



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

USO PERIODONTAL DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A
EN LA SONRISA GINGIVAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

LILIANA CADENA SEGURA

TUTORA: Esp. MARÍA CONCEPCIÓN ÁLVAREZ GARCÍA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Agradezco a Dios por haberme permitido conocer la vida y por haberme prestado a la familia que me ha cobijado con su ternura, amor y ejemplo de fortaleza. Gracias padres JOSE GULLERMO Y JUANA por apoyarme en todos mis sueños y sobre todo gracias por ser siempre e incondicionalmente mi más grande apoyo, por todas esas noches de desvelo y por creer siempre en mí los amo. Gracias hermanos por estar conmigo siempre y compartir juntos la vida.

A mis amigos Sandra por ser una gran persona apoyarme y siempre estar a mi lado en las buenas y las malas empezamos esto juntas y terminamos juntas nuestros sueños compartidos.

Maydeli gracias por ser una verdadera amiga apoyarme en cada locura eres una gran amiga.

A mi tutora la Dra. María Concepción Álvarez García por su apoyo y paciencia para el desarrollo de esta tesina.

Gracias a todas y cada una de las personas que han estado en mi camino y que han ayudado a forjar mi carácter.

GRACIAS.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	6
OBJETIVO.....	8
CAPÍTULO I.TOXINA BOTULÍNICA.....	9
1.1 Características generales de la Toxina Botulínica.....	13
CAPÍTULO II.TOXICOLOGÍA DEL <i>Clostridium Botulinum</i>.....	17
CAPÍTULO III.MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA.....	18
CAPÍTULO IV.USO TERAPÉUTICO DE LA TOXINA BOTULÍNICA.....	24
CAPÍTULO V.FARMACOCINÉTICA DE LA TOXINA BOTULÍNICA.....	26
5.1 Absorción.....	26
5.2 Distribución.....	26
5.3 Mecanismo.....	27
5.4 Excreción.....	27
5.5 Interacción con otros medicamentos.....	27
5.6 Contraindicaciones y efectos secundarios de la toxina botulínica.....	28



CAPÍTULO VI. TÉCNICAS DE APLICACIÓN EN ODONTOLOGÍA DE LA TOXINA BOTULÍNICA.....	30
CAPÍTULO VII. FICHA TECNICA DE LAS MARCAS COMERCIALES.....	32
CAPÍTULO VIII. USO PERIODONTAL DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN SONRISA GINGIVAL.....	39
8.1 Sonrisa gingival.....	39
8.2 Técnicas a nivel de sonrisa gingival.....	40
8.3 Beneficios de la sonrisa gingival sobre la toxina botulínica.....	42
IX. CONCLUSIONES.....	47
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48



INTRODUCCIÓN

La evolución del ser humano ha presentado numerosas enfermedades causadas por los microorganismos que interactúan con el medio ambiente en el cual nos desenvolvemos, tal es el caso del microorganismo llamado *Clostridium botulinum* agente etiológico del botulismo o alantiasis (del griego alantox, que significa embutido) se caracteriza por la parálisis flácida de los músculos. Este microorganismo se halla distribuido ampliamente por la naturaleza en suelos, fondos de lagos o charcas y en la vegetación, así como en los intestinos de mamíferos, peces y aves que previamente hayan comido alimentos o agua contaminados.

En 1820 el médico alemán Justinus Kerner (1786-1862) realizó las primeras descripciones de una probable toxina, sugiriendo medidas para la prevención y tratamiento y planteó un uso terapéutico probable para la toxina segregada por la bacteria. Kerner también realizó experimentos con animales e incluso con el mismo, para desarrollar su hipótesis de la toxina botulínica.

En diciembre de 1989 la toxina Botulínica de tipo A fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).

Durante la década de los 90 se usa como una reconocida alternativa terapéutica en espasticidad. Posteriormente se extiende su aplicación al tratamiento de trastornos autonómicos (sialorrea, hiperhidrosis), asimetría facial, cefalea tensional, migraña, dolor lumbar crónico y en los últimos años se ha reconocido su efecto analgésico en el dolor neuropático.



Desde la incorporación de la toxina botulínica (TB) como una herramienta terapéutica, se ha producido un alto impacto a nivel mundial. Una de ellas es el uso en la sonrisa gingival.

De todas las expresiones faciales humanas, la sonrisa es probablemente el más agradable y más complejo. A pesar de esto ha sido durante mucho tiempo el motivo artístico y filosófico debates, la sonrisa, de una anatómica y fisiológica en el punto de vista, es el resultado de la exposición de los dientes y las encías durante la contracción de los músculos, en el medio y tercios inferiores de la cara.

La sonrisa en sí y la estética de la sonrisa son influenciado por 3 componentes: los dientes, las encías y labios.

El uso de TB-A (BOTOX®) en pacientes con fines estéticos y terapéuticos odontología para la sonrisa gingival.

Los estudios clínicos y preclínicos indican que las distintas preparaciones de TB tienen diferentes perfiles de seguridad para efectos adversos entre los serotipos y también entre las diferentes formulaciones de TB.

El uso de la toxina botulínica en la sonrisa gingival hacen que los músculos pierdan su capacidad de contracción de manera completa a partir de 48-72 horas y la inactivación neuromuscular se mantiene por un período de entre 4 y 6 meses. Se trata de una terapia segura, eficaz y bien tolerada en la sonrisa gingival sus efectos no son a nivel sistémico siempre que se respeten las dosis y zonas adecuadas de inyección.

El tratamiento con Toxina Botulínica es simple, rápido y seguro. Se puede continuar con la actividad laboral normal inmediatamente.



OBJETIVO

- Conocer los diferentes usos y beneficios del Botox (toxina botulínica tipo A) con fines estéticos y terapéuticos aplicados en odontología principalmente en la sonrisa gingival.
- Conocer las desventajas y ventajas de la aplicación de la toxina botulínica tipo A como tratamiento en la sonrisa gingival.



CAPÍTULO I. TOXINA BOTULÍNICA.

El *Clostridium botulinum*, bacteria anaeróbica gram-positiva, produce la toxina botulínica, considerada como la toxina biológica más potente conocida hasta ahora.

La toxina botulínica es una neurotóxica, que engloba 8 sustancias biológicas y antigénicamente diferentes (A, B, C1, C2, D, E, F y G); sin embargo tienen tres características comunes:

- a) origen bacteriano
- b) pesos moleculares similares
- c) capacidad de bloqueo y liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas colinérgicas.

La toxina del tipo A, es la más usada en la investigación y manejo de patologías, por ser la más grande, estable, fácil de preparar y poder ser guardada a baja temperatura por largos periodos; es la más potente y está disponible comercialmente.

La toxina botulínica tipo A es utilizada en odontología para diferentes tipos de correcciones de músculos y diferentes tratamientos a nivel bucal.^{2, 3, 5, 6}



La del tipo B está siendo estudiada más recientemente, mientras que la del tipo F presenta problema por su corta acción.

Ambos tipos se estudian para ser utilizados en los pacientes que desarrollan anticuerpos frente al tipo A.

Cuando se aísla la neurotoxina de los cultivos bacterianos del *Clostridium Botulínico*, se encuentra generalmente asociada a macromoléculas no tóxicas, como proteínas o ácidos nucleicos.

Los avances médicos exigen al odontólogo, como profesionales responsable en la promoción de la salud bucal, actualizarse para poder dar atención a las demandas actuales de la población, quien solicita opciones de vanguardia que además consideren el aspecto estético para su bienestar.

Es el caso que ofrece el versátil medicamento de este siglo: toxina botulínica tipo A, ya que en el área bucal y facial tiene una importante aplicación clínica para el mejoramiento y complemento de diversas afecciones relacionadas con la salud pero también estética.^{2, 5,6}

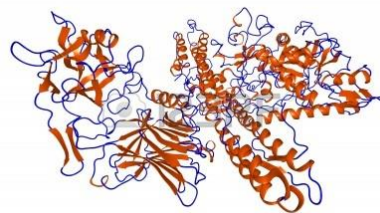


Fig.1 vista de la toxina botulínica a nivel molecular.⁵



En el tratamiento del dolor facial asociado con la hipertonía de los músculos masticatorios. Específicamente desde 1999, la aplicación clínica de toxina botulínica en odontología, se inició para el tratamiento de distonías oromandibulares y complementar eficientemente y de manera segura el tratamiento del bruxismo, hipertrofia de los maseteros, sonrisa gingival y asimetrías faciales, referenciado por diversos autores.^{5, 6, 7}

El odontólogo, al ser considerado como personal médico para la atención integral y poder prescribir y utilizar medicamentos, según los artículos 27° y 28° de la Ley General de Salud, está comprometido con su continua capacitación para participar en el fomento de la protección de la salud; al mejorar la calidad de vida y ejercer acciones preventivas, según lo señalan también los artículos 5° y 6° de esta ley. Paralelamente, el odontólogo cumple con los artículos 22° y 271° de esta ley, al laborar en establecimientos con la infraestructura necesaria para la aplicación de toxina botulínica, y al no consistir ésta, en algún tipo de cirugía estética y cosmética, materia de especialistas.^{5, 6}

ARTÍCULO 5o. El Sistema Nacional de Salud está constituido por las dependencias y entidades de la Administración Pública, tanto federal como local, y las personas físicas o morales de los sectores social y privado, que presten servicios de salud, así como por los mecanismos de coordinación de acciones, y tiene por objeto dar cumplimiento al derecho a la protección de la salud.

