



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FREY.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

YANCY ESTHELA ZURITA BAUTISTA

TUTOR: MTRO. OCTAVIO GODÍNEZ NERI

ASESORA: C.D. LAURA MARGARITA MÉNDEZ
GUTIÉRREZ



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.

A mis padres Jorge y Estela por ser el pilar de todos mis actos y a quienes debo todo lo que soy y tengo.

A mis hermanos, Iris, Jorge, Cindy, Michel y Caro. Por su cariño, apoyo, por ser mis mejores amigos incondicionales y el mejor equipo que jamás podré encontrar.

A mis amigos: Belén, Oscar, Lichita, Mora y Marisol, quienes han hecho que la vida se me pase en un instante, me han enseñado a reír ante situaciones adversas y me han apoyado en las buenas y en las malas.

A mis profesores de la universidad, especialmente a la Dra. Luz del Carmen González, al Dr. Octavio Godínez, a la Dra. Laura Méndez, a la Dra. Lourdes Eriksen, al Dr. Javier Medina, al Dr. Francisco Shiraishi y a todos los demás que quisiera mencionar, por haber iluminado mi camino con sus enseñanzas y con su paciencia al brindarme su tiempo, cariño y esfuerzo.

A la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO** por dejarme sentir este orgullo de pertenecer a ella, permitirme tener una carrera universitaria para ser útil a la sociedad y darme las herramientas para poder valerme por mi misma.

A todos ellos les agradezco, por ser el recuerdo más valioso que poseo.

*“Los sabios son los que buscan la sabiduría;
los necios piensan ya haberla encontrado “*

Napoleón Bonaparte.

Agradecimiento a la Dra. López del Servicio de Neurología del Hospital General de México, por las facilidades otorgadas para la realización de esta tesina.

Al Dr. Octavio Godínez Neri, a la Dra. Laura Méndez, a la Dra. Luz del Carmen González, por auxiliarme y guiarme en el desarrollo de esta tesina.

Al Dr. Adalberto Mosqueda Taylor por su tiempo y atenciones prestadas.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
ANTECEDENTES HISTÓRICOS	9
CAPÍTULO I ANATOMÍA	
1.1 Nervio Trigémino V Par Craneal	14
1.2 Nervio Glossofaríngeo IX Par Craneal	17
1.3 Ganglio Ótico	18
1.4 Glándula Parótida	19
1.4.1 Relaciones anatómicas	20
1.4.2 Conducto de Stenon	20
1.4.3 Arteria carótida externa y sus ramas	20
1.4.4 Venas retromandibulares y sus tributarias	22
1.4.5 Drenaje linfático	22
1.4.6 Inervación	22
CAPÍTULO II SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO	24
2.1 Sistema Nervioso Parasimpático	26
2.2 Sistema Nervioso Simpático	26
2.2.1 Ganglio Cervical Superior	26
2.3 Acetilcolina	27
2.3.1 Receptores nicotínicos	27
2.3.2 Receptores muscarínicos	28
2.4 Características normales de los nervios periféricos	28
2.4.1 Degeneración y regeneración axonal	29
CAPÍTULO III LA PIEL	
3.1 Las glándulas sudoríparas	31
CAPÍTULO IV SÍNDROME DE FREY	
4.1 Etiología	34

4.2 Fisiopatología	35
4.3 Regeneración aberrante en el Síndrome de Frey	37
4.4 Incidencia	40
4.5 Diagnóstico	42
4.6 Diagnóstico Diferencial	47
4.7 Tratamiento	47
4.7.1 Tratamientos Quirúrgicos	47
4.7.1.1 Colocación de colgajo de fascia temporal	48
4.7.1.2 Rotación del Sistema Superficial Músculo-Aponeurótico	48
4.7.1.3 Colgajo de Músculo Esternocleidomastoideo	48
4.7.1.4 Duramadre Liofilizada	49
4.7.1.5 Poliglactina	49
4.7.1.6 Politetrafluoretileno	49
4.7.1.7 Matriz cutánea humana acelular (Alloderm)	49
4.7.1.8 Implantes Sintéticos	50
4.7.1.9 Simpatectomía	50
4.7.1.10 Resección de la porción craneal del nervio glosofaríngeo.	51
4.7.2 Tratamientos Farmacológicos	51
4.7.2.1 Anticolinérgicos	51
4.7.2.1.1 Atropina y Escopolamina	51
4.7.2.1.2 Glicopirrolato	53
4.7.2.2 Antitranspirantes	54
4.7.2.2.1 Cloruro de aluminio hexahidratado	54
4.7.3 Formaldehído y Glutaraldehído	55
4.7.4 Neurotoxina Botulínica tipo A	55
4.7.4.1 Estructura	56
4.7.4.2 Bloqueo de la acetilcolina	58
4.7.4.3 Presentación Comercial	61
4.7.4.4 Actividad biológica	61
4.7.4.5 Indicaciones	62
4.7.4.6 Periodo de recuperación	64

4.7.4.7 Inactivación de la toxina	65
4.7.4.8 Aspectos inmunológicos	65
4.7.4.9 La neurotoxina botulínica para el Síndrome de Frey	65
4.7.4.9.1 Dosis	67
4.7.4.9.2 Consideraciones previas a su inyección	68
4.7.4.9.3 Contraindicaciones y Complicaciones	69
4.7.4.9.4 Interacciones Medicamentosas	71
CONCLUSIONES	73
FUENTES DE INFORMACIÓN	75

INTRODUCCIÓN

Existe una entidad clínica muy interesante aunque poco frecuente y menos conocida en el ámbito odontológico: el Síndrome de Frey, que consiste en sudoración, rubor, salivación y en ocasiones dolor en la piel que recubre a la glándula parótida cuando la persona degusta, huele algo delicioso o incluso cuando piensa en comida. Es por eso que muchos autores lo llaman también “sudoración gustatoria”.

Esta entidad clínica, ha sido encontrada asociada a una lesión del nervio aurículotemporal, principalmente. Aunque se han documentado casos en los que se cree que pudo haber aparecido como consecuencia de un trayecto nervioso aberrante congénito del nervio antes mencionado. Los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas en la glándula parótida, frecuentemente llegan a desarrollar este síndrome.

Los autores que describieron los primeros casos clínicos, pensaban, que el líquido que “salía” de la piel que recubre a la glándula parótida, era saliva que de alguna forma *“se escapaba del conducto de Stenon y llegaba a la piel”*.

Años más tarde, la idea de que era saliva la que emergía por los poros de la piel, fue desechada y se demostró que es más bien sudor, secretado por las glándulas sudoríparas.

En condiciones normales, la estimulación de la glándula parótida no tiene ninguna relación con la activación de las glándulas sudoríparas.

Su fisiopatología no es muy clara, sin embargo, a lo largo de la historia muchos autores han contribuido al conocimiento del mecanismo que explica este bizarro síndrome.

Es lógico comprender que aquellos autores que describieron los primeros casos del síndrome, no hayan obtenido las conclusiones que autores más contemporáneos han logrado, ya que conforme han pasado los

años, el conocimiento de la anatomía y la fisiología han avanzado, pero los primeros autores aportaron descripciones de casos clínicos muy valiosas.

En libro recientemente publicado “Oncología Bucal” por el Dr. Adalberto Mosqueda Taylor “Coordinador de la Especialidad en Patología Bucal y Diagnóstico Integral UAM-Xochimilco”, en su capítulo final, hace alusión a este síndrome, de ahí surge la fuente de inspiración. Es uno de los pocos libros que mencionan la existencia del síndrome, y presenta una pequeña explicación de su fisiopatología.

Ninguno de los libros más consultados por los estudiantes de la licenciatura de odontología, menciona este padecimiento.

Por lo que, el presente trabajo, otorga una revisión bibliográfica que pretende explicar, qué es lo que sucede en este síndrome, cuáles son sus manifestaciones clínicas, como se diagnostica y el papel que juega el cirujano dentista en el reconocimiento y diagnóstico de los pacientes afectados por este curioso síndrome. Así como su participación en el tratamiento y rehabilitación de estos pacientes.

Actualmente, el epónimo de este síndrome responde a: síndrome de Frey, pero en este trabajo se propone que el epónimo correcto de este síndrome, en justicia, debe asimilar dos nombres más y por lo tanto denominarlo síndrome de Kastresmsky-Frey-Thomas, por las razones que a continuación se exponen.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Si se sitúa uno en la perspectiva del tiempo, es fácil comprender la argumentación que cada autor hizo para explicar sus observaciones clínicas a la luz de los conocimientos vigentes en cada época. Así es como exploramos cada una de las aportaciones que aquí se presentan.

Dunbar ³, analiza en su artículo las publicaciones de autores desde 1888 hasta 1923, fecha en la que Lucja Frey publicó su polémico artículo explicando con mayor detalle y precisión la fisiopatología del síndrome. Según Dunbar, Kastremsky fue el primero en describir el caso de un paciente con perspiración facial peculiar cuando ingería alimentos salados en 1740.

Duphenix en 1757 publicó su artículo *“Observation sur le fistules du canal salivaire de Stenon”*, en el cual, describió el caso de un paciente herido por un ciervo en un accidente durante la cacería. Presentaba una herida profunda y penetrante en la mejilla izquierda, a través de la cual se podía apreciar una fractura del hueso cigomático. La herida en la cual se observaba el drenaje de un líquido claro cuando el paciente comía, permaneció abierta por más de 4 meses. Duphenix relata lo siguiente: *“cada vez que él mastica su comida, comienzan a emerger de la zona de la piel que cubre la mejilla, transudación de gotitas transparentes... es evidente (dice Duphenix): que el líquido es la saliva que vino desde la piel desde su recorrido natural es decir, el conducto de Stenson que ha sido dañado por el accidente”*.

Después de un cierre quirúrgico y de la creación de un conducto alrededor de la cavidad bucal, el drenaje líquido laterofacial parecía haberse detenido. El llamó a esta lesión “fístula parotidea traumática”. ^{3,4}

Duphenix pensó, al igual que muchos otros autores que el líquido que emergía de la zona de la mejilla era saliva. Sin embargo Bergounhioux en 1859, demostró que el fluido secretado en éstos pacientes era sudor.³

Barthez describió en su artículo de 1806 *“Nouveaux Éléments de la science de L´homme”* a un hombre con abundante sudoración cuando se le colocaba sal en una parte de la lengua. Este autor fue capaz de reproducir los síntomas observados de la sudoración gustatoria durante la estimulación salival.³

Dupuy en 1816, describió sudoración gustatoria inducible y reproducible sobre el área de la mejilla en los caballos. Los síntomas en los caballos no eran de “sudoración gustatoria”, pero sus estudios y experimentos subsecuentes ayudaron a definir otra causa de sudoración, como resultado de sección de los nervios cervicales simpáticos.^{3,4}

Un caso interesante es el relatado por el neurólogo francés Charles-Édouard Brown-Séquard, (discípulo de Claude Bernard) quien posteriormente dedicó su vida al estudio del sistema nervioso y dejó el conocimiento del conocido “síndrome de Brown-Sequard”.⁷⁷

Brown-Séquard en 1850, describió su propia experiencia como enfermo afecto de éste síndrome y lo describe así: *“yo, experimento una secreción abundante de sudor en la cara cada vez que mis nervios gustativos son excitados por comer cosas saladas, muy dulces, muy picantes o cualquier cosa con un sabor fuerte, el movimiento de la mandíbula no tiene relación alguna con la aparición del sudor”*.^{3, 4} Del caso de Brown-Séquard desconocemos que tipo de lesión fue la que provocó el cuadro clínico.

Baillarger en 1853, publicó cinco casos, de los cuáles solo dos presentaban la clásica sintomatología de la sudoración gustatoria. Mencionó que la aparición de sudoración facial y rubor se presentaron después de

drenar un absceso parotídeo. Baillarger, concluyó erróneamente que el líquido presente en la mejilla era saliva.³

En 1855 P.Bérard reportó un caso de sudoración gustatoria asociado a un absceso parotídeo. El paciente (su padre) presentaba: *“gotitas en la superficie de la mejilla al momento de comer. La mejilla se tornaba roja y la saliva emergía en gotas, cubriendo su mejilla de manera tan rápida, que no era posible mirar los orificios por donde salía”*.³ Él pensaba que el conducto de Stenon estaba bloqueado y que por eso la saliva drenaba por la piel.⁴

En 1857 F. Parkes Weber describió el caso de un muchacho de 19 años que desarrolló sudoración y eritema del lado del oído y mejilla izquierda, después de un episodio de parotiditis que requirió drenaje quirúrgico. Mencionó que los síntomas se presentaron seis meses después. Concluyó que los síntomas tenían relación con una compresión de vasos y fibras motoras del nervio temporal. Mencionó que algunas fibras del nervio temporal habían sido cortadas por la incisión realizada para el drenaje y que esto podía ser la causa de ésta condición patológica.³

En 1859, Rouyer también describió tres casos de sudoración gustatoria. Al igual que Baillarger, él pensó que el conducto de Stenon estaba bloqueado y que la saliva encontraba de alguna manera una salida hacia la piel.³

En 1875 Botkin, describió un caso de “sudoración gustatoria” posterior a un absceso parotídeo.⁴

En 1888 Paul Raymond en su “Des éphidroses de la face”, estableció que el sistema nervioso autónomo simpático desempeñaba un papel importante en el desarrollo de sudoración y rubor cutáneo de éstos pacientes durante la estimulación gustatoria.⁴

En el año de 1893, Weber presentó un caso de sudoración gustatoria bilateral.⁴

Gorman New y Herman E. Bozer supusieron que la hipersecreción se relacionaba con la irritación del nervio facial.^{3,4}

Lucja Frey fue la primera en mencionar que el daño al nervio aurículotemporal era el causante del síndrome (Figura 1), en 1923 y mencionó que el área de la cara afectada por este fenómeno presenta una forma de triángulo que corresponde a la región de este nervio.¹ Habló de “irritación nerviosa” en su paciente, provocada por la compresión de la cicatriz.

Describió el caso de un soldado polaco de 25 años quien 5 meses antes, había presentado una herida infectada producida por una bala, por detrás del ángulo de la mandíbula. El soldado presentaba sudoración facial y enrojecimiento local de la piel durante las comidas. Propuso como tratamiento la extirpación de la cicatriz para liberar al nervio que estaba comprimido, también propuso neurólisis con alcohol y extirpación parcial del nervio aurículotemporal.³

Lucja Frey lo llamó “síndrome aurículotemporal” en 1923, pero en el año de 1926 Higier añadió el nombre Frey.

En 1932 Bassoe introdujo el término “Síndrome de Frey” para el Síndrome aurículotemporal.²

En 1927, André Thomas explica correctamente la fisiopatología de la enfermedad y postula la teoría de la regeneración aberrante, que es la más aceptada en la actualidad.^{4,9} Según la cuál concluye, que esta entidad patológica aparece como resultado de un entrecruzamiento de las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas. Mencionando que al ser dañadas las fibras parasimpáticas del nervio aurículotemporal se conectan de manera

aberrante con las fibras simpáticas que inervan a las glándulas sudoríparas de esta región anatómica.

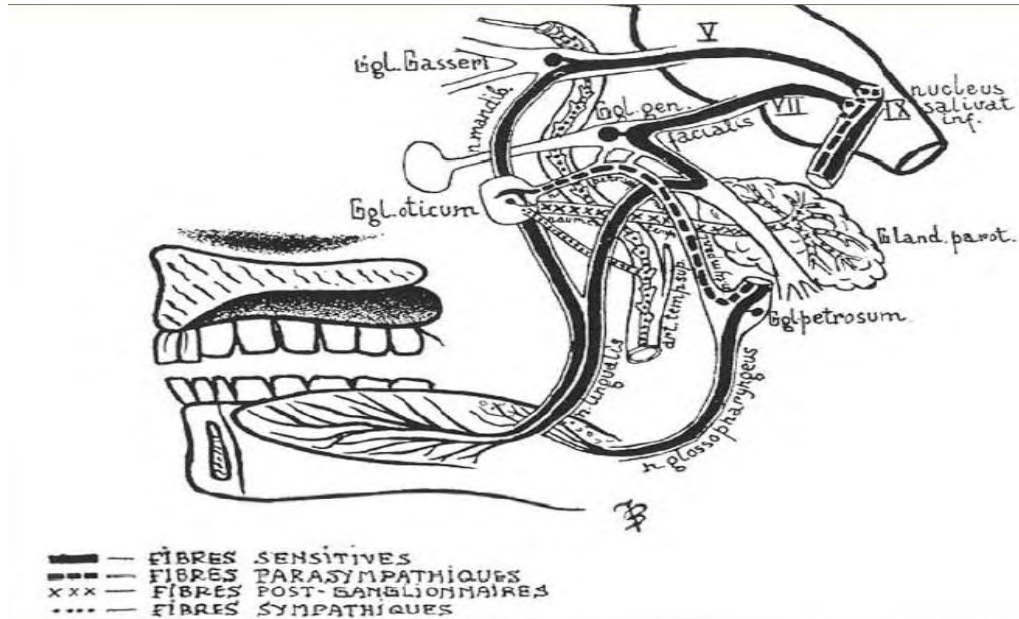


Figura 1

Modelo esquemático que propuso Frey para explicar la fisiopatología del síndrome.¹²

CAPÍTULO I ANATOMÍA

La inervación de la piel de la cara depende fundamentalmente de las tres ramas del V par craneal, el nervio trigémino. Parte de la piel que cubre el ángulo de la mandíbula y la región anterior y posterior del oído medio está inervada por el nervio auricular mayor del plexo cervical.

