Corput postuló que el agente causal era un hongo, que denominó *Sarcina botulina*, el cual nadie pudo cultivarlo.

Se pensó en ptomaínas, sustancias encontradas en cadáveres exhumados, así como en una serie de compuestos químicos, como ácidos prúsico, pícrico y grasos, o bases orgánicas volátiles. Hasta llegó a hablarse de un ácido botulínico. Sin embargo, el hecho más claro es que ninguna de estas



sustancias podía reproducir en animales de laboratorio la característica parálisis del botulismo.

Entre 1895 y 1897, los microbiólogos belga Emile Pierre van Ermengem, de Ghent, y alemán Wilhelm Kempner, de Berlín, pondrían término a la incertidumbre, al demostrar que el botulismo era causado por la toxina de un bacilo anaerobio. Todo comenzó en diciembre de 1895, en la villa de Ellezelles, Hainault, Bélgica.

De jamón, así como del bazo de una de las víctimas Van Ermengem aisló esporas de un bacilo anaerobio, que denominó *Bacillus botulinus*. Utilizando un filtrado del cultivo, libre de bacilos y de esporas, pudo reproducir en animales de laboratorio signos de parálisis, demostrando la existencia de la toxina.

Sucesivos estudios a nivel mundial demostraron que el *C. botulinum*, era capaz de producir 7 toxinas antigénicamente distintas.

En 1968 los norteamericanos Allan Scout y Edward Schantz iniciaron los estudios de las bondades curativas de la toxina botulínica. La historia comenzó en 1943, durante la Segunda Guerra Mundial, cuando los servicios de inteligencia británicos informaron que los alemanes estaban estudiando bombardear toxinas sobre Gran Bretaña, usando como vectores las célebres bombas V-1. La Academia Nacional de Ciencias de E. U., a través de los profesores Fred y Baldwin y bajo los auspicios del ejército, montó un laboratorio en Camp Detrick (luego Fort Detrick) para investigar el problema de la guerra tóxica y proponer soluciones defensivas.

Allí Carl Lamanna pudo obtener la toxina botulínica tipo A en su forma más pura y cristalina, con una fracción tóxica de 150.000 dalton, unida a otra



fracción no-tóxica de 750.000 dalton que la protegía de la digestión enzimática en el intestino.

En 1972, Estados Unidos fue una de las naciones firmantes de la Convención de Armas Biológicas y Toxinas, que ponía término a la investigación en este campo. Schantz, en la Universidad de Wisconsin y su investigación con la toxina botulínica se centró en su posible utilidad terapéutica y así pudo proporcionar a Scott la preparación que inoculó a voluntarios humanos que sufrían de estrabismo, con previos ensayos en monos Rhesus.

Pronto las indicaciones se extendieron al blefarospasmo, ciertas formas de tortícolis y otros desórdenes musculares. En 1989 se aprobó la toxina como orphan drug, siempre que proviniera del único lote certificado, uno de 200 mg fabricado en 1979 con la cepa Hall. ^{*2}

El término “orphan drug” se refiere a productos que tratan una enfermedad rara que afecta a menos de 200.000 americanos. La ley para este tipo de drogas fue firmada el 4 de enero de 1983. Desde entonces, más de 100 orphan drugs y productos biológicos han salido al mercado. El intento es estimular la investigación, el desarrollo, y la aprobación de los productos que tratan enfermedades raras. ^{*35}

1.1 Botulismo

Se trata de una enfermedad neurológica severa caracterizada por una parálisis flácida que afecta a los humanos y a una variedad de animales, causada por la acción de la neurotoxina botulínica. El concepto aceptado sobre la patogenia ha sido que se trata de una intoxicación alimentaria provocada por la ingestión de la toxina preformada en alimentos procesados



en forma incorrecta y en forma más rara de la producción in vivo de la toxina a nivel de una herida.

El botulismo humano esta asociado esencialmente a los tipos A, B y E. Actualmente se definen 5 formas clínicas:

1. Intoxicación alimentaria.
2. Botulismo de heridas.
3. Botulismo del lactante.
4. Botulismo escondido o de origen desconocido.
5. Botulismo inadvertido.

La intoxicación alimentaria permanece como la forma más común de botulismo a nivel mundial. Es consecutiva a la ingestión de alimentos que contienen la toxina preformada. La mayoría de las veces se trata de conservas caseras o alimentos precocidos y sólo ocasionalmente de conservas comerciales. El botulismo suele aparecer en brotes. La producción de la toxina implica que los procedimientos de preparación han sido ineficaces para evitar la contaminación con esporas, los sistemas de esterilización de conservas inadecuados para destruirlas y/o las condiciones de conservación han permitido la germinación, multiplicación y producción de la misma.

Las conservas que con mayor frecuencia dan lugar a brotes son las vegetales, por la fácil contaminación de estos alimentos a partir del reservorio telúrico. Son particularmente peligrosas las conservas neutras o alcalinas como los espárragos y morrones. De los alimentos de origen cárnico tienen importancia la carne de cerdo y los pescados.



El botulismo de heridas se produce por infección de heridas con esporas ambientales. La mayoría de las heridas prebotulínicas son traumáticas pero la enfermedad también se ve con frecuencia asociada a heridas en pacientes adictos a drogas intravenosas.

El botulismo del lactante aparece entre la primera semana y los 12 meses de vida y se vincula a la ingestión de esporas. La fuente de las mismas puede ser el suelo o a través de la ingestión de miel u otros jarabes azucarados contaminados con esporas.

El botulismo escondido o de origen desconocido puede ser la variante adulta del botulismo del lactante (botulismo entérico del adulto) y ocurre en adultos que usualmente tienen alguna anomalía del tracto intestinal que permite la colonización por parte de *C.botulinum*. En otros casos no se puede determinar el mecanismo de producción de la enfermedad. El botulismo inadvertido es la forma más recientemente descrita. Puede ocurrir en pacientes tratados con inyecciones de toxina botulínica por desórdenes del movimiento. *3

Capítulo 2. CLOSTRIDIUM BOTULINUM

2.1 Características

Anaerobio estricto. Las cepas pueden ser proteolíticas o no y presentar propiedades bioquímicas diferentes y variables. En su metabolismo producen numerosas sustancias, entre ellas ácidos grasos de cadena corta y exotoxinas.



Los primeros ayudan a su identificación. Las exotoxinas son proteínas solubles y termolábiles que se liberan por difusión o durante la lisis bacteriana. Estas se destruyen por exposición a 80° C durante 30 minutos o por medio de ebullición durante 10 minutos. Así el calentamiento final de alimentos que contienen toxinas puede prevenir la enfermedad.

Por otro lado, debido a la producción de esporas, *C. botulinum* es muy resistente a los agentes físicos y químicos y por tanto al medio ambiente. Las esporas son muy resistentes al calor y pueden tolerar la ebullición por horas.

Una misma cepa puede producir más de un tipo de toxina. La actividad biológica de cada toxina es específicamente neutralizada por su correspondiente antitoxina.

Los tipos C y D están codificados por fagos o sea que los genes que las codifican son portados por un bacteriófago con el cual las cepas toxigénicas están infectadas. El tipo E también parece estar codificada en un fago. El botulismo humano esta asociado esencialmente a los tipos A, B y E. ^{*4}

El *C. botulinum* pertenece a la familia Bacillaceae, son esporulados, Gram positivos, anaerobios, sin cápsula. Bacilos rectos o ligeramente curvados de 2-10 x 0,5-2 micras. Esporas ovales, subterminales y deforman la célula cuando se producen. El comportamiento metabólico no es uniforme referente a la proteólisis y a la producción de exotoxinas. Producen 7 toxinas serológicamente diferentes y aunque con acción farmacológica igual se les designa con letras de la A a la G y las cepas productoras también llevan la misma nomenclatura.



Móviles mediante flagelos peritricos y con 4 antígenos distintos: somático, flagelar, esporas. endotoxinas. Es el productor del Botulismo.

La forma vegetativa es sensible, la cepa E se puede destruir a 45°, debido a que son psicótrofas. La mayor parte de cepas fermentan carbohidratos. No reducen los nitritos a nitratos. Producen ácido sulfídrico y acetil metil carbinol. Las esporas son más resistentes al calor, resisten 105° durante 10 minutos, a excepción de las esporas de las cepas E que se inactivan a 80° durante 6 a 10 minutos.

Las esporas en condiciones normales de sequedad en el ambiente viven años. El pH óptimo es de 4,6 - 8 para la célula vegetativa. Sensible a la sal; necesitan una concentración de sal inferior al 10%, así como condiciones de anaerobiosis.

2.2 Hábitat y Epidemiología del Clostridium Botulinum

El reservorio es el aire, tierra y polvo, también pueden estar en el agua; existe botulismo animal con clínica similar, la intoxicación con conservas caseras es más frecuente que con las conservas industriales.

La incidencia está asociada a los distintos tipos de suelo: Cepa A, suelos neutros o alcalinos; Cepa B, suelos ricos en materia orgánica; Cepas C y D suelos variados; Cepa E, suelos húmedos.

La presencia de otras cepas competitivas junto al *C. botulinum* pueden influir en el crecimiento de este. De esta forma los lactobacilos y enterobacterias originan ácidos que impiden el crecimiento del *C. botulinum*, otros microorganismos producen pH neutro o alcalino como muchas bacterias o mohos en las conservas de tomate y de esta forma favorecen al clostridium.



Los alimentos que podrían estar implicados son las conservas vegetales y animales, sobre todo las caseras ya que estas no suelen reunir las condiciones térmicas adecuadas y no se inactivan todas las esporas, tienen que darse condiciones de anaerobiosis, por regla general los alimentos ácidos y salados son inhibidores.

La miel es peligrosa debido a un potencial uso en niños, puede aparecer el Botulismo infantil. ^{*5}

2.3 Cultivos

Anaerobio estricto, se desarrolla en medios con sangre, produciendo colonias betahemolíticas, bastante exigente en cuanto a requerimientos nutritivos, fermentan la glucosa. Las esporas son muy resistentes al calor, a las radiaciones y a los agentes químicos.

Son de composición compleja y bastante indefinida, no existen antígenos en las células vegetativas que resulten de importancia.

La toxina se genera incubando los gérmenes entre 25 a 38°C a un pH de aproximadamente 7. ^{*6}

2.4 Estructura Química

Cuando se aísla la neurotoxina de los cultivos bacterianos se encuentra generalmente asociada a macromoléculas no tóxicas, como proteínas o ácidos nucleicos. Estos complejos han sido caracterizados e identificados en los diferentes serotipos tóxicos, S (smallest), neurotoxina no asociada



(150kDa) presente en todos los serotipos; M (mesium), neurotoxina asociada a una proteína de peso molecular similar de la que no se conoce aún su actividad y que está presente en todas las toxinas; L (large), complejo trimolecular que incluye hemaglutinina, sólo presente en toxina botulínica A, B y D; y por último, el complejo LL (900 kDa), que posiblemente no es otra cosa que estructuras diméricas del complejo L. El peso molecular de este último coincide con el de la toxina botulínica A en estado cristalino.

Estas proteínas de los complejos se disocian de la toxina conforme aumenta la concentración de hidrogeniones (pH), pero se vuelven a asociar cuando el pH desciende hasta valores fisiológicos.

El papel de estas macromoléculas no tóxicas asociadas no covalentemente con la neurotoxina está por dilucidar, no obstante se sabe que cuando la toxina botulínica se administra por vía oral estas proteínas aumentan su toxicidad en relación con la administración de la neurotoxina sola, posiblemente por proteger a la neurotoxina de la acción enzimática proteolítica intestinal, aumentando así la absorción de la toxina hacia la sangre y el sistema linfático.