ARTÍCULO 6o. El Sistema Nacional de Salud tiene los siguientes objetivos: I. Proporcionar servicios de salud a toda la población y mejorar la calidad de los mismos, atendiendo a los problemas sanitarios prioritarios y a los factores que condicionen y causen daños a la salud, con especial interés en las acciones preventivas.



ARTÍCULO 22o. Los ingresos que se obtengan por los servicios de salubridad general que se presten en los términos de los acuerdos de coordinación a que se refieren los artículos anteriores, se afectarán al mismo concepto, en la forma que establezca la legislación fiscal aplicable.

ARTÍCULO 27o. Para los efectos del derecho a la protección de la salud, se consideran servicios básicos de salud los referentes a:

III. La atención médica, que comprende actividades preventivas, curativas y de rehabilitación, incluyendo la atención de urgencias

VII. La prevención y el control de las enfermedades bucodentales;

ARTÍCULO 28o. Para los efectos del artículo anterior, habrá un Cuadro Básico de Insumos para el primer nivel de atención médica y un Catálogo de Insumos para el segundo y tercer nivel, elaborados por el Consejo de Salubridad General a los cuales se ajustarán las instituciones públicas del Sistema Nacional de Salud, y en los que se agruparán, caracterizarán y codificarán los insumos para la salud. Para esos efectos, participarán en su elaboración: La Secretaría de Salud, las instituciones públicas de seguridad social y las demás que señale el Ejecutivo Federal.

ARTÍCULO 271o. Los productos para adelgazar o engrosar partes del cuerpo o variar las proporciones del mismo, así como aquellos destinados a los fines a que se refiere el artículo 269 de esta Ley, que contengan hormonas, vitaminas y, en general, sustancias con acción terapéutica que se les atribuya esta acción, serán considerados como medicamentos y deberán sujetarse a lo previsto en el Capítulo IV de este Título (en este capítulo es de Medicamentos: toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio).^{7,8}



1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA TOXINA BOTULINICA.

La toxina botulínica es producida por el bacilo *Clostridium botulinum*, microorganismos causantes del botulismo, conformado por un grupo heterogéneo de bacilos Gram negativos, rectos o ligeramente curvos, anaerobios, esporulados y móviles, pues poseen un flagelo. Su tamaño es de 2-10 x 0.5-1.9 μm . Es una proteína (parental) de 150 000 Dalton.⁸

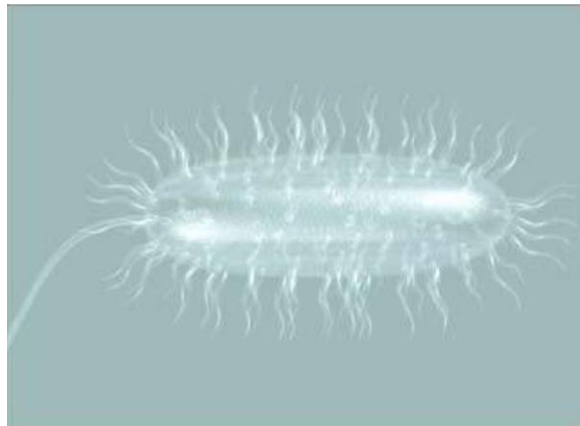


Fig.2. Vista microscópica del *C. botulinum*⁸



Esta toxina es termolábil sus esporas proteicas son destruidas por ebullición en 10 minutos y a una temperatura de entre 70 a 80 grados Celsius, de 30 a 60 minutos respectivamente; es soluble en agua, insabora e incolora. La toxina se conserva muy bien a 0 grados, a temperatura inferior o bien liofilizada.

Se descompone por la luz solar y por agentes químicos del aire, en especial por antioxidantes como el yodo y el manganato.⁷

La toxina botulínica está compuesta por dos subunidades una ligera o también llamada A con actividad neurotóxica, y otra subunidad pesada o B no tóxica, la cual protege la neurotóxica de la activación del ácido gástrico.⁸

En la tabla 1 se muestra los tipos de toxinas que existen y el rango de temperatura que se debe mantener.⁸

GRUPO DE LA TOXINA BOTULÍNICA						
	I	II	III	IV	C. <i>baratii</i>	<i>C.butiricum</i>
TIPO DE TOXINA	A, B, F	B,E,F	C,D	G	F	E
RANGO DE TEMPERATURA °C						
ÓPTIMA	35- 40	18- 25	40	37	30- 37	30- 45
MÍNIMA	12	3.3	15			10

Tabla 1. Tipos serológicos de la toxina botulínica y niveles de temperatura óptimos y mínimos para su proliferación.⁸



La bacteria de la toxina botulínica puede cultivarse en laboratorio para producir 7 tipos serológicos de neurotoxina con la misma función de relajación o parálisis muscular (A, B, C1, D, E, F, G) según la cepa utilizada.

En la actualidad la toxina botulínica tipo "A" es la que principalmente se procesa para la aplicación clínica médica, comercializándose mundialmente bajo diversos nombres: Botox, Xeomeen, Dysport, Linurase, Portalupi y Lantox, según el país donde se distribuya.¹⁰

El tipo A es utilizado como fármaco en diversas patologías. Se extrae de la cepa Hall del *clostridium* cultivado con N-Z a minas y extracto de levaduras.⁹

La toxina botulínica tiene como receptores los nervios colinérgicos, bloqueando la neurotransmisión en la sinopsis colinérgicas periféricas e impide la liberación de acetilcolina, también es productora de una toxina binaria con dos componentes encargados de alterar la permeabilidad vascular^{9,10,11}.

La toxina botulínica es una metaloproteinasas, presenta dos cadenas de aminoácidos, la cadena liviana es de 50 Kda y la pesada de 100 Kda, estas cadenas están unidas por un puente de sulfuro. La cadena pesada se encarga de la unión específica de los gangliósidos de la membrana plasmática del terminal nervioso colinérgico presin. ptico. Su fórmula química es: $C_{6760}H_{10447}N_{1743}O_{2010}S_{32}$.^{8,9}

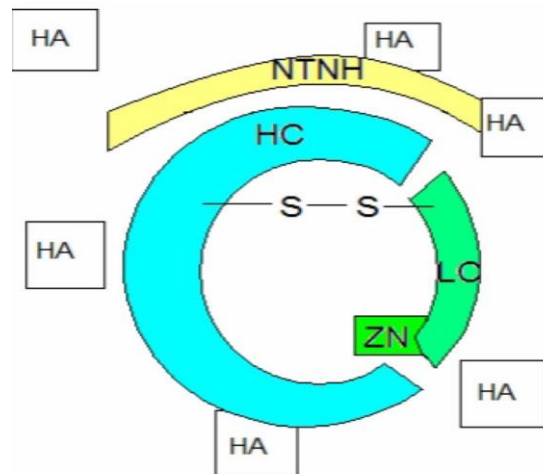


Fig.3. Estructura química de la toxina botulínica⁶ HA hemaglutinina, HC cadena pesada, LC cadena ligera, NTNH hemaglutinina no toxica, S sulfuro, Zn endopeptidasa dependiente de zinc (metaloproteasa)⁹



CAPÍTULO II. TOXICOLOGÍA DEL *Clostridium botulinum*.

La toxina botulínica es causada por un grupo de esporas formadas por el microorganismo llamado *Clostridium botulinum*.

Las neurotoxinas sintetizadas por el *Clostridium botulinum* constituyen uno de los venenos más potentes conocidos actualmente, con una dosis letal 50 de 1 mg/kg de peso corporal los efectos son devastadores al organismo y en algunos casos causan la muerte.

Se desconoce la cantidad mínima para causar envenenamiento en humanos, pero se ha estimado en 3500 dosis en ratón del tipo de Toxina Botulínica B es letal causando insuficiencia respiratoria.