1.1 Nervio Trigémino V Par Craneal

El V nervio craneal, es el más grueso de los doce nervios craneales y constituye el primer nervio sensitivo de la cara y sus cavidades, así como el nervio motor de los músculos de la masticación (Figura 3).

Presenta tres divisiones:

1. Nervio oftálmico.
2. Nervio Maxilar.
3. Nervio mandibular. Es la división inferior del nervio trigémino. Posee tres ramas sensitivas que inervan el área de la piel derivadas de la prominencia mandibular embrionaria. Emite fibras motoras para los músculos de la masticación. De las tres divisiones que componen al nervio trigémino, es la única que transporta fibras motoras. Los principales ramos sensitivos del nervio mandibular son: *el nervio bucal, el nervio auriculotemporal, los nervios alveolares superiores y los nervios linguales.*
 - *El nervio bucal.* Es un pequeño ramo que emerge de la profundidad de la rama mandibular e inerva la piel de la mejilla situada sobre el músculo buccinador. También inerva la mucosa que tapiza las mejillas y la porción posterior de la cara bucal de la encía.
 - *El nervio auriculotemporal.* Es la primera rama de la división posterior de la rama mandibular. Se origina a partir de dos raíces que se dirigen posteriormente alrededor de las arterias meníngea media, arteria que

asciende hacia el agujero espinoso tras desprenderse de la arteria maxilar (Figura 2).

El nervio auriculotemporal primero discurre entre el músculo tensor del velo del paladar y la cabeza superior del pterigoideo lateral y continúa entre el ligamento esfenomandibular y el cuello de la mandíbula, realiza un giro lateral alrededor del cuello de la mandíbula, para ascender profundo a la glándula parótida entre la articulación temporomandibular y el oído. Las ramas terminales del nervio auriculotemporal transportan la inervación sensitiva general de la piel de una región extensa de la sien. Además el nervio auriculotemporal contribuye a la inervación sensitiva de la oreja, el conducto auditivo externo, la membrana timpánica y la articulación temporomandibular. Transporta fibras parasimpáticos posganglionares del nervio glossofaríngeo (IX par craneal) hasta la glándula parótida.^{65,70}

El nervio auriculotemporal tras abandonar el cráneo, continúa en un plano profundo a la glándula parótida hasta la región anterior, desde donde se dirige hacia arriba, por delante de la oreja. Inerva el cuero cabelludo de la región temporal y la región auricular anterior.

Las fibras parasimpáticas posganglionares del nervio auriculotemporal, se originan del siguiente trayecto: parten del núcleo bulbar salival inferior, situado por debajo del IV ventrículo. Siguen estas fibras junto al IX par craneal (glossofaríngeo), del que nace el nervio de Jacobson, que cruza el promontorio del oído medio. Una de sus ramas, el nervio petroso superficial menor, llega al ganglio ótico, que se encuentra en la fosa infratemporal, origen del nervio auriculotemporal, hasta que alcanza finalmente a la glándula parótida, estimulando la secreción salival ante diferentes estímulos.

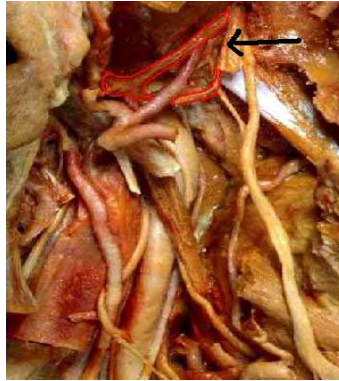


Figura 2

Nervio auriculotemporal.⁷³

- *El nervio alveolar inferior.* Penetra en el conducto mandibular a través del orificio mandibular. Dentro del conducto emite ramos que inervan a los dientes inferiores. Se divide en sus ramos terminales: *El nervio incisivo y mentoniano*, enfrente del orificio mentoniano. *El nervio incisivo* inerva a los dientes incisivos inferiores, encía adyacente y mucosa del labio inferior. *El nervio mentoniano* emerge por el orificio mentoniano y se divide en tres ramos, que inervan la piel del mentón así como la piel y mucosas del labio y encía inferiores.
- *El nervio lingual.* Emite fibras sensitivas para los dos tercios anteriores de la lengua, piso de la boca y encía de los dientes mandibulares.⁷¹

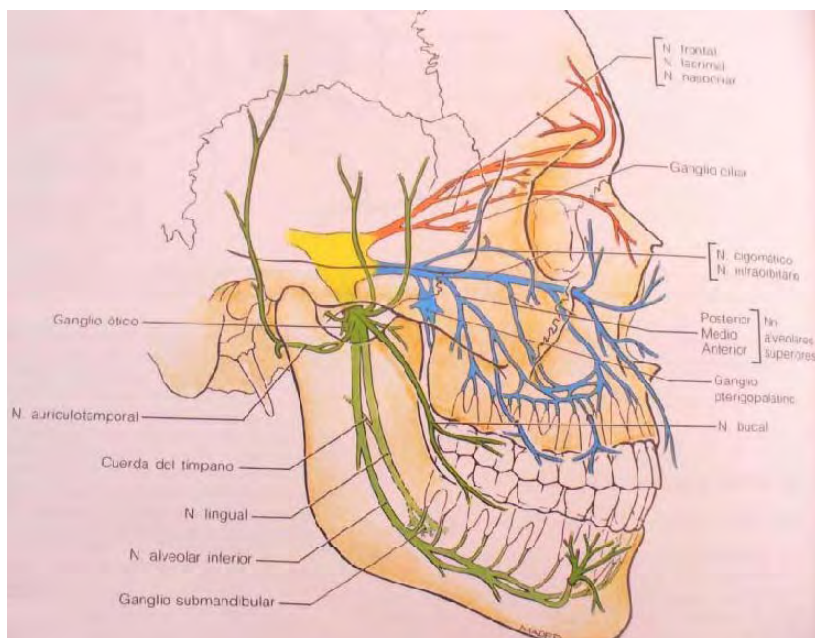


Figura 3

Zonas inervadas por el nervio el nervio trigémino. ⁷¹

1.2 Nervio Glossofaríngeo IX Par Craneal

Este nervio envía los siguientes ramos: timpánico, carotídeo, faríngeo, muscular tonsilar y lingual (Figura 4).

El nervio timpánico (sensitivo y parasimpático) se origina en el ganglio glossofaríngeo inferior y regresa de nuevo al cráneo por el conducto timpánico del hueso temporal. Pasa al oído medio y se divide en varios ramos que forman el plexo timpánico. Este plexo envía los siguientes ramos:

1. Ramos para el nervio petroso mayor (nervio petroso profundo mayor).
2. Ramos para la mucosa de la cavidad timpánica, trompa auditiva y celdas mastoideas.
3. Ramo para el nervio petroso menor (petroso profundo menor). El cual contiene fibras parasimpáticas secretomotoras para la

glándula parótida. Atraviesa el agujero oval y hace sinapsis en el ganglio ótico. Las fibras posinápticas se dirigen a la glándula parótida.⁷¹ Este nervio se une al nervio petroso superficial menor (rama del facial), para llegar al ganglio ótico.⁷⁵

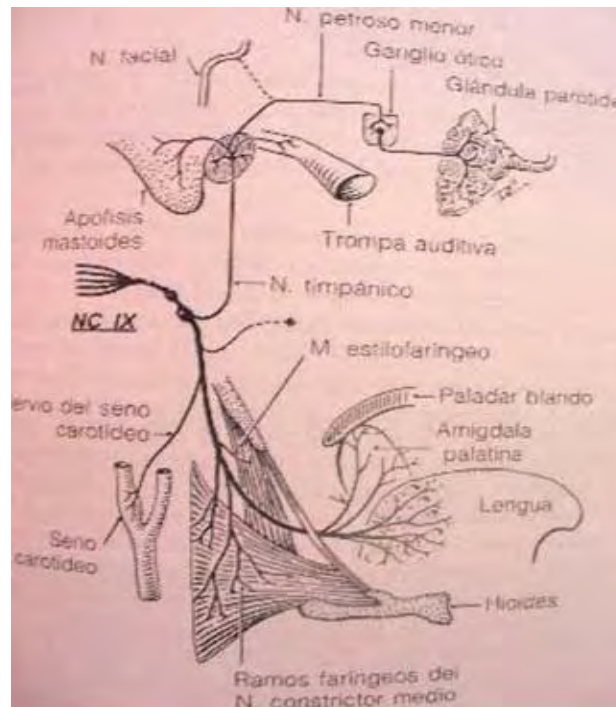


Figura 4

Distribución del nervio glossofaríngeo.⁷¹

1.3 Ganglio Ótico

Las fibras del sistema parasimpático provienen del nervio petroso superficial menor. Estas fibras preganglionares, derivadas del nervio glossofaríngeo, hacen sinapsis en el ganglio ótico. Las fibras posganglionares pasan al nervio auriculotemporal, y llevan impulsos secretomotores a la glándula parótida.

Las fibras del sistema simpático se derivan del plexo que rodea a la arteria meníngea media. Estas fibras son posganglionares (ya que se originan en el ganglio cervical superior). Solo pasan a través del ganglio ótico

y por medio del nervio auriculotemporal, inervan los vasos sanguíneos de la glándula parótida (Figura 5).

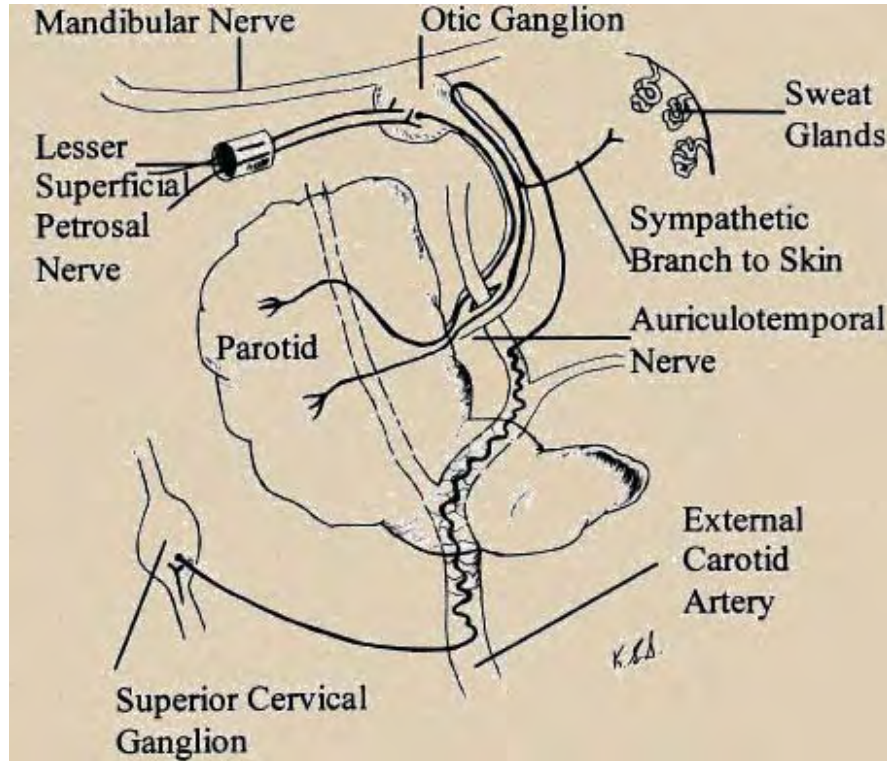


Figura 5

Ganglio ótico y su relación con la inervación de la glándula parótida.⁷⁶

1.4 Glándula Parótida

Es una estructura amarillenta, lobulada y de forma irregular. Tiene la forma aproximada de una pirámide invertida. Presenta un vértice, una base y tres caras: externa, anterior y posterior.

- Vértice: se encuentra entre el músculo esternocleidomastoideo y el ángulo de la mandíbula.
- Base (cara superior): se relaciona con la raíz del arco cigomático y el cuello del cóndilo de la mandíbula. Por ella emergen los vasos temporales superficiales, junto con el nervio auriculotemporal.

Caras:

- Externa (superficial): presenta nódulos linfáticos y está cubierta por piel.
- Anterior: presenta un surco ocupado por la rama ascendente de la mandíbula y el músculo masetero, por lo que presenta dos labios, externo e interno. El labio externo presenta con frecuencia una porción independiente conocida como glándula parótida accesoria. El conducto de Stenon, las ramas del nervio facial y la arteria transversa de la cara emergen cubiertos por el labio externo.

El labio interno puede pasar entre los músculos pterigoideos, y la arteria maxilar interna emerge de ésta parte de la glándula parótida.

- Posterior: se relaciona por arriba con el conducto auditivo externo. Presenta dos surcos, uno para el proceso mastoideo y los músculos esternocleidomastoideo y un segundo surco para el proceso estiloides y los músculos insertados en ella. La porción que incluye al segundo surco es conocida como cara interna, que por delante del proceso estiloides se relaciona con la arteria carótida interna y también puede llegar a hacer contacto con la pared lateral de la faringe.

La cara posterior es perforada por el nervio facial por arriba y por la arteria carótida externa por abajo.^{71,74}

Es la glándula salival de mayor tamaño. Se encuentra rodeada por una vaina visceral, que forma parte de la fascia cervical profunda. Su secreción (la saliva) tiene las siguientes funciones:

- Lubricación durante la masticación, deglución y habla.
- Solubiliza las distintas sustancias, lo cual permite que puedan ser saboreadas.
- Fragmentación de carbohidratos por la amilasa.
- Participa en el equilibrio hídrico.
- Autoclisis.

- La saliva suele contener cantidades significativas de anticuerpos proteicos capaces de destruir las bacterias bucales.

1.4.1 Relaciones anatómicas.

La región parotídea, comprende a la glándula parótida y su lecho. Entre las porciones óseas que forman parte de este lecho se encuentra la rama ascendente de la mandíbula por delante, el proceso estiloides por dentro y el proceso mastoideo por atrás. La región parotídea está limitada hacia atrás por el músculo esternocleidomastoideo y hacia abajo por el músculo digástrico.

1.4.2 Conducto de Stenon

El conducto de Stenon abandona el borde anterior de la glándula parótida a mitad de camino entre el arco cigomático y la comisura bucal. Atraviesa la cara siguiendo una dirección transversal y tras cruzar el borde medial del músculo masetero, se introduce en la almohadilla grasa de la boca y atraviesa el músculo buccinador. Penetra al interior de la boca cerca del segundo molar superior.⁶⁵

1.4.3 Arteria carótida externa y sus ramas

La arteria carótida externa penetra en el interior de la glándula parótida. En su recorrido en dirección superior, da la arteria auricular posterior antes de dividirse en sus dos ramas terminales (la arteria maxilar y la arteria temporal superficial), cerca del borde inferior de la oreja:

- La arteria maxilar discurre horizontalmente, profunda a la mandíbula.
- La arteria temporal superficial continúa en una dirección superior y abandona el borde superior de la glándula tras emitir la arteria transversa de la cara.⁶⁵

1.4.4 Venas retromandibulares y sus tributarias

Las venas temporal superficial y maxilar interna entran a la glándula con sus correspondientes arterias y se unen en el espesor de la glándula para formar la vena retromandibular. Esta última emerge cerca del vértice de la glándula parótida y contribuye a formar la vena yugular externa, que empieza inmediatamente por debajo de la glándula parótida, o en ocasiones dentro de la misma. ^{65, 71}

1.4.5 Drenaje linfático

Los vasos linfáticos de la glándula terminan en los nódulos linfáticos cervicales superficial y profundo. Existen dos o tres nódulos linfáticos en la superficie de la glándula parótida y dentro de su parénquima. ^{65, 71}

1.4.6 Inervación

La inervación sensitiva de la glándula parótida depende del nervio auriculotemporal, una rama del nervio mandibular. Esta división abandona el cráneo a través del agujero oval. ^{65, 71}

Las fibras secretomotoras preganglionares del sistema parasimpático provienen de la rama timpánica del nervio glossofaríngeo, que posteriormente forma el nervio petroso superficial menor para alcanzar al ganglio ótico, donde hace sinapsis (Figura 6). Las fibras posganglionares pasan luego a la glándula parótida por medio del nervio auriculotemporal. ⁷⁵

La inervación simpática de la glándula parótida incluye las fibras vasomotoras provenientes del ganglio cervical superior que viajan con el nervio auriculotemporal. ⁶⁵

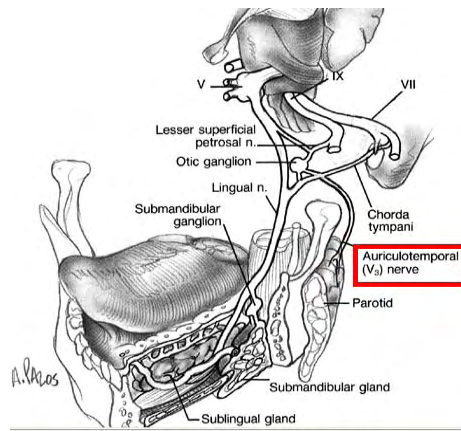


Figura 6

Inervación parasimpática de las glándulas salivales. ⁷

CAPÍTULO II SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.