Por el contrario, cuando se administran por vía parenteral como ocurre en la práctica clínica, las neurotoxinas purificadas son más tóxicas que sus respectivos complejos, por lo que las proteínas acompañantes parecen interferir ligeramente su acción farmacológica. Sin embargo, en este último caso las macromoléculas parecen aumentar la estabilidad y retardar la difusión de la toxina, factores que contribuyen a un mejor control terapéutico.

No obstante, hoy en día es factible preparar neurotoxinas con mucha mayor pureza y con similar estabilidad, ofreciendo la ventaja teórica de reducir la administración de proteínas no tóxicas, así como de la propia bacteria, y



probablemente reducir también la formación de anticuerpos que neutralicen la toxina.

2.5 Neurotoxinas

Si se cultiva *C. botulinum* y se obtiene la neurotoxina botulínica, separando los siete diferentes tipos antigénicos, se obtiene un potente veneno paralizante que se utiliza para el tratamiento de diferentes entidades, dicho veneno se denomina como neurotoxina botulínica. En el mercado farmacéutico existen dos tipos de toxina botulínica: la A y la B. Sobre todo la tipo A, y cada vez más la B, se aplica a toda una amplia serie de procesos relacionados con la existencia de una mayor y más continua actividad muscular en cualquiera de los músculos del organismo.

Las diferentes neurotoxinas son muy parecidas tanto por su peso molecular, aproximadamente 150 kDa, como por la homología en la secuencia de aminoácidos de sus cadenas. La cadena simple polipeptídica de la toxina progenitora, una vez sintetizada, tiene poca potencia como bloqueador neuromuscular. La activación neurotóxica requiere una modificación en su estructura proteica terciaria. La cadena se escinde por la acción de enzimas proteolíticas para originar la toxina bicatenaria, que es la biológicamente activa. La toxina activada está compuesta por dos subunidades vinculadas por un puente disulfuro: subunidad H (heavy) de 85-105 kDa, y subunidad L (light) de 50-59 kDa, esta última asociada a un átomo de zinc.

Esta escisión-activación se produce por la propia bacteria antes de la liberación y con esta estructura la toxina interactúa eficazmente con el axón terminal. Se dice eficazmente porque la reducción del puente disulfuro entre las subunidades produce una pérdida de la toxicidad y una reducción de la



solubilidad de la toxina, aspecto importante en lo que concierne a la conservación y manipulación de los viales.

La administración de subunidades H y L purificadas reduce la toxicidad específica a menos del 0.5%. No todas las toxinas son secretadas de forma natural en la forma más activa, la dicatenaria; la toxina botulínica E se secreta como una única cadena y la toxina botulínica B como una mezcla de cadenas simples y escindidas.

Las modernas técnicas de separación bioquímica e ingeniería genética han servido para clarificar la estructura molecular y la actividad de las toxinas. De esta forma, las subunidades H y L pueden ser disociadas, separadas y purificadas, lo que ha ayudado a analizar sus respectivas funciones. ^{*1}

Las toxinas botulínicas son exotoxinas de la bacteria formadora de esporas *Clostridium botulinum* y los agentes causantes del botulismo. La clínica del botulismo incluye disfunción anatómica (sequedad de boca, náusea, íleo paralítico, hipotensión postural), y parálisis flácida sin fiebre.

Es una sustancia altamente tóxica a dosis letales de 10⁻⁹ g/Kg. de peso.

Algunos autores hacen referencia a ocho serotipos (A, B, C alpha, C beta, D, E, F y G). De éstas A, B y E son la que se asocian con el botulismo en humanos. Los serotipos son parecidos desde el punto de vista estructural y funcional, sin embargo tienen receptores propios, y lugares intracelulares enzimáticos propios.

Según el serotipo de que se trate actuará sobre una proteína determinada o sobre enlaces distintos. Esto determinará la duración del efecto de las



diferentes toxinas botulínicas. La toxina botulínica A inactiva la proteína SNAP-23 y toxina botulínica B la VAMP.

La toxina botulínica A se obtiene en el mercado en dos preparados. BOTOX (Allergan) y Dysport (Pisen Ltd., UK). Posteriormente se ha comercializado un preparado de toxina B, Myoblock (Elan Pharmaceuticals San Francisco, Ca). En EEUU, la toxina botulínica A se presenta en viales de 100 U en forma de toxina cristalina purificada y al vacío (Botox). Una unidad se define como la dosis media letal intraperitoneal para ratones Webster suizo (LD50). La dosis letal media en humanos es de 2800-3500 U.

La preparación europea de la toxina botulínica A Dysport, (Pisen Ltd., antes Speywood pharmaceuticals, Maidenhead, UK) no es equivalente en sus dosis, debido a un método distinto en la purificación. Habitualmente las dosis requeridas de Dysport para un mismo efecto son de dos a cinco veces mayor que la de Botox.

La reconstitución de la toxina botulínica A (Botox) se lleva a cabo con suero salino sin conservante. No se debe agitar violentamente, ni congelar, ya que la congelación desnaturalizaría la solución. El volumen de disolución es variable, entre 1 a 8 ml por 100 U. (Allergan Inc., prospecto para utilización de Botox). La solución reconstituida debe almacenarse entre los 2 y 8°C, y se recomienda la utilización de la solución en las primeras 4 horas. ^{*7}

Cualquiera de los tipos serológicos de toxina botulínica podría ser utilizada con fines terapéuticos, ya que todas ellas son potentes agentes paralizantes que actúan a través de un mismo mecanismo: la inhibición de la liberación de la acetilcolina.



Los siete serotipos de toxina botulínica presentan, a pesar de que son antigénicamente diferentes, una parte común en su estructura: la cadena pesada. Por el contrario, la cadena ligera de cada uno de los serotipos es capaz de unirse a una parte específica de una o más de las proteínas implicadas en el proceso de liberación de la acetilcolina, lo que implica un elevado grado de especificidad y, lo que es más importante, la posibilidad de sustituir un serotipo por otro en el caso de que se desarrolle un proceso de resistencia. *8

De naturaleza proteica, al igual que la tetánica, se trata de una cadena polipeptídica de 150kda con tres regiones A, B, y C de baja toxicidad; se forman dos cadenas, una pesada y una liviana unidas por puentes disulfuro y con marcada actividad tóxica. *6

Aunque las toxinas botulínicas son producidas por *C.botulinum* se han reportado casos de otras especies de clostridios que también producen este tipo de toxinas.

En función de su peso las toxinas botulínicas son los venenos más potentes que se conocen. *4

2.6 Mecanismo de Acción

La toxina botulínica B produce parálisis a través de una unión irreversible con la terminal nerviosa colinérgica presináptica, donde causa disrupción del influjo del calcio iónico. Dicha acción, a su vez, interfiere en la liberación de la acetilcolina intravesicular. El resultado es una denervación funcional transitoria que incluye parálisis, atrofia muscular y anomalías electromiográficas. La debilidad causada se mantiene restringida al área inyectada.



Existe evidencia histológica de que se produce una toxicidad restringida a las fibras musculares extrafusales, mientras que las fibras intrafusales quedan relativamente exentas de afección. Ello causaría una alteración en la relación de las neuronas motoras alfa y gamma y en consecuencia se produciría no sólo una parálisis local sino también un efecto en mecanismos de control motor central.

En 1973, Alan Scout comenzó a utilizar toxina botulínica tipo A en el tratamiento del estrabismo, al principio en primates no en humanos y en 1980 en humanos.

En 1984, Frueh et al describieron el uso de la toxina A en el blefarospasmo. En años subsiguientes, las inyecciones de la toxina se transformaron en el tratamiento de primera línea para el blefarospasmo con resultados de mejoría espectacular en más del 80% de pacientes inyectados.

Tsui et al, en 1985, y Brin et al en 1986, publicaron los resultados de pruebas terapéuticas abiertas con inyecciones de toxina A para el tortícolis en pacientes que no habían correspondido a otros tratamientos y que se hallaban gravemente afectados. ^{*9}

Las indicaciones terapéuticas de la toxina botulínica tipo A han aumentado dramáticamente desde su introducción por Alan B Scout en 1980. Representa una ayuda para los pacientes que padecen trastornos caracterizados por hiperactividad muscular en diferentes ramas de la medicina, como la neurología, medicina física y rehabilitación, pediatría, otorrinolaringología, oftalmología y urología.



Recientemente se ha reconocido la utilidad del bloqueo colinérgico para reducir la hiperactividad de las glándulas exocrinas en el tratamiento de la hiperhidrosis.

Nuevas evidencias hacen pensar en un efecto analgésico aplicable en el manejo de la cefalea tensional y las migrañas, junto a indicaciones en cosmética para el manejo de las arrugas.

No hay ninguna razón, hasta ahora, para pensar que la toxina botulínica B funcionará mejor que toxina la botulínica A. Pero hay una excepción: las preparaciones de toxina botulínica convencionales pueden inducir la formación de anticuerpos, aunque éste es un fenómeno poco frecuente. Ocurre en alrededor del 5% de pacientes con distonía cervical.

Estudios bien fundamentados han demostrado que los anticuerpos para toxina botulínica A no actúan sobre la toxina botulínica B.

Aunque se han identificado los factores de riesgo estadístico, el fracaso de la terapia difícilmente es factible. De hecho, la actividad del sistema inmunológico del paciente puede ser el factor más importante. Si es así, la formación del anticuerpo contra toxina botulínica B sería inminente, sobre todo dada la similitud estructural entre toxina botulínica B y toxina botulínica A.

La toxina botulínica B se liga a la proteína de la cadena transportadora en un sitio diferente de la toxina botulínica A. No está claro si esto tiene importancia terapéutica.

Se utiliza la unidad internacional (UI) para definir la potencia biológica de todas las preparaciones de toxina botulínica, siendo una UI la cantidad de toxina botulínica necesaria para matar a la mitad de una población de



ratones. Esto indica un factor de conversión para Botox a toxina botulínica B en el orden de 40 a 70 y para Dysport a toxina botulínica B de 10 a 20. ^{*10}

La extrema potencia para producir parálisis neuromuscular se debe al bloqueo irreversible y selectivo de la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas.

Estudios in vitro demostraron que la acción de la toxina no está mediada simplemente por su unión a la membrana presináptica, ya que esta unión se produce de forma inmediata, mientras que la parálisis aparece tras un periodo de latencia. Por otra parte, la actividad de la toxina se ve influenciada por la presencia de estímulos nerviosos: para una concentración dada de toxina, en los estudios realizados, el efecto se producía más rápidamente cuando las fibras nerviosas eran electroestimuladas con altas frecuencias. Ahora se sabe que en su mecanismo de acción se pueden diferenciar varias fases: a) unión presináptica e internalización; b) reducción y translocación, y c) inhibición de la liberación de acetilcolina. ^{*1}

Estudios realizados en pacientes con distonía cervical han mostrado que el tratamiento con toxina botulínica B produce sustancialmente más sequedad de boca que el tratamiento con toxina botulínica A. La toxina botulínica B tiene una afinidad más alta con el sistema nervioso autónomo. ^{*10}

La disfagia y la boca seca ocurren más con frecuencia de toxina botulínica tipo B que con la toxina botulínica tipo A, existe probablemente un bloqueo preferencial de reflejo de autónomo neuronas.

Recientemente, los estudios clínicos de una escala más grande han sido conducidos y confirmados con resultados favorables. La toxina botulínica



tipo B ha demostrado ser un tratamiento particularmente eficaz para la sialorrea debido a una predilección evidente por las neuronas autonómicas.

Generalmente, los resultados han sido dirigidos con un reporte de tiempo de duración de la respuesta benéfica que varía de 7 semanas a 7 meses, como se demostró en el estudio que realizaron Bhidayasiri y Truong con pacientes que padecían Enfermedad de Parkinson a quienes se les inyectó la toxina A.