La dosis se estimó en 0,1 a 1 μ g (3000 a 30.000 LD50 en ratón. Ya que la toxina causa la enfermedad al ser ingerida, probablemente la dosis mediante inyección debe ser menor. En base a estudios realizados en primates, la dosis letal estimada en humanos es de 1 ng (30-40 UI)/kg de peso corporal.^{10, 11}



Fig.4 se muestra una presentación del Botox.¹¹



CAPÍTULO III.MECANISMO DE ACCIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA

La toxina botulínica es considerada una sustancia anti colinérgica, pues se comporta como relajante muscular, inhibe la secreción de acetilcolina y actúa sobre la terminación nerviosa presináptica, impidiendo la acción de iones calcio en la exocitosis.

La toxina botulínica A es afín a la unión neuromuscular, en donde las terminaciones nerviosas motoras guardan la acetilcolina dentro de vesículas cercanas a las fibras musculares.

La contracción muscular se lleva a cabo cuando la acetilcolina atraviesa el espacio sináptico y se une a los receptores de las células musculares. Para facilitar el acoplamiento entre la membrana celular y las vesículas de acetilcolina existen unos complejos de proteínas esenciales para la fusión de las membranas conocidos como SNARE, que incluyen:

- a) Proteínas vesiculares: VAMP o sinaptobrevina).
- b) Proteínas de la membrana presináptica: SNAP-25 kD.
- c) Sintaxina. Proteínas identificadas como dianas de la actividad de la Zn²⁺ proteasa. Los serotipos A, E y C1 presentan afinidad por la proteína SNAP-25 de membrana, los tipos B, D, F y G por la proteína VAMP y el serotipo C1 también por la sintaxina.^{12, 13,14}



La toxina botulínica tipo A actúa interfiriendo en la neurotransmisión colinérgica a nivel de la unión neuromuscular y en los nervios del Sistema Nervioso Autónomo. Produce la inhibición de la liberación de la Acetil-Colina a través del bloqueo de la proteína SNAP-25 de la membrana de la vesícula sináptica a nivel de la terminación nerviosa, generando una denervación química local en la placa motora, acción que se inicia a los 3 a 4 días de inyectada.

Además la toxina botulínica tiene otros efectos terapéuticos actuando en el alivio del dolor, con un efecto antinociceptivo, a través de la inhibición de la liberación de varios transmisores no colinérgicos. En las personas con hiperactividad muscular el efecto es temporal y reversible, desaparece progresivamente a partir del 3º al 4º mes, pero con la reeducación de movimientos selectivos y las ganancias debido al aprendizaje motor se mantienen en el tiempo y a nivel del músculo éste tiene la oportunidad de mejorar su capacidad visco-elástica y aumentar el largo muscular. En el dolor se postula que su efecto perdura a través de los mecanismos de reversión de la sensitización y de la neuroplasticidad central. ^{13, 14, 15}

El mecanismo de acción de la neurotoxina es la inhibición en la liberación de la acetilcolina de las terminaciones nerviosas periféricas.

Este proceso se lleva a cabo en 3 pasos:

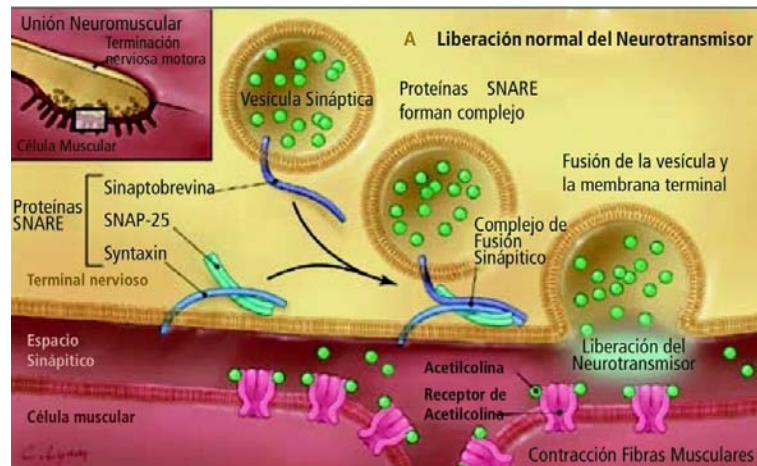


Fig.5. mecanismos de acción de la toxina botulínica.¹³

Unión: Es el primer paso del proceso, ocurre a través de adhesión irreversible de la neurotoxina con los receptores colinérgicos presinápticos, vía la cadena pesada de 100 kD sobre el axón terminal. Los estudios sugieren que existen distintos receptores proteicos para las diferentes neurotoxinas, como por ejemplo los serotipos A, B y E.^{13, 14,15}



Fig. 6. Representación de la fase de unión en el mecanismo de acción de la toxina botulínica.¹³

Intermineralización Es el siguiente paso que consiste en la interna interacción de la toxina botulínica a través de endocitosis mediada por los receptores este proceso es dependiente de la estimulación nerviosa.

El pH bajo de la vesículas endocíticas proporciona el medio ideal que se requiere para que ocurran los cambios en la conformación de la estructura proteica, que permiten que las cadenas ligera y pesada penetren en la capa bilipídica, sitio en el cual forman canales iónicos, que se cree que participan en la translocación de la cadena ligera de la neurotoxina del endosoma hacia el citoplasma neuronal, mediante la reducción del puente de di sulfuro que sirve de conexión entre ambas cadenas, el mecanismo preciso por lo cual ocurre esto aún continúa en discusión.^{13,14,15}



Fig.7. Representación de la fase de internalización en el mecanismo de acción de la neurotoxina botulínica.¹³

Bloqueo neuromuscular: Este es el tercer y último paso, una vez translocada la cadena ligera y liberada dentro del medio intracelular, actúa mediante endopeptidasas dependientes del zinc, altamente específicas con actividad proteolítica, que dividen una o más de las proteínas SNARE de cada neurotoxina, inhibiendo el acoplamiento y la fusión entre las vesículas y los receptores, bloqueando así la liberación de neurotransmisores excitotóxicos.^{13,}

14,15

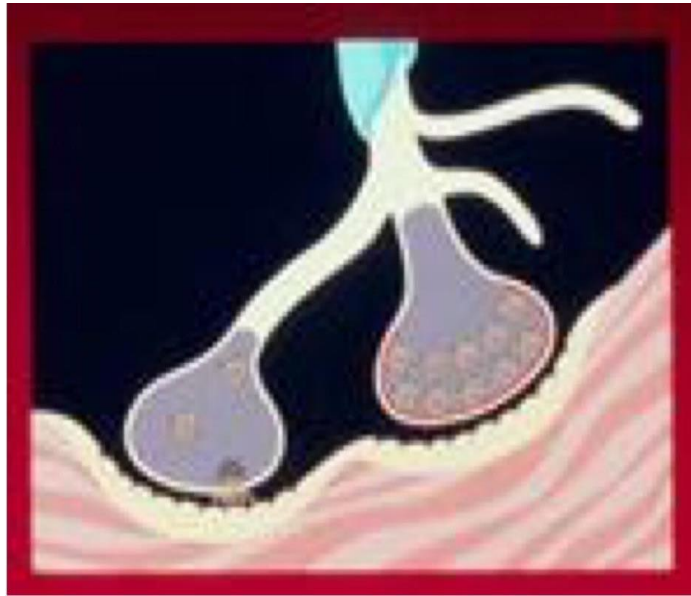


Fig. 8. Representación de la fase de bloqueo en el mecanismo de acción de la neurotoxina botulínica.¹³

Los efectos finales de esta denervación química son la atrofia y el debilitamiento de los músculos estriados y la atonía e hipohidrosis o anhidrosis de los músculos lisos.

Las dosis terapéuticas de toxina Botulínica tipo A hacen efecto dentro de las 24-72 horas después de la inyección, causando un bloqueo sináptico irreversible. La remisión ocurre debido al crecimiento colateral de nuevos axones motores (*neuroejes nerviosos*).^{14, 15, 16}

CAPÍTULO IV.USO TERAPÉUTICO DE LA TOXINA BOTULÍNICA.

La aplicación clínica inicial de la cual se tiene conocimiento del uso de la toxina botulínica mediante infiltración local, se realizó en 1977 como tratamiento corrector del estrabismo, patología oftalmológica caracterizada por la hiperactividad de los músculos encargados del movimiento del globo ocular. Desde entonces, su uso terapéutico se ha extendido en numerosos tratamientos médicos y estéticos. En el campo de la neurología la toxina botulínica aporta mayores beneficios terapéuticos, se utiliza en tratamientos de parálisis cerebral, tremor, mioclonías, migraña, espasticidad, distonías, entre otras afecciones.

