



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Uso de toxina botulínica para el tratamiento de
bruxismo e hipertrofia maseterina.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

EDMUNDO ALEXIS MOTA FLORES

TUTOR: Mtro. OSCAR MIRANDA HERRERA

MÉXICO, Cd. Mx.

2022



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.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A mi madre Mireya Flores Hernández y a mi padre Edmundo Mota Valdés por el gran amor, empeño y sacrificio que han puesto cada día para convertirme en la persona que soy, impulsarme a crecer y siempre ser una mejor versión de mí. Los amo y agradezco tenerlos en mi vida.

A mi hermana Montserrat, a quien quiero y estoy feliz de haber compartido todo este tiempo de vida, sé que siempre podremos contar el uno con el otro.

A mi familia quienes siempre me han demostrado su apoyo y cariño.

A los amigos que conocí durante ésta y otras etapas de mi vida, por todas las experiencias, risas y buenos momentos que vivimos juntos, gracias por hacer la vida más disfrutable, aún en momentos no tan buenos.

A mi tutor el Dr. Oscar Miranda Herrera, por la guía durante la realización de ésta tesina y el permitirme formar parte de su equipo de trabajo durante éstos últimos 2 años y medio; gracias por la confianza y el apoyo recibido por parte suya y de su familia.

Finalmente, a Cooper por haber sido la mejor compañía durante éstos últimos 2 años, llegaste a nuestras vidas para mejorarla y llenarla de cariño.

ÍNDICE

Introducción.....	1
Objetivo.....	2
Contenido.	
1. Anatomía.....	3
1.1. Articulación temporomandibular.....	3
1.2. Movimientos mandibulares.....	4
1.3. Músculos de la masticación.....	5
1.3.1. Masetero.....	5
1.3.2. Temporal.....	6
1.3.3. Pterigoideo medial.....	7
1.3.4. Pterigoideo lateral.....	7
2. Bruxismo.....	9
2.1. Clasificación.....	9
2.2. Epidemiología.....	10
2.2.1. Factores periféricos (morfológicos).....	10
2.2.2. Factores psicológicos.....	11
2.2.3. Fisiopatológicos.....	11
2.2.4. Prevalencia.....	12
2.3. Diagnóstico.....	13
2.4. Manejo y tratamiento.....	13
2.4.1. Manejo odontológico.....	13
2.4.2. Manejo farmacológico.....	14
3. Hipertrofia maseterina.....	15
4. Toxina botulínica.....	16
4.1. <i>Clostridium botulinum</i>	16
4.2. Antecedentes históricos.....	17
4.3. Mecanismo de acción.....	18
4.4. Indicaciones.....	21
4.5. Contraindicaciones.....	22
4.5.1. Absolutas.....	22

4.5.2. Relativas.....	22
4.6. Interacciones con medicamentos.....	22
4.7. Efectos adversos y complicaciones.....	23
4.8. Fallo terapéutico.....	24
5. Descripción de la técnica.....	25
6. Evidencia reportada.....	28
Conclusiones.....	32
Referencias bibliográficas.....	33

INTRODUCCIÓN

Los trastornos temporomandibulares (TTM) son un grupo de alteraciones musculoesqueléticas y neuromusculares que afectan el sistema estomatognático. Se estima que aproximadamente un 50% de la población se ve afectada por alguno de éstos trastornos.

En la actualidad el bruxismo es uno de los TTM más recurrentes en la población joven y adulta, el cuál a diferencia de otros padecimientos se ha observado que ha ido en aumento en los últimos años, teniendo múltiples consecuencias a nivel tanto dental como muscular y articular, siendo la hipertrofia del músculo masetero una de sus muchas consecuencias, la cual, a pesar de ser prácticamente asintomática, conlleva consecuencias principalmente estéticas para los pacientes.

Al ser un padecimiento de origen multifactorial, no tiene un tratamiento estrictamente definido, lo que provoca que muchas veces no se le dé el manejo adecuado, por lo que es importante para el odontólogo general conocer sus causas y alternativas de tratamiento, para conseguir así el mejor pronóstico para sus pacientes.

OBJETIVO

En éste trabajo se hará una revisión bibliográfica sobre el uso de la toxina botulínica como una opción de tratamiento tanto para el bruxismo como para la hipertrofia del músculo masetero, para así poder concluir cuáles son los casos en los que es recomendable llevarlo a cabo, cómo se verían beneficiados los pacientes al someterse a este tratamiento, cuáles son sus ventajas frente a otro tipo de procedimientos y cuál es la técnica correcta para su realización según la literatura actual.

También se abordará cuáles podrían ser algunas indicaciones o contraindicaciones según las características anatómicas del paciente y su estado de salud general, y en caso de haber riesgos saber cómo evitarlos o tratarlos.

Se revisará la etiopatología de los padecimientos anteriormente mencionados para conocer con mayor profundidad las causas, así como las mejores opciones de tratamiento; igualmente se hará un repaso de la anatomía relevante implicada en la zona a tratar, con el fin de que esto pueda ayudar al operador a realizar el procedimiento de mejor manera y evitar complicaciones.

1. ANATOMÍA.

1.1. Articulación temporomandibular.

Es una articulación sinovial combinada, en bisagra y deslizante que tiene dos cavidades sinoviales (superior e inferior) divididas por un disco articular, compuesto por tejido fibroso denso. Las superficies articulares de los huesos están cubiertas por fibrocartílago.

Consiste en una articulación deslizante entre el tubérculo articular y la fosa mandibular por arriba y el disco articular por debajo, donde ocurre el deslizamiento anterior o protrusión y el deslizamiento posterior o retracción, y una articulación en bisagra entre el disco y el cóndilo, donde ocurre la elevación o cierre y el descenso/depresión o abertura de la mandíbula.¹ (Fig.1).

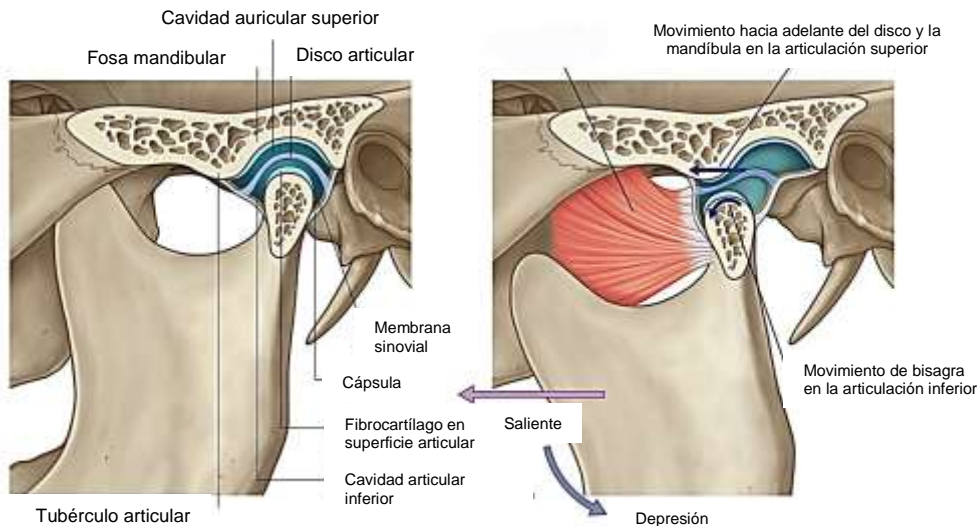


Fig. 1. Articulación temporomandibular.¹

Está reforzada por el ligamento lateral (temporomandibular) que se extiende desde el tubérculo en el cigomático hasta el cuello de la mandíbula y el ligamento esfenomandibular, que se extiende desde la espina del hueso esfenoides hasta la línula de la mandíbula.¹ (Fig. 2).