La mayor parte de estos estudios no reportaron efectos adversos significativos con las inyecciones de toxina botulínica en el tratamiento de la sialorrea en estos pacientes, a excepción del dolor local, de la infección, de la boca seca, de la disfagia transitoria y de la limitación de la apertura y del apretamiento la boca.

Sin embargo, la toxina botulínica tipo A fue asociada a la dislocación recurrente de la mandíbula en un paciente con esclerosis lateral amiotrófica. Otro estudio reportó una marcada alteración de disfagia e infección local de la glándula cuando la toxina fue inyectada transductalmente en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. La mayoría de los otros estudios han utilizado la guía del ultrasonido para dirigir inyecciones en la parótida y/o glándulas submandibular.

Los resultados de estos estudios sugieren a la toxina botulínica útil para el tratamiento de sialorrea, con pocas posibilidades de efectos secundarios. La dosis individual segura más alta no se sabe y puede ser muy baja en algunos pacientes, particularmente en los pacientes que sufren de esclerosis lateral amiotrófica, que puede ser inusualmente sensible a la toxina botulínica.

El riesgo de efectos secundarios puede ser reducido al mínimo cautelosamente aumentando la dosis y el número de glándulas tratadas en



sesiones subsecuentes. Los resultados positivos de los estudios abiertos son apoyados por los de ensayos pequeños, controlados con placebos. ^{*34}

El descubrimiento realizado hace más de medio siglo de que la neurotoxina botulínica (NTBo) bloquea la transmisión neuromuscular (Burgen y cols., 1949) abrió el camino para su desarrollo como una importante herramienta farmacológica para el tratamiento de enfermedades con hiperactividad muscular (Munchau y Bhatia, 2000).

La mayoría de la experiencia clínica hasta la fecha corresponde al serotipo A. La NTBo escinde la proteína SNAP-25 asociada a sinaptosomas, la cual integra el complejo de proteínas SNARE que participa en la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica. Esta acción bloquea la liberación de acetilcolina y, en consecuencia, la transmisión sináptica en la unión neuromuscular, lo que lleva al debilitamiento y atrofia de los músculos (Munchau y Bhatia, 2000; Naumann y Jost, 2004). Este mecanismo de acción motivó el uso de la toxina botulínica en las enfermedades con elevado tono muscular, como la distonía y la espasticidad.

La conocida capacidad de la NTBo para bloquear no sólo la transmisión colinérgica en la unión neuromuscular sino también la liberación de acetilcolina desde neuronas simpáticas colinérgicas postganglionares ha revolucionado el tratamiento de los trastornos autónomos de hipersecreción (Munchau y Bhatia, 2000). Puesto que las glándulas sudoríparas están inervadas por fibras nerviosas simpáticas y son estimuladas por neurotransmisores colinérgicos, el bloqueo que la NTBo produce en los terminales colinérgicos autónomos que inervan estas glándulas reduce la hipersudoración (Kreyden y Scheidegger, 2004). ^{*11}



Estudios clínicos comprueban que la toxina botulínica proporciona el tratamiento eficaz para la hiperhidrosis y la sialorrea. A pesar del uso reciente de la toxina botulínica para tratar hiperhidrosis focal, se han elaborado numerosas publicaciones desde 1997. La hiperhidrosis axilar es la que más se ha estudiado. Las publicaciones sobre hiperhidrosis palmar y especialmente hiperhidrosis plantar son mucho más raras.

La reducción de la producción de la saliva posterior a la inyección de la toxina dentro del parénquima en las glándulas parótida y submandibular, ha sido demostrada. La toxina botulínica bloquea toda la transmisión colinérgica, incluyendo el sistema nervioso autónomo, lo cual reduce la sudoración y la salivación después de la inyección local del producto. Para la hiperhidrosis, se ha desarrollado un consenso para hacer inyecciones intracutáneas solamente.

Las indicaciones para la sialorrea y salivación están determinadas por ciertas enfermedades neurológicas crónicas. Sin embargo, no se ha determinado exactamente si inyectar la glándula parótida, la glándula submandibular, o ambas. ^{*29}

2.7 Acción de la Toxina Botulínica en el Sistema Nervioso Central

Dentro de los efectos directos que se producen cuando la toxina botulínica es inyectada en un tejido blando es casi completamente dirigido al axón Terminal. Sin embargo, cuando la toxina botulínica tipo A es aplicada para el tratamiento de distonía cervical, pequeñas fracciones aplicadas de la toxina botulínica son distribuidas sistémicamente y pueden ser detectadas por el



incremento de los temblores neuromusculares en los músculos no inyectados.

Cuando la toxina botulínica tipo B es aplicada para el tratamiento de distonía cervical. Los efectos secundarios anticolinérgicos sustanciales pueden ser detectados a pesar de su distribución sistémica los efectos directos de la toxina botulínica en el sistema nervioso central no han sido reportados, desde que la neurotoxina botulínica con su tamaño de 150 kD no pueden penetrar la barrera sanguínea cerebral.

Desde la penetración sistémica la toxina botulínica podría alcanzar el sistema nervioso central por transporte retrogrado axonal. De hecho, tal transporte ha sido designado para la toxina botulínica como neurotoxina botulínica marcada radioactivamente. Sin embargo, el transporte axonal retrogrado fue tan lento que la toxina botulínica probablemente se podría desactivar antes de llegar al sistema nervioso central.

El transporte transináptico no fue observado. La acción de la toxina botulínica sobre las células de Renshaw fue demostrada después de la inyección intraespinal. ^{*12}

3. APLICACIONES DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN EL ÁREA ODONTOLÓGICA

3.1 Distonías Focales

La toxina botulínica tipo A se ha convertido en el tratamiento de elección para el blefarospasmo, el espasmo hemifacial (una alteración no distónica), la distonía cervical y la distonía laríngea. También provee una alternativa



terapéutica para pacientes con distonía oromandibular y distonía de extremidades, especialmente en calambre del escritor.

3.2 Blefarospasmo y Espasmo Hemifacial

El blefarospasmo esencial es una distonía craneal focal bilateral, involuntaria, de presentación variable, pero de evolución progresiva y de etiología desconocida. Se caracteriza por contracciones espasmódicas, fuertes e involuntarias de los músculos orbiculares del ojo que causan frecuentemente el cierre prolongado de los párpados e incapacidad visual. Si se asocia con distonía oromandibular, se la conoce como síndrome de Meige.

El espasmo hemifacial se caracteriza por contracciones repentinas unilaterales y sincrónicas de los músculos inervados por el nervio facial. Dichas contracciones pueden amainar inmediatamente o persistir como una contracción tónica de varios segundos de duración; pueden ocurrir varias veces al día. El cierre del párpado puede interferir en la visión y causar incomodidad, deformidad cosmética, y embarazo social. La toxina botulínica B se ha convertido en el tratamiento de elección del blefarospasmo hemifacial. En el caso de blefarospasmo, la eficacia supera el 90% (96.9%).

El intervalo entre dosis es de 3-4 meses. Los métodos de inyección pueden variar de un autor a otro.

Los efectos colaterales más frecuentes incluyen ptosis aproximadamente con una incidencia de 10-40%. La ptosis se resuelve en cuestión de días a semanas. Para prevenir esta complicación algunos autores recomiendan abstenerse de inyectar la región central del párpado superior. Otros efectos colaterales, aún menos frecuentes, son diplopía, sequedad de ojo, equimosis, edema del párpado, ectropión y entropión.



3.3 Distonía Cervical

El mejor tratamiento farmacológico oral para la distonía cervical se obtiene con los anticolinérgicos, con beneficio en el 40-50% de los pacientes. La respuesta a la toxina botulínica es de 74% o más, convirtiéndola en la mejor terapia para este trastorno. Además, los efectos colaterales de la toxina botulínica B son leves e infrecuentes, comparados con los considerables efectos colaterales de los fármacos orales. Normalmente se administran dosis de 25 a 100 unidades por músculo cervical inyectado.

Cada dosis se determina en función de varios factores, especialmente el volumen corporal del paciente y la calidad de sus respuestas a una inyección previa. La posibilidad de causar efectos colaterales es mayor que en el blefarospasmo.

Existe una variación considerable de paciente a paciente en cuanto a la dosis óptima. Algunos expertos recomiendan que los pacientes reciban inicialmente dosis modestas de toxina botulínica B y que la dosis se incremente gradualmente en visitas siguientes con el efecto de maximizar el beneficio y evitar efectos colaterales.

La respuesta clínica no es inmediata. A pesar de que en algunos casos el efecto puede experimentarse en la primera semana, otros han notado una latencia de dos a seis semanas. En algunos casos puede tomar más tiempo. Las inyecciones repetidas son frecuentemente necesarias cada tres o cuatro meses.

La hipertrofia del esternocleidomastoideo en la tortícolis rotacional frecuentemente disminuye con el tratamiento. En algunos casos, la mejoría en la rotación de la cabeza desenmascara la acción de los músculos menos



afectados o precipita la afectación de nuevos músculos, los cuales a su vez requerirán inyección. La variabilidad de músculos que pueden ser inyectados depende de las diferentes desviaciones posibles del cuello. La dosis promedio por músculo es de 30 unidades.

Los efectos colaterales más comunes incluyen dolor local, debilidad del cuello y disfagia. El dolor en el sitio inyectado es generalmente leve pero puede llegar a ser agudo. Generalmente dura pocos días pero en algunos casos persiste entre una y dos semanas. Se han descrito casos aislados de plexopatía braquial autoinmune.

Se sospecha que la disfagia surge de la diseminación local de la toxina hacia los músculos de deglución. La peristalsis defectuosa de los músculos estriados faríngeos y/o el músculo liso esofágico se observa mediante esofagograma de Bario. Algunos autores han sugerido que la disfagia puede evitarse presentando cuidadosa atención al método y a la dosis de administración en el músculo esternocleidomastoideo. La disfagia generalmente dura sólo unos días y puede manejarse por medio de apoyo psicológico y cambios en la consistencia de la comida. La colocación de un tubo nasogástrico puede ser necesaria ocasionalmente.

La debilidad del cuello se describe comúnmente como dificultad en levantar la cabeza de la almohada. Representa aproximadamente un tercio de las complicaciones y es referido por el 25% de los pacientes en los que Moore et al, realizaron este estudio y el tiempo de duración fue dos a tres semanas. Seis de los 20 pacientes de la misma serie se quejaron de boca o garganta seca.

Otro síntoma descrito en ocasiones es la fatiga, en algunos casos muy similar a los síntomas de la gripe. Otros síntomas raramente visto incluyen:



náuseas, disnea, diarrea, fiebre, exantema, dolor abdominal, escalofrío, mareo, cefalea, letargo, aumento de los espasmos (posiblemente representando la acción de músculos adicionales) tensión en músculos no inyectados adyacentes del cuello y la espalda, parestesias transitorias, episodios de dolores lancinantes o relampagueantes, dolor en el brazo, aumento del temblor de cabeza y urticaria.

3.4 Distonía Oromandibular

La distonía oromandibular consiste en contracciones distónicas (involuntarias) de los músculos orales, faciales interiores y mandibular. Puede presentarse aisladamente o asociada a otros fenómenos distónicos tales como el blefarospasmo, y las distonías faríngeas, laríngeas, lingual y cervical.