Al igual que el sistema nervioso central, posee un componente sensitivo y otro motor.

Los estímulos que llegan al Sistema Nervioso Autónomo, provienen principalmente de neuronas sensoriales autónomas, que en su mayor parte guardan relación con interoceptores por ejemplo: los quimiorreceptores del cayado de la aorta o de las carótidas que detectan las concentraciones de oxígeno y gas carbónico. La característica fundamental de este tipo de sensibilidad es que es inconsciente. Las motoneuronas autonómicas, regulan la actividad de las vísceras al aumentar o disminuir las funciones de sus tejidos efectores, como pueden ser las glándulas, el músculo liso o el cardiaco. La parte sensitiva y motora son involuntarias. A diferencia del sistema motor voluntario, las motoneuronas somáticas no son únicas. Son un par de neuronas que se denominan preganglionares y posganglionares. Existen una serie de conglomerados de núcleos y pericariones neuronales agrupados en unas estructuras conocidas como ganglios autonómicos. La neurona preganglionar tiene su núcleo en la médula espinal y sus axones en el ganglio autónomo y la posganglionar tiene su núcleo en el ganglio autonómico y sus axones en las estructuras musculares lisas de los órganos secretores u órganos blanco.⁶⁸

Las motoneuronas del sistema nervioso autónomo, dependiendo del origen se subdividen en dos:

1. El sistema nervioso simpático.
2. El sistema nervioso parasimpático.

Muchos de los llamados órganos blanco reciben inervación de los dos sistemas, la cual se denomina dual. Estos sistemas realizan acciones opuestas sobre los diferentes órganos (Figura 7).

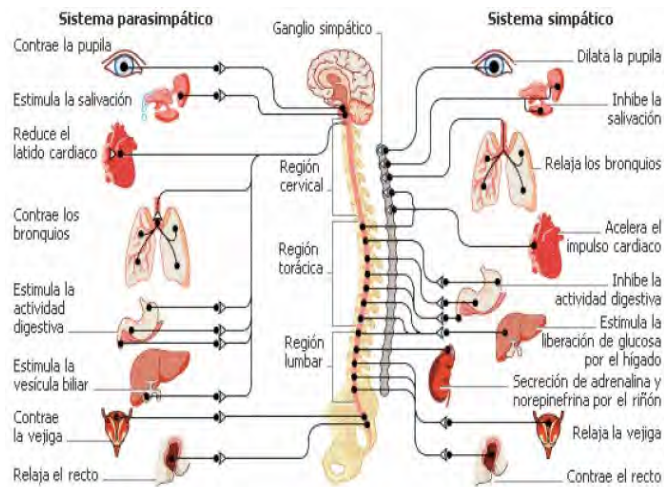


Figura 7

Acciones de los sistemas autónomos: simpático y parasimpático.⁶⁸

Las neuronas del sistema nervioso autónomo se clasifican según el neurotransmisor que posean o segreguen en sus botones terminales. Ya sea acetilcolina ó noradrenalina. Las que liberan acetilcolina se denominan colinérgicas y las que liberan noradrenalina adrenérgicas.

En el sistema nervioso autónomo las neuronas colinérgicas comprenden:

- a) todas las neuronas preganglionares, simpáticas y parasimpáticas
- b) neuronas posganglionares simpáticas que inervan a las glándulas sudoríparas.
- c) Todas las neuronas posganglionares parasimpáticas.

La gran mayoría de los órganos del cuerpo humano posee una doble inervación: la del sistema nervioso simpático y la del sistema nervioso parasimpático. El equilibrio entre el sistema nervioso simpático y parasimpático está a cargo del hipotálamo. En el caso de las glándulas sudoríparas, los músculos erectores del pelo en la piel, riñones y muchos vasos sanguíneos solo tienen una activación del sistema nervioso simpático.

2.1 Sistema Nervioso Parasimpático

Las fibras parasimpáticas preganglionares parten del encéfalo por medio de los pares craneales III, VII, IX, X, y XI y de la porción sacra de la médula espinal por medio de las ramas anteriores de los nervios S2 a S4. Las fibras parasimpáticas contenidas en los nervios craneales III, VII y IX terminan en los ganglios parasimpáticos craneales: oftálmico (ciliar), esfenopalatino (pterigopalatino), ótico y submandibular.⁷⁵

2.2 Sistema Nervioso Simpático

El sistema simpático provee las siguientes fibras:

- Fibras secretomotoras para las glándulas sudoríparas
- Fibras motoras para el músculo liso (erector del pelo)
- Fibras vasomotoras para los vasos sanguíneos de los miembros.

Las fibras simpáticas para cabeza y cuello se originan en los segmentos D1 y D2 de la médula espinal.

2.2.1Ganglio Cervical Superior

Forma parte de la porción cervical de la cadena simpática, que distribuye inervación a todo el cuerpo. Se extiende desde la vértebra C-1 a la C-2 ó 3. Se encuentra por detrás de la arteria carótida interna y adelante del músculo recto anterior mayor de la cabeza.

Esta gran colección de neuronas (de 2 a 3 cm de longitud) se sitúa a la altura del atlas (C1) y axis (C2). Las fibras posganglionares pasan a lo largo de la arteria carótida interna y entran en la cavidad craneal. El ganglio emite también fibras para la arteria carótida externa y los cuatro nervios cervicales superiores. Da ramos para el corpúsculo y el seno carotídeo, para el plexo faríngeo, así como los nervios cardiacos cervicales para el corazón. Varias de sus ramas forman un plexo en la carótida externa. Las ramas del plexo

continúan a lo largo de las ramas de esta arteria, y algunas llegan en último término a las glándulas salivales.

Las fibras simpáticas llegan a la arteria meníngea media y se desprende una fibra que cruza el ganglio ótico y a partir de ahí acompaña al nervio auriculotemporal e inervan los vasos sanguíneos de la glándula parótida.⁷⁵

2.3 Acetilcolina

La acetilcolina tiene dos tipos de actividad:

- Muscarínica: corresponden a las de la acetilcolina liberada por las terminaciones parasimpáticas posganglionares.
- Nicotínica: produce estimulación de todos los ganglios autónomos, estimulación de todos los músculos voluntarios y secreción de adrenalina por la médula suprarrenal.
- Produce vasodilatación generalizada, aún cuando la mayoría de los vasos carecen de inervación parasimpática. La acetilcolina actúa sobre las células del endotelio vascular liberando óxido nítrico, que relaja el músculo liso.
- La acetilcolina estimula la secreción de las glándulas sudoríparas, que están inervadas por fibras colinérgicas del sistema simpático.

2.3.1 Receptores nicotínicos.

Se subdividen en tres clases fundamentales: musculares, ganglionares y del Sistema Nervioso Central. Los receptores musculares se localizan exclusivamente en la unión neuromuscular esquelética, los ganglionares se encargan de la transmisión en los ganglios simpáticos y parasimpáticos y los del Sistema Nervioso Central se encuentran dispersos por el encéfalo.

2.3.2 Receptores muscarínicos.

Se han identificado cinco tipos de receptores diferentes, pero sólo cuatro se han caracterizado desde el punto de vista funcional y farmacológico. Los receptores M1 “nerviosos” se localizan fundamentalmente en el Sistema Nervioso Central, en neuronas periféricas y en las células parietales gástricas.

Los receptores M2 “cardíacos” se localizan en el corazón y también en las terminaciones presinápticas de las neuronas periféricas y centrales.

Los receptores M3 “glandulares/del músculo liso” producen sobre todo efectos excitadores, como la estimulación de las secreciones glandulares (salivales, bronquiales, sudoríparas, etc) y la contracción del músculo liso visceral. Medían también la relajación del músculo liso (fundamentalmente vascular), debido a la liberación de óxido nítrico a partir de las células endoteliales vecinas.⁶⁵

2.4 Características normales de los nervios periféricos

El principal componente del nervio periférico es la fibra nerviosa (un axón con sus células de Schwann y su vaina de mielina). Un nervio está compuesto por numerosas fibras agrupadas y rodeadas por una vaina de tejido conjuntivo para formar fascículos donde se entremezclan fibras mielínicas y amielínicas. En el sistema nervioso periférico los axones están mielinizados por segmentos separados por nodos de Ranvier.

Los axones amielínicos, que son más numerosos que los mielínicos, tienen un diámetro entre 0.2 y 3 micrómetros. Los axones periféricos contienen organelos y estructuras del citoesqueleto, que incluyen microfilamentos, neurofilamentos, microtúbulos, mitocondrias, vesículas, retículo endoplásmico liso y lisosomas. Las proteínas y otras sustancias no se sintetizan en el axón, si no en el citoplasma perinuclear (pericarión) y se transporta a través del flujo axoplásmico a lo largo del axón.

Hay tres componentes principales del tejido conectivo de los nervios periféricos: el epineuro, que envuelve todo el nervio; el perineuro, que es una vaina de tejido conectivo de múltiples capas que recubre cada fascículo y el endoneuro, que rodea cada fibra nerviosa de manera individual.⁵⁹

2.4.1 Degeneración y regeneración axonal.

Es el resultado de la destrucción primaria del axón, con la desintegración secundaria de su vaina de mielina. El daño axonal puede deberse a un evento focal ocurrido en algún punto a lo largo de la extensión de la fibra nerviosa, o una alteración más generalizada que afecta al cuerpo neuronal (neuropatía) o a su axón (axonopatía). Cuando se produce una degeneración axonal como consecuencia de una lesión focal, como la sección traumática de un nervio, se produce en la porción distal de la fibra una degeneración conocida como walleriana. Al cabo de unos días, el axón comienza a degradarse, y las células de Schwann afectadas empiezan a catabolizar la mielina y más tarde a fagocitar los fragmentos axonales. Se reclutan macrófagos en el área, los que participan en la fagocitosis de los *debris* derivados del axón y la mielina.

El muñón de la porción proximal del nervio lesionado muestra cambios degenerativos que comprometen solamente los dos o tres últimos internodos y a continuación experimentan una actividad regenerativa.

Los muñones proximales de los axones degenerados crecen rápidamente y se extienden, y pueden desarrollar nuevos conos de crecimiento durante el proceso de regeneración axonal. Estos conos de crecimiento utilizan como guía las células de Schwann que han quedado libres por la degeneración de los axones. El crecimiento de los axones es un proceso lento. A pesar del crecimiento lento, la regeneración axonal es responsable de parte del potencial de recuperación funcional después de lesiones axonales.

El proceso de regeneración axonal se asocia con un aumento de la síntesis de proteínas y su efecto más importante son los brotes axonales.⁵⁹

La reconexión de los filetes nerviosos no siempre hace coincidir el muñon ó cabo central con el cabo periférico y de ésta manera ocurre en el Síndrome de Frey, que algunas fibras parasimpáticas, en el proceso de regeneración y reconexión, prosigan la reinervación, utilizando la vaina de los nervios de la red simpática que inervan a las glándulas sudoríparas de la piel que recubre la región parotídea , la concha del pabellón auricular y la porción externa del conducto auditivo externo.

CAPÍTULO III LA PIEL

Tiene dos componentes: la epidermis, que es el epitelio escamoso estratificado queratinizado que cubre a la dermis, que es el segundo componente.

La dermis, que tiene origen mesodérmico, está formada básicamente por haces de fibras de colágeno, vasos sanguíneos, vasos linfáticos y fibras nerviosas.

3.1 Las glándulas sudoríparas

Regulan la temperatura del cuerpo y eliminan los productos de desecho al excretar sudor. Su base interna tiene forma de espiral y los conductos presentan aberturas en la superficie conocidas como poros. Existen dos tipos de glándulas sudoríparas: las glándulas apócrinas y las glándulas écrinas.

Las glándulas sudoríparas se distribuyen por toda la piel, excepto en las membranas timpánicas, los bordes de los labios, los pezones, la superficie interna del prepucio, el glande del pene y los labios menores. La mayor concentración de ellas se encuentra en la piel gruesa de las palmas de las manos, las plantas de los pies y la cara.

Las glándulas sudoríparas écrinas son estructuras tubulares de forma espiral distribuidas por todo el cuerpo, que no están adheridas a los folículos pilosos, que se adentran en la dermis y el tejido subcutáneo en donde se alojan. Están inervadas por fibras colinérgicas de los nervios simpáticos.

Las glándulas apócrinas son glándulas sudoríparas modificadas de gran tamaño, son estructuras con forma espiral adheridas a los folículos pilosos en las axilas, las areolas y las regiones periumbilical, genital y perianal. Sus conductos se abren en los folículos pilosos o directamente en la superficie de la piel. Sus secreciones inodoras adquieren olor por medio de la acción bacteriana. Aumentan de tamaño en la pubertad y están sometidas a

cambios cíclicos relacionados con los ciclos menstruales en la mujer. Están inervadas por fibras adrenérgicas de los nervios simpáticos.

Las arterias cutáneas derivan de un plexo tangencial en el límite entre la dermis y el tejido conjuntivo subcutáneo. Las ramas procedentes de éste plexo forman una red subpapilar en la dermis. Las anastomosis arteriovenosas son abundantes en la piel. Las venas presentan una distribución similar a la de las arterias. Partiendo de una red de capilares de la dermis, los conductos linfáticos pasan por una red existente entre la dermis y la hipodermis y desde ahí discurren centralmente con los vasos sanguíneos. Los nervios cutáneos portan fibras somáticas aferentes, que median en la percepción general de sensaciones y fibras autónomas (simpáticas) eferentes, que inervan el músculo liso de los vasos sanguíneos, los músculos erectores del pelo y las glándulas sudoríparas.⁶⁷

La estimulación del área preóptica del hipotálamo anterior provoca sudoración. Los impulsos procedentes de esta área que producen sudoración se transmiten a las vías autónomas de la médula y después a través del flujo simpático, a la piel de todo el cuerpo. Las glándulas écrinas pueden ser también estimuladas por la adrenalina o la noradrenalina circulantes en la sangre, aunque las propias glándulas no tengan inervación adrenérgica. Durante el ejercicio, la médula suprarrenal secreta éstas hormonas y el cuerpo necesita perder el calor extra producido por los músculos activos.⁷²

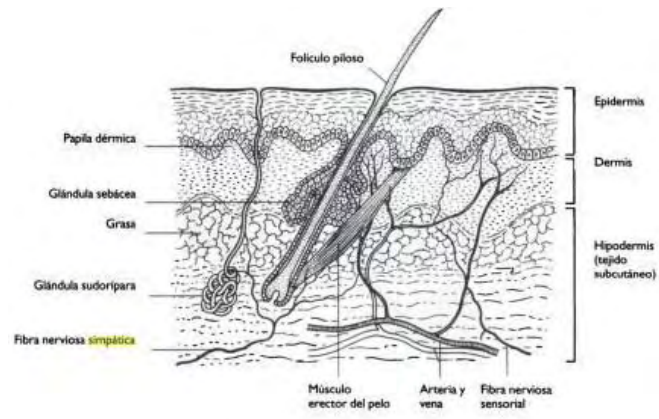


Figura 8
Piel y sus anexos.⁶⁷

CAPÍTULO IV SÍNDROME DE FREY

4.1 Etiología

Se ha encontrado la presencia de éste síndrome, posterior a: cirugías⁴⁶, traumatismo, tumoración ó infección de la glándula parótida ^{7, 8, 25, 30, 38}(Figura 9), después de disecciones en el cuello (por sección de los nervios cervicales simpáticos), daños y lesiones por instrumentos punzocortantes o incluso por armas de fuego, accidentes ocupacionales ³, en traumatismo de la Articulación Temporomandibular ^{1,33}, fractura condilar ³⁸, cirugía ortognática^{17, 24}, parto asistido con fórceps ^{5, 7, 8, 19, 20, 21, 23}, casos congénitos por un trayecto nervioso aberrante ^{6,18,19}, herpes zoster trigeminal ^{24,26,38}, mononeuritis ⁶, neuritis subclínica ³⁸, linfoadenectomía preauricular ⁷, submandibular ¹⁷, neuropatía de la diabetes mellitus ^{9,30}, en donde suele ser bilateral³⁴, posterior a radioterapia¹³, tras cirugía por meningiomas localizados en el ángulo ponto cerebelar ^{26, 38}, siringomielia, encefalitis ⁴¹. Beale (1998) describe un caso único del síndrome de Frey, después de recibir quimioterapia con cisplatino (antineoplásico) para tratar un caso de teratoma testicular.

