

Aplicaciones de la toxina botulínica en glándulas salivales

Francisca León B.⁽¹⁾, Ricardo León B.⁽²⁾, Gustavo Bravo C.⁽¹⁾

⁽¹⁾Depto. de Otorrinolaringología, HCUCH.

⁽²⁾Estudiante de Medicina, Universidad de Chile.

SUMMARY *Botulinum toxin is a neuromodulator produced by Clostridium botulinum, a gram-negative, anaerobic bacterium responsible for botulism. The clinical utility of botulinum toxin initially became evident in the treatment of strabismus. Subsequently, botulinum toxin has been used for a variety of other medical conditions such as muscular hyperactivity, including blepharospasm, hemifacial spasm, and cervical dystonia. In addition to its well-known applications, within the properties of botulinum toxin are those that make possible the treatment of various diseases affecting salivary glands and oral cavity. Recently there has been an important development in research and finding new applications in otolaryngology. Recent studies have demonstrated the advantages of botulinum toxin injected into the salivary glands of patients who present drooling, reducing the salivary flow and improving their quality of life. In the same way it has proven to be effective as a treatment of sialoceles in patients with parotid gland surgery. In parotid and pharyngocutaneous fistula it has proven effective in reducing the salivary flow, facilitating the closure of the defect. Moreover, in patients with Frey's syndrome it has been effective reducing symptoms and improving quality of life. It has also been histologically demonstrated its protective effect on the glandular damage in patients undergoing radiotherapy.*

INTRODUCCIÓN

La toxina botulínica es un neuromodulador inyectable derivado de neurotoxinas producidas por *Clostridium botulinum*, una bacteria anaerobia Gram negativa, responsable del botulismo. El mecanismo de acción se lleva a cabo en la unión neuromuscular presináptica, mediante la inhibición de la liberación de las vesículas de acetilcolina activadas por calcio, produciendo así un bloqueo en la conducción nerviosa que conlleva temporalmente a la parálisis muscular flácida⁽¹⁾. La relevancia clínica del *C. botulinum* se reconoció por primera vez en 1897, cuando la toxina

producida por el organismo fue identificado como el agente etiológico de botulismo^(2,3). Desde entonces siete serotipos de toxina botulínica (A, B, C1, D, E, F y G) producida por cepas diferentes de la bacteria han sido identificados. Las propiedades farmacológicas de los serotipos son distintas y sólo los serotipos A y B están disponibles para su uso clínico^(4,5). La toxina botulínica tipo A es la forma más común de la toxina botulínica usada en la práctica clínica y estética. La utilidad clínica de la toxina botulínica inicialmente se hizo evidente en el tratamiento del estrabismo⁽⁶⁾. Posteriormente la toxina botulínica se ha utilizado para una variedad de otras condiciones

médicas que se caracterizan por la hiperactividad muscular, incluyendo el blefaroespasma⁽⁷⁾, el espasmo hemifacial, y la distonía cervical^(8,9).

Además de sus conocidas aplicaciones cosméticas, dentro de las propiedades de la toxina botulínica destacan aquellas que hacen posible el tratamiento de diversas patologías que afectan glándulas salivales y cavidad oral. Es por esta razón que durante los últimos años ha existido un importante desarrollo en la investigación y búsqueda de nuevas aplicaciones para este compuesto: dentro de ellas destacan las utilizadas en Otorrinolaringología. A continuación se realizará una revisión sobre algunas de las aplicaciones de la toxina botulínica en dicho campo.

USO DE TOXINA BOTULÍNICA EN SIALORREA

La sialorrea se define como la incontinencia oral de la saliva secretada en cantidades normales y con calidad normal. Este síntoma, responsable de la morbilidad psicosocial y física, se observa en los adultos con enfermedades neurológicas como la esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, las secuelas neuroquirúrgicas y lesiones cerebrales. La sialorrea también se observa en pacientes con secuelas de la cirugía de cabeza y cuello. En los niños se observa principalmente en pacientes con parálisis cerebral (33% de los pacientes con parálisis cerebral presenta sialorrea⁽¹⁰⁾).

Diversos estudios prospectivos realizados a pacientes que reciben inyecciones de toxina botulínica en glándulas salivales, guiadas por sonografía, demuestran claramente la eficacia de estas inyecciones en la calidad de vida del paciente, haciendo a la inyección de toxina botulínica el tratamiento de elección para la sialorrea. Los diversos estudios publicados en la literatura son difíciles de comparar en vista de las dosis muy variables, las técnicas de inyección y la variedad de enfermedades tratadas⁽¹¹⁾. El efecto de la aplicación de la toxina se prolongó durante aproximadamente 3 meses^(12,13).

El efecto terapéutico se basa en la acción inhibidora de la toxina en los receptores colinérgicos de las células de la glándula salival que se muestran en experimentos con animales. Debido a que la secreción de líquido de estas células es activada por la estimulación de los receptores colinérgicos, la inyección de la toxina botulínica puede deprimir la capacidad de las glándulas secretoras⁽¹⁴⁾.