Los músculos que se inyectan son los maseteros y temporales, y en ocasiones los pterigoideos internos, en dosis habitualmente de 15-25 unidades por músculo, distribuidas en 3-5 diferentes partes del músculo. En el caso de las distonía de abertura mandibular, se inyecta el pterigoideo externo, ya sea por vía transoral o percutánea, en dosis similares a la distonía de cierre mandibular (25 unidades por músculo). La distonía orofacial, por su parte, puede tratarse con inyecciones en múltiples regiones de la parte inferior de la cara especialmente músculos periorales, en dosis de 2,5-5 unidades por sitio inyectado.

En 1990, Jankovic et al describieron el tratamiento de 62 pacientes con distonía oromandibular de los cuales el 73% experimentaron una mejoría satisfactoria. Cerca de la mitad de los pacientes experimentaron alguna complicación durante el curso del tratamiento pero la disfagia fue la única potencialmente incapacitante.



Otros autores han observado que la disfagia es poco probable en ausencia de inyección de los pterigoideos o de los músculos de la lengua. Otros efectos colaterales fueron mucho menos frecuentes e incluyeron disartria, dificultad en abrir la boca, babeo, disfonía, adormecimiento del labio y misceláneos.

3.5 Distonía Laríngea (Difonía Espasmódica)

La terapia con toxina botulínica B es segura y eficaz en la distonía laríngea, particularmente en la variedad de hiperaducción de las cuerdas vocales.

También se ha descrito su utilidad en casos de hiperabducción de cuerdas vocales y en casos de temblor vocal. Otras indicaciones meritorias con mejor documentación incluyen su uso en el tartamudeo. La distonía laríngea por hiperaducción (o disfonía abductora) se caracteriza por aproximación vigorosa e involuntaria de las cuerdas vocales. Ello interrumpe la corriente de aire y se produce una voz esforzada, ronca e interrumpida en su flujo, así como su tono.

En la distonía laríngea por hiperabducción se produce una separación vigorosa e involuntaria de las cuerdas vocales, lo cual causa interrupciones jadeantes del habla. Este tipo de disfonía debe distinguirse de lo que Brin ha descrito como disfonía abductora compensatoria, en la cual pacientes con disfonía hiperaductora compensan adoptando un habla en susurro. El examinador debe pedirle al paciente que trate de no hablar en susurros, para ver si el susurro es voluntario (compensatorio) o involuntario (disfonía hiperabductora).

La alternativa a la terapia con toxina botulínica B consiste en terapia del lenguaje y farmacoterapia, pero ofrece un beneficio mínimo. Una alternativa



adicional es la sección del nervio recurrente laríngeo, se induce un beneficio en el 40% de los pacientes a los cinco años.

Existen dos métodos de inyección percutánea de toxina botulínica B: uno consiste en inyecciones bilaterales, con dosis de 1,25 a 3,75 unidades por lado en el músculo vocalís, a una concertación de 25 unidades /ml (o 2,5 unidades/0,1ml)]; el otro, en la inyección unilateral (en la cuerda vocal izquierda) de 15 unidades a 30 unidades. Cualquiera que sea el método empleado, es necesario el control electromiográfico.

Puede esperarse un beneficio de 6-12 semanas con comienzo del efecto máximo en un promedio de 2-2,3 días. El efecto colateral más frecuente es el de la voz jadeante, sofocada, sin aliento (voice breathiness). El efecto persiste $8,5 + 2,5$ días.

Otros efectos secundarios incluyen disfagia entre el 12,5% y 22% de los casos y aspiración. La sensación de ahogo/aspiración esta presente hasta en el 25% de los casos y dura $1,7 + 0,6$ días. En raras ocasiones puede producirse estridor laríngeo, lo cual requeriría traqueostomía de urgencia. ^{*9}

3.6 Desórdenes Temporomandibulares

Los desórdenes temporomandibulares incluyen a menudo la dislocación del disco articular, que es con frecuencia la causa del chasquido de la articulación temporomandibular (ATM). El chasquido del empalme no responde generalmente al tratamiento conservador o a los acercamientos quirúrgicos para reducir las dislocaciones del disco.



El músculo pterigoideo lateral produce los movimientos laterales por la acción unilateral del músculo, mueve el disco y el cóndilo adelante por la acción bilateral del músculo, y estabiliza el complejo del cóndilo-disco.

La acción no coordinada de los 2 ejes del pterigoideo lateral puede producir inestabilidad del disco. Si el pterigoideo lateral contribuye a chasquido de ATM, no está claro. Para explorar su papel en el chasquido, el pterigoideo lateral fue inyectado con anestésico local. Si el chasquido fue afectado positivamente, fue realizado un bloqueo prolongado con la toxina botulínica A. Dos pacientes con chasquido severo, a largo plazo de ATM experimentaron el tratamiento.

Para cada uno de los pacientes, se colocó anestésico local en el pterigoideo lateral, lo cual eliminó su chasquido en la ATM por varios días. La toxina botulínica A, fue entonces administrada en 2 ocasiones 6 meses posteriores bajo dirección electromiográfica.

La acción del músculo pterigoideo lateral fue reducida temporalmente, pero el chasquido fue eliminado permanentemente en ambos pacientes. En un estudio que se realizó, con la primera inyección, un paciente desarrolló una sensación de la obstrucción ipsilateral del oído; esto disminuyó después de la segunda inyección. Después de 1 año, todos los síntomas colaterales se fueron. El segundo paciente experimentó un completo cese de síntomas con la primera inyección y no tuvo reincidencia durante el curso de 1 año a la observación. Además, una mejora leve pero distintiva de la relación cóndilo-disco ocurrió en ambos pacientes después de la Inyección de toxina botulínica A.



La inyección de toxina botulínica A dio lugar a un transitoria reducción de la actividad del pterigoideo lateral sin efectos nocivos. El chasquido y los síntomas de atrapamiento fueron eliminados y sin recidiva.

Una segunda inyección fue colocada después de 6 meses para prolongar posiblemente el efecto. Ningún síntoma había regresado después de 1 año de la observación en cualquiera de los 2 pacientes. Además, la relación de cóndilo-disco fue mejorada levemente después de la inyección. ^{*13}

4. GLÁNDULAS SALIVALES Y SALIVA

En las glándulas salivales, los gránulos secretorios que contienen las enzimas salivales son descargados de las células acinosas al interior de los conductos. Al día se secretan cerca de 1500 ml de saliva. El pH de la saliva de glándulas en reposo es algo inferior a 7.0 pero durante la secreción activa se acerca a 8.0.

La saliva contiene dos enzimas digestivas: la lipasa lingual, que es secretada por las glándulas en la lengua, y la amilasa alfa salival, secretado por las glándulas salivales. La saliva también contiene mucinas, que son glucoproteínas lubricantes de los alimentos y que protegen a la mucosa bucal. También contienen IgA, que es la primera defensa inmunitaria contra bacterias y virus; lisozima, que ataca las paredes bacterianas; lactoferrina, que fija hierro y es bacteriostática; y proteínas ricas en prolina, que protegen el esmalte dental y fijan taninos tóxicos.

La saliva cumple con varias funciones importantes: facilita la deglución, mantiene la humedad de la boca, actúa como un disolvente para las moléculas que estimulan las papilas gustativas, ayuda al habla facilitando los



movimientos de los labios y de la lengua, y mantiene limpia la boca y los dientes.

La saliva tiene asimismo cierta acción antibacteriana, y los pacientes con salivación deficiente (xerostomía) presentan una mayor incidencia que lo normal de caries dentarias. Las sustancias amortiguadoras en la saliva ayudan a mantener el pH bucal cercano a 7.0. También ayudan a neutralizar el ácido gástrico al interior del esófago. ^{*14}

4.1 Control Nervioso de la Secreción Salival

Las glándulas salivales se encuentran controladas principalmente por señales nerviosas simpáticas provenientes de los núcleos salivales, los cuales están ubicados aproximadamente en la unión del bulbo y la protuberancia, son excitados por estímulos gustativos y táctiles provenientes de la lengua y de otras áreas de la boca.

La salivación también puede ser estimulada o inhibida por impulsos que llegan a los núcleos salivales provenientes de centros superiores del sistema nervioso central.

4.2 Transmisión de señales gustativas hacia el Sistema Nervioso Central

Los impulsos provenientes de los dos tercios anteriores de la lengua primero se dirigen al quinto nervio y luego, a través de la cuerda del tímpano, al nervio facial, y desde allí hacia el tracto solitario en el tallo encefálico. Las sensaciones provenientes de las papilas circunvaladas de la parte posterior de la lengua y de otras regiones posteriores de la boca son transmitidas a



través del nervio glossofaríngeo también al tracto solitario, pero a un nivel ligeramente inferior.

Por último, algunas señales gustativas son transmitidas al tracto solitario desde la base de la lengua y otras partes de la región faríngea, por intermedio del nervio vago.

Todas las fibras gustativas hacen sinapsis en los núcleos del tracto solitario y envían neuronas de segundo orden a un área pequeña del núcleo ventroposteriomedial del tálamo, ubicado ligeramente por dentro de las terminaciones talámicas de las regiones faciales del sistema columna dorsal-lemnisco medial.

Del tálamo parten neuronas del tercer orden hasta el extremo inferior de la circunvolución postcentral en la corteza parietal, donde se curvan profundamente en la cisura de Silvio, y también en el área operculoinsular adyacente, también en la cisura de Silvio. Esto se ubica levemente por fuera, por delante y arriba del área de la lengua en el área somática I. ^{*15}

La secreción salival está bajo control nervioso. La estimulación de la inervación parasimpática origina una secreción profusa de saliva acuosa, con un contenido más o menos bajo de material orgánico.

La atropina y otros agentes bloqueadores colinérgicos reducen la secreción de saliva. La estimulación de la inervación simpática ocasiona vasoconstricción y, en la especie humana, secreción de pequeñas cantidades de saliva rica en constituyentes orgánicos a partir de las glándulas submaxilares.

Los alimentos en la boca producen la secreción refleja de la saliva, así como también la estimulación de las fibras vagales aferentes en el extremo gástrico



del esófago. La secreción salival es fácilmente condicionada, como lo mostraron los experimentos originales de Pavlov. *14

4.3 Sialorrea

El aumento de la secreción salival se denomina ptialismo o hiperialia y puede aparecer en situaciones fisiológicas o acompañando a cuadros patológicos; cuando se constata clínicamente, hablaremos de sialorrea. El individuo nota una colección exagerada de saliva en la boca que le obligará a escupirla o a deglutirla constantemente.

Se denomina sialorrea falsa cuando se produce no por un aumento de la secreción salival, sino por una dificultad para la deglución de la saliva, que se ha de derramar hacia el exterior. Por el contrario, la sialorrea verdadera se produce por un estímulo excesivo del reflejo salival en cualquier nivel del mismo, pero con mayor frecuencia se debe a una mayor estimulación periférica, central o refleja a nivel del sistema nervioso vegetativo.

Fisiológicamente los lactantes y los niños tienen mayor secreción salival que los adultos, sobre todo en los períodos de erupción dentaria, tanto la dentición decidua como de la permanente; esto se relaciona con situaciones de mayor irritabilidad de los receptores periféricos en la mucosa oral.

También durante el embarazo en su primera mitad y en la menstruación pueden ocurrir fases de hipersecreción salival. Los alimentos ácidos y dulces la provocan igualmente, así como las pequeñas emociones o las emociones prolongadas pueden inhibirla.

Muchos son los procesos que pueden provocar sialorrea, aunque en ellos las alteraciones directamente glandulares son escasas y solo actúan las



glándulas salivales produciendo una mayor cantidad de saliva debido a su mayor estimulación. Se sistematizan las causas según el tipo o el origen del estímulo.

4.4 Causas de Sialorrea de origen Neurológico

Se pueden citar dos tipos de mecanismos productores de sialorrea: los problemas neuromusculares que disminuyen o impiden la deglución, y los problemas irritativos centrales que estimulan una mayor producción salival.