Se ha encontrado asociado en niños con epilepsia y en el síndrome de Klipel-Treunay una enfermedad rara congénita, que se caracteriza por: angiomas cutáneos de color vino oporto, que pueden afectar a casi todas las partes del cuerpo y que llegan a ser de gran tamaño y pueden ocasionar comunicaciones arterio-venosas entre ellos, hipertrofia de los tejidos blandos y óseos de un miembro.^{5,22}

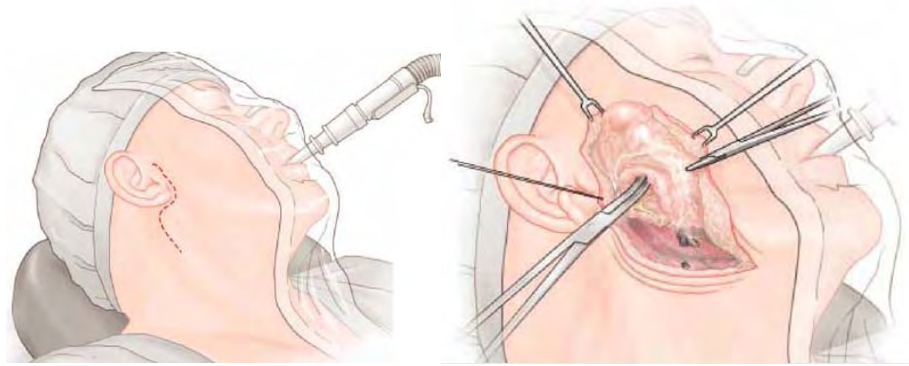


Figura 9

Incisión para realizar una parotidectomía en la cual se observa claramente invasión de la zona por donde pasa el nervio auriculotemporal.⁶⁹

4.2 Fisiopatología

Las fibras parasimpáticas posganglionares secretomotoras y vasodilatadores del ganglio ótico viajan con el nervio auriculotemporal y cuando éste es seccionado o lesionado se origina un proceso de regeneración aberrante, en donde las fibras parasimpáticas se regeneran en dirección inadecuada y se anastomosan con las terminaciones de las fibras simpáticas que inervan a las glándulas sudoríparas y a los vasos sanguíneos. Produciendo un nuevo arco reflejo salival que estimula los receptores colinérgicos de las glándulas sudoríparas y los vasos sanguíneos durante la alimentación. Por lo que ante el estímulo gustativo del parasimpático, se produce eritema secundario a la vasodilatación y la actividad de las glándulas sudoríparas, como respuesta a la estimulación simpática.^{1, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 16, 31, 41, 42, 43}

Esta regeneración aberrante se permite debido a que las fibras posganglionares y las fibras simpáticas que van a las glándulas sudoríparas y los vasos sanguíneos utilizan el mismo neurotransmisor (acetilcolina).^{30, 32, 40}

La acetilcolina, es el neurotransmisor de todas las fibras autonómicas preganglionares (simpáticas y parasimpáticas), de todas las fibras

parasimpáticas posganglionares y de unas cuantas fibras simpáticas posganglionares⁶⁴.

Se caracteriza por eritema, sudoración, dolor y sensación de calor del área inervada por el nervio aurículotemporal, inducida por la ingesta o la anticipación de la ingesta de alimentos como pensar en alimentos ¹², secundario a la activación del estímulo salival y rara vez estímulos táctiles.^{6,18} Se presenta de manera más usual al ingerir alimentos ácidos y de mayor consistencia.⁷

En los adultos la sudoración es el síntoma predominante, y en los niños el eritema es el signo más común (Figura 10).⁵ En niños se presenta al cambiar la dieta líquida o semilíquida (leche, jugos, papillas), por alimentos sólidos.⁷



Figura 10

Ruborización en la piel de niños con síndrome de Frey.^{22, 23}

La presencia del síndrome no se relaciona con el género ni con la edad. Algunos autores mencionan que cualquier tipo de reparación quirúrgica (parotidectomía total, parcial o superficial) que se realice a la glándula parótida para el tratamiento de cualquier afección, es un factor de riesgo para la aparición de este síndrome.

4.3 Regeneración aberrante en el Síndrome de Frey.

Como se ha mencionado con anterioridad, las fibras parasimpáticas preganglionares provenientes del nervio petroso menor, que deriva del plexo timpánico del nervio glossofaríngeo IX, hacen sinapsis en el ganglio ótico. Cuando esto sucede, las fibras posganglionares se unen al nervio auriculotemporal, rama del nervio mandibular, proveniente del V par y lo acompañan en su trayecto hasta llegar a la glándula parótida para proveerla de inervación parasimpática.

Por otra parte, del ganglio cervical superior, se desprenden fibras simpáticas posganglionares que acompañan a la arteria carótida externa y posteriormente acompaña a la arteria meníngea media. De la anterior se desprenden fibras simpáticas que viajan al ganglio ótico. Estas fibras solo cruzan el ganglio ótico, no hacen sinapsis, ya que son fibras posganglionares.

Las fibras simpáticas provenientes del ganglio ótico acompañan al nervio auriculotemporal para proveer de inervación simpática a la glándula parótida. El ganglio cervical superior también envía fibras a los vasos sanguíneos y las glándulas sudoríparas de la cara (Figuras 11 y 12).

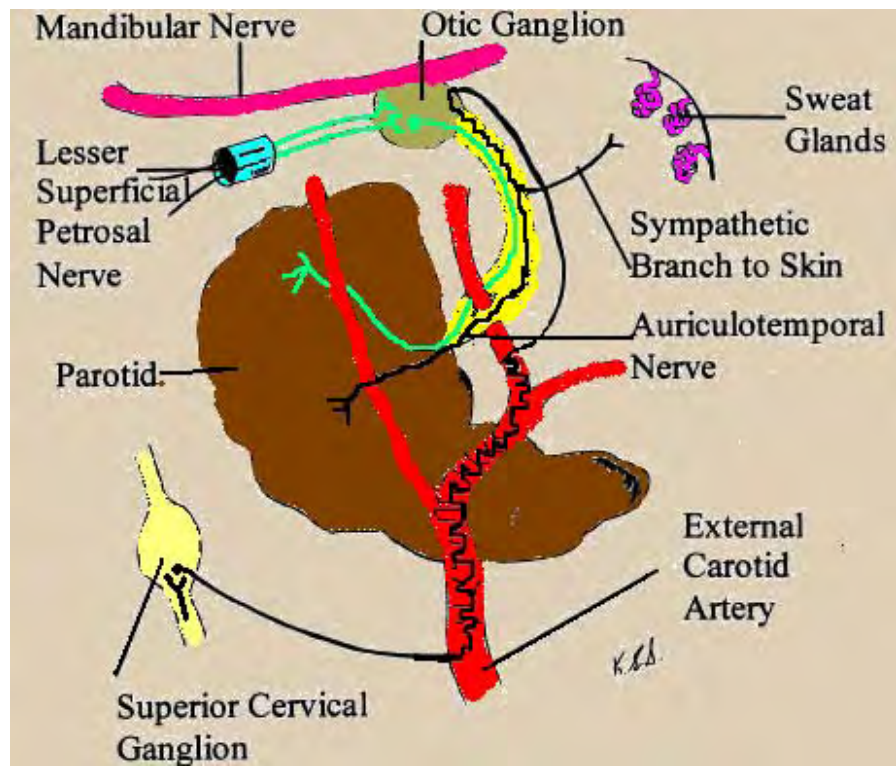


Figura 11

Origen de las fibras simpáticas y parasimpáticas del nervio auriculotemporal. ⁷⁶

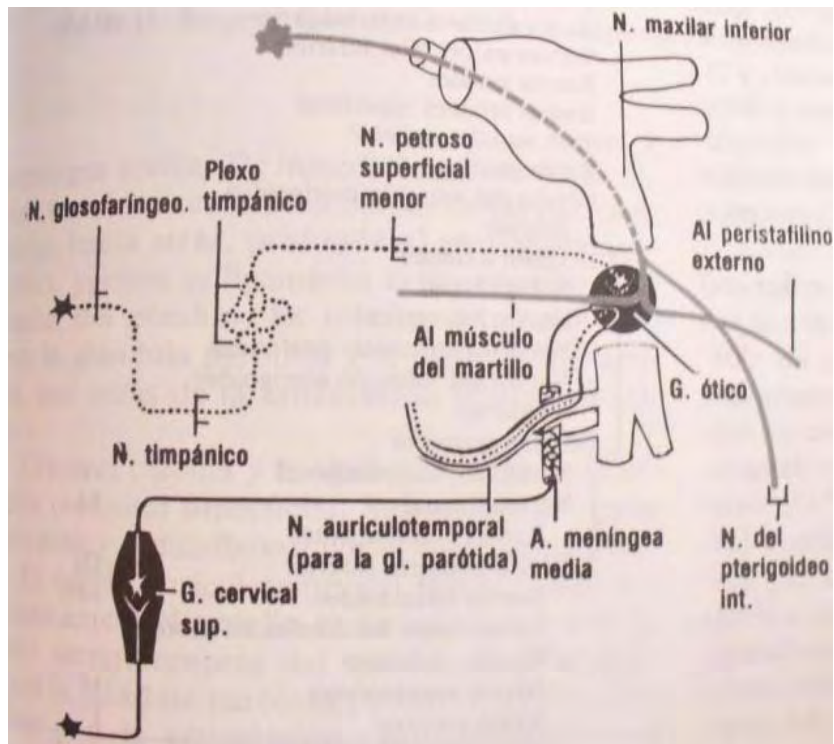
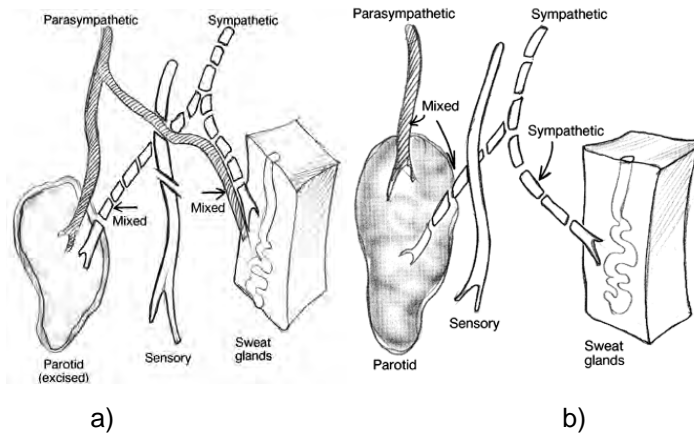


Figura 12

Origen de las fibras simpáticas y parasimpáticas del nervio auriculotemporal.⁷⁴

La “regeneración aberrante” posterior al daño del nervio auriculotemporal se debe a que las fibras parasimpáticas del nervio auriculotemporal pierden su camino al ser “desconectadas” o rotas, entonces, buscan “reconectarse” por medio de los brotes axonales que se dan como proceso de regeneración de la célula nerviosa. Al ser las fibras simpáticas colinérgicas de las glándulas sudoríparas écrinas las más cercanas y las que comparten el mismo neurotransmisor, se convierten en una opción viable para que las fibras parasimpáticas intenten “reconectarse” con ellas(Figura 13).

Cuando se presenta estímulo gustatorio en el paciente con éste tipo de anomalía, se activa el sistema nervioso parasimpático y a la vez, de manera patológica, al sistema nervioso simpático.



a) Inervación anómala en el síndrome de Frey.

b) Inervación normal de las glándulas.⁷⁰

Figura 13

4.4 Incidencia

La presencia del síndrome no se relaciona con género, edad, diagnóstico histopatológico o tipo de reparación del defecto (parotidectomía total, parcial o superficial).^{10,16,26}

Estos síntomas pueden desarrollarse meses o años después del daño al nervio. El intervalo según de Bree (2007), oscila entre dos semanas a dos años³⁰, pero también se ha reportado la presencia del síndrome después de ocho años.¹⁵ Existe un reporte en el cual se menciona que un paciente desarrolló el síndrome después de catorce años.¹¹

Rustemeyer¹⁰ obtuvo, según un estudio prospectivo realizado, un rango de 6 meses a más de 36 meses para que se manifestara el síndrome en pacientes a quienes se les realizó cirugía de la glándula parótida.

Luna Ortiz y colaboradores¹⁶, mencionan que la incidencia del síndrome según los casos reportados con anterioridad, revelan una variable que va de un 5% a 100%. Pero se acepta un 66% para la población de los estudios publicados.

Mencionan que en la población mexicana un promedio de 36% podría considerarse como aceptable.

Bakke y colaboradores (2006), desarrollaron un índice de severidad medido en una escala del 0 al 7.

FRECUENCIA.	INTENSIDAD.
0 = Sin sudoración.	0=Seco, sin sudor.
1 =Ocasional, no todos los días.	1=Leve (solo moja la mejilla).
2 =Frecuente, todos los días.	2=Moderado (sudor en mejilla y cuello)
3 =Sudor constante	3=Severo (sudor en mejilla, cuello y blusa)
	4=Extremo (sudor en los alrededores)

Luna Ortiz y colaboradores¹⁶, Proponen cuatro criterios para determinar la severidad del síndrome:

Manifestaciones Clínicas.	<i>Valor</i>
Si	1
No	0
Extensión del área.	
0.1 cm- 2.0 cm.	1
2.1 cm- 4 cm.	2
> 4 cm.	3
Sudoración excesiva focal	3
Olor desagradable durante la sudoración.	3
Síndrome de Frey ligero.	1-3 puntos
Síndrome de Frey severo.	4 o más.

4.5 Diagnóstico

Al realizar la historia clínica debemos asegurarnos que la fuente de la hiperhidrosis no se encuentre asociada con alteraciones sistémicas como: hipertiroidismo, debido a efectos secundarios de algunos medicamentos (por ejemplo propanolol), por disfunción hormonal, alteración psicológica, obesidad, etc.^{37, 51}

La prueba más comúnmente utilizada es la prueba de Minor, pero también se puede hacer el diagnóstico clínico, únicamente⁴⁷, confiando en la sintomatología que refieren los pacientes con ésta afección.

La prueba de Minor detecta las zonas en las que hay presencia de sudor. No necesariamente el paciente que presenta una prueba de Minor positiva, presenta sintomatología. En ocasiones el síndrome tiene manifestaciones tan leves que son imperceptibles para algunos pacientes.

Prueba de Minor (almidón-yodo):

Con esta prueba se ha llegado a diagnosticar el síndrome de Frey con una incidencia del 96%.³⁴ Muchas veces ésta técnica auxiliar diagnóstica demuestra la presencia del síndrome en pacientes completamente asintomáticos.

Indicaciones previas a la prueba de Minor:

- Las mujeres no deben tener maquillaje, su cara debe estar limpia, libre de cremas o soluciones.
- Los hombres deben tener también la cara limpia, afeitada, libre de cremas o soluciones que puedan dar un falso positivo en la zona

Técnica:

1. Se realiza una solución yodada (1.5 g de yodo, 10 g de aceite de ricino y 1.25 ml de etanol al 95%.)

2. Las áreas pre-auricular, post-auricular y temporal se cubren con la solución yodada. (se recomienda colocarlo de manera bilateral, para tomar el lado opuesto como control)



Figura 14

Colocación de la solución ⁵².