La toxina botulínica facilita que el músculo espástico pueda manifestar su real capacidad de contracción de relajación y de fuerza muscular, con reducción de la co-contracción de los músculos antagonistas durante los movimientos voluntarios.

En odontología tiene un uso terapéutico ya que se utiliza para bruxistas, dolor articular, sonrisa gingival, sialorrea e hipertrofia muscular maseterina.^{17, 18,19}

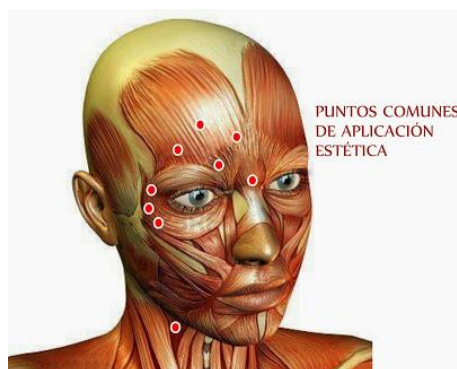


Fig. 9. Representa los puntos comunes de aplicación del Botox.¹⁸



Aunque se obtiene de una bacteria y es una toxina, es un veneno cuyo uso ha demostrado ser seguro y eficaz.

Es una sustancia ampliamente utilizada en medicina y odontología con indicaciones terapéuticas y estéticas.

Estas son uso terapéutico en odontología.

Trastornos de la ATM

- Dolor Facial
- Hipertrofia de los músculos Maseteros y/o Temporal
- Apretamiento Dentario
- Bruxismo
- Sonrisa Gingival
- Asimetría de la sonrisa

Desprogramación neuromuscular:

Ortodoncia

- Paciente Braquiocefálico
- Mordida Profunda

Rehabilitación Oral

- Aumento de la dimensión vertical
- Implantes de carga inmediata
- Equilibrio de la función masticatoria



CAPÍTULO V.FARMACOCINÉTICA DE LA TOXINA BOTULÍNICA.

La toxina botulínica se une muy rápida y firmemente al músculo que se inyecta y solo una mínima cantidad de la dosis administrada pasa a la circulación general, produce mínimos efectos sistémicos. Penetra con dificultad en la barrera hematoencefálica debido a su elevado peso molecular. La toxina botulínica no se une a las proteínas plasmáticas y no se conocen metabolitos de la toxina en sangre.

5.1 Absorción.

El complejo 125I-neurotoxina botulínica A, difunde lentamente por el músculo gastrocnemio, sufre un rápido metabolismo sistémico y se excreta vía urinaria.

5.2 Distribución.

La toxina botulínica es absorbida desde el tracto gastrointestinal o desde el sitio de la herida, son transportados por el sistema linfático y el tracto intestinal hacia el torrente sanguíneo a las terminales nerviosas. Teniendo mayor afinidad el tipo A. La toxina debe entrar a la terminación nerviosa para ejercer su efecto, la adhesión de la toxina a los nervios periféricos y centrales es selectiva, estudios farmacológicos sugieren que la internalización se da vía receptores que median la endocitosis y vesículas lisosómicas. Los procesos son independientes a la concentración de iones Ca^{+} especialmente dependiente de estimulación nerviosa y dependiente de energía.^{20, 21}



5.3 Metabolismo.

En el músculo, la cantidad de sustancia marcada se reduce hasta aproximadamente la mitad en aproximadamente 10 horas. En el punto de inyección, la fracción radiactiva se une a grandes moléculas proteicas, mientras que en el plasma se une a moléculas pequeñas, lo que indica un rápido metabolismo sistémico del sustrato. La toxina se metaboliza mediante proteasas y los componentes moleculares se reciclan a través de los circuitos metabólicos normales.

5.4 Eliminación y excreción.

La toxina botulínica se excreta vía urinaria. En las 24 horas post-inyección, el 60% de la sustancia marcada se excreta por orina.

5.5 Interacción con otros medicamentos.

El efecto de la toxina botulínica puede verse reforzada al combinarse con antibióticos o relajantes musculares.

Ingesta de antibióticos del tipo de los aminoglucósidos como la estreptomocina, neomicina o enfermedad de Lou Gehrig que consiste en un trastorno autoinmune neuromuscular caracterizado por debilidad variable de los músculos voluntarios.



5.6 CONTRAINDICACIONES Y EFECTOS SECUNDARIOS DE LA TOXINA BOTULÍNICA.

La toxina botulínica con fines estéticos debe utilizarse en personas sanas y en caso de que se requiera como opción terapéutica complementaria de algún padecimiento, el responsable sanitario deberá tomar en cuenta las siguientes contraindicaciones para su administración:^{20,21,22}

La toxina botulínica no debe ser administrado en:

- Pacientes que refieran hipersensibilidad a la toxina botulínica.
- Pacientes que padezcan glaucoma.
- Pacientes que tomen anticoagulantes
- Infección o inflamación del área de inyección
- Mujeres embarazadas o en lactancia
- Pacientes que hayan presentado debilidad o desgaste en músculos periféricos al lugar de inyección
- Personas que presentan enfermedades crónicas como esclerosis.

Efectos adversos de la toxina botulínica.

- Tos
- Fiebre
- Visión doble
- Caída del parpado



- Cambio en la voz
- Boca seca
- Dificultad para respirar
- Erupción cutánea
- Debilidad muscular
- Mareos
- Somnolencia
- Tensión muscular aumentada Nauseas.

- Aplicado en músculos de cabeza y cuello produce: Disfagia (dificultad para tragar)

- Dolor de cabeza y muscular
- Rigidez muscular
- Inflamación e irritación de nariz
- Congestión nasal
- Irritación de la garganta



CAPÍTULO VI. TÉCNICAS DE INYECCIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA.

Las técnicas de inyección dependen de la destreza y capacitación del operador que las ejecuta, se debe realizar una localización clínica mediante palpación y movilización de la aguja con desplazamientos pasivos, electroomiograma (EMG) de detección o electro estimulación con aguja envainada, excepto en su extremo, para efectuar la localización e inyección en el mismo acto. Estas técnicas son preferidas para la inyección de musculatura profunda o reducida con la finalidad de aumentar las posibilidades de éxito en el tratamiento.

El objetivo de la inyección es introducir la toxina botulínica en el punto o los puntos de mayor densidad de uniones neuromusculares (punto motor), región en la que con el mínimo de dosis se consigue el máximo efecto bloqueador muscular.

En músculos grandes y superficiales no es preciso usar técnicas especiales para su localización.

Técnica para inyección de músculos grandes y superficiales.

- Palpar el vientre muscular a inyectar y sentir su movimiento y moverlo pasiva, activamente o contra resistencia.
- Clavar la aguja pasivamente. Es necesario utilizar a la técnica electromiografía en los músculos de pequeño tamaño, en los profundos y en músculos adyacentes que no se quieren infiltrar.

De la misma manera ocurre cuando es necesario inyectar fascículos concretos de un músculo.^{23, 24,25}

Técnica para inyección de músculos profundos y pequeños.

- Insertar una aguja electromiografía para realizar el registro electromiográfico y la inyección del líquido.
- Abrir la entrada de señal electromiografía y mover la punta de la aguja hasta que se registren los potenciales de unidad motora como puntas muy agudas. Mover pasivamente el músculo.^{24,25}



Fig.10. Instrumentos para la infiltración de toxina botulínica mediante técnica guiada.²⁴

CAPITULO VII.FICHA TÉCNICA DE LAS PRESENTACIONES COMERCIALES.

Según el fabricante la toxina botulínica puede encontrarse en las siguientes presentaciones:

NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BOTOX 100 Unidades Allergan polvo para solución inyectable. Botox® Allergan Pharmaceutica Ireland. Presentación en vial, cada vial contiene 100 unidades de toxina botulínica tipo A. Se presenta como un polvo blanco en un vial de cristal transparente. Previo a su inyección debe ser disuelta en una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%) estéril para inyección.^{25,26}



Fig.11.Presentación comercial de la toxina botulínica.²⁵



COMPOSICI. N CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Toxina botulínica tipo A, 100 Unidades Allergan/vial de *Clostridium botulinum*.

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables con otros medicamentos que contengan toxina botulínica.

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable.

Polvo blanco.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

BOTOX está indicado para el tratamiento de:

Blefaroespasma, espasmo hemifacial y distonías focales asociadas. Distonía cervical (tortícolis espasmódica) estética facial como bucal (sonrisa gingival, bruxismos y traumatismo ATM)

Espasticidad focal

Forma de administración

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

La siguiente información es importante:

Si se utilizan distintos tamaños de vial de BOTOX para una inyección, se debe tener cuidado al tomar la cantidad correcta de diluyente cuando se reconstituye un número concreto de unidades por 0.1 ml. La cantidad de diluyente varía entre BOTOX 50 Unidades y BOTOX 100 Unidades.²⁶



Cada jeringa debe etiquetarse correctamente. BOTOX debe ser reconstituido sólo con solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0.9%) estéril para inyección. Tomar la cantidad apropiada de diluyente (ver la tabla de dilución abajo) con una jeringa es para un solo uso y se deberá desechar cualquier resto de solución no utilizada.