Existe una hipersecreción en los trastornos neurológicos de retraso mental o acompañando a determinadas psicosis, así como la enfermedad de Parkinson, en la epilepsia, en la encefalitis o en los tumores que afectan de forma directa o indirecta los centros salivales. ^{*16}

Solamente algunas drogas pueden inducir sialorrea o hipersalivación a un grado clínico significativo. Sin embargo, cuando ocurre la inducción significativa de sialorrea, se puede plantear un problema molesto para el paciente. La sialorrea o hipersalivación es causada por un aumento en el flujo de la saliva que no puede ser compensado con la deglución, o incluso, si la secreción salival no está incrementada y el deterioro de la deglución no puede manejar cantidades normales o aún reducidas de saliva. Grupos importantes de medicamentos que se asocian claramente a sialorrea o hipersalivación, así como el babeo, son antipsicóticos, particularmente clozapina, y dirigen agonistas colinérgicos indirectos que se utilizan para tratar algunos padecimientos de origen neurológico.

El tratamiento de la hipersalivación es a menudo solamente sintomático y procura disminuir la saliva a cantidades que puedan ser deglutidas.



El enfoque farmacológico para tratar la sialorrea reduce sistémicamente la acción colinérgica. ^{*32}

Otras enfermedades que pueden provocar sialorrea son los accidentes cerebrovasculares, enfermedades neurodegenerativas, cáncer de cuello, y la parálisis cerebral en niños. El progreso científico en la depuración y dosificación de la toxina botulínica tipo A, junto a una adecuada técnica de infiltración de las glándulas salivales (parótidas y submaxilares) mediante técnicas ecográficas logra una notable disminución de la producción de saliva y alivio de los síntomas de la molesta sialorrea por un plazo de 4 a 7 meses.

La neurona libera acetilcolina, la toxina botulínica bloquea el estímulo de la acetilcolina, y por tanto se impide la fabricación de saliva.

Se trata de una técnica muy segura y eficiente en el alivio de un cuadro que no tenía hasta la fecha demasiadas alternativas terapéuticas. ^{*17}

La sialorrea (salivación o babeo excesivos) es una afección frecuente en los pacientes con déficit neurológico, como parálisis cerebral (10% a 38%), esclerosis lateral amiotrófica (20%), enfermedad de Parkinson (EP) (70%) y otros trastornos neurológicos.

En la mayoría de los casos, el babeo es consecuencia de hipersalivación combinada con anomalías de la deglución.

La sialorrea no solamente tiene un gran impacto negativo sobre la vida social del paciente sino que puede producir ahogo, aspiración e infección torácica.

^{*11}



4.5 Manifestaciones Clínicas de la Sialorrea

Las manifestaciones clínicas de sialorrea son en general pocas, normalmente enmascaradas por el cuadro principal que las causa. En general el paciente experimenta incomodidad o molestias por el hecho de tener que deglutir frecuentemente la saliva producida. Si ésta es muy abundante y persistente, puede producir exfoliación de las comisuras labiales y cierta hipertrofia de las glándulas parótidas.

A nivel diagnóstico se puede objetivizar por medio de una inspección de la cavidad oral. Es útil la sialometría, cuantificando la secreción por el tiempo, que proporciona tasas de flujo total sin estímulo muy altas. Sin embargo, no se encuentra justificación para recurrir a otras pruebas complementarias en las glándulas salivales.

Ante un paciente en el que se constata de forma objetiva la existencia de sialorrea por sobreproducción de saliva debemos investigar la posible causa y proceder a un tratamiento de tipo etiológico. Si la persistencia de aquélla o las molestias que ocasiona al paciente son importantes, se procurará la inhibición de la producción salival.

Se han utilizado diversos fármacos como la metantelina, administrada por vía oral, o el bromuro de propantelina, en forma oral submucosa. Otros fármacos menos usados a nivel clínico son la atropina o la dl-hiosciamina, también por vía oral o submucosa, aunque su administración en la práctica plantea problemas debido a sus efectos centrales y cardiovasculares.

En casos muy graves, especialmente en niños con retraso mental, se han utilizado técnicas quirúrgicas para la disminución de la secreción salival, que



consisten en ligar algunos conductos glandulares, en enucleación del parénquima de las glándulas submaxilares o en neurectomías selectivas.^{*23}

En el tratamiento médico de la sialorrea generalmente se emplean medicamentos anticolinérgicos. Aunque éstos son eficaces para reducir el babeo, se asocian con efectos secundarios considerables.

Algunos estudios sugieren que la NTBo tipo A es eficaz para reducir la producción de saliva como consecuencia del bloqueo de la liberación de acetilcolina en la unión neurosecretora de la glándulas salivales. Sin embargo el tipo de toxina que se ha comprobado otorga mejores resultados que el tipo A, es el tipo B con menos efectos secundarios que la primera.

4.6 Eficacia Clínica de la Neurotoxina Botulínica (NTBo) en la Sialorrea

Las inyecciones de toxina botulínica dentro de las glándulas salivales es una excelente opción en el tratamiento de sialorrea en pacientes con desórdenes neurológicos. El efecto terapéutico está basado en la acción inhibitoria de la toxina hacia los receptores colinérgicos de las células de las glándulas salivales.

Debido a que la secreción del líquido de estas células es activada por el estímulo de receptores colinérgicos, la inyección de toxina botulínica puede deprimir la capacidad secretora de las glándulas.

Otra ventaja es que en seguimientos clínicos de los pacientes después de la inyección de la toxina botulínica, en estudios realizados por Ellies M., la sialometría y química salival de 1 a 32 semanas mostraron en su estudio que



aunque el índice de flujo salival es reducido, los componentes salivales no se ven alterados.

Una serie de estudios evaluaron la eficacia clínica de la NTBo en niños con parálisis cerebral. En un ensayo clínico controlado acerca del tratamiento del babeo en niños con parálisis cerebral, las inyecciones submandibulares de NTBo tipo A se compararon con el tratamiento con escopolamina. El tratamiento con escopolamina o con la NTBo tipo A se asoció con una tasa aproximada de respuesta del 50% y una reducción significativa del babeo, con un efecto máximo a las 2 a 8 semanas de la inyección. Las inyecciones de NTBo se asociaron con una menor frecuencia y gravedad de efectos secundarios en comparación con las inyecciones de escopolamina.

En un estudio de diseño abierto, con aumento progresivo de la dosis (rango de la dosis: 10 U a 40 U), se administraron inyecciones intraglandulares (glándulas parótida y submandibular) de NTBo tipo A a 22 niños con parálisis cerebral y un grado importante de sialorrea.

Se empleó una escala de puntaje de babeo para cuantificar el babeo y se utilizó un método de pesaje de rollos de algodón para la medición objetiva del babeo. La NTBo tipo A produjo una mejoría, según la evaluación con la escala de puntaje de babeo. No se observaron acontecimientos adversos ni problemas de deglución.

Varios estudios pequeños de diseño abierto sobre el tratamiento con NTBo tipo A en adultos con EP y esclerosis lateral amiotrófica demostraron mejorías en el babeo con el tratamiento con NTBo tipo A. Friedman y Potulska evaluaron los efectos de la inyección de 5 U de NTBo tipo A en cada glándula salival parótida en 11 pacientes con EP y sialorrea, y compararon a estos pacientes con sujetos control.



La salivación se midió mediante el pesaje de rollos de algodón. La secreción salival basal fue significativamente mayor en los pacientes con EP que en los controles (0,39 g/2 min y 0,19 g/2 min, respectivamente; P=0,03).

Después del tratamiento, la secreción de saliva en los pacientes con EP disminuyó a 0,25 g/2 min, valor que no difirió significativamente de los obtenidos en los sujetos controles. No se observaron efectos secundarios en ninguno de los pacientes.

Un estudio de diseño doble ciego, controlado con placebo, comparó la eficacia de 3 dosis diferentes de NTBo tipo A (Dysport®) (18,75, 37,5 y 75 U por glándula parótida) en 32 pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, EP, atrofia multisistémica o degeneración corticobasal, todos los cuales sufrían sialorrea.

Se observó una disminución significativa de la salivación con la dosis más alta y sin que se presentaran efectos adversos, lo que sugirió que la NTBo tipo A fue segura y eficaz para el tratamiento de pacientes con sialorrea.

Un estudio piloto reciente sobre la NTBo tipo B en pacientes con EP y sialorrea mostró que las inyecciones de NTBo tipo B (Myobloc®, Elan Pharmaceuticals, New York), en las glándulas parótida y submandibular fueron eficaces para reducir la sialorrea sin alterar la deglución.

Los resultados de estos estudios sugieren que se justifica la realización de ensayos clínicos adicionales, aleatorizados y controlados, para evaluar la seguridad y la eficacia de la toxina botulínica en el tratamiento de la sialorrea.

*11



5. APLICACIONES DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN PACIENTES NEUROLÓGICOS

Las toxinas botulínicas están, como grupo, entre las toxinas neuromusculares más potentes conocidas, son útiles clínicamente en el tratamiento de las condiciones asociadas a sobreactividad muscular y glandular. Las toxinas botulínicas actúan inhibiendo la liberación de la acetilcolina en la unión neuromuscular.

Mientras que el la toxina tipo A está comúnmente disponible, diversos fabricantes producen productos específicos, que no son directamente permutables y no se deben considerar como genéricamente formulaciones equivalentes.

El tipo B está también disponible en el mercado. Cada formulación de la toxina botulínica es única con los perfiles distintos de la dosificación, de la eficacia y de seguridad para cada uso al cual se aplique.

El tipo A se usa en el tratamiento basado en la evidente gravedad de distonías. El tipo A se establece como útil en el tratamiento de espasticidad, temblores, dolores de cabeza tales como la migraña y otras condiciones neurológicas.

Las investigaciones activas en curso se están realizando para determinar los parámetros para los cuales el tipo toxina de B se puede utilizar en estas condiciones. El uso de la toxina botulínica se ha esparcido a varios campos de la medicina. ^{*33}



5.1 Enfermedad de Parkinson

Enfermedad descrita por James Parkinson en 1817. El término enfermedad de Parkinson debe reservarse para la verdadera parálisis agitante de causa desconocida.

Las alteraciones anatomopatológicas se observan con mayor regularidad en los agregados de neuronas que contienen melanina en el tronco encefálico (sustancia negra, locus coeruleus), en donde se observan diferentes grados de pérdida neuronal con gliosis reactiva (más intensa en la sustancia negra), junto con la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas eosinófilas de carácter distintivo (cuerpos de Lewy).

Los estudios bioquímicos demuestran una disminución en el nivel de dopamina en el núcleo caudado y en el putamen, subrayando el hecho de que la enfermedad de Parkinson puede ser considerada como un ejemplo de enfermedad del sistema neuronal con afectación primordial del sistema dopaminérgico nigroestriatal. ^{*18}

Tanto en la enfermedad de Parkinson como algunos síndromes parkinsonianos, tales como la Parálisis Supranuclear Progresiva, la Atrofia de Múltiples Sistemas y otros, pueden manifestarse síntomas que no están mediados por mecanismos dopaminérgico y que requieran tratamiento sintomático específico.

La sialorrea es uno de los síntomas más embarazosos de la enfermedad de Parkinson, causado por la dificultad para la deglución. Los antidepresivos tricíclicos, pueden mejorar la sialorrea por su efecto anticolinérgico, aunque deben ser utilizados cautelosamente en pacientes con compromiso cognitivo



o riesgo de fibrilación auricular. Las inyecciones de toxina botulínica han tenido también éxito en el control de este síntoma específico.