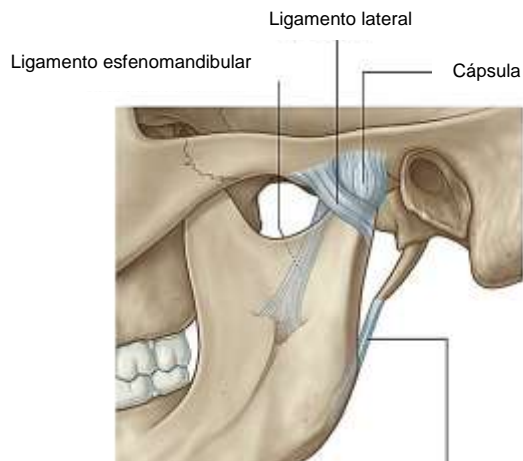


Fig. 2. Ligamentos de la ATM.¹

Está inervada por las ramas auriculotemporal, maseterina y nervios temporales profundos del nervio mandibular; e irrigada por las arterias temporal superficial y maxilar (menígea media y auricular profunda), derivadas de la arteria carótida externa.²

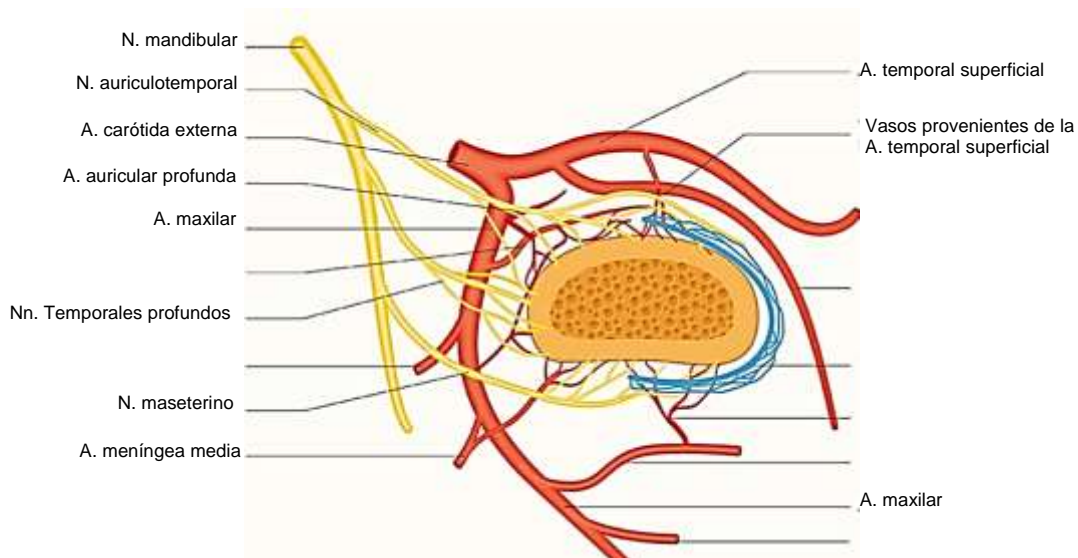


Fig. 3. Inervación e irrigación de la ATM.²

1.2. Movimientos mandibulares.

Los movimientos de la mandíbula incluyen elevación, depresión, protrusión, retrusión y movimientos de lateralidad.³ (Fig. 4).

La depresión o apertura, es generada por los músculos digástrico, geniohioideo y milohioideo en ambos lados, asistidos por la gravedad. Los músculos pterigoideos laterales también están involucrados.

La elevación o cierre, es un movimiento generado por los músculos temporal, masetero y pterigoideo medial.

La protrusión se logra principalmente mediante el músculo pterigoideo lateral con asistencia del pterigoideo medial.

La retrusión es realizada por los músculos geniohioideo y digástrico, y por las fibras posteriores y profundas de los músculos temporal y masetero.³

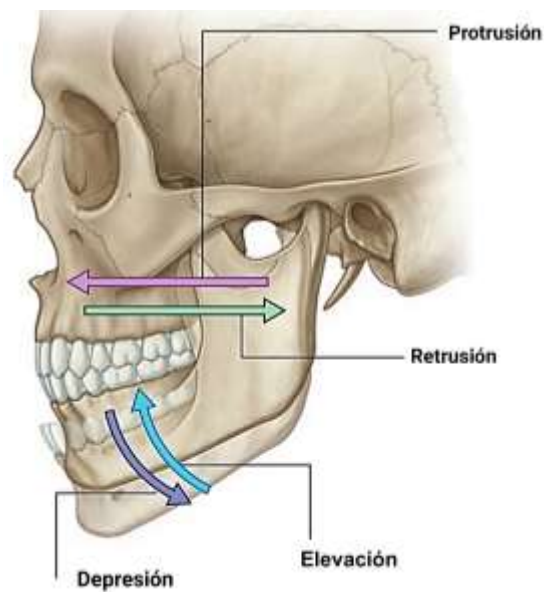


Fig. 4. Movimientos mandibulares.³

1.3. Músculos de la masticación.

1.3.1. Masetero.

Es un músculo cuadrangular dividido en una porción superficial y una porción profunda, la primera se origina en el proceso maxilar del hueso cigomático y los dos tercios anteriores del arco cigomático, se inserta en el

ángulo de la mandíbula y la parte posterior de la rama mandibular; la segunda porción profunda que se origina en la parte medial y posterior del arco cigomático, y se inserta en la parte central y superior de la rama mandibular.³ (Fig. 5).

Está inervado por el nervio masetero del tronco anterior de la rama mandibular del trigémino e irrigado por la arteria masetera proveniente de la arteria maxilar.³ (Fig. 6).

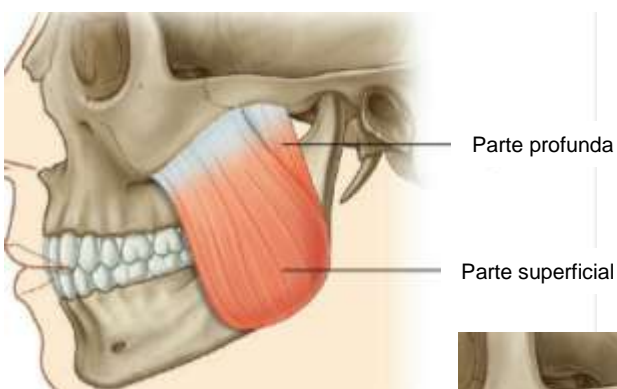


Fig. 5. Origen e inserción del músculo masetero.³

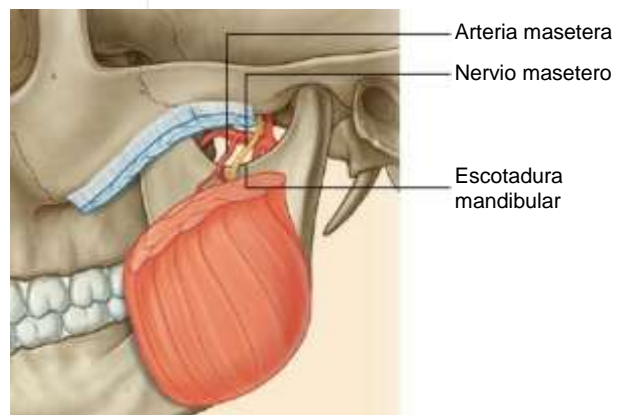


Fig. 6. Inervación y vascularización del músculo masetero.³

1.3.2. Temporal.

Es un músculo de gran tamaño en forma de abanico que ocupa gran parte de la fosa temporal de la cual se origina, se inserta en la superficie anterior de la apófisis coronoides y a lo largo del margen de la rama mandibular, casi hasta el último molar.³ (Fig. 7).

<Está inervado por los nervios temporales profundos, que se originan de la rama mandibular del trigémino e irrigado por las arterias temporales profundas y la arteria temporal media.³ (Fig. 8).

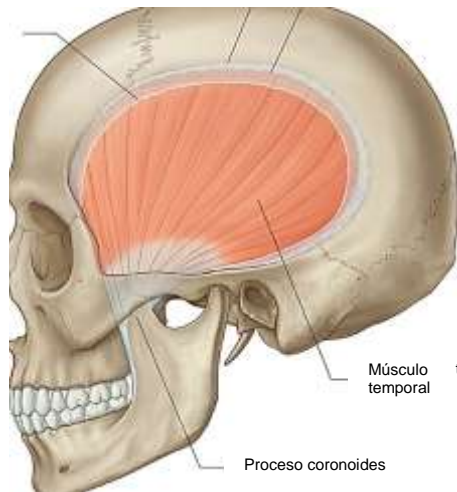


Fig. 7. Origen e inserción del músculo temporal.³

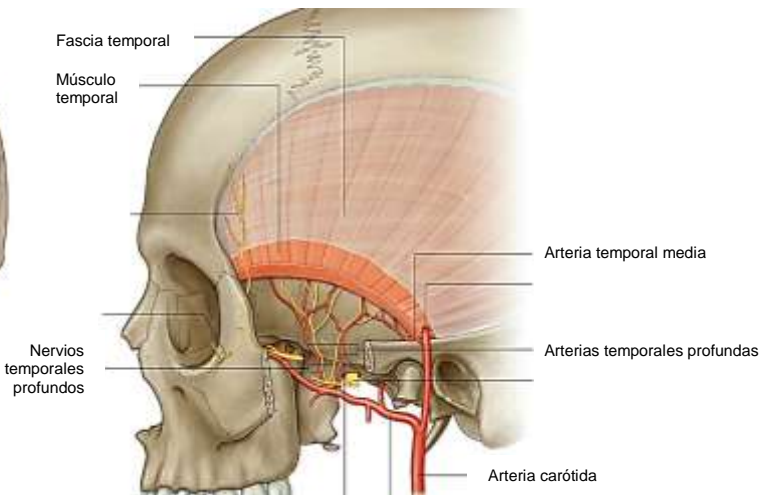


Fig. 8. Inervación e irrigación del músculo masetero.³

1.3.3. Pterigoideo medial.

Es un músculo cuadrangular que tiene dos cabezas, una profunda y una superficial. La cabeza profunda se origina de la superficie medial de la placa lateral de la apófisis pterigoidea y la superficie asociada de la apófisis piramidal del hueso palatino. La cabeza superficial se origina en la tuberosidad del maxilar y la apófisis piramidal adyacente del hueso palatino, uniéndose una con la cabeza profunda para insertarse en el ángulo de la mandíbula. (Fig. 9).