3. Después de que la solución yodada se ha secado, se espolvorea con polvo de almidón, aunque también se puede utilizar harina de papa y se le da un sialogó al paciente (casi siempre limón) aunque otros autores utilizan rebanadas de manzana ^{31, 43} ó tabletas de vitamina C. ³² Debe masticarlo por espacio de 60 segundos. Bakke y Wang recomiendan que el sialogó permanezca por 5 minutos.



Figura 15. Se espolvorea polvo almidonado. ⁴¹

4. Eliminar el exceso de harina o el polvo de almidón que se haya colocado, utilizando aire y succión. ³¹



Figura 16.

Paciente con zona afectada teñida. ³²

5. Como resultado de la absorción del yodo por el almidón, el área afectada se tiñe de azul oscuro-púrpura. ⁹ Las zonas que no sufrieron ningún cambio de color son negativas.



Figura 17

Pacientes con zona afectada teñida. ^{52, 15}

6. El área afectada de la piel se imprime en una hoja de acetato transparente, en la cual, se dibujan las marcas anatómicas del ojo, el oído y la boca. Su extensión se determina y expresa en cm².
7. La zona es marcada y dividida dentro de cuadrados de 4 cm².

Para el tratamiento con toxina botulínica se continúa con lo siguiente (Figura 18):

8. Se perfora el acetato por cada cm².
9. Se marcan los puntitos en la cara del paciente para determinar la zona a inyectar.
10. Se desinfecta con alcohol toda la zona a inyectar.
11. Justo en la mitad de cada cuadrado, debe ser inyectada la toxina botulínica. Se utiliza una jeringa de insulina para su inyección en la zona de la cara afectada. La inyección debe ser intradérmica para no provocar parálisis en los músculos cercanos al sitio de inyección

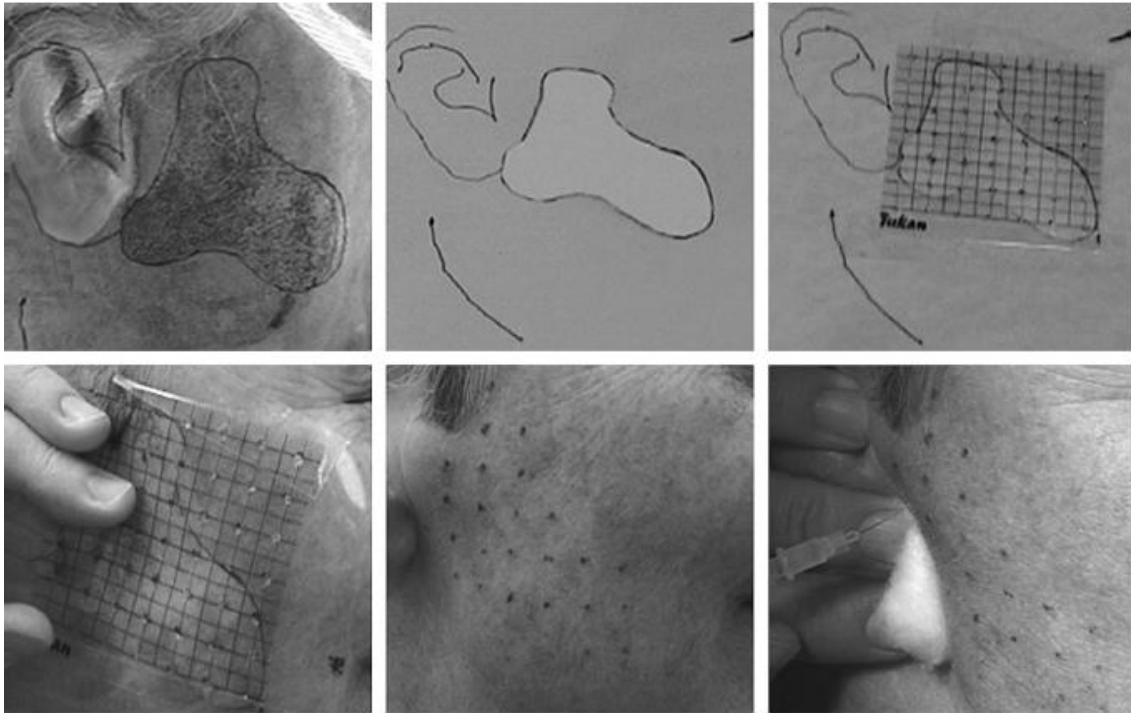


Figura 18.

Pasos para la aplicación de la toxina botulínica.⁶⁸

En los puntos marcados en la cara del paciente (que previamente fueron marcados con el acetato). Se inyecta la toxina botulínica, por lo que el número de inyecciones o aplicaciones es directamente proporcional al número de puntos marcados en la cara. En el capítulo de tratamiento se comenta que una dosis aproximada de 1.4 unidades ratón por cm^2 de la toxina botulínica, tiene una eficacia de aproximadamente seis meses.

Semanas después del tratamiento con la toxina botulínica, suele realizarse la prueba de Minor (almidón-yodo), para evaluar si ha disminuido el tamaño de la zona afectada.

A muchos pacientes, el tratamiento con toxina botulínica puede llegar a parecerles muy caro, pero si se toma en consideración que la aplicación de la toxina se realiza cada 4-6 meses aproximadamente, que el costo de un frasco puede ser repartido entre varios pacientes en una sesión, se notará

que el uso de otros tratamiento (cremas o anticolinérgicos sistémicos) no tienen un efecto tan eficaz como la toxina botulínica, por lo que requieren administraciones frecuentes lo que implica gastos continuos para el alivio de la sintomatología.

4.6 Diagnóstico Diferencial

Se realiza con:

- Alergias, generalmente alimentarias.
- Dermatitis seborreica.
- Eczema atópico unilateral. ²⁰

En ocasiones, se miden las IgE, que en situaciones de alergia los valores se incrementan. ^{19, 23} Pero en el caso del síndrome de Frey, lo anterior no aparece.

4.7 Tratamiento

Sverzut ¹⁷, menciona que el tratamiento ideal para el tratamiento de la sudoración gustatoria, sería aquel que:

- Causara supresión de los síntomas.
- Tuviera un alto índice de éxito.
- Fuera mínimamente invasivo.
- Tuviera pocos efectos secundario.
- Barato.

Es difícil predecir en el preoperatorio que pacientes desarrollarán sudoración gustatoria.

En los niños se resuelve espontáneamente y no requiere ningún tratamiento ^{5, 7, 8, 18, 19, 20, 21, 22}, a menos que los síntomas no desaparezcan al paso del tiempo. González-Mendiola ¹⁹, realizó un estudio en el cual dio

seguimiento por hasta 6 años a niños que presentaban el síndrome posterior a un parto asistido con fórceps, después de su resolución espontánea, no se encontró recidiva.

Los tratamientos se dividen en quirúrgico y farmacológicos.

4.7.1 Tratamientos Quirúrgicos.

Algunos de ellos pueden ser utilizados como métodos para preventivos (durante la cirugía de parótida), o intentar ser un tratamiento correctivo, una vez que el síndrome se ha establecido.

4.7.1.1 Colocación de colgajo de fascia temporoparietal.

Según de Bree ⁹, se considera confiable. Tiene proximidad al lecho parotídeo y puede ser obtenida extendiendo la incisión para realizar la parotidectomía que puede esconderse bien dentro del cabello en la región temporal.

4.7.1.2 Rotación del Sistema Superficial Músculo-Aponeurótico.

Esta técnica involucra el plegamiento de la capa superficial músculo-aponeurótica y de la cápsula glandular restante hacia el músculo esternocleidomastoideo y el pericondrio del canal auditivo. ⁹

4.7.1.3 Colgajo del músculo esternocleidomastoideo.

Las porciones superior e inferior del músculo esternocleidomastoideo se utilizan como colgajo para crear una barrera física entre el lecho parotídeo y la piel.⁹ Los resultados varían según autores, por ejemplo Rustemeyer ¹⁹, concluye que después de la aplicación de músculo esternocleidomastoideo como barrera para prevenir la aparición del síndrome, no se observaron beneficios. Por el contrario Cristina Santos (2006) menciona que ésta técnica

quirúrgica empleada es eficiente, ya que solo un bajo índice de su población tratada desarrolló sudoración gustatoria.

4.7.1.4 Duramadre liofilizada.⁹ *Lyodura*®.

Actualmente ya no es usada, ya que se ha encontrado que puede transmitir la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, una enfermedad neurológica degenerativa causada por priones. Esto puede presentarse en la duramadre de los cadáveres donadores y ser transmitida al receptor del injerto.

4.7.1.5 Poliglactina.⁹

Que es un copolímero de ácidos lácticos y glicólidos, los cuales existen en forma natural en el cuerpo, como parte del proceso metabólico. Es absorbida rápidamente.

4.7.1.6 Politetrafluoretileno.⁹

Es un polímero similar al polietileno. Es un material inerte que no reacciona con sustancias o tejidos y es flexible y antiadherente, se utiliza para prótesis, creación de tejidos artificiales y vasos.

4.7.1.7 Matriz cutánea humana acelular (*Alloderm*).^{9, 49,50}

Es piel de cadáveres humanos liofilizada, que ha tenido un proceso en el cual la epidermis y los componentes celulares de la dermis han sido removidos, lo cual no deja reservorio para agentes virales. La estructura bioquímica y la integridad estructural del colágeno tipo IV se mantienen. Se deja la matriz estructural y los canales vasculares intactos.^{50, 52} Se considera un implante teóricamente inerte inmunológicamente hablando.^{49,50,52}

Funciona como una barrera que estimula el crecimiento del tejido fibroso, el cual sirve como obstrucción para el crecimiento aberrante de las fibras parasimpáticas sobre las fibras simpáticas de las glándulas sudoríparas. El

implante, debe fijarse al músculo masetero, por medio de suturas absorbibles.

Govindaraj ⁴⁹, en su estudio encontró una incidencia menor de síndrome en pacientes a quienes se les colocó matriz acelular dérmica humana, en relación con aquellos que no recibieron ninguna medida preventiva durante la cirugía de parótida.



Implante de matriz acelular dérmica suturada al músculo masetero.⁵²

4.7.1.8 Implantes sintéticos.

Tales como el Sylastic.³⁸ En los cuáles se han reportado casos de fístulas salivales después de la aplicación de éstas modalidades terapéuticas.

4.7.1.8 Simpatectomía.

Ott H ²⁰, comenta en su artículo que se reportó el caso de un niño al cuál se le realizó simpatectomía cervical para erradicar el síndrome de Frey, pero posteriormente se complicó con síndrome de Horner, que es un entidad patológica causada por lesión de alguna rama de las fibras simpáticas de la cara y se caracteriza por: enoptosis, miosis, ptosis y falta de sudoración facial.

4.7.1.9 Resección de la porción intracraneal del glossofaríngeo. ^{9,10,32}

Este tipo de cirugía, al igual que la simpatectomía, han quedado en desuso, debido a los riesgos de la cirugía.

4.7.2 Tratamientos Farmacológicos.

4.7.2.1 Anticolinérgicos. ^{5,7}

Pueden ser administrados por vía sistémica o tópica. Bloquean a los receptores muscarínicos M3. Inhibiendo la acción de la acetilcolina. Sus inconvenientes son: la aparición de efectos secundarios (visión borrosa, xerostomía) ⁹, desaparición del efecto a las 48 horas aproximadamente y sus numerosas contraindicaciones. Se puede utilizar atropina, crema de escopolamina: una amina terciaria, que penetra en la piel con facilidad y bloquea la transmisión colinérgica. Aplicada en solución y crema al 3% y Glicopirrolato.

4.7.2.1.1 Atropina y Escopolamina.

Descripción.

La atropina es un anticolinérgico natural compuesta por ácido trópico y tropina, una base orgánica compleja con un enlace éster. Parecida a la acetilcolina, los anticolinérgicos se combinan con los receptores muscarínicos por medio de un lugar catiónico. Los anticolinérgicos compiten con la acetilcolina en los receptores muscarínicos, localizados primariamente en el corazón, glándulas salivales y músculos lisos del tracto gastrointestinal y genitourinario.

Mecanismo de Acción.

Los anticolinérgicos actúan como antagonistas competitivos en los receptores colinérgicos muscarínicos, previniendo el acceso de la acetilcolina. Esta interacción no produce los normales cambios en la membrana celular que son vistos con la acetilcolina. Los efectos de los anticolinérgicos pueden ser superados por el aumento de la concentración local de acetilcolina en el receptor muscarínico.

Farmacodinamia, Farmacocinética y Metabolismo.

La atropina, como la escopolamina, es una amina terciaria lípido soluble capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer algunos efectos sobre el sistema nervioso central. La vida media de eliminación de la atropina es de 2.3 horas, con solo el 18% de la atropina excretada sin cambios. La atropina parece que experimenta hidrólisis en plasma con la formación de metabolitos inactivos de ácido trópico y tropina.

Contraindicaciones

La atropina se contraindica en las siguientes situaciones clínicas: glaucoma, adhesiones (sinequias) entre iris y lente, estenosis pilórica, e hipersensibilidad a la atropina.

Interacciones con Medicamentosas.

La atropina puede interferir en la absorción de otros medicamentos desde el tracto gastrointestinal secundario a la disminución del vaciado gástrico y motilidad gástrica. Los efectos antisialogogos de la atropina también se pueden acentuar cuando se usa con otros medicamentos que tienen actividad anticolinérgica como los antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, algunos antihistamínicos y antiparkinsonianos.⁵¹

4.7.2.1.2 Glicopirrolato.

El glicopirrolato penetra en la piel lentamente, bloqueando la transmisión colinérgica. Sus presentaciones farmacológicas pueden ser: tabletas, loción, crema y solución. La concentración de las cremas y soluciones debe ser de 1.5-2%.

Indicaciones.

Se debe untar la solución o crema en la zona afectada, una vez que está limpia. Para retirarla, el paciente debe lavar la zona una vez al día evitando el contacto con ojos nariz y boca.

Efectos adversos.

Generalmente son muy leves pero pueden ser: xerostomía, dolor de garganta, ligero dolor de cabeza.

Kim⁴⁸, realizó un estudio con pacientes afectados por sudoración gustatoria y observó que la sudoración disminuyó en aquellos pacientes que utilizaron glicopirrolato, pero solo en un lapso de dos días.

Eliminación.

Renal y hepática.

Farmacología.

El glicopirrolato es un anticolinérgico de amonio cuaternario semisintético. Por ser un compuesto muy polar, no cruza la barrera hematoencefálica por lo que, a diferencia de la atropina. El glicopirrolato inhibe la acción de la acetilcolina por una combinación reversible de los receptores colinérgicos muscarínicos. Disminuye el volumen y la acidez de las secreciones gástricas y secreciones faríngeas y traqueobronquiales. También relaja el músculo liso de los bronquios, inhibe la motilidad y el tono gastrointestinal, reduce el tono del esfínter esofágico inferior y eleva la presión intraocular por dilatación de la pupila. Comparado con la atropina, el glicopirrolato tiene dos veces más potencia como antisialogogo y produce

menos taquicardia. Al igual que la atropina, a dosis bajas produce bradicardia paradójica por su débil efecto agonista colinérgico muscarínico periférico.⁵¹

4.7.2.2 Antitranspirantes.

Se encargan de inhibir la sudoración taponando la salida del poro sudoral.

4.7.2.2.1 Cloruro de aluminio hexahidratado.

Es un antitranspirante que reduce el volumen de sudor excretado sin bloquear totalmente la transpiración natural. Obtura el poro de la glándula sudorípara.

Es un polvo cristalino, blanco ó blanco amarillento, delicuescente. Prácticamente inodoro y de sabor dulce, muy astringente. Sus soluciones son ácidas al tornasol. Muy soluble en agua, fácilmente soluble en alcohol y soluble en glicerina.

Aplicar vía tópica sobre la zona afectada completamente seca antes de acostarse, evitando el lavado previo e incluso utilizando un secador antes de la aplicación. Dejar actuar durante toda la noche y lavar a la mañana siguiente con agua y jabón.

Se utiliza únicamente por vía tópica a concentraciones de entre 6-25%.

En la presencia de agua, el cloruro de aluminio se hidroliza, dando como resultado dos compuestos: clorhidróxido de aluminio y ácido clorhídrico, que pueden causar irritación. Debe aplicarse sobre piel seca. Generalmente se recomienda una aplicación cada noche durante una semana y posteriormente cuando se requiera (2-3 veces/semana-2 semanas).