El tratamiento de los síntomas de la sialorrea en pacientes que padecen Parkinson, que no responden a Levodopa es con Antidepresivos tricíclicos y con la toxina botulínica. ^{*19}

5.1.1 Sialorrea en enfermos con Parkinson.

La presencia de sialorrea se reconoce como una de las manifestaciones secundarias de la enfermedad de Parkinson (EP). Algunos autores citan con frecuencia de hasta el 80 % de sus enfermos. La producción de saliva se mantiene estable en personas de la tercera edad, que es precisamente la edad de mayor prevalencia de la EP.

Se considera que la sialorrea, en estos enfermos es un trastorno en la deglución de la saliva secundario a una alteración de todas las fases deglutorias, es decir, una forma de disfagia.

Por otra parte, en estos pacientes se comunican problemas de disfagia sintomática con frecuencia de hasta el 50 %, que puede llegar hasta el 95 % si se realiza videofluoroscopia.

Se trata de problemas para deglutir, que se encuentran en cualquier estadio de la enfermedad, sobre todo si se consideran los casos asintomáticos, y que pueden tener implicaciones para la adecuada nutrición y medicación; además, suponen un riesgo de aspiración, con el desarrollo subsiguiente de neumonía, e incluso de muerte para el enfermo.



En su fisiopatología se considera que participan:

- 1.- El trastorno discinético lingual.
- 2.- La rigidez de la musculatura que interviene en la deglución.
- 3.- La posición de la cabeza.

Hay consenso en considerar que este problema no se debe estrictamente a los mecanismos dopaminérgicos nigroestriatales. No se sabe cual es la evolución de los pacientes con sialorrea, y si ésta tiene alguna influencia en la progresión de la enfermedad en sus variables motoras cognitivas. Con el objeto de investigar estos aspectos, el investigador Serrano Dueñas realizó un estudio prospectivo de seis años de duración.

Entre enero y diciembre de 1993, realizaron una encuesta semiestructurada sobre la presencia de sialorrea. Los investigadores definieron la sialorrea como la salivación que obliga a utilizar continuamente un pañuelo para secarse la boca; de lo contrario, la saliva se escurriría.

A todos aquellos en los que se detectó sialorrea, se les realizó una evaluación basal (EB), que incluyó:

- 1.- Sección motora de la UPDRS (en inglés, unified Parkinson 's disease rating scale).
- 2.- Estadio de la enfermedad con la escala modificada de Hoehn y Yahr.
- 3.- Afectación en las actividades de la vida diaria con la escala de Schwab y England.
- 4.- Valoración cognitiva con el STMS (inglés, short test of mental status).
- 5.- Test de depresión de Hamilton.

Además, se registro la dosis de levodopa que estaban recibiendo y otras variables demográficas.



Tres años más tarde se repitió la valoración; los enfermos en los que persistía la sialorrea conformaron el grupo sialorrea (GS) y aquellos en quienes había desaparecido, el grupo negativo para la sialorrea (GNS).

A los seis años de la EB se procedió del mismo modo. Los enfermos con los que no se pudo volver a contactar o que habían fallecido, así como los que cambiaron de grupo (del GS al GNS y viceversa), no se los incluyó en el análisis. Dado que se trataba de un estudio de observación, no se realizó ningún tipo de intervención sobre la sialorrea. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado.

Las comparaciones de las diferentes escalas empleadas a los 3 y 6 años se realizaron exclusivamente entre los enfermos con diagnóstico sostenido de EP.

Finalmente, se revisaron las historias clínicas de los enfermos incluidos en el análisis de los 3 y 6 años, para cuantificar el número de enfermos de cada grupo que recibieron medicación para su problema de sialorrea o fármacos que podrían tener un efecto indirecto sobre la misma

Se encuestó a 147 enfermos consecutivos, de los cuales refirieron sialorrea 43 pacientes; fueron 26 varones y 17 mujeres, con edad en años (se expresa la media y la desviación estándar) de $63,81 \pm 6,12$; duración de la enfermedad (en años), $3,86 \pm 1,83$; y dosis de levodopa (en mg/día), $441,86 \pm 68,73$.

La evaluación a los tres años demostró que la sialorrea había desaparecido en 22 enfermos y persistía en 21. Cuando compararon las diferentes



variables, encontraron que hubo un significativo empeoramiento del estado general en los enfermos con sialorrea persistente.

Los fármacos que habían recibido los pacientes, para tratar la sialorrea o con efectos sobre ella, resultaron ser únicamente amitriptilina y biperideno.

Los resultados demostraron que los enfermos con sialorrea persistente tienen una peor evolución en los dominios motor, cognitivo y depresivo que los pacientes en quienes la sialorrea desaparece, tanto al realizar la comparación a los tres años como a los seis. Es decir, que la presencia de sialorrea sería en estos enfermos un factor de mal pronóstico, tanto para el deterioro motor como para el deterioro neurocognitivo y neuroconductual.

Con este estudio se concluyó que no había influencia en el deterioro motor por parte de los fármacos, ya que los enfermos de ambos grupos habían recibido fármacos similares y en dosis parecidas. Tampoco hubo influencia en las diferencias de los pacientes, ya que las variables clínicas y demográficas basales fueron similares.

La sialorrea es un trastorno resistente a la levodopa y un signo no negroestriatal, secundario a una degeneración neural más difusa y extendida, por lo que en los parkinsonianos con sialorrea los circuitos corticosubcorticales están más afectados y conducen a una mayor afectación motora, cognitiva y anímica.

Si se asume que la sialorrea es un problema de tragar o deglutir saliva, se debe entender como una manifestación de afectación bulbar, por lo que significaría que estos pacientes son más propensos a desarrollar atragantamientos y aspiración, y eso explicaría que hay un mayor número de fallecidos entre estos. ^{*20}



5.2 Parálisis Cerebral

La parálisis cerebral (PC) se conocía ya en el antiguo Egipto. Sin embargo, la historia moderna de esta entidad comienza en 1861. El concepto de PC se refiere a un conjunto de síndromes clínicos heterogéneos caracterizados por mecanismos posturales y actividades motoras anormales.

Estas alteraciones se deben a anomalías únicas o múltiples del cerebro en desarrollo, de naturaleza estática. Aunque las lesiones neuropatológicas y la expresión clínica pueden cambiar a medida que el cerebro madura, no hay progresión de la enfermedad. El cuadro clínico no es puro. A pesar de las técnicas modernas de rehabilitación, un 25 % de los pacientes con PC no son ambulatorios y un 30 % presenta retraso mental.

Los factores etiopatogénicos de la PC pueden manifestarse durante la época intrauterina, en el momento del parto (PC congénita, 85 %) o durante los primeros años del desarrollo cerebral (PC adquirida, 15 %).

En los países en desarrollo la prevalencia es más alta debido a una mayor incidencia de asfixia perinatal. Los varones se ven afectados más frecuentemente y de forma más aguda. ^{*21}

La parálisis cerebral connota un trastorno del desarrollo de la función motora, que se aparece en la lactancia o en los primeros años de la niñez, y que se debe a una afección cerebral no progresiva. Las alteraciones que se observan con mayor frecuencia son diplejía espástica (con afectación de las piernas), hemiplejía (con afectación del brazo y la pierna del mismo lado), y síndromes extrapiramidales heterogéneos. Uno de los determinantes de estos trastornos es el infarto cerebral debido a hipoxia, isquemia o ambas.



En la mayoría de los casos, la alteración se origina antes del nacimiento por causas desconocidas. El trastorno se puede producir en la fase perinatal como resultado de accidentes obstétricos en un 20% menos de los casos. ^{*18}

Se realizó un estudio con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la inyección intraglandular de toxina botulínica tipo A (Botox®) para el tratamiento de la sialorrea en niños con parálisis cerebral infantil (PCI).

El diseño de este estudio, realizado en el Hospital Infantil de Nueva Orleans, fue prospectivo, abierto y con dosis crecientes. Veintidós pacientes de entre 8 y 21 años de edad con PCI y sialorrea significativa fueron incluidos en este estudio. Los primeros 12 sujetos fueron inyectados en la glándula submandibular y el segundo grupo de 10 fue inyectado de manera combinada en las glándulas submandibular y parótida.

La inyección se hizo con guía ultrasonográfica. El primer grupo, que estaba dividido en 3 subgrupos, recibió dosis totales de 10, 20 ó 30 unidades de NTBo-A. El segundo grupo, también dividido en 3 subgrupos, recibió dosis totales de 20, 30 ó 40 unidades de NTBo-A.

Los resultados se cuantificaron a través de la medición de la salivación antes y después de la inyección de NTBo-A utilizando la escala de evaluación de la salivación, el peso de rollos dentales y cociente de salivación. Los resultados demostraron buena tolerancia a la inyección guiada por ultrasonido sin ninguna complicación y sin efectos adversos en la deglución.

Concluyeron que la NTBo-A inyectada en las glándulas salivares es un tratamiento mínimamente invasivo, seguro y prometedor en el tratamiento de la sialorrea en niños con PCI. ^{*22}



5.2.1 Efectos y seguridad a largo plazo de la toxina botulínica en pacientes con Parálisis Cerebral Infantil

La Academia Americana de Neurología en Hawai realizó un estudio en el que se reportó la eficacia a largo plazo y la presencia de efectos secundarios causados por el tratamiento con toxina botulínica tipo A en niños con parálisis cerebral infantil.

Los autores describieron los resultados preliminares a corto plazo del tratamiento de 56 niños con parálisis cerebral infantil. En este estudio, los autores reportaron el seguimiento clínico de niños que presentaban distonías o espasticidad a los que se les otorgó toxina botulínica tipo A. La espasticidad y distonía acompañantes fueron evaluadas y reportadas por los padres, médicos y fisiatras con mejorías, sin cambios o deterioradas. La dosis de toxina botulínica tipo A (Botox®) varió entre 10 y 100 unidades por músculo. La dosis total por sesión varió entre 8 y 14 unidades por Kg de peso corporal.

Mejorías notables se observaron en 86% de los niños. En algunos niños, por primera vez, se observó la presencia de movimientos voluntarios basado en observaciones con video. La respuesta favorable se mantuvo en la gran mayoría de los niños (92%) durante más de 1-2 años. Más del 80% demostró mejoría en comparación con la evaluación previa al tratamiento, con una duración de la mejora de más de 4 meses después del tratamiento.

Cinco niños (2%) presentaron efectos colaterales transitorios (4 presentaron reacción respiratoria viral y uno debilidad de las dos piernas).



No se encontró resistencia inmunológica. Los autores concluyeron una buena utilidad clínica y mínimos efectos secundarios de la inyección repetida de toxina botulínica a largo plazo en niños con parálisis cerebral infantil. ^{*23}

Jongerius y col., durante un estudio que llevaron a cabo con niños con PC que tenían severa salivación determinaron que las inyecciones intraglandulares de toxina botulínica reduce significativamente el flujo salival en la mayoría de estos pacientes, demostrando una alta respuesta en períodos superiores a 24 semanas. Una importante conclusión que también otorgaron con el estudio que realizaron, es que se demostró que las inyecciones de toxina botulínica producen menos o nulos efectos secundarios a comparación de medicamentos anticolinérgicos. ^{*30}

5.2.2 Tratamientos alternos para la sialorrea en niños.

Como ya se ha mencionado, la sialorrea puede tener un efecto negativo significativo en la calidad de vida del paciente, impidiendo interacciones sociales y limitando seriamente posibilidades de empleo. Se han reportado muchas opciones quirúrgicas para controlar la sialorrea. Uno de los más nuevos procedimientos es la ligadura combinada de los conductos submandibular y parotídeo.

El índice del éxito del procedimiento la ligación de los conductos ganglionares es mucho mejor o mejor después de la cirugía en el 81% de los pacientes tratados con este procedimiento, y el problema de sialorrea de ningún paciente empeora después de cirugía.