No se han realizado estudios adecuados a dosis geriátricas. Se recomienda utilizar la dosis mínima efectiva con el intervalo más largo posible entre inyecciones. Se debe tratar con precaución a los pacientes ancianos con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante.

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de BOTOX en el tratamiento del blefaroespasma, el espasmo hemifacial, o la distonía cervical en niños (menores de 12 años) en uso odontológico no se aplica a niños.

BOTOX solamente deberá ser administrado por médicos especialistas y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario. En general no se han establecido los niveles de dosis óptimas ni el número de puntos de inyección por musculo en todas las indicaciones.

En estos casos, el medico estimará los regímenes individuales de tratamiento. Los niveles óptimos de dosis deben determinarse mediante ajuste individual pero no se deberá superar la dosis máxima recomendada.²⁶

Dysport®

Polvo liofilizado para reconstituir toxina botulínica tipo A



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada vial contiene:

Complejo hemaglutinina-toxina

Clostridium botulinum

Tipo A 12.5 nano gramos (500 Unidades)

Solución de albúmina 20% 125.0 mcg

Lactosa..... 2.5 mg

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Agente inhibidor de la liberación de la acetilcolina presináptica. DYSPOORT® está indicado en el tratamiento:

De la espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino en niños con parálisis cerebral, de dos años de edad o más, no encamados, solamente en centros hospitalarios especializados con un personal que ha recibido entrenamiento específico.

- Del tortícolis espasmódica en adultos.
- Del blefaroespasma en adultos.
- Del espasmo hemifacial en adultos.

En complemento de fisioterapia para disminuir la espasticidad del brazo después de un accidente vascular cerebral (ictus), donde con una reducción de la espasticidad probablemente, se considera proporcionar al paciente un beneficio significativo.

En el tratamiento de las líneas faciales hiperfuncionales en Hiperhidrosis.

No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de DYSPOORT en el tratamiento del tortícolis espasmódica, del blefaroespasma, del espasmo hemifacial, de la espasticidad del brazo y de la hiperhidrosis axilar en los niños.²⁶

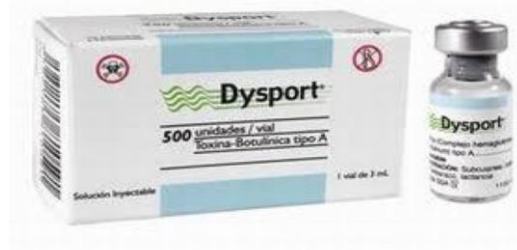


Fig. 12. Presentación comercial de la toxina botulínica.²⁶

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Las unidades de DYSPOORT son específicas de este preparado y no son intercambiables con otros preparados de toxina botulínica. En el tratamiento de la espasticidad del brazo en pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral (ictus).

La dosis recomendada es de 1,000 unidades, distribuida entre los siguientes cinco músculos: flexor común profundo de los dedos (FCP), flexor común superficial de los dedos (FCS), cubital anterior (CA), palmar mayor (PM) y bíceps braquial (BB). Se puede explorar los sitios de la inyección mediante procedimientos estándar como la electromiografía, aunque el sitio exacto para la administración será fijado por palpación. Todos los músculos, excepto el bíceps braquial, serán inyectados en un único sitio, mientras que el bíceps será inyectado en dos sitios:

Deberá reducirse la dosis de inicio si hay evidencias que sugieran que estas dosis puedan debilitar excesivamente los músculos diana, como en el caso de los pacientes cuyos músculos diana sean pequeños, cuando no deba ser inyectado el musculo biceps braqueal o los pacientes que deban recibir inyecciones multinivel.^{26,27}



Las inyecciones deberán repetirse aproximadamente cada 16 semanas, o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta, pero nunca repitiendo la inyección a intervalos inferiores a las 8 semanas.

Forma de administración:

Al descubrir parte central del tapón de goma, debe limpiarse con alcohol inmediatamente antes de perforar la membrana. Debe usarse una aguja estéril del número 23 ó 25.

DYSPOORT se reconstituye con 1.0 ml de cloruro sódico BP (0.9%) para obtener una disolución conteniendo 500 U/ml de DYSPOORT. DYSPOORT se administrará por inyección intramuscular en los cinco músculos citados anteriormente.^{26, 27,28}

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBRE DOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

El exceso de dosis puede producir una parálisis neuromuscular distante y profunda. En aquellos casos en que un exceso de dosis cause la parálisis de los músculos respiratorios, puede necesitarse respiración asistida.

No existe un antídoto específico; no se pueden esperar efectos benéficos de ninguna antitoxina y se recomiendan cuidados especiales.



ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS

Se han realizado estudios toxicológicos de toxicidad aguda, toxicidad por inyecciones repetidas, tolerancia local, mutagenicidad, antigenicidad y de compatibilidad sanguínea humana. Estos estudios mostraron que a las dosis clínicamente relevantes no existe riesgo en humanos. La dosis máxima recomendada en humanos para una sesión de tratamiento es de 300 U (corresponde a 6 U/kg en una persona de 50 kg de peso).

RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

El tiempo máximo de conservación del producto reconstituido es de 8 horas a 2-8°C cuando la reconstitución ha ocurrido en condiciones controladas y asépticas.

El producto no contiene ningún conservante. Por lo tanto, el producto reconstituido debe ser utilizado lo más pronto posible. Los viales sin abrir deben conservarse a temperaturas comprendidas entre 2-8°C. DYSPOORT se conservará en refrigeración. El paciente nunca debe almacenar el producto.^{26,27,28}



CAPITULO VIII.USO PERIODONTAL DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN LA SONRISA GINGIVAL

8.1 Sonrisa gingival.

La etiología de la sonrisa gingival es de origen multifactorial, en ella interfieren factores esqueléticos, dentales y de tejidos blandos.

El factor esquelético produce el defecto de crecimiento vertical del maxilar superior.

Mostrar un amplio margen de encía al sonreír, puede repercutir negativamente en el individuo por generar un aspecto antiestético que altera la espontaneidad de su expresión facial. En su origen pueden intervenir factores dentales, esqueléticos y de los tejidos blandos y su corrección implica procedimientos quirúrgicos.

La sonrisa gingival (GS) es un trastorno estético para algunos pacientes, que puede ser corregida por inyección de la toxina botulínica.

Existen 4 tipos diferentes de sonrisa gingival (GS) anterior, posterior, mezclado y asimétrica.^{33, 34, 35, 36,37}



Para algunos pacientes la sonrisa gingival (GS) es una forma estética y por lo tanto existen diferentes métodos de corrección. Se proponen diferentes tipos de tratamiento incluyendo gingivoplastia, ortodoncia, la cirugía ortognática.

La sonrisa es un trastorno estético que pueden ser corregidos por la toxina botulínica tipo A el tratamiento se basa utilizando dos programas de ordenador (AutoCAD, Autodesk Inc, San Rafael, CA, y Espejo, Versión 6.1, Canfield, Fairfield, NJ).

Goldstein clasifica la línea de la sonrisa (que consiste en el borde inferior del labio superior durante la sonrisa) de acuerdo con el grado de exposición de los dientes y encías en 3 tipos: alto, medio o bajo.^{35, 36,37}

8.2 tratamiento para la sonrisa gingival.

Hoy en día, la sonrisa gingival también puede tratarse con excelentes resultados al utilizar toxina botulínica tipo “A”, relajando los músculos elevadores del labio y ala de la nariz.

Es una condición caracterizada por mostrar de manera excesiva el tejido gingival al sonreír.