Está inervado por el nervio pterigoideo medial que se origina en la rama mandibular del trigémino e irrigado por las ramas pterigoideas de la arteria maxilar.³ (Fig. 10).

1.3.4. Pterigoideo lateral.

Es un músculo triangular grueso, al igual que el pterigoideo medial está conformado por dos cabezas. La cabeza superior se origina en el techo de la fosa infratemporal lateral al foramen oval y el foramen espinoso. La cabeza inferior es de mayor tamaño y se origina en la superficie lateral de

la placa lateral de la apófisis pterigoidea; ambas convergen para insertarse en la fóvea pterigoidea del cuello de la mandíbula y en la cápsula de la articulación temporomandibular.³ (Fig. 9).

Está inervado por el nervio pterigoideo lateral que se origina en la rama mandibular del trigémino e irrigado por las ramas pterigoideas de la arteria maxilar.³ (Fig.10).

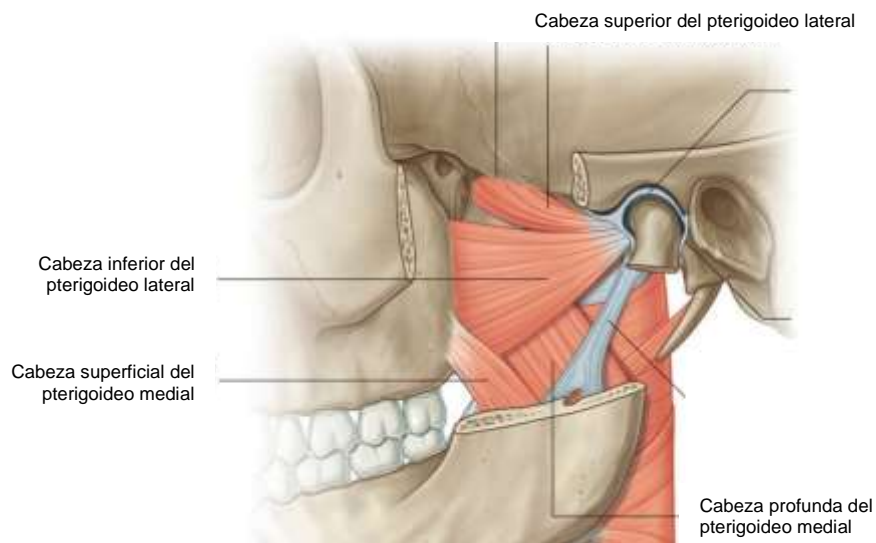


Fig. 9. Origen e inserción de los músculos pterigoideo medial y pterigoideo lateral.³

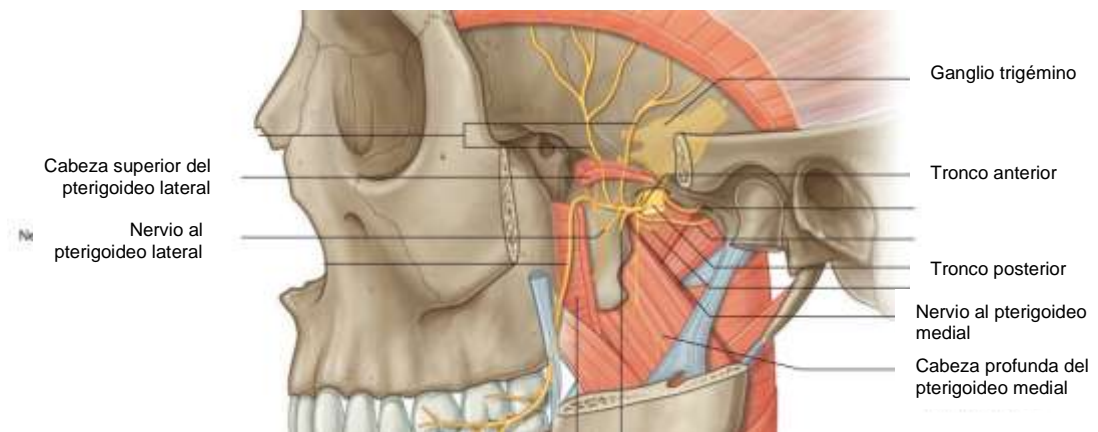


Fig. 10. Inervación de los músculos pterigoideo medial y pterigoideo lateral.³

2. BRUXISMO.

De acuerdo al “*Glosario de términos prostodóncicos*”, publicado en el año 2017 por La Academia Americana de Prostodoncia, el bruxismo puede definirse como el rechinar o apretamiento parafuncional de los dientes; o como un hábito oral no funcional que consiste en el rechinar o apretamiento rítmico o espasmódico e involuntario de los dientes o algún otro movimiento mandibular que pueda conducir a un trauma oclusal.⁴

El apretamiento dental es considerado como el cierre maxilomandibular forzado y estático, tanto en posición céntrica (máxima intercuspidad) como en posición excéntrica. En cambio, el rechinar dental es el cierre maxilomandibular forzado y dinámico, mientras la mandíbula realiza movimientos excéntricos.⁵

2.1. Clasificación.

Existen diferentes clasificaciones para el bruxismo, sin embargo, la propuesta por Bermejo A. en 2008 es una de las más completas, dividiéndolo en 4 categorías:⁶

- Según el momento del día en el que se produce:
 - De vigilia (BXV): estando despierto.
 - Del sueño (BXS): estando dormido.
 - Mixto.
- Según exista o no causa aparente:
 - Primario: si no existe causa aparente.
 - Secundario: con una causa aparente que lo provoca.
- Según el tipo de actividad motora:
 - Tónico o céntrico: con apretamiento sostenido.

- Fásico o excéntrico: con rechinado o frotamiento de los dientes.
- Mixto.
- Según permanezca o no la actividad:
 - Pasado o histórico: presencia de facetas de desgaste dentario, que pueden interpretarse como el resultado de la función masticatoria actual, revelando que hubo bruxismo.
 - Actual: existe bruxismo en el momento actual.⁶

2.2. Epidemiología.

Con el paso del tiempo se han formulado diversas teorías sobre la etiología de este padecimiento, sin embargo, ninguna ha sido completamente aceptada o refutada, por lo que el bruxismo se sigue considerando de carácter multifactorial.⁷

Después de varios años de investigación, es necesario separar el BXV del BXS, ya que tienen diferentes características, etiología y factores asociados.⁸ A pesar de esto, ha sido posible identificar tres grupos de factores etiopatogénicos que influyen.⁷

2.2.1. Factores Periféricos (Morfológicos).

Dentro de éstos factores se incluyen las anormalidades de la oclusión dental y de la anatomía orofacial. Anteriormente se atribuía un gran peso como factor causal a las maloclusiones, sin embargo, los estudios no han arrojado las pruebas suficientes.

Estudios como el de Ramfjord (1961) y Rugh (1984), intentaron mediante electromiografía (EMG), relacionar el bruxismo con las interferencias oclusales, sin embargo, ninguno dio evidencias suficientes para señalarlas como una causa determinante para desarrollar bruxismo.⁷

Autores como Miller y col. (1998) intentaron relacionar la anatomía de la región orofacial con el bruxismo, encontrando una mayor asimetría en la altura condilar en pacientes con TTM y bruxismo que en pacientes que únicamente presentaban TTM. Dichos resultados arrojaron que la asimetría era más una consecuencia del bruxismo y no una causa.