Las complicaciones importantes ocurren en aproximadamente el 10% de los pacientes, en las cuales se contemplan ránulas y en algunos casos sialoadenitis. Las complicaciones de menor importancia ocurren en



aproximadamente el 19% de los pacientes que incluyen inflamación de la zona lingual y submandibular, mismas que pueden prolongar el período de hospitalización.

Los investigadores de un estudio en el que se incluyeron a 21 pacientes infantiles, concluyeron que el procedimiento de la ligación de los conductos ganglionares debe ser considerado únicamente cuando la cirugía es más conveniente que algún otro tratamiento. ^{*26}

Otros tratamientos no son necesariamente quirúrgicos o farmacológicos, como se demostró en un estudio realizado en Hong Kong, el cual se realizó para describir el perfil clínico de niños con problemas neurológicos y que además presentaban sialorrea, así como para describir el resultado clínico del entrenamiento oromotor.

El estudio lo realizaron con niños que fueron atendidos en la clínica Drooling del hospital de Alicia Ho Miu Ling Nethersole, Hong Kong entre el enero de 2000 y junio de 2003, a los cuales se les otorgó entrenamiento oromotor y en casos que fueron requeridos, se realizaron cirugías. El gravamen multidisciplinario fue realizado para comprobar la condición médica, el estado funcional y las dificultades oromotoras de cada niño.

La severidad de sialorrea fue clasificada por una escala análoga visual de 10 puntos (VAS). El resultado del entrenamiento oromotor fue determinado por el cambio en VAS de la línea de fondo. Se incluyeron ocho niños, con una edad media de 11.9 años. Seis de los cuales padecían de parálisis cerebral y dos tenían síndrome de Down. Todos tenían retraso mental moderado o severo. El apretamiento pobre del labio, el control inadecuado de la mandíbula y problemas en la deglución eran dificultades comunes oromotoras.



Todos los niños recibieron el entrenamiento oromotor. La duración media del seguimiento del tratamiento para siete niños fue de 17 meses. En el VAS la línea media de fondo era 7.1.

En comparación con la línea de fondo, el grado del VAS durante el período de entrenamiento disminuyó con una diferencia media de 3.0. Otras mejorías funcionales, tales como aspiración y deglución mejoraron. El seguimiento del entrenamiento a corto plazo del entrenamiento oromotor sugirió resultados benéficos. ^{*27}

La acupuntura de la lengua es una técnica innovadora en la medicina china tradicional. Se ha demostrado que los puntos de acupuntura específicos de la lengua están relacionados con varios dominios funcionales.

El propósito del estudio fue determinar la eficacia de la acupuntura en la lengua en niños con problemas neurológicos que incluían sialorrea severa.

A 10 pacientes se les practicó diariamente acupuntura en cinco puntos de acupuntura de la lengua, concluyendo un total de 30 sesiones. La mejora significativa fue observada estadísticamente en las medidas en una escala análoga visual (VAS).

Este estudio demostró la eficacia de la acupuntura de la lengua como tratamiento adyuvante o alternativo para los pacientes con problemas sialorrea y se puede integrar como parte del programa del estímulo del oromotor. ^{*28}



6. REDUCCIÓN DEL FLUJO SALIVAL CON LA TOXINA BOTULÍNICA.

Se han hecho estudios como uno en el que se incluyeron a 33 pacientes que habían tenido salivación atribuible a varias enfermedades, y que fueron tratados con la inyección de la toxina botulínica A.

También se realizó un estudio posterior controlado documentando la eficiencia y posibles efectos secundarios, así como la duración de los efectos del tratamiento. La hipótesis de que la inyección de que la toxina botulínica tipo A puede ser valuada como una opción terapéutica para la reducción de la secreción de las glándulas salivales ha sido estudiada desde el 2000 especialmente en enfermedades neurológicas.

El efecto terapéutico se basa en la acción inhibitoria de la toxina botulínica en los receptores colinérgicos de las células de las glándulas salivales, como se ha demostrado en experimentos con animales. Puesto que la secreción de los fluidos de estas células se activa por la estimulación de los receptores colinérgicos la inyección de la toxina botulínica es capaz de disminuir la capacidad secretoria de las glándulas.

Dentro de las indicaciones de la toxina botulínica se encuentra la sialorrea, salivación o babeo por acumulación salival causado por desordenes de la deglución, así como las enfermedades del tejido glandular tales como sialolitos o fístulas salivales.

La investigación realizada en el 2004 incluyó a 33 pacientes tratados en el departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello en la



Universidad de Göttingen Alemania con la toxina botulínica tipo A para tratar la salivación, sialoadenitis crónica y fístulas salivales.

Las condiciones que tomaron en cuenta de la salivación ó babeo es que era atribuido a cáncer de cabeza y cuello, enfermedades neurodegenerativas, aplopejías, hipersalivación idiopática o babeo resultante de una fístula salival o sialoadenitis crónica, los pacientes fueron tratados inyectándoles toxina botulínica tipo A en las glándulas salivales mayores. Las edades de los pacientes comprendían de los 7 a los 85 años, con una media de 60; 24 hombres y 9 mujeres.

Todos los pacientes recibieron (bajo control sonográfico [trasductor lineal de 7.5 MHz]) la inyección de la toxina botulínica A reconstituída con 0.9% con una solución de cloruro de sodio al 0.9% en la glándula parótida y/o en la glándula submandibular, en uno o ambos lados. En la mayoría de los pacientes (30) se siguió el siguiente protocolo de inyección: cada parótida recibió 22.5 U fraccionadas en tres dosis de 7.5U cada una, y cada glándula submandibular recibió una cantidad de 10U toxina. Las inyecciones, que se administraron sin anestésico local, fueron bien toleradas por todos los pacientes, incluyendo a los niños.

Los pacientes fueron regularmente revisados después de la inyección de la toxina y dieron sus valoraciones subjetivas de flujo salival, además se realizaron análisis de saliva, investigación de posibles efectos secundarios, exámenes completos de las áreas de cabeza y cuello y control sonográfico de las glándulas salivales. Los períodos de seguimiento variaron entre 1 y 50 semanas (período medio de 8 semanas).

Dentro de los resultados que obtuvieron los investigadores, 26 pacientes (79% del 93% de aquellos que dieron valoración de la efectividad de la



terapia) reportaron una mejoría distintiva sustancial de sus síntomas. Los mismos 26 pacientes reportaron el inicio de los beneficios a las dos semanas.

De acuerdo a la valoración subjetiva de tres pacientes, la toxina perdió su efecto a las 12 semanas de la inyección. Un paciente reportó efectos incluso después de las 28 semanas, y otro paciente murió después de 8 semanas, sin haber experimentado pérdida de los efectos. Siete pacientes notaron una recidiva de la hipersalivación y solicitaron una segunda inyección después de los 4 a los 7 meses.

La sialometría reveló una disminución distinta en la cantidad del flujo salival después de la primera semana, que permaneció constante las primeras semanas y se incrementó al nivel inicial después de 12 a 16 semanas. La producción de los componentes salivales se incrementó durante las primeras semanas o permanecieron constantes.

Los efectos secundarios severos, tales como boca seca, parestesias de los músculos faciales, incremento de formación de sialolitos no se observaron.

En el estudio se reporta la inyección local de la toxina botulínica para reducir el flujo de saliva en diferentes enfermedades. En particular, documenta un espectro amplio de indicaciones para el uso de la toxina botulínica tipo A, incluyendo la nueva indicación de tratamiento de sialoadenitis crónica. Por lo que podemos ser capaces de evitar la extirpación de la glándula, que es regularmente necesario en la sialadenitis crónica recurrente.

La aplicación de la toxina botulínica parece ser de gran relevancia clínica en un número de enfermedades tumorales. La aplicación local de la toxina botulínica puede ser fácilmente ejecutada aún en niños.



Se afirma, por los resultados obtenidos en estudios que comprueban que la toxina botulínica no altera la composición química salival, que la toxina botulínica solamente bloquea las vías colinérgicas de la inervación de la glándula salival, que generalmente es responsable de la secreción de agua y electrolitos y no afecta la porción adrenérgica de la glándula salival, la porción adrenérgica es responsable principalmente del transporte de proteínas. A pesar de la reducción del flujo salival por la toxina botulínica, los pacientes retienen una secreción basal suficiente previniendo así efectos secundarios como boca seca, que incrementaría el riesgo de infección intraoral.

Como se juzgó por la autovaloración y las investigaciones sialométricas, la toxina fue efectiva dentro de las dos primeras semanas después de la aplicación. Esto corresponde con el intervalo de tiempo conocido de la unión neuromuscular y las glándulas sudoríparas. En la mayoría de los casos, el efecto comenzó a disminuir después de 3 a 4 meses y cuando los pacientes requirieron una segunda inyección, lo hicieron de los 4 a los 7 meses después de la primera. También es importante mencionar que, en pocos casos, el efecto aún estaba presente después de los 6 meses. ^{*24}

7. REDUCCIÓN DE PRODUCCIÓN SALIVAL CON INYECCIONES DE TOXINA BOTULÍNICA B DENTRO DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES.

Turk Gonzalez y Odderson reportaron en un estudio la cantidad de reducción en la producción de saliva siguiente a inyección de toxina botulínica tipo B en las glándulas salivales de los pacientes con daño o ataque al tallo cerebral.



En la Sociedad Americana de Neurorehabilitación, se presentó un paciente de 57 años de edad, con historia de daño cerebral 6 meses previos a la admisión. Con Ecocardiograma fue notable un trombo en el ventrículo izquierdo, el cual fue probablemente la etiología del ataque.

Al momento de la admisión en la unidad de rehabilitación, el paciente estaba constantemente salivando, incluso mojado su ropa, requiriendo constantemente manejo de succión de la secreción. El paciente estaba también completamente afligido sobre su apariencia debido a la salivación. Entre otros problemas que presentaba el paciente se encontraba disfagia significativa.

Durante su rehabilitación, el paciente continuó requiriendo de frecuentes succiones, las cuales frecuentemente interferían con su participación en terapias físicas, ocupacionales y del habla. Inicialmente, el paciente continuó con molestos ensayos de deglución con el terapeuta del habla.

Sin embargo, durante la primer semana de su rehabilitación desarrolló neumonía por aspiración, la cual fue exitosamente tratada con antibióticos y la terapia de deglución fueron detenidas. Resultó obvio que el paciente necesitaba mejorar del manejo de la secreción para reducir el riesgo de aspiración, y para incrementar su participación en las terapias, así como para mejorar su apariencia social.

La cuantificación de las secreciones salivales antes y después de las inyecciones de la toxina botulínica tipo B fue obtenida por 2 métodos de colección: succión y rollos dentales.

Para el método de succión, se utilizó una cánula, que fue conectada con una unidad de succión. Las secreciones orales del paciente eran succionadas



por 15 minutos usando la presión de 150 mmHg de succión. Esto fue repetido en 3 diferentes ocasiones antes y después de la inyección de la glándula parótida y una después de la inyección de la glándula submandibular.

Para el segundo método, 6 rollos dentales estándar de algodón fueron divididos en pares y colocados en contenedores plásticos con tapa enroscable, y su peso en seco fue obtenido usando una escala Mettler AC 100. Los 3 pares de rollos dentales fueron colocados en cada conducto secretor de las glándulas parótidas, submandibulares y sublingual.

Los rollos se dejaron en esas posiciones durante 5 minutos, tiempo en el cual se le explicó al paciente no deglutir ninguna secreción. Después, los rollos de algodón se volvieron a colocar en los recipientes de plástico y se pesaron otra vez para calcular la diferencia de su peso inicial.