Según la magnitud de la alteración se puede clasificar en tres grados

1. Leve. Se observan de 2 a 4mm de exposición del tejido gingival.
2. Moderada. De 4 a 6 mm de exposición del borde dentógingival.
3. Grave. Mayor de 6 mm de exposición.^{27,28,29,30}

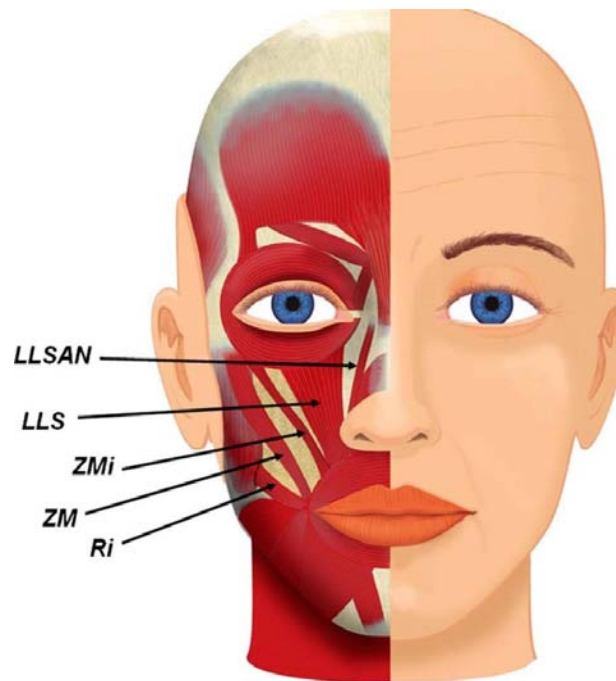


Fig.13.Músculos principales que participan en la exposición gingival: elevador del labio superior y del ala nasal (LLSAN), elevador del labio superior y del (LLS), cigomático menor (ZMi), cigomático mayor (ZM), y risorio (Ri).²⁹

Tratamiento para la corrección de sonrisa gingival.

Los tratamientos son combinados, los pacientes son sometidos a tratamientos de ortodoncia seguidos por una cirugía para la corrección excesiva del crecimiento vertical del mismo. ^{28,29,30}



8.3 Beneficios de la sonrisa gingival usando la toxina botulínica.

La toxina botulínica aplicando 160 unidades de toxina botulínica, previamente mezclada con 4 ml de solución salina.

La toxina botulínica se inyecta en pequeñas dosis alrededor del músculo elevador del labio superior y el músculo zigomático.

En los casos que implican la asimetría causada por la con-tracción muscular, se recomienda la inyección bilateral de toxina botulínica, con una dosis más alta del lado hiperactivo para evitar asimetría inversa o desequilibrio como resulta donde la contracción excesiva de un lado. No es así en el caso de la parálisis facial, donde se recomienda que el BTX -A se aplique solo en el lado hipomóvil.

La sonrisa gingival puede tener múltiples etiologías, por lo que en cada paciente debe ser valorada y estudiada. El tratamiento con BTX-A puede ser una opción de tratamiento para los pacientes con sonrisa gingival, si es realizado por un profesional entrenado. El paciente debe ser revaluado después de 15 días de aplicación, y debe volver al consultorio para el control después de 3 o 4 meses de la aplicación para su posterior evaluación y nueva aplicación, si fuera necesario. Por lo tanto, toda la información sobre el tratamiento con toxina botulínica debe ser empleado al paciente.^{29, 30,31}

La estética de la sonrisa puede estar relacionados con la acción individual y conjunta de diferentes factores etiológicos. Así como la evaluación estética y funcional del paciente.

En este tipo de casos debe realizar un examen extraoral, labial, dental y periodontal. La sonrisa es una de las expresiones faciales más importantes de la cara y, para ser considerada hermosa, atractiva y saludable, implica un equilibrio entre la forma y la simetría de los dientes, los labios y las encías, así como la forma en que se relacionan y armonización la cara de los pacientes. Aunque no hay un estándar absoluto de la belleza, el exceso de exposición gingival puede perjudicar la armonía facial según los patrones de simetría facial. La llamada sonrisa gingival puede considerarse como tal cuando los individuos tienen una exposición mayor de 3 mm de tejido gingival.

La aplicación de BTX-A en lugares preseleccionados es una alternativa mínimamente invasiva eficaz para la mejoría temporal de la sonrisa gingival causada por los músculos hiperactivos elevadores del labio superior.

Para la ubicación del punto de aplicación, se utiliza la técnica YONSEI POINT descrita en la fig. 14.

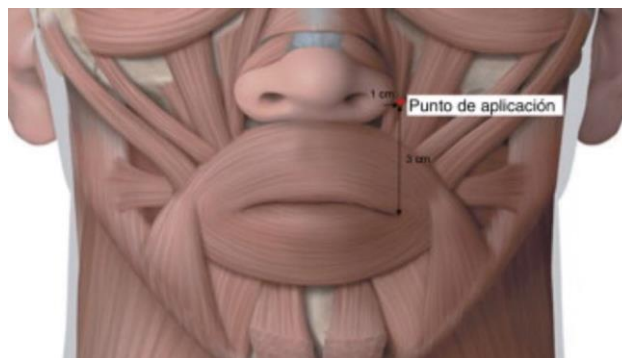


Fig. 14. Técnica de «Yonseipoint» para la localización del punto de aplicación en la hiperactividad del músculo elevador del labio superior³⁰.

Las siguientes imágenes muestran pacientes con sonrisa gingival (GS) se evaluaron antes de recibir inyecciones de toxina botulínica. Residencia en el área de las encías excesiva muestra y la identificación de los músculos involucrados, 4 tipos diferentes de sonrisa gingival (GS) fueron identificado: anterior, posterior, mezclado, y asimétrica.



Fig. 15 Paciente con sonrisa gingival asimétrica, secundaria a la parálisis facial, antes y después de tratamiento con toxina botulínica sólo en el lado hiperkinético .³⁷



Fig.16 Paciente sonrisa gingival anterior, antes y después del tratamiento con toxina botulínica.³⁷



Fig.17 Paciente sonrisa gingival posterior, antes y después del tratamiento con toxina botulínica.³⁷

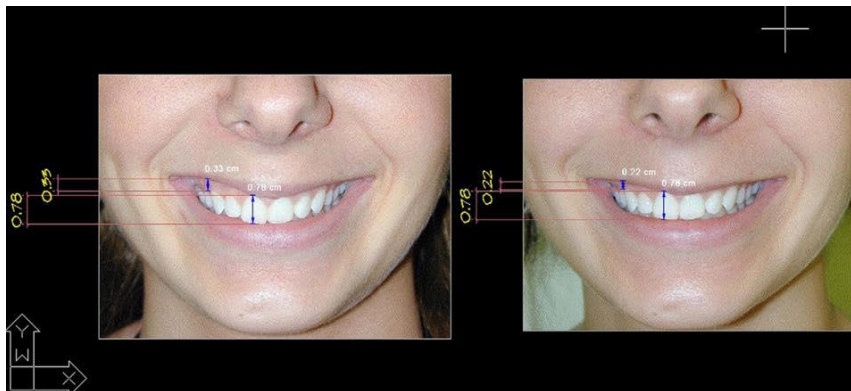


Fig.18 Paciente con sonrisa gingival mixto, antes y después del tratamiento con toxina botulínica.³⁷

Se utilizó la BTX-A 100 unidades (U). La dilución del medicamento se realizó como se describe en las instrucciones de uso del mismo. La BTX-A se diluyó con 2 ml de solución salina 0,9% sin conservantes y estéril para producir 5 U por 0,1 ml. Se inyectaron 2,5 U en el músculo elevador del labio superior, de forma bilateral. La paciente se evaluó 2 semanas después de la aplicación.

La exposición gingival se reduce notablemente desde la primera evaluación y la paciente está satisfecha con el tratamiento resultado que se mantuvo con las aplicaciones de la toxina por 6 meses.^{32, 33, 34,35, 36,37}

Se muestra una sonrisa gingival antes de la aplicación de la toxina botulínica tipo A en sonrisa gingival antes y después.



Fig.19 Foto extra oral a) Sonrisa inicial mostrando una exposición considerable de tejido gingival. b) Sonrisa en la evaluación postoperatoria de 2 semanas posterior a la aplicación de TBX-A.³⁵



CONCLUSIONES.

Es importante mencionar que esta tesina se titula uso periodontal de la toxina botulínica tipo A en la sonrisa gingival, sin embargo no se pretende de manera alguna que los tratamientos se realicen con esta sola marca comercial. Se utilizó el nombre de la marca por ser la de más amplia información, pero a la revisión bibliográfica se encontraron otras marcas de interés que se describen en la presente tesina, obteniendo mayores referencias de la toxina botulínica tipo A para el tratamiento de la sonrisa gingival. El uso de la toxina botulínica ha demostrado ser una nueva alternativa de tratamiento dentro de la rama odontológica.

Desafortunadamente su alto costo encarece los tratamientos y pocos pacientes pueden acceder al uso de la toxina en la sonrisa gingival, puesto que sus efectos son por cortos periodos de tiempo y es necesario recurrir a otra aplicación de 4 a 6 meses de infiltrada la primera dosis de esta toxina para poder controlar el cuadro clínico dependiendo del metabolismo de cada persona.