USO DE TOXINA BOTULÍNICA EN SIALOCELE

El sialocele se caracteriza por la extravasación de saliva en los tejidos blandos circundantes. Sialocele en glándulas salivales es una complicación bien conocida de la cirugía de parótida. Aunque muchos son transitorios, otros persisten causando la deformidad estética del paciente y malestar. En este aspecto numerosos tratamientos se han practicado, pero ninguno ha tenido éxito⁽¹⁵⁾. Estudios prospectivos randomizados realizados durante los últimos años muestran que la inyección subcutánea sobre el sialocele de toxina botulínica tipo A representa una nueva terapia segura y eficaz para su tratamiento, especialmente en los pacientes refractarios a medidas conservadoras, reduciendo el tamaño y las molestias para el paciente. Se evitan los riesgos de la cirugía y la radiación y reduce la necesidad de aspiraciones repetidas. La mayoría de los sialoceles regresarán con el tiempo y sólo un pequeño porcentaje fallará al tratamiento. Una deficiencia de los estudio; sin embargo, es la falta de un grupo de control aleatorio^(16,17).

USO DE TOXINA BOTULÍNICA EN FÍSTULA PAROTÍDEA

La fístula parotídea es una herida facial crónica de la glándula parótida o de su conducto a través del cual drena saliva. Es un resultado relativamente común de una lesión penetrante en la glándula parótida o una complicación de la parotidectomía. La salida de secreción salival a través del tracto fistuloso interfiere con la cicatrización

de la herida. El orificio fistuloso por lo general se recubre de epitelio y esto contribuye aún más a la prevención de cierre de la fístula^(18,19).

En la literatura se describen casos de pacientes portadores de fístula parotídea que fueron tratados con inyecciones subcutáneas de toxina botulínica en sitios adyacentes a la zona afectada, con la intención de reducir el flujo salival. En los casos considerados, la inyección localizada de la toxina botulínica en la glándula parótida ha demostrado ser un tratamiento eficaz y duradero de la fístula y no se presentaron complicaciones durante el tiempo de seguimiento. Teniendo en cuenta estos resultados, los estudios sugieren el tratamiento de la fístula con toxina botulínica después de aproximadamente 10 días de infructuosas medidas conservadoras para así evitar el revestimiento epitelial del tracto fistuloso y facilitar el cierre de la lesión⁽²⁰⁾.

USO DE TOXINA BOTULÍNICA EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FREY

El síndrome de Frey es una condición particular de la hiperhidrosis en la mejilla y la zona preauricular y es una secuela en casi el 100% de los casos de parotidectomía. Los principales síntomas clínicos incluyen hinchazón, enrojecimiento e hiperhidrosis, causando gran deterioro en la calidad de vida de los pacientes⁽²¹⁾. Un estudio prospectivo, inyectando toxina botulínica localmente, demostró que en el plazo de 1 semana los síntomas clínicos relevantes habían desaparecido en todos los pacientes tratados. Además un muy buen resultado se logró en la piel del rostro, reduciendo significativamente el área de piel afectada a las 4 semanas del inicio del tratamiento⁽²²⁾.

TOXINA BOTULÍNICA Y RADIOTERAPIA

La radioterapia juega un papel central en el concepto de tratamiento de los tumores malignos de cabeza y cuello. Los pacientes irradiados su-

fren de sialoadenitis, disfagia, alteración de sentido del gusto, enfermedades infecciosas de la mucosa oral y faríngea, además de las enfermedades dentales y periodontales. La disfunción de la glándula salival, asociada con xerostomía irreversible es un problema muy serio que afecta la calidad de vida de manera significativa⁽²³⁾. El año 2009 se realizó un estudio con animales expuestos a radiación, previo tratamiento con toxina botulínica. Los resultados mostraron menor grado de fibrosis e infiltrado linfocitario en piezas histológicas en comparación con los controles⁽²⁴⁾.

Una posible razón de por qué el contenido de gránulos acinares juegan un papel en el daño por radiación, probablemente se deba a que los gránulos secretores contienen una gran cantidad de metales pesados, especialmente hierro y cobre. Estos materiales tienen la capacidad para formar sistemas redox con una mayor sensibilidad a los rayos ionizantes, que pueden acelerar el proceso de muerte celular⁽²⁵⁾.

USO DE TOXINA BOTULÍNICA EN FÍSTULA FARINGOCUTÁNEA

Las fístulas faringocutáneas posteriores a las cirugías de cabeza y cuello son una complicación seria. Corresponden a la complicación más frecuente de la cirugía oncológica de laringe e hipofaringe y su manejo es controversial. La incidencia de fístula faringocutánea post laringectomía total fluctúa entre el 9 y 23%⁽²⁶⁾. El manejo conservador logra un cierre espontáneo en cerca del 80% de los casos, requiriendo un cierre quirúrgico en el 20% restante^(27,28). La estadía intrahospitalaria promedio de un paciente complicado de fístula faringocutánea supera los 30 días^(29,30), lo que implica un costo importante para el paciente y para la salud pública. El uso de toxina botulínica en glándulas salivales ha demostrado acelerar el cierre de la fístula a 7 días en promedio desde la aplicación⁽³¹⁾.