La colección de saliva fue realizada previa a la inyección de la glándula parótida, en el día 12 después de la inyección de la glándula parótida, y en el día 11 después de la inyección de la glándula submandibular.

Usando una aguja de calibre 30, bajo guía del ultrasonido, fueron inyectadas 1000 unidades (0.2cc) de toxina botulínica tipo B en cada glándula parótida del paciente. En otra ocasión, fueron inyectadas 500 unidades (0.1 cc) dentro de cada glándula submandibular.

Los resultados que obtuvieron de las secreciones salivales previas a la inyección que se recogieron por el método de succión dieron una media de 28 cc/h. Después de la inyección de la glándula parótida, la secreción salival recogida por el método de succión fue reducida de 23.81% a 21.33 cc/h. Después de la inyección de la glándula submandibular, la secreción salival



fue reducida a 85.8% a menos de la colección de la preinyección, resultando menos de 4 cc/h.

El método de colección con rollos dentales demostró similar reducción salival.

El total de la colección previa a la inyección para los tres sitios fue similar al método de succión con 29.6 g/h. Las secreciones de la glándula parótida resultaron ser la mayoría de las secreciones (53.5%).

Después de que ambas glándulas, la parótida y la submandibular, fueron inyectadas, las secreciones salivales del área de la parótida disminuyeron de un 85.2% a 2.34 g/h. Las secreciones salivales del área de la glándula submandibular disminuyeron un 36.56% después de dos inyecciones.

La colección total de saliva disminuyó de 65.77% a 10.13 g/h después de las dos inyecciones. Además el paciente requirió menos succiones, lo cual le permitió mayor participación en sus terapias. El paciente, subjetivamente, también pensó que la salivación había disminuido y se sentía mejor sobre su aspecto físico.

Dentro del periodo de efectividad del tratamiento, no presentó ninguna caries dental, gingivitis, o alguna otra complicación debido a la reducción de la producción salival durante ese tiempo. ^{*25}



CONCLUSIONES

En las últimas décadas se ha generalizado la terapia con toxina botulínica para el tratamiento de sialorrea o hipersalivación, diferentes trastornos musculares, así como de la espasticidad asociada a parálisis infantil.

La sialorrea (salivación o babeo excesivos) es una afección frecuente en los pacientes con déficit neurológico, como parálisis cerebral (10% a 38%), esclerosis lateral amiotrófica (20%), enfermedad de Parkinson (EP) (70%) y otros trastornos neurológicos. En la mayoría de los casos, el babeo es consecuencia de hipersalivación combinada con anomalías de la deglución.

En este tipo de pacientes, como se ha planteado anteriormente, la toxina botulínica tipo B nos ofrece una opción de tratamiento que bien aplicado, provoca notable mejoría en los pacientes que padecen sialorrea o hipersalivación y que tienen además problemas neurológicos.

La sialorrea (salivación o babeo excesivo) es una afección frecuente en los pacientes con déficit neurológico, tales como parálisis cerebral (10% a 38%), esclerosis lateral amiotrófica (20%), enfermedad de Parkinson (EP) (70%) y otros trastornos neurológicos. En la mayoría de los casos, el babeo es consecuencia de hipersalivación combinada con anomalías de la deglución.

No hay ninguna razón, hasta ahora, para pensar que la toxina botulínica B funcionará mejor que toxina botulínica A. Pero hay una excepción: las preparaciones de toxina botulínica convencionales pueden inducir la formación de anticuerpos, aunque éste es un fenómeno poco frecuente.



La reconstitución de la toxina botulínica A (Botox) se lleva a cabo con suero salino sin conservante. No se debe agitar violentamente, ni congelar, ya que la congelación desnaturalizaría la solución.

La solución reconstituida debe almacenarse entre los 2 y 8°C, y se recomienda la utilización de la solución en las primeras 4 horas. Las preparaciones de toxina botulínica convencionales pueden inducir la formación de anticuerpos, aunque éste es un fenómeno poco frecuente.

Estudios bien fundamentados han demostrado que los anticuerpos para toxina botulínica A no actúan sobre la toxina botulínica B.

Aunque se han identificado los factores de riesgo estadístico, el fracaso de la terapia es mínimo o nulo. De hecho, la actividad del sistema inmunológico del paciente puede ser el factor más importante. Si es así, la formación del anticuerpo contra toxina botulínica B sería inminente, sobre todo dada la similitud estructural entre toxina botulínica B y toxina botulínica A.

La toxina botulínica B tiene una afinidad más alta con el sistema nervioso autónomo.

Existe una variación considerable de paciente a paciente en cuanto a la dosis óptima. Algunos expertos recomiendan que los pacientes reciban inicialmente dosis modestas de toxina botulínica B y que la dosis se incremente gradualmente en visitas siguientes con el propósito de maximizar el beneficio y evitar efectos colaterales obteniendo una dosis óptima.

La sialorrea no solamente tiene un gran impacto negativo sobre la vida social del paciente sino que puede producir ahogo, aspiración e infección torácica.



Ante un paciente en el que se constata de forma objetiva la existencia de sialorrea por sobreproducción de saliva debemos investigar la posible causa y proceder a un tratamiento de tipo etiológico. Si la persistencia de aquella o las molestias que ocasiona al paciente son importantes, se procurará la inhibición de la producción salival con el tratamiento específico para cada paciente basándose en un correcto diagnóstico y siendo llevado a cabo por personal capacitado.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López de Val L., Castro García A., Toxina botulínica: aplicaciones terapéuticas. Barcelona: Ed MASSON, S. A., 2002
2. Ledermann D. W. The History of Clostridium botulinum. Rev Chil Infect. Edición aniversario 2003; 39-41
3. Seija V., Schelotto F. Botulismo. Hallado en: <http://www.infecto.edu.uy>. Departamento de Bacteriología, Facultad de Medicina.
4. Garza-Velasco R., Arnon S.S., Schechter R., Inglesby T.V., Henderson D.A., Bartlett J.G., Ascher M.S., Eitzen E., Fine A.D., Hauer J., Layton M., Lillibrigde S., Osterholm M.T., O'Toole T., Parker G., Perl T.M., Russell P.K., Swerdlow D.L. and Tonat, K.: Botulinum toxin as a biological weapon, JAMA, 2001; 285 (8): 1059-1070.
5. Vizcaíno J., Montoya C. Arco 2005 Artist's Website. Clostridium botulinum. Hallado en: <http://www.elergonomista>.
6. Rivas. Anaerobios. Hallado en: <http://www.higiene.edu.uy>
7. Martínez Pérez D. Toxina Botulinica y su empleo en la Patología Oral y Maxilofacial. Rev. Esp. Cirug. Oral y Maxilofac 2004; 26: 149-54
8. Elan Pharma. Nuevos medicamentos en España. Panorama actual Med 2001; 25 b (246): 703-733
9. Singer C. Indicaciones y manejo de la Toxina Botulínica. Rev. Ecuat. Neurol. Vol 9 núm 1-2, 2000. Pp. 16-22
10. Versión on-line. Botulinum Toxin Type B: Where Are We?. Rev. Chil. Neuropsiquiatr. V 40n1 Santiago ene,2002
11. Naumann M. Neurotoxin Institute. Hiperhidrosis y otros trastornos de la secreción. Hallado en: <http://www.neurotoxininstitute.org>.
12. Dressler D., Adib SAberi F., Reis Barbosa Egberto. Botulinum toxin. Mechanisms of action. Arq Neuropsiquiatr 2005; 63 (1): 180-185
13. Bakke M, Møller E, Werdelin LM, et al. Treatment of severe temporomandibular joint clicking with botulinum toxin in the lateral pterygoid



muscle in two cases of anterior disc displacement. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005; 100: 693-700

14. Ganong W. Fisiología Médica. 16^a. Ed. Cd. México. Editorial El Manual Moderno. 1998.

15. Guyton C. Anatomía y fisiología del sistema nervioso. 2^a Ed. Madrid-España: Editorial Panamericana, 1994.

16. Bagán Sebastián J. Medicina Oral. Ed MASSON Barcelona 1995.

17. Anderson A. Sialorrea y toxina botulínica. Instituto de Neurología de Buenos Aires. Health on the net Foundation. Feb 2006

18. Harrison T. R. Principios de Medicina Interna Vol II. 14^a. Ed. Cd. México Editorial McGraw Hill Interamericana. 1998.

19. Aula Interactiva. Enfermedad de Parkinson. Formación Continuada Acreditada Para Médicos De Atención Primaria. Programa Anual 2001-2002

20. Serrano-Dueñas M. Sialorrea in patients with Parkinson. A six-year prospective study. Rev. Neurol. Oct 2003; 37 (7): 623-626

21. Legido A., Katsetos C. D. Cerebral Palsy: new pathogenetic concepts. Rev. Neurol. 2003; 36 (2): 157-165

22. Suskind D. L., Tilton A. Clinical Study of Botulinum-A Toxin in the Treatment of Sialorrhea in Children With Cerebral Palsy. Laryngoscope 2002 Jan; 112 (1): 73-81

23. Diffazio M D; Coll E; Menachi W; Latimer E; Pesin E.; Jabbari B. Efectos y seguridad a largo plazo de la Toxina Botulínica tipo A en pacientes con parálisis cerebral infantil. Neurology 2003 Mar; 60 (5 Suppl 1): A466 ABS P06.070

24. Ellies M. Reduction of salivary flor with Botulinum Toxin: Extended report on 33 patients with drooling, salivary fistulas, and sialadenitis. Laryngoscope 114 Oct 2004; 14 (10): 1856-1859

25. Turk Gonzalez M., Odderson R. Quantitative Reduction of Saliva Production wih Botulinum Toxin B Injection into the Salivary Glands. Neurorehabil. Neural Repair. 2005 Mar; 19 (1): 58-61



26. Peyton Shirleya W., Scott Hilla J., Woolleya Audie L., and Brian J. Success and complications of four-duct ligation for sialorrhea. *WiatrakInternational Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* Volume 67, Issue 1, January 2003, Pages 1-6
27. Ka Ling Yama W., Li Chien Yangb H., Management of drooling for children with neurological problems in Hong Kong. *Brain and Development* January 2006; Vol 28, Issue 1: 24-29
28. Wong V., Sun J. G. † and Wong W. Traditional chinese medicine (tongue acupuncture) in children with drooling problems. *Pediatric Neurology* July 2001; Vol 25, Issue 1: 47-54
29. Monnier g., Tatu L., Parratte B., Cosson A., Michel F. and Metton G.. La toxine botulique: Mise au point sur les principales indications therapeutiques. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. July 2003;Vol 46, Issue 6 : 338-345
30. Jongerius P. H., Rotteel J. J., Van Limbeek J., Gabreels F., Van Hulst K., and Van den Hoogen F. Botulinum toxin effect on salivary flor rate in children with cerebral palsy. *Neurology* 2004; 63: 1371-1375
31. Ellies M., Laskawi R. †, Rohrbach-Volland S and Arglebe C. Up to date report of Botulinum toxin therapy in patients with drooling caused by different etiologies. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 454-457
32. Freudenreich O. Drug-induced sialorrhea. *Drugs Today (Barc)*. Jun 2005; 41 (6): 411-8.
33. Panicker JN, Muthane UB. Botulinum toxins: pharmacology and its current therapeutic evidence for use. *Neurol India*. Dec 2003; 51 (4): 455-60.
34. Bhidayasiri R., Truong D. Expanding use of botulinum toxin. *Journal of the Neurological Sciences* 235 (2005) 1 – 9
35. U. S. food and Drug Administration. Office of Orphan Products Development. Hallado en: <http://www.fda.gov/orphan/>