Concluyo que el uso de la toxina botulínica es una buena opción para el tratamiento de la sonrisa gingival proporcionando una estética favorable al paciente con una desventaja de tener un costo elevado muy poco accesible a la población.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Francisco Aguilar-Rebolledo, Jorge Hernández-Sánchez, Darío Rayo- Mares, Francisco Soriano-Fonseca, Luis García-Muñoz, Jorge Ruiz- Ponce, Enrique Garrido-Ramírez. Toxina botulínica como tratamiento de la espasticidad y distonía en la parálisis cerebral infantil. *GacMédMéx* Vol. 137 No. 5, 2001
2. Uso practicos de la toxina botulinica en adultos en medicina fisica y rehabilitación Dra. Ceciliacortes Monroy
http://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2014/2%20marzo/6-Dra.Cort-%C2%AEs-Monroy.pdf
3. Botulinumtoxin ALASTAIR CARRUTHERS, JEAN CARRUTHERS, TERCERA EDICION SAUNDERS, 2012
4. S.I. Pascual-Pascual a, A. Herrera-Galante b, P. Póo c, V. García- Aymerich d, M. Aguilar-Barberà e, I. Bori-Fortuny f, P.J. García-Ruiz g, R. Garreta-Figuera h, G. Lanzas-Melendoi, I. de Miguel-León j, F. Miquel-Rodríguez k, F. Vivancos-Matellano l (Grupo Español de Espasticidad) Guía terapéutica de la espasticidad infantil con toxina botulínica *REV NEUROL* 2007; 44 (5): 303-309.
5. <https://correap.wordpress.com/2013/01/26/toxina-botulinica-en-odontologia/>
6. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Uso de Toxina Botulínica en la práctica clínica. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida No 8, Buenos Aires, Argentina. Agosto 2003.
7. Francisca Rosario González Núñez. Toxina Botulínica y Espasticidad. <http://www.efisioterapia.net/articulos/imprimir.php?id=84&p=TOXINA>
BOTULINI... 03/09/200
8. Natalia Silvana Araoz Olivos, Roxana Beatriz Araoz Olivos, Mariana Teresa Mansilla, Dra. Nancy Karina Lilian Holzer. Utilidad de la toxina botulínica en el tratamiento del estrabismo en niños. *revista de posgrado de la cátedra de medicina* - n° 145 – mayo 2005 pág. 27-30.



9. Dressler Dirk, Kunstmann Carolina, Chaná Pedro. Perspectivas de la terapia con toxina botulínica en distonía: a view. Rev. chil. neuro- psiquiatr. [revista en la Internet]. 2003 Abr [citado 2011 Nov 01] ; 41(2): 139-144. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272003000200008&lng=es. doi: 10.4067/S0717- 92272003000200008
10. BBB-Clostridium botulinum Bad Bug Book: Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook Clostridium botulinum.FDA. USA. <http://www.fda.gov/food/foodsafety/foodborneillness/foodborneillnessfoodbornepathogensnaturaltoxins/badbugbook/ucm070000.htm>
11. International Programme on Chemical Safety Poisons Information Monograph858 Bacteria WORLDHEALTHORGANIZATION. <http://www.who.int/csr/deliberations/clostridiumbotulism.pdf>
12. rina.asp
13. Bruxismo. Marcela V. Valenzuela, Jaime Roa, Marco Díaz. Pontificia Universidad Católica de Chile. Vol. XXV, 2001. <http://escuela.med.puc.cl/publ/cuadernos/2001/16.html>
14. Martínez-PérezD.. Toxina botulínica y su empleo en la patología oral y maxilofacial. RevEspCirug Oral y Maxilofac [revista en la Internet]. 2004 Jun [citado 2011 Nov 01] ; 26(3): 149-154. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582004000300001&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-05582004000300001>.
15. Toxina botulínica en la distonía muscular de la articulacióntemporomandibularAgueda Arellano Flores, Iliana PiccoDíaz. Revista Odontológica Mexicana Vol. 12, Núm. 3 Septiembre 2008 pp 142-143 <http://www.mediagraphic.com/pdfs/odon/uo-2008/uo083f.pdf>



16. Mohammed A Al-Muharraqi, ZbysFedorowicz, Jaffer Al Bareeq, Reem Al Bareeq, Mona Nasser. Toxina botulínica para la hipertrofia del masetero (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 1 Art no. CD007510. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
17. Clinical Use of Botulinum Toxin. NIH Consens Statement Online 1990 Nov 12-14;8(8):1-20. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/>.
18. Toxina Botulínica A: Mecanismos de acción en el manejo del dolor. J.C. Torres. Rev. Iberoamericana del Dolor. No. 3, 2007. http://www.revistaiberoamericanadedolor.org/pdfs/rid_cuatro/revisiontres.pdf
19. Betancourt Sandoval José Alonso, Montoya Moreno Marisol, MartínezFélixJesús Israel, Córdova Leyva Luis Armando, GonzálezOcejo Eloy Alejandro. Toxinabotulínica en el manejo del dolor. Bol. Med UAS 2006; 2(12): 20- 28. <http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail>
- Estudio clínico de la hipertrofia maseterinarevisión de la literaturaGonzález MC. Müller B. Volumen 36 no 2 / 1998. Cátedra de Anatomía Humana. Postgrado de Cirugía Bucal Facultad de Odontología UCV Cátedra de Fisiología Humana Facultad de Odontología UCV. http://www.actaodontologica.com/ediciones/1998/2/hipertrofia_masete_77
19. Betancourt Sandoval José Alonso, Montoya Moreno Marisol, MartínezFélixJesús Israel, Córdova Leyva Luis Armando, GonzálezOcejo Eloy Alejandro. Toxinabotulínica en el manejo del dolor. Bol. Med UAS 2006; 2(12): 20- 28. <http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail>
20. “Una actualización sobre la distonía cervical”, Joseph Jankovic, MD, Co-Chairman Baylor College of Medicine. Houston Texas. http://128.241.192.41/es/chapter_cervicaldystonia_print.htm
21. LEDERMANN D. WALTER. HistoriadelClostridium botulinum. Rev. chil. infectol. [revista en la Internet]. [citado 2011 Oct. 09]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020200011&lng=es. doi: 10.4067/S0716- 10182003020200011



22. .Aguilar Rebolledo Francisco. Tratamiento de Sialorrea en enfermedades neurológicas más frecuentes del adulto. Plasticidad y Restauración Neurológica, Vol. 5, Núm. 2 2006.
<http://www.medigraphic.com/pdfs/plasticidad/prn-2006/prn062b.pdf>
23. .P J Sandler, F Alsayer, S J Davies. Botox: a possible treatment of gummy smile. Virtual Journal of Orthodontics 2007 february 20;7 p 30- 34
<http://www.vjo.it/wp-content/uploads/2010/09/botox.pdf>
24. .Polo M, Botulinum toxin type A in the treatment of excessive gingival display Am J Orthod Dentofac Orthop 2005 127;2:214-218
25. .Ana Jacqueline Vázquez Jasso, Dra. Susana Díaz Barriga, Ma. Luz Pérez Benítez y Rosalía Flores Tf. Aplicación de Toxina Botulínica en Afecciones del Séptimo Par. Foro de Investigación y Tratamiento del Dolor para la Comunidad Médico.
http://www.intramed.net/sitios/mexico/dolor/DOLOR_13_2.pdf
26. .Baş B, Özcan B, Muğlali M, Çelebi N. Treatment of masseteric hypertrophy with botulinum toxin: A report of two cases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010 Jul 1;15 (4):e649-52.
<http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v15i4/medoralv15i4p649.pdf>
27. .Maestre-Ferrín L, Burguera JA, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Diago M. Oromandibular dystonia: A dental approach. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009 Jan 1;15 (1):e25-7.
<http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v15i1/medoralv15i1p25.pdf>
28. Zúñiga Carlos, Díaz Sergio, Piedimonte Fabián, Micheli Federico. Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia. Arq. Neuro-Psiquiatr. [serial on the Internet]. 2008 Sep [cited 2011 Nov 02] ; 66(3a): 500-503. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2008000400012&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2008000400012>.
29. Tratamiento del bruxismo con toxina botulínica R. PALAZÓN GARCÍA, I. BERROCAL SÁNCHEZ y J. CABAÑAS ELÍAS Servicio de Rehabilitación. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres
<http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/120/120v35n04a13017255pdf001.pdf>