Evitar la humedad, el aseo y el sudor en la zona a tratar porque puede favorecer la aparición de irritación cutánea. No depilar o afeitar la zona a

tratar 48 horas antes y después de la aplicación, ni utilizar colonias u otros productos alcohólicos. Evitar el contacto directo con los ojos y mucosa. Lavar con abundante agua en caso de contacto con estas zonas.⁵¹

4.7.3 Formaldehído y Glutaradehído.

El mecanismo de acción de los aldehídos consiste en producir una obstrucción transitoria de los canales de las glándulas sudoríparas, al provocar la coagulación de las proteínas de los canales.⁵¹

4.7.4 Neurotoxina Botulínica tipo A

Antes del tratamiento con toxina botulínica, el área afectada es determinada con ayuda de la prueba de Minor.

El tratamiento con la neurotoxina botulínica no es curativo, solo es paliativo.

El uso de la toxina botulínica para el tratamiento del síndrome de Frey, fue introducido por Drobik y Laskawi en 1995.

En 1990, la Academia Americana de Otorringología-Cirugía de cabeza y Cuello (AAO-HNS), declaró una política en la que considera que la toxina botulínica es segura y efectiva para el tratamiento de la sudoración gustatoria, entre otras alteraciones.⁴⁴

El uso de concentrados de toxina botulínica que no poseen licencia y a los cuales no se les han realizado los respectivos bioensayos, no deben ser utilizados en humanos, ya que se pone en riesgo la vida y las funciones vitales de los pacientes.

La neurotoxina botulínica es producida por el bacilo *Clostridium botulinum*, que es una bacteria en forma de bastón, gram positiva, anaerobia obligada y formadora de esporas.

C. botulinum puede ser encontrado en cualquier región del mundo. En la tierra, en sedimentos marinos, miel⁶², y en productos enlatados. Si es

ingerido, puede colonizar el tracto gastro-intestinal de peces, aves o mamíferos. También puede contaminar vegetales cultivados en la tierra.⁶⁰

Se han clasificado tres especies de bacterias anaerobias formadoras de esporas. *C. butyricum*, *C. baratii*, *C. argentinense*. Todas tienen la habilidad de producir neurotoxinas con actividad farmacológica similares, pero propiedades serológicas diferentes. Los serotipos se clasifican como: A, B, C1, C2 (que no es neurotoxina)⁶⁰, D,E,F y G. El botulismo en humanos se asocia a las cepas del *Clostridium botulinum*, que produce las toxinas tipo A, B y E. Con menor frecuencia, se ha asociado botulismo en humano por las toxinas F y G.

4.7.4.1 Estructura.

Las siete toxinas son genéticamente distintas, poseen pesos moleculares similares y tienen una subunidad común.

Las toxinas son sintetizadas como una cadena sencilla de polipéptidos con una masa molecular de aproximadamente 150 kDa. En ésta forma, las moléculas de toxina tienen relativamente poca potencia como agentes neuromusculares. La activación de la neurotoxina requiere una modificación de dos pasos en la estructura terciaria de la proteína.

Los organismos que pueden producir neurotoxina botulínica son diversos. Aunque han demostrado tener diferentes características fenotípicas, todos los organismos capaces de producir neurotoxina botulínica han sido clasificados como *Clostridium botulinum*.⁶³

La toxina botulínica nativa es un complejo proteínico de alto peso molecular que además de la neurotoxina activa (150 kDa) que es el componente con actividad farmacológica, también contiene otras proteínas no tóxicas de origen bacteriano. Estas proteínas, también llamado complejo proteínico o proteínas de cubierta, forman dos grupos:

- Hemaglutininas tóxicas
- no hemaglutininas no tóxicas.

El complejo proteínico no ejerce efecto neurotóxico; su acción se limita a proteger a la neurotoxina de la destrucción por los jugos gástricos después de su ingestión por vía oral. El complejo completo de neurotoxina botulínica tipo A (neurotoxina+complejo proteínico) tiene un peso de 900 kDa, de los cuales 150 kDa corresponden a la neurotoxina, 600 kDa a las hemaglutininas y aproximadamente 130 kDa a las no hemaglutininas.

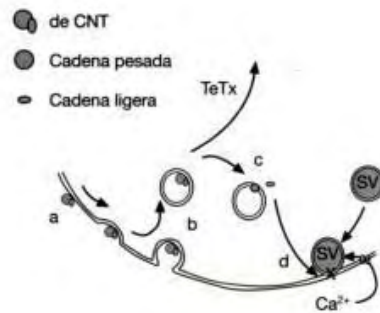
La composición y el peso molecular del complejo macromolecular dependen del serotipo y de la cepa de *C. botulinum* que lo produzca.

La porción 150 kDa es una cadena sencilla, con poca actividad farmacológica, hasta que es fragmentado por una proteasa para formar dos fragmentos polipeptídicos: una cadena pesada de 100 kDa y una cadena ligera de 50 kDa, unidas por un puente disulfuro.

Algunas cepas clostridiales, contienen una proteasa endógena requerida para fragmentar el serotipo A y B. Pero la proteasa exógena es requerida para fragmentar otros serotipos. El porcentaje de neurotoxina fragmentada en una preparación terapéutica es importante, porque la porción no fragmentada de neurotoxina contribuye al contenido de proteína y la inmunogenicidad total, sin contribuir con la actividad terapéutica.

Bajo circunstancias normales, las vesículas sinápticas se fusionan con la membrana celular nerviosa y liberan sus contenidos en el espacio sináptico, por un proceso dependiente de calcio, conocido como exocitosis.

Las neurotoxinas no afectan la síntesis o el almacenamiento de acetilcolina o la conducción de las señales eléctricas a lo largo de la fibra nerviosa.



Mecanismo de acción celular de las toxinas clostridiales. A) Las diferentes etapas seguidas por las neurotoxinas clostridiales (CNT) para bloquear la neurotransmisión se muestran en el diagrama de una forma simplificada: a, unión al exterior del terminal nervioso; b, internalización de la neurotoxina, presuntamente por un mecanismo de endocitosis a través de un receptor y posterior distribución una vez en el interior de la neurona; c, translocación de la cadena ligera al citosol del terminal nervioso; d, una vez en el citosol, la cadena ligera causa el bloqueo de la neurotransmisión, desconectando una etapa entre la excitación del terminal nervioso y la secreción del neurotransmisor.

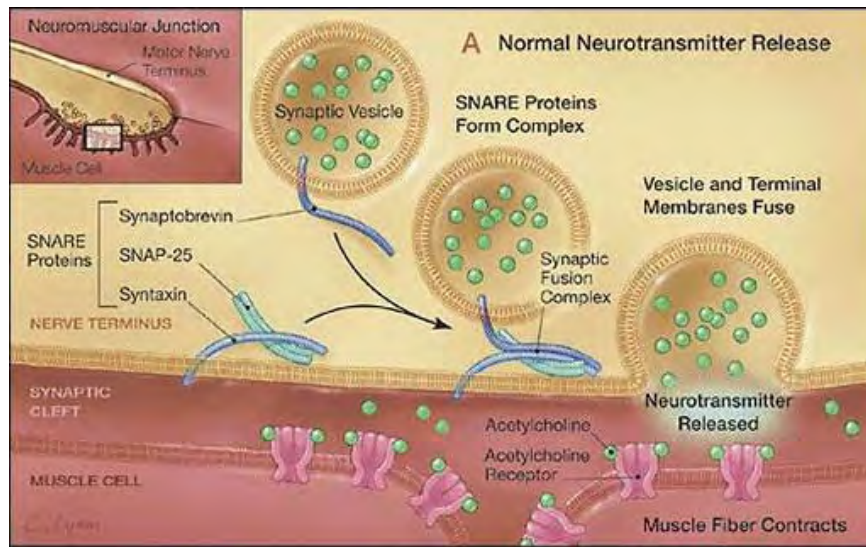
Mecanismo de acción de la Toxina Botulínica ⁶⁶

El acoplamiento de las vesículas sinápticas con la membrana de la célula nerviosa, es facilitada por un complejo de proteínas conocidas como SNARE (Receptor de proteína de unión del factor soluble) que incluye a:

- Proteína de 25 kDa sinaptosomal-asociada (SNAP 25). Que es una proteína de la membrana que se ancla a la porción citosólica de las membranas y bloquea los canales de calcio.³⁰
- Proteína de membrana asociada a vesículas (VAP) como son la sinaptovebrina y syntaxina.^{36,66}

Estas proteínas anclan las membranas vesiculares a las membranas de las células nerviosas (complejo de fusión sináptico).

4.7.4.2 Bloqueo de la acetilcolina.



Liberación normal de acetilcolina. ³⁶

1. Unión rápida, específica e irreversible a los receptores de la terminal nerviosa presináptica por parte de la cadena pesada.

La neurotoxina botulínica tipo A es absorbida en la célula, donde ejerce su efecto. La cadena pesada de la toxina se une específicamente a los sitios aceptores de las terminaciones nerviosas colinérgicas. Existen dos tipos de aceptores:

- Las moléculas de gangliósidos que actúan como secuencias de reconocimiento y concentran la Neurotoxina botulínica tipo A en la membrana neuronal y
- Los aceptores proteínicos (por ejemplo sinaptotagmina) que reciben la Neurotoxina botulínica tipo A unida por los gangliósidos y facilitan la unión de alta afinidad a las terminaciones nerviosas colinérgicas.

2. Internalización como captación intracelular mediada por vesícula de la neurotoxina en la terminación nerviosa.

La Neurotoxina botulínica tipo A es absorbida mediante endocitosis en la terminación nerviosa colinérgica. Una vez que la Neurotoxina botulínica tipo A se ha unido a la membrana celular, se forman vesículas recubiertas por membrana (endosomas) mediante invaginación local y éstas penetran en el citoplasma. La captación es dependiente de la temperatura y de la energía metabólica.

Una vez que la neurotoxina botulínica se encuentra dentro de la terminación nerviosa, altera a las proteínas involucradas en el proceso de liberación del neurotransmisor.

3. Traslocación, en la cual la toxina, con la ayuda de la cadena pesada, cruza la membrana vesicular e ingresa al citosol.

En el ambiente ácido de los endosomas producido por la bomba de protones, la Neurotoxina botulínica tipo A sufre un cambio de conformación. La cadena pesada forma un canal en la membrana vesicular, a través del cual la cadena ligera previamente separada puede llegar al citosol.

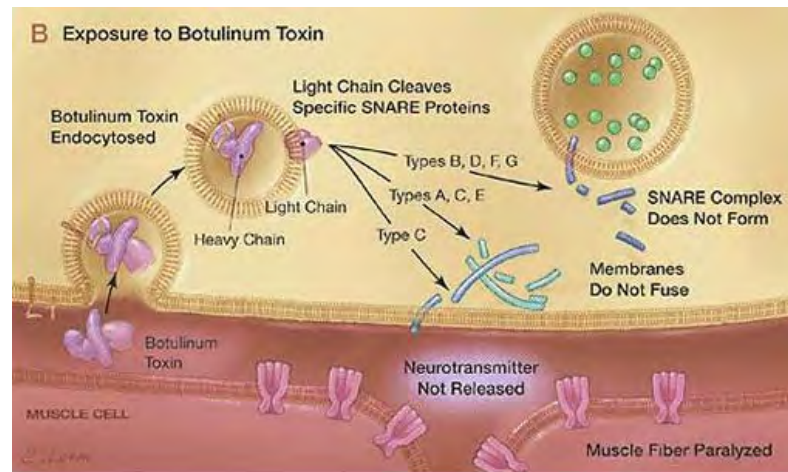
La vesícula luego libera a la cadena ligera, una endopeptidasa dependiente de zinc que hiende a las proteínas de unión.³⁶

4. Actividad proteolítica de la cadena ligera, mediante la cual se destruye la estructura proteica importante para la exocitosis de la acetilcolina.^{9,61}

La cadena ligera de la neurotoxina botulínica tipo A, rompe específicamente mediante proteólisis, a la SNAP-25, una de las tres proteínas del complejo de fusión SNARE.

Esto impide que la vesícula de acetilcolina se fije subsecuentemente en la membrana plasmática, por lo tanto inhibe la liberación del neurotransmisor.⁴⁴

Una vez que ocurre el bloqueo de la liberación de Acetilcolina, éste es irreversible y no puede inactivarse mediante ninguna estimulación eléctrica o farmacológica externa.²⁹



Efectos de la neurotoxina botulínica.³⁶

4.7.4.3 Presentación Comercial.

La neurotoxina botulínica es suministrada en frascos individuales de toxina botulínica purificada, deshidratada, al vacío y sin conservadores, que contienen, 100 unidades (BOTOX Allergan) o 500 unidades (Dysport), dependiendo de la casa comercial.

BOTOX 100 unidades ratón, que corresponde a aproximadamente 4.8 ng de neurotoxina.⁴⁴

4.7.4.3 Actividad Biológica.

Todas las formulaciones de toxina botulínica utilizan la unidad ratón (UR) para expresar la actividad biológica. Una unidad ratón es la cantidad de toxina que mata al 50% de los ratones machos mediante inyección intraperitoneal en el ensayo de letalidad en ratones, dentro de las primeras 72 horas.³⁰ Una unidad ratón se mide en un ensayo de letalidad en ratones y

corresponde a la cantidad de toxina botulínica que, después de su administración intraperitoneal, provoca la muerte de la mitad de los animales experimentales en una población de ratones en particular (a esto se le conoce como DL50 en el ensayo de letalidad en ratones).

4.7.4.4 Indicaciones.

Debe tenerse precaución si hay inflamación en el sitio propuesto a inyectar o si hay debilidad excesiva o atrofia de los músculos cercanos a la zona a inyectar.

Los frascos sin abrir deben ser almacenados en un refrigerador a una temperatura de entre 2°C a 8° C por un periodo no mayor a 24 meses.

La toxina Botulínica reconstituida no debe ser congelada. Se puede reconstituir con Cloruro de Sodio al 0.9% solución estéril y sin conservador alguno (Fotografías 1 y 2).

El volumen apropiado de diluyente basado en la dosis deseada, volumen de inyección y la concentración deben ser aspiradas en una jeringa e inyectada lentamente en un frasco de toxina botulínica. Si el vacío no permite que se introduzca el diluyente en el frasco, el frasco debe desecharse y debe notificarse al laboratorio responsable del defecto del frasco. El diluyente y el fármaco deben mezclarse de manera suave rotando el frasco.

La solución debe inspeccionarse visualmente antes de la administración. Debe quedar una solución clara incolora y libre de partículas.

Como no contiene conservadores, debe ser administrada dentro de las cuatro horas, después de la reconstitución. El fármaco debe ser refrigerado cuando no está siendo usado.

Para preparar una jeringa de neurotoxina botulínica tipo A para inyección, el volumen de la solución que es levemente mayor que el volumen que corresponde a la dosis prevista debe colocarse en una jeringa

Se debe sostener la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba y después suavemente golpear ligeramente el tubo de la jeringa para que las burbujas de aire se acumulen en la parte superior del tubo. Después de lo anterior, se deben expulsar las burbujas del tubo con ayuda del émbolo. La aguja debe ser intercambiada por una aguja apropiada para el sitio de inyección.

La longitud y el calibre dependen del sitio de inyección.

La permeabilidad de la aguja debe confirmarse empujando el émbolo hasta que una gotita salga de la porción distal de la aguja.

La administración de una dosis individual a menudo implica el hecho de dividir el volumen de la inyección entre múltiples sitios de inyección. Una aguja nueva debe usarse cada vez que se desea entrar el frasco para tomar o retirar parte del líquido de la mezcla realizada (toxina botulínica y cloruro de sodio 0.9%), es decir una fracción alícuota.^{35, 44}

En el departamento de Neurología del Hospital General de la Ciudad de México se aplica la toxina botulínica para el tratamiento de diversos padecimientos. En las fotografías 3 y 4 se puede observar la técnica de inyección.

Se inyectaron aproximadamente 33 unidades ratón en cada paciente para el tratamiento de espasmo facial. La toxina se diluyó en 3 ml de solución estéril de cloruro de sodio al 0.9%.

La Dra. López, médico adscrito del servicio de Neurología del Hospital General de la Ciudad de México, comentó que son pocos los casos que llegan para concretar un tratamiento para el síndrome de Frey, pero que en estos casos, el procedimiento es casi igual que el mostrado en las fotografías.

Se inyecta en la dermis, no más profundo por que puede llegar al músculo y causar debilidad. Ella comenta que para el tratamiento del síndrome de Frey, en promedio utiliza hasta 20 unidades ratón divididas en varias inyecciones, alrededor de la zona que presenta la sudoración.



Fotografía 1



Fotografía 2

Se observa cómo se realiza la reconstitución de la toxina botulínica con cloruro de sodio.