A pesar de que actualmente se le atribuye un menor rol a la oclusión como factor para desarrollar bruxismo, es necesario que se mantenga un correcto esquema oclusal para permitir que la actividad parafuncional sea soportada de una mejor manera.⁷

2.2.2. Factores Psicológicos.

Un estudio de Kampe T. y col. (1997), demostró que pacientes bruxistas muestran ansiedad tanto psíquica como física aumentada, tendencia a desarrollar alteraciones psicósomáticas y menor socialización comparados con pacientes no bruxistas.⁷

Algunos estudios sugieren que los factores psicológicos parecen en mayor parte determinantes para el BXV, mientras que para el BXS en apariencia son contribuyentes secundarios. Existen explicaciones a través de expresiones emocionales, neurofisiológicas y cambios metabólicos que suelen no ser tomadas en cuenta en la valoración y manejo de pacientes con BXV, los cuales deberían ser conceptos de inclusión forzosa en el futuro, ya que parece evidente que un estado psicológico alterado y el padecer desordenes como estrés, ansiedad y depresión induce una hiperactividad muscular, sin embargo no hay datos claros en la patogenia de estos padecimientos que expliquen este fenómeno.⁹

2.2.3. Factores Fisiopatológicos.

Estos factores se han visto más relacionados al BXS, entre los que se encuentran los disturbios del sueño, la química cerebral alterada, el uso de

ciertos medicamentos y drogas, tabaco, consumo de alcohol, factores genéticos y ciertos traumas o enfermedades.

Debido a que esto sucede al estar dormidos el ciclo del sueño ha sido estudiado ampliamente. Se ha descrito que los episodios de BXS ocurren con mucha mayor frecuencia en las etapas NREM 1 y 2 del sueño⁷, también están asociados y precedidos a los llamados micro-despertares.⁹

Por otro lado, se ha descrito, aunque sin evidencia clínica o polisomnográfica de bruxismo, que más del 60% de la población presenta una “actividad muscular masticatoria rítmica (RMMA) a una frecuencia de 1,7 episodios por hora de sueño, a diferencia de las personas que padecen BXS las cuales ocurren con una mayor frecuencia (5,4 episodios por hora) e intensidad (30-40% mayor).⁷

Con los datos que se tienen se pretende justificar la sintomatología muscular, articular y dental observada en el BXS, sin embargo, no se han podido explicar los mecanismos directos e indirectos que justifiquen la activación de dichos órganos neurológicos o fisiológicos.⁹

2.2.4. Prevalencia.

Según los datos obtenidos en una revisión sistemática realizada por Manfredini D. y col. (2013), se describió una prevalencia del BXV en adultos de entre el 22.1 y 31%; y en el BXS de entre 12.1 y 3.1%. También se reporta que el bruxismo no tiene predilección hacia ningún sexo y disminuye drásticamente con la edad, arrojando cifras de alrededor del 3% en adultos mayores. En la población infantil se menciona una variación importante, siendo de entre el 3.5 y 40.6%.⁵

En el mismo reporte se destaca la dificultad de obtener valores exactos sobre el BX, ya que la calidad metodológica de la literatura revisada era

deficiente; al igual que el sesgo diagnóstico que podría existir, ya que depende en gran parte del autorreporte por parte del paciente.⁵

2.3. Diagnóstico.

Lobbenzoo F. y col. propusieron un sistema para el diagnóstico del BX, el cual lo clasifica como “posible”, “probable” y “definitivo”, según la información obtenida.^{5,10} (Cuadro I).

Cuadro I. Sistema de diagnóstico del bruxismo. ^{5,10}		
Diagnóstico	BXV	BXS
Posible	Se basa en un autorreporte del paciente mediante la anamnesis o un cuestionario específico.	
Probable	Se basa en el autorreporte del paciente + la exploración física del paciente.	
Definitivo	Autorreporte del paciente + exploración física + EMG + EMA (Evaluación ecológica momentánea).	Autorreporte del paciente + exploración física + polisomnografía (preferentemente acompañada de registro de audio y video).

2.4. Manejo y tratamiento.

Para lograr un manejo adecuado de los pacientes con bruxismo al igual que en la mayoría de los padecimientos, es necesario encontrar el origen y tratarlo. Si se ha concluido que el BXV se debe mayormente a factores psicológicos y el BXS a fisiopatológicos, será necesaria la intervención de especialistas para que el paciente puede recibir la ayuda que más requiera.¹¹

2.4.1. Manejo Odontológico.

- Intervenciones oclusales: Se incluye la rehabilitación de las piezas dentarias afectadas, tratamiento de ortodoncia,

eliminación de puntos de contacto prematuro, entre otros; ésto con la finalidad de lograr una armonía oclusal.¹¹

- Guardas interoclusales: Según Dubé y col. el uso de un guarda oclusal maxilar todas las noches, reduce la espasticidad muscular un 40%. Otro aditamento utilizado son los guardas de adelantamiento mandibular, que de acuerdo a Landry y col. ayuda a reducir hasta un 83% la RMMA.¹¹

2.4.2. Manejo Farmacológico.

Lobbenzoo y col. Encontraron que el uso de levodopa en bajas dosis reduce de manera significativa el número medio de episodios de bruxismo, así como el nivel de actividad electromiográfica.¹¹

El uso de antihipertensivos como el propanolol y la clonidina también han mostrado resultados favorables en el tratamiento del bruxismo, sin embargo, la clonidina demostró ser más eficaz, disminuyendo las cargas simpáticas en los minutos precedentes al inicio de los episodios de bruxismo, aunque está asociado a cambios en la estructura del sueño y produce una considerable hipotensión matutina.^{11,12.}

Las benzodiazepinas actúan inhibiendo el principal neurotransmisor del sistema nervioso central (SNC), provocando acciones sedativas, ansiolíticas, anticonvulsionantes, miorelajantes y amnésicas. Específicamente el clonazepam demostró una reducción de la actividad bruxista con una dosis única de 1 mg. una hora antes de ir a dormir.¹²

El uso de éstos medicamentos debe ser por periodos cortos de tiempo ya que pueden producir efectos secundarios como somnolencia (clonazepam), hipotensión (clonidina y propanolol) y dependencia (clonazepam).¹¹

En un reporte de revisión de 10 artículos sobre el manejo del bruxismo se incluía el uso combinado de guardas oclusales, placas palatinas y guardas de adelantamiento mandibular con ayuda farmacológica (bromocriptina, propanolol, clonidina y levodopa), se concluyó una mejoría en todos los casos, sin embargo, el guarda de avance mandibular, el guarda oclusal y la clonidina mostraron mayor beneficio. Otros estudios mostraron mejores resultados en dos combinaciones, la primera fue con un guarda de avance mandibular acompañado de clonidina, y la segunda un guarda oclusal acompañado de clonazepam.¹¹

3. HIPERTROFIA MASETERINA.

La hipertrofia maseterina se define como un desorden benigno que se caracteriza por el aumento de volumen de uno o ambos músculos maseteros sin modificar su situación anatómica, provocando asimetría facial. Se presenta de manera asintomática y es de lento crecimiento.

Su etiología es multifactorial, estando relacionada con el bruxismo, trastornos de la ATM y alteración en la modulación de la acetilcolina y dopamina en los nociceptores y neuroreceptores del músculo masetero. Puede ir acompañado de trismus, desgaste dentario y alteración postural mandibular. Su incidencia es mayor entre la segunda y cuarta décadas de la vida, sin predilección por algún sexo.^{13,14.}

Entre los diagnósticos diferenciales se pueden incluir tumores musculares, algún desorden en las glándulas salivales mayores, tumores o enfermedades inflamatorias de la parótida, miopatía muscular, pseudohipertrofia por inflamación o infiltración de grasa y algunas patologías oncológicas. Su confirmación puede ser mediante una biopsia muscular de espesor completo.¹³

Actualmente su tratamiento es quirúrgico (resección muscular y osteotomía modeladora mandibular), o conservador (reducción de la hiperactividad muscular utilizando guardas oclusales o relajantes musculares).¹⁴



Fig. 11. Paciente con hipertrofia muscular en los músculos maseteros en reposo A y en contracción B.¹⁵

4. TOXINA BOTULÍNICA.

4.1. *Clostridium Botulinum*.