29. Mazzuco R, Hexsel D. Gummy smile and botulinum toxin: Anew approach based on the gingival exposure area. *J AmAcadDermatol.* 2010;63:1042–51.
30. Kurtoglu C, Gur OH, Kurkcu M, Sertdemir Y, Guler-UysalF,Uysal H. Effect of botulinum toxin-a in myofascial painpatients with or without functional disc displacement. *J OralMaxillofac Surg.* 2008;66:1644–51.
31. Earp APS, Marmur ES. The five D's of botulinum toxin: Doses,dilution, diffusion, duration and dogma. *J Cosmet Laser Ther.*2008;10:93–102.11. Balbinot LF. Toxina botulínica do tipo A. En: Maciel RN,Bruxismo, editores. São Paulo. Artes Médicas: São Paulo; 2010.p. 525–34.12. Sucupira E, Abraham
32. W.S. Hwang, M.S. Hur, K.S. Hu, W.C. Song, K.S. Koh, H.S. Baik Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin *Angle Orthod*, Volume 79, 2009, pp. 70–77 View Record in Scopus | Full Text via CrossRefCiting articles (18)
33. D. Patel, F. Mehta, R. Trivedi, S. Thakkar, J. Suthar Botulinum toxin and gummy smile- a review *IOSR J Dental Med Sci*, Volume 4, 2012, pp. 01–05
34. 4R.C. Pascotto, M. Moreira Integração da Odontologia com a medicinaestética *RGO*, Volume 53, 2005, pp. 171–175 View Record in ScopusCiting articles (1) 5
35. Gracco, S. Tracey Botox and the gummy smile *ProgOrthod*, Volume 11, 2010, pp. 76–82 Article | PDF (2550 K) | View Record in ScopusCiting articles (2
36. Robbins JW. Differential diagnosis and treatment of excess gingival display. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1999;11:265-72.
37. Hwang WS, Hur MS, Hu KS, Song WC, Koh KS, Baik HS, et al. Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin. *Angle Orthod* 2009; 79:70-7.
38. Peck S, Peck L, Kataja M. The gingival smile line. *Angle Orthod* 1992;62:91-100. 18. Carruthers J, Carruthers A. Aesthetic botulinum A toxin in the mid and lower face and neck. *Dermatol Surg* 2003;29:468-76.
39. Kane MA. The effect of botulinum toxin injections on the nasolabial fold. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:66S-72S.



IMAGENES.

1. http://www.google.com.mx/imgres?q=toxina+botulinica+estructura&um=1&hl=es&rlz=1C1DVCJ_enMX388MX394&biw=1152&bih=748&tbnid=isch&tbnid=ieVvxtuKNvkKUM:&imgrefurl=http://www.Venenos.html&docid=ZGYMn2qtnOSfsM&imgurl=http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/8d/Botulinum_toxin_3BTA.png/496pxBotulinum_toxin_3BTA.png&w=496&h=600&ei=KH6wTqCEHc-CsgKn29nHAQ&zoom=1
2. <http://www.google.com/imgres?q=botulismo&start=24&num=10&um=1&hl=en&biw=1152&bih=748&tbnid=Z7m98GCbUVnqiM:&imgrefurl=biologicasbioterrorismo.html&docid=vqjmBzIAHYB4M&imgurl=http://html.rincondelvago.com/000748731.png&w=331&h=233&ei=iA2wTsOBCMOKsgLt9ZDeAQ&zoom=1>
3. http://www.google.com/imgres?q=botulismo&num=10&um=1&hl=en&biw=1152&bih=748&tbnid=_WZPyTlr0rtTPM:&imgrefurl=http://www.madrimasd.org/blogs/salud_publica/2007/10/23/77167&docid=zHhIP5vRD7M8JM&imgurl=http://www.madrimacontent/blogs.dir/97/files/819/o_clostridium%252520botulinum1.jpg&w=428&h=307&ei=hg2wTqLnD-qOsQK1oOHIAQ&zoom
4. Peck S, Peck L, Kataja M. The gingival smile line. Angle Orthod 1992;62:91-100. 18. Carruthers J, Carruthers A. Aesthetic botulinum A toxin in the mid and lower face and neck. Dermatol Surg 2003;29:468-76.
5. Kane MA. The effect of botulinum toxin injections on the nasolabial fold. Plast Reconstr Surg 2003;112:66S-72S.
6. http://www.arydol.es/images/dolor/cronico/miofas_bot/24s.jpg
7. http://www.arydol.es/images/dolor/cronico/miofas_bot/24s.jpg



8. http://www.arydol.es/images/dolor/cronico/miofas_bot/24s.jpg
http://www.arydol.es/images/dolor/cronico/miofas_bot/24s.jpg
9. http://www.google.com.mx/imgres?q=cefalea&start=236&um=1&hl=es&rlz=1C1DVCJ_enMX388MX394&biw=1152&bih=748&tbnid=vK0pXcmb6Um0IM:&imgrefurl=http://praxisconsors.org/habilidades-clinicas/examen-fisico/cefaleas-secundarias-ii-cefalea-relacionada-con-enfermedadvascular_1099&docid=Jy64YRh0qIwutM&imgurl=http://praxisconcontent/uploads/2010/05/iStock_000008787975XSmall.jpg&w=250&h=260&ei=ZoSwTvzjDMeEsALVqPybAQ&zoom=1&chk=sbg
10. http://www.google.com.mx/imgres?q=electromiografo+para+aplicacion+de+botox&um=1&hl=es&rlz=1C1DVCJ_enMX388MX394&biw=1152&bih=748&tbnid=bl68MpOGJXplkM:&imgrefurl=http://scielo.isciii.es/scielo.php%3Fscript%3Dsci_arttext%26pid%3DS1130-05582004000300001&docid=QgRg6wuSObsRxM&imgurl=http://scielo.isciii.es/img/maxi/v26n3/especial/149Fig1.jpg&w=320&h=210&ei=DbawTr-1Bq7hsQL0meGtBg&zoom=1
11. <http://www.google.com/imgres?q=toxina+botulinica&um=1&hl=en&sa=N&biw=1152&bih=748&tbnid=dC50aTUzLnMzM:&imgrefurl=http://m1.paperblog.com/i/39/391667/toxinabotulinicaFEk4e9.jpeg&w=183&h=275&ei=zgawToCWM4zEsQKx95miAQ&zoom=1&iact=rc&dur=287&sig=107646942509607328802&page=4&tbnh=171&tbnw=106&start=58&ndsp=16&ved=1t:429,r:3,s:58&tx=20&ty=66>



12. http://www.google.com/imgres?q=sonrisa+gingival&um=1&hl=en&biw=1152&bih=748&tbn=isch&tbnid=ThFiaElqj87gnM:&imgrefurl=http://scielo.isciii.es/scielo.php%3Fpid%3DS0376-78922011000100005%26script%3Dsci_arttext&docid=k4U5KuGcTJQGpM&imgurl=http://scielo.isciii.es/img/revistas/cpil/v37n1/original5_fig1.jpg&w=388&h=513&ei=ZBWwTr7bB66NsALB57jZAQ&zoom=1
13. http://www.google.com.mx/imgres?q=masetero&num=10&um=1&hl=es&rlz=1C1DVCJ_enMX388MX394&biw=1152&bih=748&tbn=isch&tbnid=OHtoELuTLDvGwM:&imgrefurl=http://www.odontocat.com/cursdof/previo_avanzado.htm&docid=FGQRF79rUnXpbM&imgurl=http://www.odontocat.com/cursdof/imagenes/masetero_sup.jpg&w=320&h=240&ei=U7uwTo2JOKO0sQLp0dieAQ&zoom=1
14. <http://www.google.com/imgres?q=toxina+botulinica&um=1&hl=en&sa=N&biw=1152&bih=748&tbn=isch&tbnid=qcQAVoVJUHB9qM:&imgrefurl=http://dentisterie1.blogspot.com/2011/06/uso-da-toxina-botulinica-na-odontologia.html&docid=vdQ6jRamSiza0M&imgurl=http://1.bp.blogspot.com/-rW-vj6IKALo/TeaYY0vZ->
15. Hwang WS, Hur MS, Hu KS, Song WC, Koh KS, Baik HS, et al. Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin. *Angle Orthod* 2009; 79:70-7.
16. Hwang WS, Hur MS, Hu KS, Song WC, Koh KS, Baik HS, et al. Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin. *Angle Orthod* 2009; 79:70-7.



17. Hwang WS, Hur MS, Hu KS, Song WC, Koh KS, Baik HS, et al. Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin. *Angle Orthod* 2009; 79:70-7.
18. Hwang WS, Hur MS, Hu KS, Song WC, Koh KS, Baik HS, et al. Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin. *Angle Orthod* 2009; 79:70-7.
19. Peck S, Peck L, Kataja M. The gingival smile line. *Angle Orthod* 1992;62:91-100.
18. Carruthers J, Carruthers A. Aesthetic botulinum A