Fotografía 3



Fotografía 4

Un frasco de toxina botulínica es costoso, pero un frasco de 100 unidades ratón, puede ser utilizada en una sola sesión por 3-4 pacientes, y su sintomatología puede desaparecer hasta por seis meses aproximadamente.

4.7.4.6 Periodo de recuperación.

Se sabe poco acerca del metabolismo y eliminación de la neurotoxina botulínica tipo A.

Su vida media no se conoce por que las cantidades inyectadas para tratamientos son tan reducidas, que la toxina no puede ser detectada en el

laboratorio. Se piensa que las proteasas intracelulares descomponen a la Neurotoxina botulínica tipo A. La Neurotoxina botulínica tipo A no es citotóxica, hasta la fecha no se ha observado necrosis o inflamación en los músculos humanos como resultado del tratamiento con Neurotoxina botulínica tipo A.

La recuperación funcional ocurre después del crecimiento de nuevas terminaciones nerviosas motoras ^{30, 36, 60}, lo que ocurre en la 5-12 semana, aproximadamente. ^{29,44}

4.7.4.7 Inactivación de la toxina.

Al ser un compuesto proteico, el calor puede inactivarla por desnaturalización.

Se inactiva al calentarla a 100°C por 10 minutos.⁶⁰

4.7.4.8 Aspectos inmunológicos.

El componente activo de la neurotoxina está asociado con las proteínas clostridiales. El sistema Inmunológico puede reaccionar a estas proteínas extrañas mediante la formación de anticuerpos. Si se forman anticuerpos contra la neurotoxina misma, estos pueden reducir o incluso anular el efecto de la terapia con toxina botulínica. Estos anticuerpos contra la neurotoxina de 150 kDa se llaman anticuerpos neutralizantes.

El índice más alto de fracaso del tratamiento con toxina botulínica, se presenta en los primeros tres años a partir del comienzo de la terapia. Las dosis altas y las inyecciones frecuentes favorecen el desarrollo de anticuerpos, por ello se recomienda que los intervalos entre las inyecciones sean de cuando menos 10 semanas y que se eviten inyecciones de refuerzo a corto plazo.

Se considera que el factor determinante para la antigenicidad de una preparación de toxina botulínica es el contenido de proteínas bacterianas, por dosis de toxina. ⁶¹

4.7.4.9 La neurotoxina botulínica para el Síndrome de Frey.

El uso de la toxina botulínica tipo A para el tratamiento de síndrome Frey, fue introducido por Drobik y Laskawi en 1995.

Wang CC (2005) realizó una prueba en pacientes con el síndrome de Frey a los que se les administró atropina, pero se encontró ruborización persistente después del bloqueo de la sudoración con este fármaco en particular. En su artículo menciona que Laswaki (1998), propone tres mecanismos probables para explicar la efectividad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento del síndrome de Frey:

1. La larga duración de la denervación química puede abolir parcial o completamente la función de las glándulas sudoríparas.
2. Las fibras autonómicas una vez denervadas químicamente, se regeneran débilmente o no lo hacen.
3. Las condiciones para la regeneración de las terminaciones axónicas, están comprometidas por la situación especial presente en la región parotídea ya sea, por cirugía parotídea o trauma. Lo que produce cambios locales en el tejido, que compromete la regeneración axonal.

Tugnoli y colaboradores ⁴⁵, presentan un caso único, en el cual describen haber tratado exitosamente a un paciente que había sido tratado anteriormente con neurotoxina botulínica tipo A. La neurotoxina fue purificada y preparada en 0.1 ml de solución tampón de fosfato conteniendo 2% de albúmina humana. Un total de 40 unidades de toxina botulínica tipo F fue diluida en 2 ml de solución salina e inyectada. Se realizaron inyecciones de 0.1 ml a una distancia de 1 cm². A las 12 horas, posterior a su administración, se observó disminución de la sintomatología, sin efectos adversos. La sudoración desapareció a los tres días y tuvo un efecto de tres meses y medio. Tugnoli comenta, que la neurotoxina tipo F debe ser considerada como el tratamiento de elección en caso de resistencia a la neurotoxina tipo A.

4.7.4.10 Dosis.

La dosis de toxina botulínica aplicada a cada paciente varía según el producto. Varios autores han tratado de establecer una dosis efectiva para el tratamiento del síndrome de Frey, pero la determinación de la dosis aún es un reto al que el clínico debe enfrentarse, ya que la dosis forzosamente varía en cada paciente dependiendo de varios factores como son: superficie de extensión de la zona hiperhidrótica, generación de anticuerpos por parte del paciente que bloquean los efectos de la toxina botulínica, tiempo que tarde la fibra nerviosa en producir sinapsis alternas para compensar la denervación presente, etc.

Luna Ortiz ²⁶, menciona que la dosis media aplicada para el tratamiento del síndrome de Frey, en la población mexicana según un estudio realizado en el departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Cancerología (Distrito Federal) ha sido de 1.4 unidades ratón por cm². Bakke ³¹, propone utilizar una dosis de 0.5-10 U por cm².

Otros autores mencionan que puede administrarse una inyección de 2.5 unidades cada 3-4 cm² ³⁴. Eckardt ³⁹, recomienda una dosis de 16-18 unidades ratón de BOTOX. Beerens y Snow ⁴², mostraron mejoría en un grupo de pacientes al tratar una zona aproximada de 53 cm², con 100 unidades ratón por cada 4cm² (con Dysport ®). La efectividad de la neurotoxina duró entre 3-24 meses.

Blitzer ⁴⁴, en su estudio concluye que las dosis mayores son mejores, ya que prolongan el tiempo de la denervación química de las glándulas sudoríparas. Pero también comenta que no deben administrarse más de 300 unidades ratón en un periodo de tres meses.

Puede tener eficacia aproximadamente por seis meses ⁹, aunque dependiendo de la dosis administrada puede tener un efecto más largo de hasta 30 meses. ³¹

Ferraro ³³, publicó un estudio en el que realizó lo siguiente: Aplicó toxina botulínica tipo A en pacientes con diagnóstico del síndrome de Frey. El grupo "1" recibió 20 unidades en total, el grupo "2" recibió 75 unidades ratón. En ambos grupos la sudoración desapareció dentro de los primeros cuatro a seis días posterior a la administración de la neurotoxina. El grupo "1", presentó remisión de los síntomas a los 9 \pm 2 meses. El grupo "2", presentó remisión total de los síntomas a los 16 meses \pm 4 meses.

Guntinas ⁴³, concluye que la concentración de la toxina influye en la duración del efecto. Una dosis mayor por inyección conlleva a un intervalo asintomático mayor. Lo anterior lo menciona ya que llevó a cabo un estudio en dos grupos de pacientes, con la misma marca (Dysport ®): Al grupo "1" se le aplicaron 10 unidades ratón (inyección de 0.1ml por cm²), al grupo "2" se le incrementó la dosis a 20 unidades ratón (inyección de 0.1ml por cm²). La duración máxima del efecto en el grupo "1" fue de 11 meses y del grupo "2" fue de 32 meses.

Lacourreya ⁴⁷, presenta los siguientes resultados sobre la recurrencia del síndrome de Frey en un lapso de tres años, en pacientes a quienes se les administraron 2.5 unidades ratón aproximadamente. En un año el 27% de los pacientes presentaron recurrencia, en dos años 67% y en tres años 93%.

Los efectos clínicos posterior al tratamiento con toxina botulínica tipo A comienzan a notarse dentro de las primeras 48-72 en algunos pacientes. ⁴⁰ En general, la desaparición de los síntomas comienza dentro de la primera semana de la aplicación. ³⁸

4.7.4.9.2 Consideraciones previas a su inyección.

Puede aplicarse algún bloqueador de la conducción nerviosa en la zona próxima a inyectar. Bakke ³³, menciona que en el manejo de un caso, se colocaron bloqueadores locales tópicos en crema (lidocaína al 2.5% y prilocaína al 2.5%. Ellos untaron los bloqueadores en la cara del paciente, 45 minutos antes de inyectar la neurotoxina botulínica tipo A.

4.7.4.9.3 Contraindicaciones y Complicaciones

No debe aplicarse en zonas con infección o pacientes que tengan historia de hipersensibilidad a la formulación. Tampoco en desórdenes neurológicos o neuromusculares como la Miastenia gravis, en donde la acetilcolina es bloqueada por anticuerpos de su receptor, o en el síndrome de Eaton Lambert en donde hay debilidad muscular asociada a distorsión de la transmisión entre nervios y músculos y hay liberación insuficiente del neurotransmisor por la célula nerviosa.²⁸

Se puede presentar dolor⁴⁷, hipersensibilidad, equimosis del área inyectada, debilidad muscular, reacción a alguno de los componentes del vehículo.

La epinefrina debe estar a la mano en cualquier acto en el cual se vaya a inyectar toxina botulínica, para el tratamiento de posible reacción anafiláctica.

Botulismo Secundario a Inyección de toxina botulínica tipo A para uso cosmético.

Chertow²⁷, reporta 4 casos de botulismo en adultos a quienes se les aplicaron concentrados de toxina botulínica tipo A, que no poseían licencia para ser administrado en seres humanos. Comenta que los pacientes presentaron: disfagia, xerostomía, diplopía, vértigo, ptosis, disnea, taquipnea, fatiga, paresia facial, debilidad muscular de la lengua y de las extremidades tanto superiores como inferiores. Los pacientes que refiere el artículo, fueron hospitalizados y posteriormente tuvieron que ser intubados para proveer a sus pulmones de respiración artificial, ya que los músculos respiratorios estaban paralizados. La paciente más grave con botulismo secundario a aplicación de preparado de toxina sin licencia, permaneció 171 días con respirador artificial.

Souayah ²⁷, reporta un caso en el cual la paciente desarrolló botulismo después de la aplicación de un concentrado de toxina botulínica tipo A no aprobado para uso clínico en humanos. La paciente presentó un cuadro de parálisis difusa generalizado, disnea, diplopía, pupilas bilateralmente dilatadas (midriasis) y no reactivas a la luz, cuadriplegia (excepto por un ligero movimiento que podía realizar con el dedo pulgar del pie). La paciente al momento de su ingreso hospitalario, no presentaba respuesta muscular al estímulo sensitivo.

A la tercera semana la paciente podía encoger sus hombros y mover los ojos. A la quinta semana podía verbalizar si o no. Y a la semana quince, que fue cuando se le dio de alta, podía pararse de la cama con asistencia. El seguimiento posterior a los 10 meses demostró mialgias persistentes y debilidad muscular, en ocasiones se le cortaba la respiración.

Chertow y Souayah ^{26,27}, mencionan que a sus pacientes les fue administrada la antitoxina una vez ingresados en el hospital, 2-4 días y 8 días respectivamente.

La antitoxina es el único tratamiento que se tiene para neutralizar a la toxina botulínica.

Según varios autores, debe ser preferentemente administrada dentro de las primeras 21-24 horas después de la aparición de la sintomatología. ^{17,29}

La neutralización de la toxina botulínica por la antitoxina, no tiene efectos clínicos cuando los receptores en donde se une la toxina están saturados.

Estudios en primates sugieren que la dosis letal de neurotoxina botulínica para los seres humanos es aproximadamente de 40 unidades ratón/Kg, ya sea por vía intramuscular ó intravenosa.²⁷

4.7.4.9.4 Interacciones Medicamentosas

El uso de ciertos fármacos puede potencializar el efecto de la toxina botulínica. Puede desarrollarse dificultad respiratoria luego de la administración de ciertos antibióticos como Neomicina, Kanamicina, Colistina, Estreptomicina, polimixina B y algunas tetraciclinas.

No administrar alternadamente con antibióticos aminoglucósidos ni otros agentes que interfieran con la transmisión neuromuscular. ²⁸

Los antibióticos aminoglucósidos producen bloqueo neuromuscular por inhibición de la descarga de acetilcolina desde la terminación preganglionar, ya que compiten con el Calcio y en menor grado al estabilizar la membrana postsináptica.⁶⁴

Las tetraciclinas producen bloqueo neuromuscular tal vez por quelación del Calcio.

Polimixina B, Colistina, Clindamicina y Lincomicina, producen efecto de bloqueo neuromuscular por medio de acciones tanto sinápticas como presinápticas.⁶⁴ Se ha demostrado que estos fármacos impiden la liberación del neurotransmisor al interferir sobre el flujo de iones de calcio en las terminaciones nerviosas.⁶⁰

Las drogas psicotrópicas de la familia de las fenotiazinas pueden actuar en forma similar.

Los fármacos inmunosupresores como la prednisona y azatioprina despolarizan la membrana de las terminaciones nerviosas e impiden la liberación de acetilcolina.

Algunos fármacos pueden causar un síndrome de tipo miasténico que simule una miastenia grave como lo causa la D-penicilamina, usada para el tratamiento de Artritis Reumatoide, por un mecanismo autoinmune.⁶⁰

Entre los medicamentos que pueden causar interacción con la toxina botulínica y causar un síndrome miasténico están: Diazepam, Ketamina, Colistina, gentamicina, Kanamicina, Polimixina B, Estreptomicina, D-

penicilamina, Cloroquina, Procainamida, algunos bloqueadores de los canales de calcio como el Verapamilo⁶⁰, que intensifican el bloqueo neuromuscular.

CONCLUSIONES.

La aparición del síndrome de Frey es consecuencia de una conexión anómala entre el nervio que inerva a la glándula parótida y el nervio que inerva a las glándulas sudoríparas. La clave para que esta conexión se presente es la acetilcolina, que es el neurotransmisor encargado de que el impulso nervioso se desencadene en ambos nervios. Es por eso que muchos tratamientos se basan en bloquear al neurotransmisor para que no se produzca la sintomatología.

El conocimiento de la anatomía, nos permite corroborar que la regeneración aberrante que se presenta en el síndrome de Frey, puede ser posible, debido a la cercanía de dos estructuras: el nervio auriculotemporal que inerva la glándula parótida entre otras estructuras y las ramas del plexo cervical superior que inervan las glándulas sudoríparas y los vasos sanguíneos de la piel que cubre la cara.

La sudoración y el rubor se presentan en la piel que se encuentra por encima de la zona de glándula parótida, pero también se han encontrado casos en donde hay salida de sudor por el conducto auditivo externo denominada "otorrea" y su diagnóstico ha sido complicado.

Es importante conocer que existe el síndrome, y que muchos pacientes pueden llegar a desarrollarlo. Este síndrome es frecuentemente confundido con alergias y muchas veces se le da un tratamiento inadecuado por desconocimiento.

En cuanto al tratamiento, se han propuesto varias opciones, pero ninguna ha sido capaz de darle un tratamiento definitivo al síndrome de Frey.

Una opción muy aceptada actualmente por los autores consultados, es el tratamiento con toxina botulínica tipo A, que pretende anular la respuesta simpática excitatoria de las glándulas sudoríparas y los vasos sanguíneos.

En el caso de los pacientes que se encuentren bajo un tratamiento, ya sea con anticolinérgicos o con toxina botulínica, es importante conocer las

interacciones farmacológicas que pueden llegar a tener algunos antibióticos, principalmente los que utilizamos los odontólogos como la clindamicina, lincomicina y algunos aminoglucósidos.

Es importante que los odontólogos conozcamos la existencia de ésta entidad patológica, ya que nos permitirá proponer tratamientos farmacológicos a los pacientes que lo requieran, pero si el paciente opta por una medida quirúrgica, deberá ser remitido con el cirujano.

Es una condición patológica que si bien, no es motivo de preocupación, ya que no se ha presentado ninguna complicación mayor a la presencia de los signos y los síntomas característicos del síndrome, el problema radica en que algunos de los pacientes refieren molestia, dolor, hipersensibilidad e incomodidad.

La mayoría de los autores le atribuyen injustificadamente a M. Duphenix el mérito de ser el primer caso de éste síndrome reportado en la historia en 1757, siendo que el primer caso reportado realmente fue por Kastremsky en el año de 1740. Lucja Frey en 1923, hizo una gran aportación al señalar que la lesión del nervio aurículotemporal era la causa de esta condición patológica, pero André Thomas en 1927 otorgó a toda la comunidad de investigadores la teoría de la regeneración aberrante que explica de manera más suficiente el proceso fisio-patológico que interviene en el desarrollo de la enfermedad. Por lo anterior, se propone que el epónimo correcto en honor y justicia a los otros dos autores involucrados sea: Síndrome de Kastremsky-Frey Thomas.

FUENTES DE INFORMACION.