Es una bacteria ubicua en el medio ambiente, puede encontrarse en el suelo, en el polvo, sedimentos marinos y de agua dulce, tractos intestinales de animales como aves y peces, vegetales, frutas, estiércol animal, entre otros lugares. Los clostridios son anaerobios estrictos y formadoras de esporas, obtienen su energía por la fermentación, por lo tanto, el crecimiento de ésta bacteria y la producción de su toxina se llevan a cabo en productos que se encuentran en una atmósfera con bajo contenido de oxígeno y bajas temperaturas principalmente, aunque también puede crecer a altas temperaturas.¹⁶



Fig. 12. *Clostridium botulinum*. Célula esporada. Fotografía electrónica.¹⁶

Las esporas son resistentes a múltiples factores como el calor, la desecación, la luz UV, los alcoholes, y al ser anaerobias, a la ausencia de oxígeno. Son resistentes a altas presiones, pero pueden ser destruidas por la combinación de tratamientos de alta temperatura y alta presión. Estas esporas se eliminan fácilmente con desinfectantes a base de cloro y la exposición al formaldehído, además son sensibles a la mayoría de los desinfectantes autorizados en el sector de la industria alimentaria si son usados correctamente.¹⁶

Sintetiza una toxina denominada toxina botulínica (TB). Este compuesto puede llegar a provocar un serio problema de salud conocido como botulismo, siendo una forma de intoxicación alimentaria que por lo general comienza con visión borrosa, sequedad de la boca, mareo y náuseas, pudiendo progresar hasta una parálisis flácida que incluso puede provocar la muerte.¹⁷

4.2. Antecedentes históricos.

En 1895, después de que 34 personas enfermaran de botulismo debido a la ingesta de jamón crudo y 3 de ellas murieran debido a una parálisis progresiva, el profesor Emile Pierre van Ermengem identificó el agente

causal y lo denominó *bacillus botulinus*, que posteriormente sería reclasificado como *Clostridium botulinum*.¹⁷

En 1920, el Dr. Herman Sommer comenzó el proceso de aislamiento y desarrollo de la toxina. En 1946, Edward Schantz aisló la toxina tipo A (TB-A) para el ejército de E.E.U.U. En 1949, Arnold Burgen descubrió el mecanismo de acción de la toxina, concluyendo que las cepas tipo A son las responsables de la mayoría de las afecciones en el hombre, sin embargo, se ha documentado que los tipos B y E también pueden provocar efectos en el ser humano. El Dr. Vernon Brooks comenzó a usar la TB con fines médicos en la década de 1950 y el Dr. Alan Scott desarrolló su uso en la década de 1970.¹⁷

En 1973 se publicó el primer estudio que demostraba el valor terapéutico de la TB-A en donde se demostraba que las inyecciones de TB-A podían debilitar los músculos extraoculares de los monos. Pero fue hasta 1977 que se probó el tratamiento en humanos. En 1979 el Dr. Schantz preparó el primer lote de lo que denominó "Botox". En 1989, Allergan Inc. Compró la compañía original del Dr. Scott, Oculinum Inc. para finalmente otorgarle el nombre comercial de Botox®.

La Food and Drug Administration (FDA) aprobó en 1979, el uso de TB-A de forma condicional en el tratamiento del estrabismo; en 1985 amplió su uso en casos de blefaroespasma; en 1989 para el espasmo hemifacial, y en el 2003 para el tratamiento de arrugas en el espacio interciliar.¹⁷

4.3. Mecanismo de acción.

Existen 7 serotipos diferentes de Toxina Botulínica nombrados de la A a la G, que difieren en su actividad biológica, tanto en potencia como en duración, siendo la TB-A el serotipo que tiene mayor duración en su efecto,

menos efectos indeseados, es el tipo de TB más estudiada y con la que se tiene mayor experiencia clínica.¹⁸

Todos los subtipos de TB actúan impidiendo la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular de las fibras del músculo estriado. La toxina en su estado natural forma complejos con proteínas no tóxicas, de hecho, por sí misma la toxina sólo representa 150 kDa del total de los 900 kDa del peso molecular del complejo de la TB-A. El resto está formado por proteínas grandes con función protectora, que permanecen unidas por enlaces covalentes muy estables en el medio ácido, lo cual le protege a la toxina en el medio ácido del estómago. Cuando ésta penetra en el torrente sanguíneo y el pH aumenta, se produce una disociación de enlaces, provocando la liberación de la neurotoxina y ejerciendo su acción sobre el músculo estriado.¹⁷

En una terminación nerviosa normal en la unión neuromuscular (UNM), existen numerosas vesículas pequeñas preformadas que contienen en su interior el neurotransmisor acetilcolina (ACo). El proceso de contracción muscular se desencadena principalmente por el flujo de calcio en respuesta al potencial de acción, el cual se desplaza a lo largo del nervio y alcanza la terminación nerviosa, provocando que las membranas de las vesículas se fusionen con la membrana de la célula nerviosa. Al fusionarse las membranas se libera la ACo en la hendidura sináptica. La ACo se fija al músculo postsináptico y se inicia la contracción muscular.

Una estructura denominada complejo de fusión sináptico o complejo SNARE, es la responsable de permitir a la vesícula adherirse a la membrana celular. Éste complejo se compone de un grupo de proteínas conocido como proteínas SNARE, de las cuáles existen dos grupos, uno de ellos se encuentra en la vesícula que contiene el ACo, al cual se le conoce como v-SNARE o Sinaptobrevina (VAMP); y el otro se encuentra en la membrana celular de la neurona conocido como t-SNARE, el cual está

formado a su vez por dos proteínas, una llamada Sintaxina y la otra llamada SNAP-25.¹⁷

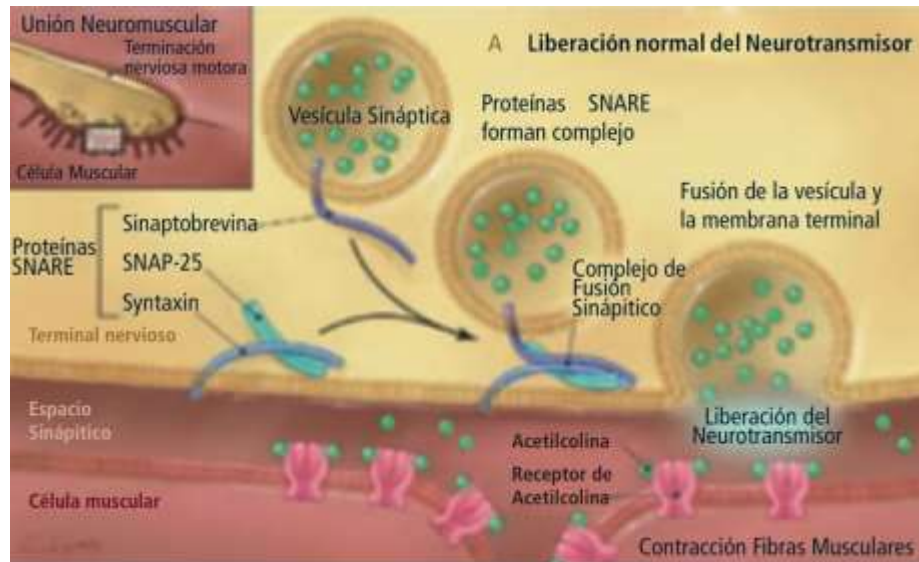


Fig. 12. Proceso de contracción muscular de una célula en condiciones normales. Liberación de la ACo en la hendidura sináptica complejo de fusión sináptico.¹⁸

Éste complejo SNARE es el sitio de acción de la TB, la cual una vez infiltrada, se fija en la membrana externa de la terminación nerviosa en la UNM, para después ingresar al interior del citoplasma mediante endocitosis mediada por el receptor de la célula. Cuando la vesícula entra por completo al citosol de la célula nerviosa se comienza a producir la disociación de la cadena ligera y la pesada que se encontraban unidas mediante un puente de disulfuro. La cadena ligera se desplaza hacia la UNM catalizando la escisión de las proteínas SNARE en el complejo de fusión sináptico. La TB tipo A, C y E actúan sobre SNAP-25, mientras que la tipo B, D y G actúan sobre la sinaptobrevina (VAMP). El tipo C también puede escindir sobre la sintaxina. Debido a esto el complejo de fusión sináptico se inactiva, provocando que las vesículas que contienen la ACo no puedan unirse ni fusionarse con la membrana celular, por lo tanto, la ACo no es liberada en la hendidura sináptica, lo que nos lleva a que se inhiba la transmisión sináptica imposibilitando la contracción muscular. Esto no produce ninguna

lesión nerviosa ni el proceso de formación de la ACo, únicamente se altera temporalmente la estructura responsable de la transmisión de la señal.¹⁷

Aunque la UNM del músculo estriado es más sensible a la toxina, los nervios autonómicos colinérgicos, por ejemplo, los responsables de la formación del sudor y también los nociceptores se ven afectados por la TB.¹⁷