1. Jacobsen N, Hopkins C. ***The bullet that hit a nerve: the history of Lucja Frey and her syndrome.*** J Laryngol Otol. 2006 Mar;120(3):178-80.
2. Moltrecht M, Michel O. ***The woman behind Frey's syndrome: the tragic life of Lucja Frey.*** Laryngoscope. 2004 Dec;114(12):2205-9.
3. Dunbar EM, Singer TW, Singer K, Knight H, Lanska D, Okun MS. ***Understanding gustatory sweating. What have we learned from Lucja Frey and her predecessors?*** Clin Auton Res. 2002 Jun;12(3):179-84.
4. Dulguerov, Pavel MD; Marchal, Francis MD; Gysin, Claudine MD. ***Frey Syndrome Before Frey: The Correct History.*** Laryngoscope, 1999 Sep;109 (9)1471-3.
5. Sánchez-Morillas L, Reaño Martos M, Rodríguez Mosquera M, Iglesias Cadarso A, Pérez Pimiento A, Domínguez Lázaro AR. ***Auriculotemporal nerve syndrome.*** Allergol Immunopathol (Mad) 2003 Sep-Oct;31(5):288-90.
6. Costa Orvay JA, González Enseñat MA, Vicente Villa MA, Morales Castillo E, Campistol Plana J. ***Síndrome de Frey en la infancia: una enfermedad muy infrecuente.*** An Pediatr (Barc). 2006 Jun;64(6):595-6.
7. Carpintero Hurtado N, Sainz Gómez C, García Cariñena M, Virto Ruiz MT. ***Síndrome de Frey: tres observaciones clínicas con dos etiopatogenias diferentes.*** An Pediatr (Barc). 2006 Jun;64(6):588-90.
8. Escudero-Cantó MC, Cuartero-del Pozo I, Ruiz-Cano R, Balmaseda-Serrano E, Gil-Pons E, Onsurbe I. ***Síndrome de nervio auriculotemporal en niños secundario a un parto instrumentado con fórceps.*** Rev Neurol. 2007 Feb 1-15;44(3):186.

9. De Bree R, van der Waal I, Leemans CR. **Management of Frey syndrome.** *Head Neck.* 2007 Aug;29(8):773-8.
10. Rustemeyer J, Eufinger H, Bremerich A. **The incidence of Frey Syndrome.** *J Craniomaxillofac Surg.* 2008 Jan;36(1):34-7.
11. Santos RC, Chagas JF, Bezerra TF, Baptistella JE, Pagani MA, Melo AR. **Frey syndrome prevalence after partial parotidectomy.** *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed).* 2006 Jan-Feb;72(1):112-5.
12. Reich SG, Grill SE. **Gustatory sweating: Frey syndrome.** *Neurology.* 2005 Dec 13;65(11):E24.
13. Prattico F, Perfetti P. **Images in clinical medicine. Frey's syndrome.** *N Engl J Med.* 2006 Jul 6;355(1):66.
14. Drummond PD. **Mechanism of gustatory flushing in Frey's syndrome.** *Clin Auton Res.* 2002 Jun;12(3):144-6.
15. Malatskey S, Rabinovich I, Fradis M, Peled M. **Frey syndrome--delayed clinical onset: a case report.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 Sep;94(3):338-40.
16. Luna-Ortiz K, Sansón-RíoFrío JA, Mosqueda-Taylor A. **Frey syndrome. A proposal for evaluating severity.** *Oral Oncol.* 2004 May;40(5):501-5.
17. Sverzut CE, Trivellato AE, Serra EC, Ferraz EP, Sverzut AT. **Frey's syndrome after condylar fracture: case report.** *Braz Dent J.* 2004;15(2):159-62. Epub 2005 Mar 11.
18. Rodriguez-Serna M, Marí JI, Aliaga A. What syndrome is this? **Auriculotemporal nerve (Frey) syndrome.** *Pediatr Dermatol.* 2000 Sep-Oct;17(5):415-6.
19. González-Mendiola R, Sánchez-Fernández C, De la Hoz-Caballer B, Prieto-Montaña P, Muñoz-Martín T, Garcia-González MC, Sánchez-Cano M. **Auriculotemporal syndrome: differential diagnostic of food allergy.** *Allergy.* 2003 Dec;58(12):1315.

20. Ott H, Brost H, Poblete-Gutiérrez P, Schröder CM, Frank J. ***Auriculotemporal syndrome in childhood.*** Acta Derm Venereol. 2004;84(2):160-1.
21. Karunanathan CG, Kim HL, Kim JH. ***An unusual case of bilateral auriculotemporal syndrome presenting to an allergist.*** Ann Allergy Asthma Immunol. 2002 Jul;89(1):104-5.
22. Reche Frutos M, García Ara MC, Boyano T, Díaz Pena JM. ***Syndrome auriculotemporal.*** Allergol Immunopathol (Madr). 2001 Jan-Feb;29(1):33-4.
23. Moreno-Arias GA, Grimalt R, Llusà M, Cadavid J, Otal C, Ferrando J. ***Frey's syndrome.*** J Pediatr. 2001 Feb;138(2):294.
24. Beale P, Filshie J, Judson I. ***Frey's syndrome after cisplatin-based chemotherapy for testicular teratoma.*** Ann Oncol. 1998 Jan;9(1):118-9
25. Redleaf M, McCabe B. ***Gustatory Otorrhea: Frey's syndrome or the external auditory canal.*** Ann Otol Rhinol Laryngol. 1993 Jun;102(6):438-40.
26. Luna Ortiz K, Rascon Ortiz M, Sansón Riofrio JA, Villavicencio Valencia V, Mosqueda Taylor A. ***Control of Frey's syndrome in patients treated with botulinum toxin type A.*** Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007 Jan 1;12(1):E79-84.
27. Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, Schulte J, Bresnitz EA, Weisman RS, Bernstein J, Marcus SM, Kumar S, Malecki J, Sobel J, Braden CR. ***Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation.*** JAMA. 2006 Nov 22;296(20):2476-9.
28. Cheng CM, Chen JS, Patel RP. ***Unlabeled uses of botulinum toxins: a review, part 2.*** Am J Health Syst Pharm. 2006 Feb 1;63(3):225-32.

29. Souayah N, Karim H, Kamin SS, McArdle J, Marcus S. **Severe botulism after focal injection of botulinum toxin.** *Neurology.* 2006 Nov 28;67(10):1855-6.
30. Cheng CM, Chen JS, Patel RP. **Unlabeled uses of botulinum toxins: a review, part1.** *Am J Health Syst Pharm.* 2006 Jan 15;63(2):145-52.
31. Bakke M, Max Thorsen N, Bardow A, Dalager T, Eckhart Thomsen C, Regeur L. **Treatment of gustatory sweating with low-dose botulinum toxin A: a case report.** *Acta Odontol Scand.* 2006 Jun;64(3):129-33.
32. Wang CC, Wang CP. **Preliminary experience with botulinum toxin type A intracutaneous injection for Frey's syndrome.** *J Chin Med Assoc.* 2005 Oct;68(10):463-7.
33. Ferraro G, Altieri A, Grella E, D'Andrea F. **Botulinum toxin: 28 patients affected by Frey's syndrome treated with intradermal injections.** *Plast Reconstr Surg.* 2005 Jan;115(1):344-5.
34. Kyrmizakis DE, Pangalos A, Papadakis CE, Logothetis J, Maroudias NJ, Helidonis ES. **The use of botulinum toxin type A in the treatment of Frey and crocodile tears syndromes.** *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Jul;62(7):840-4
35. Anderson ER Jr. **Proper dose, preparation, and storage of botulinum neurotoxin serotype A.** *Am J Health Syst Pharm.* 2004 Nov 15;61(22 Suppl 6):S24--9.
36. Wenzel, Richard G. **Pharmacology of botulinum neurotoxin serotype A.** *Am J Health Syst Pharm.* 2004 Nov 15;61(22 Suppl 6):S5-10.
37. Charles PD. **Botulinum neurotoxin serotype A: a clinical update on non-cosmetic uses.** *Am J Health Syst Pharm.* 2004 Nov 15;61(22 Suppl 6):S11-23.
38. Santa Cruz Ruiz S, Muñoz Herrera A, Santa Cruz Ruiz P, Gil Melcon M, Batuecas Caletrio A. **Idiopathic Frey's syndrome under the**

- appearance of a recurrent otitis externa.** Acta Otorrinolaringol Esp. 2005 Feb;56(2):83-5.
39. Eckardt A, Kuettner C. **Treatment of gustatory sweating (Frey's syndrome) with botulinum toxin A.** Head Neck. 2003 Aug;25(8):624-8.
40. Tugnoli V, Marchese Ragona R, Eleopra R, Quatralè R, Capone JG, Pastore A, Montecucco C, De Grandis D. **The role of gustatory flushing in Frey's syndrome and its treatment with botulinum toxin type A.** Clin Auton Res. 2002 Jun;12(3):174-8.
41. Teive HA, Troiano AR, Robert F, Iwamoto FM, Maniglia JJ, Mocellin M, Werneck LC. **Botulinum toxin for treatment of Frey's syndrome: report of two cases.** Arq Neuropsiquiatr. 2003 Jun;61(2A):256-8.
42. Beerens AJ, Snow GB. **Botulinum toxin A in the treatment of patients with Frey syndrome.** Br J Surg. 2002 Jan;89(1):116-9.
43. Guntinas-Lichius O. **Increased botulinum toxin type A dosage is more effective in patients with Frey's syndrome.** Laryngoscope. 2002 Apr;112(4):746-9.
44. Blitzer A, Sulica L. **Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology.** Laryngoscope. 2001 Feb;111(2):218-26.
45. Tugnoli V, Marchese Ragona R, Eleopra R, De Grandis D, Montecucco C. **Treatment of Frey syndrome with botulinum toxin type F.** Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 Mar;127(3):339-40.
46. Nitzan, Daniel D.M.D.; Kronenberg, Jona M.D.; Horowitz, Zeev M.D.; Wolf, Michael M.D.; Bedrin, Lev M.D.; Chaushu, Gavriel D.M.D.; Talmi, Yoav P. M.D. **Quality of Life following Parotidectomy for Malignant and Benign Disease.** Plast Reconstr Surg. 2004 Oct;114(5):1060-7
47. Lacourreye, OAKI E. **Recurrent gustatory sweating (Frey Syndrome) after intracutaneous injection of botulinum toxin type A.** Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999 Mar;125(3):283-6.

48. Kim WO, Kil HK, Yoon DM, Cho MJ. **Treatment of compensatory gustatory hyperhidrosis with topical glycopyrrolate.** Yonsei Med J. 2003 Aug 30;44(4):579-82.
49. Govindaraj S, Cohen M, Genden EM, Costantino PD, Urken ML. **The use of acellular dermis in the prevention of Frey's syndrome.** Laryngoscope. 2001 Nov;111 (11 Pt 1):1993-8.
50. Clayman MA, Clayman LZ. **Use of AlloDerm as a barrier to treat chronic Frey's syndrome.** Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 Jun;124(6):687.
51. Bonafonte, Jimeno.
Atención farmacéutica en hiperhidrosis. Correo farmaceutico.com
<http://www.correofarmaceutico.com/documentos/hiperhidrosis100504.pdf>.
Consultado en Internet el 26 de marzo del 2008 a las 21:30 h.
52. Sinha UK, Saadat D, Doherty CM, Rice DH. **Use of AlloDerm implant to prevent frey syndrome after parotidectomy.** Arch Facial Plast Surg. 2003 Jan-Feb;5(1):109-12.
53. Cesteleyn L, Helman J, King S, Van de Vyvere G. **Temporoparietal fascia flaps and superficial musculoaponeurotic system plication in parotid surgery reduces Frey's syndrome.** J Oral Maxillofac Surg. 2002 Nov;60(11):1284-97.
54. Moreno García C, Serrano Gil H, Monje Gil F, Pérez Herrero C.
Colgajo de SMAS en la prevención del síndrome de Frey. Rev Esp Cir Oral y Maxilofac 2006; 28, 3 (mayo-junio):182-187
55. Kerawala CJ, McAloney N, Stassen LF. **Prospective randomised trial of the benefits of a sternocleidomastoid flap after superficial parotidectomy.** Br J Oral Maxillofac Surg. 2002 Dec;40(6):468-72.
56. Gooden EA, Gullane PJ, Irish J, Katz M, Carroll C. **Role of the sternocleidomastoid muscle flap preventing Frey's syndrome and maintaining facial contour following superficial parotidectomy.** J Otolaryngol. 2001 Apr;30(2):98-101.

57. Asal K, Köybaşıoğlu A, Inal E, Ural A, Uslu SS, Ceylan A, Ileri F. ***Sternocleidomastoid muscle flap reconstruction during parotidectomy to prevent Frey's syndrome and facial contour deformity.*** Ear Nose Throat J. 2005 Mar;84(3):173-6.
58. Filho WQ, Dedivitis RA, Rapoport A, Guimarães AV. ***Sternocleidomastoid muscle flap preventing Frey syndrome following parotidectomy.*** World J Surg. 2004 Apr;28(4):361-4.
59. Kumar v, Abbas A. Robbins y Cotran. ***Patología estructural y funcional.*** Editorial Elsevier. España 2005.
60. Micheli, F, Nogués M.A, Asconapé, J. ***Tratado de Neurología Clínica.*** Editorial Médica Panamericana. España. 2002.pp 2057-2065.
61. XEOMEEN®. MERZ. ***Monografía científica del producto. Neurotoxina botulínica tipo A. purificada.*** Merz Pharma. México. 2008.Pag 14-29.
62. Eugene Braunwald, Dennis L. Kasper, Anthony Fauci. Harrison. ***Principios de Medicina Interna.*** 14 edición. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. Volumen II. pp 1089.
63. World Heath Organization. who.int/en/. International Program of chemical safety poisons Information Monograph 858 Bacteria. ***Clostridium Botulinum.***
Consultado el 25 de marzo del 2008 a las 21 h.
64. Hardman, J. Limbird, L. ***GOODMAN Y GILMAN Las bases farmacológicas de la terapéutica.*** Editorial McGraw-Hill Interamericana. Novena edición. México. 1996. pp Vol I. 125,140-141,197. Vol II. 1746.
65. Williams, P. ***Anatomía de Gray.*** Editorial Elsevier. España. 38 edición. 1998.
66. Sastré G,F. Guinovart J. ***Patología Molecular.*** Editorial Elsevier. España. 2003. Capítulo 20. pp 657-661.

67. Sinnatamby, C. Last, R.J. **Anatomía de Last: Regional y Aplicada**. Editorial PAIDOTRIBO. 1era edición. Barcelona 2003. pp1 y 89.
68. Costa, Teresa.
L' Acadèmia. **Fisiología del sistema nervioso autónomo (SNA)**
<http://www.academia.cat/societats/dolor/arxiu/silva02.pdf>
Consultado en Internet el 26 de marzo a las 17:30 h.
69. Souba, Wiley W. Fink, Mitchell P. **ACS Surgery: Principles & Practice**. 6th Edition, WebMD Inc. (Professional Publishing), New York, 2007. Capítulo 6. pp 1702.
70. Bailey, Byron J. Johnson, Jonas T. **Head & Neck Surgery – Otolaryngology**. 4th Edición. Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2006. Philadelphia, PA 19106 USA. Capítulo 40. pp 555-564.
71. Moore, K. **Anatomía con Orientación Clínica**. Tercera edición. Editorial Médica-Panamericana. España. 1993. Pp 32, 722, 751, 757, 759. 842, 891-892, 899 y 900.
72. Guyton, A. Hall, J. **Tratado de Fisiología Médica**. Novena edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana.
73. Anatomy.tv. The world's 3D model of human anatomy online.
Auriculotemporal nerve.
<http://www.anatomy.tv/start.asp?app=headneck&startres=00000&newwin=&framesize=&h=768&w=1024&GuideResId=&GuideIndex=&isStudent=>
Consultado en Internet el 20 de marzo a las 13:15 h.
74. Gardner, Gray, O'Rahilly R. **Anatomía de Gardner**. McGraw-Hill Interamericana. Quinta edición. México. 1989. Pp 773.
75. Testut, L. Latarjet, A. **Compendio de anatomía descriptiva**. Salvat editores. Barcelona. 1983. Pp Capítulo II 450-455, 458-462, 467. Capítulo III 499-502.
76. William Jason.

The Dalhousie Medical Journal. ***Frey's Syndrome: A Case of Aberrant Nerve Regeneration.***

<http://edmj.medicine.dal.ca/DMJONLIN/spring99/orig4.htm>

Consultado en Internet el 26 de marzo del 2008 a las 14:34 h.

77. Historia de la Medicina.org, ***Epónimos médicos. Brown-Sequard.***

http://www.historiadelamedicina.org/Brown_Sequard.html

Consultado en Internet el 26 de Marzo del 2008 a las 16:49 h.