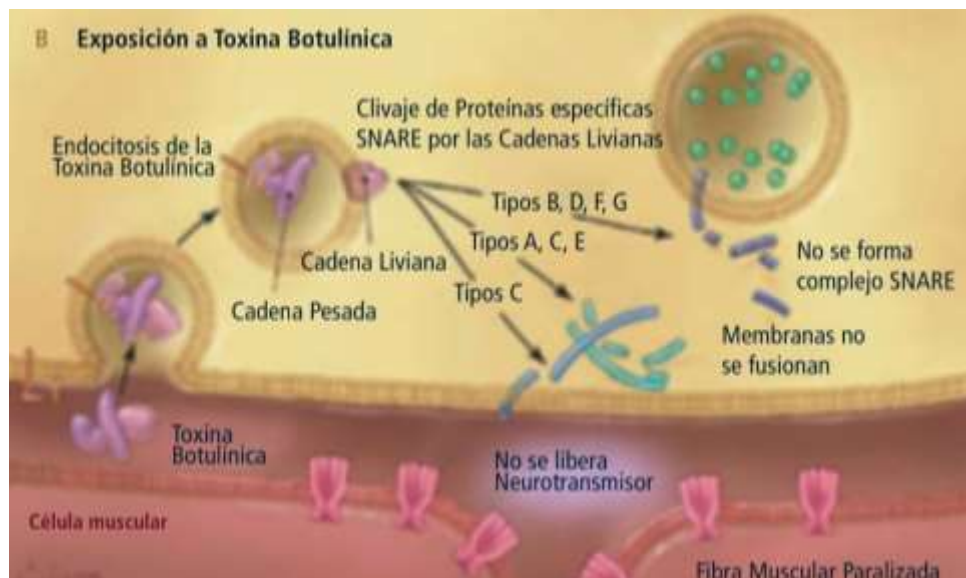


Fig. 13. Mecanismo de acción de la TB en la unión neuromuscular.¹⁸

4.4. Indicaciones.

Con su uso se espera una reducción de la hiperfunción de los maseteros y del tamaño del mismo cuando se asocia al bruxismo como posible causa de la hipertrofia maseterina. Además, en los pacientes que presentan dolor miofascial asociado con la presencia de bruxismo, esta intervención podría ser útil en el manejo de esta condición.¹⁹

Teniendo en cuenta que la infiltración de la TB es rápida, poco invasiva y con efectos musculares temporales, puede considerarse como una buena opción para los pacientes que están interesados en su implementación en

el tratamiento del bruxismo; en comparación con la terapia oclusal con guardas, ya que muchas veces requiere de varias citas para su fabricación y ajuste, incluyendo en ocasiones la participación del laboratorio dental, demandando así una cantidad de tiempo considerable, para así evitar o reducir la ingesta de fármacos para el control del dolor.¹⁹

4.5. Contraindicaciones.

4.5.1. Absolutas.

- Presencia de infección activa o inflamación en la zona a infiltrar.
- Hipersensibilidad conocida al agente.²⁰

4.5.2. Relativas.

- Embarazo y lactancia: La toxina puede atravesar la barrera placentaria. A pesar de no haber datos que demuestren que implica un riesgo para el embrión se podría suponer que podría verse afectado al tener un sistema nervioso en desarrollo que no está protegido por una barrera hematoencefálica completa. Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductiva.
- Enfermedades neuromusculares preexistentes como neuropatía motora, esclerosis lateral amiotrófica, miastenia gravis o síndrome de Eaton-Lambert.
- Inestabilidad psicológica (en casos cosméticos).²⁰⁻²²

4.6. Interacciones con medicamentos.

- Aminoglucósidos: Pueden aumentar el efecto de la TB.
- Penicilamina, quinina, y bloqueantes de los canales de calcio: Pueden reducir el efecto de la TB.
- Agentes anticoagulantes: Pueden provocar hematomas en el sitio de la infiltración.²⁰⁻²²

4.7. Efectos adversos y complicaciones.

Algunos de los efectos secundarios sistémicos que pueden ser producidos por la TB son la presencia de síntomas pseudogripales, náuseas, cansancio, erupciones cutáneas a distancia.

En la zona de la inyección se puede presentar dolor, eritema, edema, equimosis o hiperestesia de corta duración. La difusión de la toxina y la paralización de grupos musculares adyacentes representa el efecto adverso más frecuente. Con el fin de minimizar este efecto se recomienda utilizar diluciones concentradas e inyecciones múltiples, así como cuidar al máximo la localización y la profundidad de la inyección. En cualquier caso, estos efectos suelen ser leves y transitorios, con una duración de una a dos semanas.^{20, 21}

Algunos efectos adversos que se han presentado en un número muy reducido de pacientes son:

- Cefalea: la cual se relaciona con el traumatismo causado por la inyección.
- Disfunción de la vesícula biliar atribuida a efectos secundarios autónomos de la toxina, causando retención biliar y posible dolor cólico transitorio.
- Plexopatía braquial: extremadamente rara, probablemente debida a mecanismos autoinmunes.
- Se notificó fascitis necrotizante en un caso de una mujer inmunosuprimida con blefaroespasmos.²⁰

No se han informado reacciones alérgicas graves, sin embargo, el paciente puede presentar alergia a alguno de sus componentes.

Actualmente no hay algún fármaco que contrarreste los efectos de la TB, por lo que esperar a que termine el efecto de la misma será el único remedio ante efectos no deseados.²⁰

4.8. Fallo terapéutico.

Existe la posibilidad de que el paciente no tenga ninguna respuesta ante la infiltración de la TB, los cuales se dividen en 2 tipos:

- No respondedores primarios: Se les denomina así a los pacientes que no tienen ninguna respuesta y nunca la han tenido. Puede ser resultado de una técnica de infiltración incorrecta o una toxina desnaturalizada.
- No respondedores secundarios: Estos pacientes muestran un efecto inicial visible o favorable, pero con el transcurso de las sesiones de infiltración la eficacia se ve disminuida o desaparece, lo que se debe a que el cuerpo crea anticuerpos capaces de neutralizar los efectos de la toxina.^{20, 21}

La resistencia adquirida a la TB suele desarrollarse entre el 3-5% de los pacientes que lo utilizan, sin embargo, esto suele ocurrir con pacientes cuyo tratamiento es de larga duración, las infiltraciones son recurrentes y la dosis es elevada; por estos motivos se recomienda que se utilicen menos de 100U por cada sesión y que éstas sean en un intervalo de al menos tres a seis meses.²¹

Existen casos en los que los pacientes que han desarrollado tolerancia a la TB-A responden al tratamiento con TB-B, sin embargo, después de algunas sesiones terminan desarrollando resistencia contra el nuevo serotipo.²¹

5. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA.

Los músculos que actúan en la apertura y cierre mandibular se dividen en superficiales y profundos. Los superficiales son el músculo temporal y el masetero, siendo habitualmente sobre ellos que se realiza la infiltración de TB.

El músculo masetero se subdivide, de acuerdo con Kim y col., en seis zonas (Fig.14). Se considera que las dos zonas óptimas para la infiltración de toxina botulínica son la IV y la V. Es importante tener en cuenta que las zonas I, II y III tienen mayor riesgo de lesionar el conducto de Stenon. La zona VI por su parte no está implicada en la hipertrofia de masetero.²³

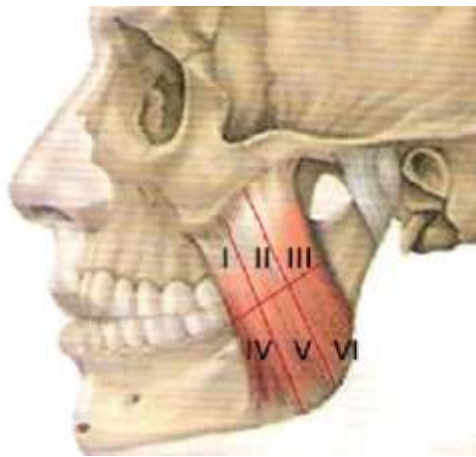


Fig. 14. Zonas anatómicas de división del músculo masetero, según la división de Da-Hye Kim.¹⁴

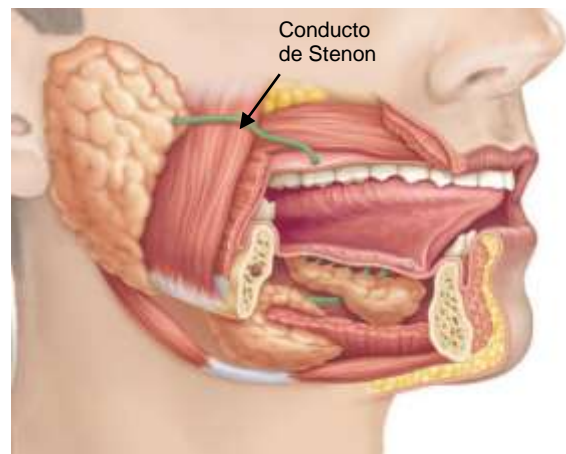


Fig. 15. Localización del conducto de Stenon.²⁴

Para la aplicación de la TB en la región maseterina Nam-Ho Kim describió una zona de seguridad que se delimita trazando una línea horizontal desde la comisura labial hacia la base del lóbulo de la oreja, otra línea horizontal por el reborde inferior mandibular hacia el ángulo y dos líneas verticales, una por el borde anterior del músculo masetero y otra por el borde posterior del músculo masetero.¹⁴



Fig. 16. Zona de seguridad descrita por Nam-Ho Kim.¹⁴

Los puntos de infiltración pueden variar ligeramente según los autores, sin embargo, todos toman como guía los 3 puntos propuestos por Nam-Ho Kim, el punto A la zona de mayor hipertrofia (zona IV correspondiente a la división de Da-Hye Kim); el punto B en dirección al borde inferior de la mandíbula; y el punto C ubicado ligeramente por encima del B (ambos dentro de la zona V de la división de Da-Hye Kim).¹⁴

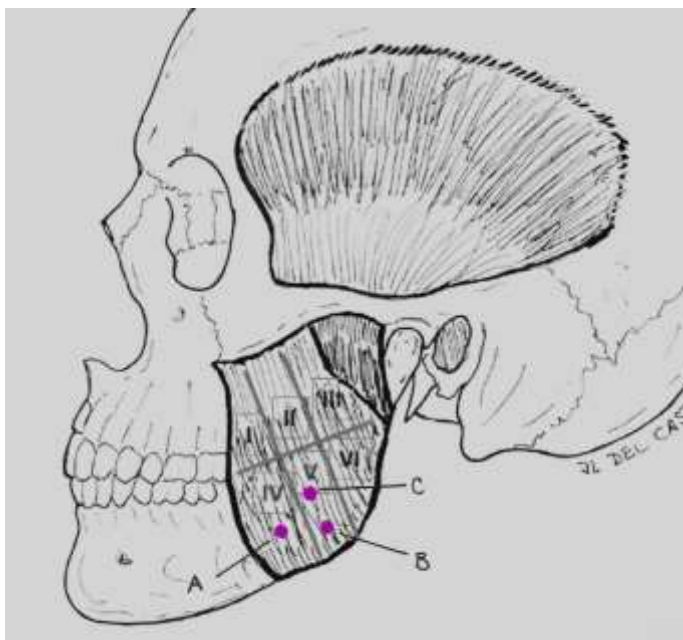


Fig. 17. Puntos de infiltración propuestos por Nam-Ho Kim.²³

En México la presentación comercial de la TB es un frasco-ámpula, existen 3 marcas que actualmente son las más utilizadas y están aprobadas por la FDA, las cuales son Botox® de Allergan, Xoemin® de Merz y Dysport® de IPSEN.²⁵



Fig. 18. Marcas comerciales de toxina botulínica más utilizadas en México.²⁶

Cuadro II. Comparación entre presentaciones comerciales de toxina botulínica. ²⁵				
Nombre	Laboratorio	Presentación	Conservación	Equivalencia
Botox®	Allergan	100U	Refrigeración a 5°C	1U
Xoemin®	Merz	100U	Medio ambiente	1U de Xoemin = 1U de Botox
Dysport®	IPSEN	500U	Refrigeración	6U de Dysport = 1U de Botox

Los pasos para llevar a cabo la dilución del producto son los siguientes:

1. Determinar la cantidad deseada de cloruro sódico al 0.9% (solución fisiológica) libre de conservantes que se va a utilizar.²⁷
2. Limpiar el tapón de goma del vial de cloruro sódico con alcohol al 70% y esperar a que se evapore por completo, ya que el alcohol puede inactivar la acción de la TB.^{14, 27}
3. Insertar una jeringa con aguja calibre 20-27G de bisel corto, extrayendo la cantidad deseada.
4. Limpiar el tapón de goma del vial de la TB con alcohol al 70% y esperar a que se evapore completamente.
5. Insertar la aguja de la jeringa que contiene el cloruro sódico en la goma del vial de la toxina, permitiendo que el vacío del envase

extraiga la solución salina. En caso de que no ocurra esto, el vial deberá ser descartado y usar uno nuevo.

6. Terminar de vaciar la solución salina en el vial, debe hacerse de forma cuidadosa con el fin de evitar que se forme espuma en el producto.
7. Mezclar los contenidos del vial girando e invirtiendo el frasco de manera cuidadosa. No se debe agitar vigorosamente para evitar formar espuma.²⁷

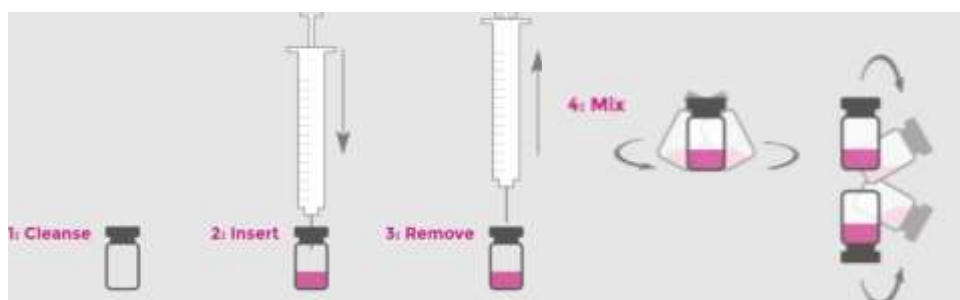


Fig. 19. Pasos a seguir para la dilución de la TB Xoemin® brindadas por el fabricante.²⁷

La cantidad de cloruro sódico es otorgada por el fabricante según la zona en la que se vaya a infiltrar, sin embargo, la cantidad utilizada para la zona del masetero varía según algunos estudios de diversos autores. Con una menor cantidad de disolvente se busca que el volumen final de la dilución sea reducido, con el fin de evitar su difusión a zonas anatómicas adyacentes y se tenga mayor control sobre el efecto de la toxina.¹⁴

6. EVIDENCIA REPORTADA.

Aragón-Niño y col. en un estudio realizado en 2022 establecieron que la dosis total utilizada sería de 100U de Botox® diluidas en 2 ml. de solución fisiológica, repartiéndola en 2 jeringas de 1 ml. a lo que correspondería 50U de TB en cada lado de la cara, y establecieron que para mejores resultados también se debería infiltrar el músculo temporal.²³

Los puntos de infiltración recomendados según este estudio son los siguientes (Fig. 20):

- 3 puntos de infiltración a nivel de cada masetero, recomiendan depositar 0.2 ml. de la dilución en cada uno, lo que supondría 10U en cada punto.
- 2 puntos de infiltración en la zona anterior del músculo temporal de igualmente 0.2 ml. de la dilución, lo que supondría 10U en cada punto.²³

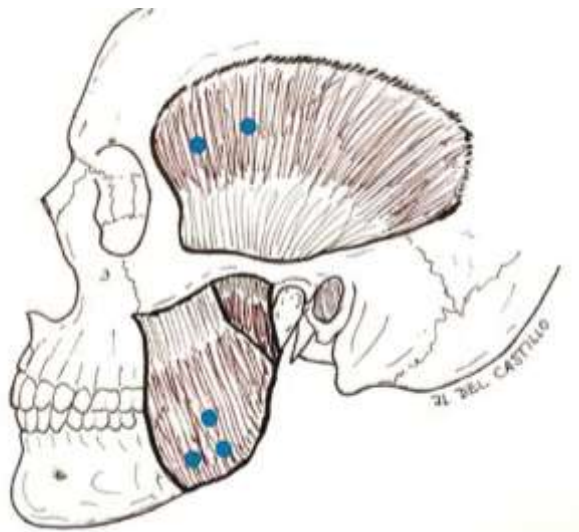


Fig. 20. Puntos de infiltración de TB recomendados según Aragón-Niño y col.²³

Los resultados de este estudio arrojaron que de los 134 pacientes tratados durante el 2021, la mejoría clínica subjetiva referida por el paciente es significativa o muy significativa en 97 pacientes; en 32 pacientes se observó mejoría clínica parcial, la mayoría de ellos por estar combinado con patología articular; en 5 pacientes no se observó ninguna mejoría; y en 4 pacientes se registraron efectos adversos relacionados con la motilidad facial por afección a otros músculos, sin embargo todos presentaron resolución completa de los síntomas a los seis meses.²³

En un caso clínico presentado en 2012 por González-Magaña y col. se utilizaron 100U de TB diluidas en 4 ml. de solución fisiológica, las cuales se

repartieron entre ambos maseteros. Los puntos de infiltración fueron los propuestos por Nam-Ho Kim, en el punto A se colocaron 25U de TB correspondientes a 1 ml. de la dilución; en el punto B se colocaron 15U de TB correspondientes a 0.6 ml. de la dilución; y en el punto C se colocaron 10U de TB correspondientes a 0,4 ml. de la dilución.

Se llevó a cabo el tratamiento en conjunto con un guarda oclusal nocturna y se hicieron aplicaciones posteriores cada 12 semanas. Previo al tratamiento se tomaron medidas de los músculos maseteros mediante Tomografía Axial Computarizada (TAC). Luego de 4 sesiones de infiltración con la misma cantidad de unidades de TB, se obtuvieron los siguientes resultados: ¹⁴

Cuadro III. Muestra los resultados en el diámetro transversal del músculo masetero izquierdo.¹⁴		
Dosis TB	Masetero Izq.	Pre/Post
25U	Punto A	1.83/1.56 cm.
15U	Punto B	1.13/0.97 cm.
10U	Punto C	1.53/1.41 cm.

Se tomaron como referencia las medidas del masetero izquierdo ya que era el lado que presentaba una mayor hipertrofia. Los resultados arrojaron una adecuada respuesta en el control de crecimiento de los músculos maseteros sin pérdida de fuerza en la masticación y conservando la armonía facial. Se mantuvo seguimiento y control con la misma dosis de TB ampliando los intervalos de aplicación a 6 meses.¹⁴

Otro estudio de 2016 realizado por Ilho-Lee y col. en Seúl, Corea, se llevó a cabo en 8 pacientes y se utilizó un vial de 100U, sugiriendo su dilución en 2.5 ml. de solución fisiológica repartida en ambos maseteros. Los puntos recomendados para su infiltración fueron los propuestos por Nam-Ho Kim y tomando en cuenta el grosor del masetero variando la infiltración entre 32 y 40U (0.8 a 1 ml. de dilución).

A cada paciente se le realizó un seguimiento semanal durante 15 semanas consecutivas, en cada visita el masetero fue medido en reposo y en máxima contracción, se le aplicó una dosis adicional de entre 8 Y 12U (0.2 a 0.3 ml. de la dilución) en pacientes con evidencia de actividad residual del masetero durante el apretamiento. Se observó que la mayor reducción de la hipertrofia se dio durante las primeras 15 semanas y fue poco notable en las 10 semanas posteriores.²⁸

Finalmente Ladomorzi S., realizó en 2022, una investigación sistemática en la que se analizaron 11 artículos (7 ensayos clínicos aleatorizados y 4 estudios longitudinales) en los cuales se trató a pacientes que padecían bruxismo con TB-A, cuyas variables principales a estudiar fueron los síntomas de dolor y calidad de masticación con la Escala Visual Análoga (VAS) y actividad motora de la mandíbula, tanto objetivamente con polisomnografía de audio y video, como subjetivamente con información obtenida directamente del paciente. Se observaron resultados positivos en 9 de los estudios realizados, solo en dos no se obtuvieron resultados relevantes.²⁹

CONCLUSIONES

- A pesar de que la infiltración de TB-A para el tratamiento de algunos TTM es un procedimiento relativamente nuevo, se han observado efectos favorables principalmente en los casos de hipertrofia ocasionada por la hiperactividad del músculo masetero.
- En cuanto a su uso para el tratamiento del bruxismo, se han visto resultados igualmente favorables, pero se debe utilizar como una terapia adicional al tratamiento de las causas de la enfermedad, ya que el sólo uso de la TB-A no es un tratamiento definitivo para el bruxismo, sino para algunas de las consecuencias que se derivan de éste.
- No existe una técnica estrictamente establecida para su aplicación, sin embargo, todos los autores se guían por las zonas de seguridad delimitadas por Nam-Ho Kim, las cuáles evitan posibles complicaciones.
- La dosis utilizada no debe ser mayor a 100U repartidas en ambos lados, y con intervalos de aproximadamente 6 meses, para así reducir el riesgo de desarrollar resistencia a la toxina.
- La aplicación de la toxina presenta un nivel de riesgo extremadamente bajo para la salud del paciente, por lo que lo convertiría en un tratamiento altamente recomendado considerando el riesgo-beneficio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Chung KW, et al. Revisión de Temas. Anatomía. 8ª ed. Baltimore, MD, E.E.U.U: Wolters Kluwer Health; 2015.
2. Fuentes R., Ottone N. E., Saravia D., Bucchi C. Irrigación e Inervación de la Articulación Temporomandibular: Una Revisión de la Literatura. *Int. J. Morphol*; 2016:1024-1033.
3. Drake R.L., Vogl W., Mitchell A.W.M., Gray H. Anatomía para estudiantes. 4ª ed. Ámsterdam; Barcelona Etc.: Elsevier; 2020.
4. Academy of Prosthodontics. The glossary of Prosthodontic Therms. 9ª ed. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2017.
5. Fuentes-Casanova F. A. Conocimientos actuales para el entendimiento del bruxismo. Revisión de la literatura. *Revista ADM*. 2018; 75 (4): 180-186.
6. Soto-Goñi X. A. Factores psicológicos y psicofisiológicos implicados en el bruxismo y los trastornos temporomandibulares. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid. Facultad de Psicología. 2021.
7. Cassasus F. R. et al. Etiología del Bruxismo. *Revista Dental de Chile*. 2007; 99 (3): 27-33.
8. Hilgenberg-Sydney P. B. et al. Probable awake bruxism - prevalence and associated factors: a cross-sectional study. *Dental Press J Orthod*. 2022;27(4).
9. Castelllanos J. L. Bruxismo. Nociones y conceptos. *Revista ADM*. 2015; 72 (2): 63-69.
10. Lobbezoo F, et al. Bruxism defined and graded: an international consensus. *J Oral Rehabil*. 2013; 40 (1): 2-4.
11. Guevara G. S. A., Ongay S. E., Castelllanos J. L. Avances y limitaciones en el tratamiento del paciente con bruxismo. *Revista ADM*. 2015; 72 (2): 106-114.

12. Romero-García A, Torres H. J. M., Correa L. Bruxismo del sueño. Actualización sobre mecanismos etiopatogénicos, diagnóstico y tratamiento. *Revista Vigilia-Sueño*. 2014; 26(1): 1-65.
13. Rosa V. A., Rojas C. F., Romo S. L. Hipertrofia maseterina unilateral idiopática. *Rev. Esp. Cir. Oral Maxilofac*. 2020; 42 (2): 91-93.
14. González-Magaña F. et al. Uso de toxina botulínica para el tratamiento de la hipertrofia del músculo masetero. *Cir. plást. iberolatinoam*. 2012; 38 (3): 297-302.
15. Alcolea J. M. Tratamiento del bruxismo con toxina botulínica tipo A. Estudio clínico prospectivo. *Cir. plást. iberolatinoam*. 2019; 45 (4): 435-448.
16. López-Villar P. R. Clostridium botulinum: Metodología para la detección de la toxina botulínica en productos cárnicos. [Trabajo fin de grado]. España: Universidad de Valladolid. Facultad de medicina. 2019.
17. Carruthers A., Carruthers J. Dermatología estética. Toxina botulínica. 3ª ed. Elsevier. 2014.
18. Cortés-Monroy C., Soza B. S. Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y rehabilitación. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2014; 25 (2): 225-236.
19. Balanta-Melo J. et al. Toxina botulínica tipo A para el bruxismo del sueño en adultos. *Int. J. Inter. Dent*. 2022; 15 (1): 101-108.
20. Fernández-García G. Toxina botulínica y sus aplicaciones clínicas. *NPunto*. 2022; 5 (49): 88-110.
21. Martínez-Pérez D. Toxina botulínica y su empleo en la patología oral y maxilofacial. *Rev. Esp. Cirug. Oral y Maxilofac*. 2004; 26: 149-154.
22. Spain VV. Toxina botulínica tipo A [Internet]. *Vademecum.es*. Vidal Vademecum; 2020 [citado el 25 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-toxina+botulinica+tipo+a-m03ax01+m1>

23. Aragón-Niño I. et al. Tratamiento de la hipertrofia del músculo masetero con toxina botulínica. Consideraciones y manejo. Medicina estética. 2022; 71 (2). 45-50.
24. Farías R. Glándulas salivales [Internet]. Drfarias.com. Dr. Farías - Otorrinolaringólogo en Tijuana; 2016 [citado el 25 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://drfarias.com/enfermedades-garganta-tijuana/glandulas-salivales>
25. Cruz-Hoyos S. E. Toxina botulínica en la estomatología del siglo XXI. Odontología actual. 2014; año 11, núm 137: 14-20.
26. Siew. BOTOX vs DYSPORT vs XEOMIN: Their differences and similarities [Internet]. Dr Siew.com. 2017 [citado el 25 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://drsiew.com/botox-dysport-xeomin-differences/>
27. Treatment Instructions [Internet]. Xeomin Aesthetic. 2016 [citado el 25 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://espanol.xeomin.com/professionals/usage/>
28. Ilho-Lee E. et al. Botulinum Toxin Type A for Treatment of Masseter Hypertrophy: Volumetric Analysis of Masseter Muscle Reduction over Time. Arch. Aesthetic Plast. Surg. 2016; 22 (2): 79-86.
29. Ladorzi S. Uso de la toxina botulínica como terapia para pacientes con bruxismo. Una revisión sistemática. [Trabajo de fin de grado]. España: Universidad Europea de Valencia. 2022.