COMENTARIO

Sin duda, el uso de la toxina botulínica abre un amplio campo de posibilidades terapéuticas en variadas entidades patológicas; esto sumado a la implementación de nuevas tecnologías en investigación ha derivado en gran aumento en el conocimiento de las propiedades y aplicaciones de esta

sustancia. La evidencia aportada por los investigadores durante los últimos años se ha traducido en un gran aporte en el tratamiento de afecciones de la vía oral; sin embargo, dichos autores proponen aumentar el número de estudios en esta materia y un seguimiento mayor a los casos seleccionados para ampliar la base de conocimiento y así estandarizar los procedimientos planteados y monitorear efectos adversos.

REFERENCIAS

1. Moynihan BG. I. Mesenteric Cysts. *Ann Surg* 1897;26:1-30.
2. DasGupta BR. Structures of botulinum neurotoxin, its functional domains, and perspectives on the crystalline type A toxin. En: Jankovic J, Hallet M (Eds). *Therapy with botulinum toxin*. Nueva York, 1994:15-39.
3. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med* 1997;40:317-27.
4. Burke GS. Notes on *Bacillus botulinus*. *J Bacteriol* 1919;4:555-65.
5. Dolly JO, Lisk G, Foran PG, Meunier F, Mohammed N, O'Sullivan G *et al*. Insights into the extended duration of neuroparalysis by botulinum neurotoxin A relative to the other shorter-acting serotypes: differences between motor nerve terminals and cultured neurons. En: Brin MF, Jankovic J, Hallett M (Eds). *Scientific and Therapeutic Aspects of Botulinum Toxin*. 1st ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2002:91-102.
6. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980;87:1044-9.
7. Wabbels B, Reichel G, Fulford-Smith A, Wright N, Roggenkämper P. Double-blind, randomised, parallel group pilot study comparing two botulinum toxin type A products for the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2011;118:233-9.
8. Carruthers J, Stubbs HA. Botulinum toxin for benign essential blepharospasm, hemifacial spasm and age-related lower eyelid entropion. *Can J Neurol Sci* 1987;14:42-5.
9. Borodic GE, Cheney M, McKenna M. Contralateral injections of botulinum A toxin for the treatment of hemifacial spasm to achieve increased facial symmetry. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:972-7.
10. Jongerius PH, Joosten F, Hoogen FJ, Gabreels FJ, Rotteveel JJ. The treatment of drooling by ultrasound guided intraglandular injections of botulinum toxin type A into the salivary glands. *Laryngoscope* 2003;113:107-11.
11. R. Breheret, A. Bizon, C. Jeufroy, L. Laccourreye. Ultrasound-guided botulinum toxin injections for treatment of drooling. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2011;128:224-9

12. Ellies M. Experimental and clinical investigations on the inhibition of secretion of the major salivary glands with botulinum toxin A. *Laryngorhinootologie* 2003;82:713-4.
13. María Ángeles Fuster Torres, Leonardo Berini Aytés, Cosme Gay Escoda. Salivary gland application of botulinum toxin for the treatment of sialorrea. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E511-7.
14. Ellies M, Laskawi R, Rohrbach-Volland S, Arglebe C. Up-to-date report of botulinum toxin therapy in patients with drooling caused by different etiologies. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:454-7.
15. Wax M, Tarshis L. Post-parotidectomy fistula. *J Otolaryngol* 1991;20:10-3.
16. Capaccio P, Cuccarini P, Benicchio P, Minorati D, Spadari F, Ottaviani F. Treatment of iatrogenic submandibular sialoceles with botulinum toxin. *Brit J Oral Max Surg* 2007;45:415-7.
17. Ang AH, Goh YH. Idiopathic submandibular sialoceles in the neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:517-9.
18. Ananthakrishnan N, Parkash S. Parotid fistulas: a review. *Br J Surg* 1982;69:641-3.
19. Stewart M. Parotid trauma and salivary fistula. In: de Burgh Norman JE, McGurk M, editors. *Salivary glands. Disease, disorders and surgery*. London, Mosby-Wolfe, Times Mirror International Publishers, 1995:327-34.
20. Marchese Ragona R, Marioni G, Restivo AD, Staffieri A. The role of botulinum toxin in postparotidectomy fistula treatment. A technical note. *Am J Otolaryngol* 2006;27:221-4.
21. Laage-Hellmann L. Gustatory sweating and flushing after conservative parotidectomy. *Acta Otolaryngol* 1957;48:234-52.
22. André Eckardt, Christian Kuettner. Treatment of gustatory sweating (Frey's syndrome) with botulinum toxin A. *Head and Neck* 2003;25:624-8.
23. Bansal M, Mohanti BK, Shah N, Chaudhry R, Bahadur S, Shukla NK. Radiation related morbidities and their impact on quality of life in head and neck cancer patients receiving radical radiotherapy. *Qual Life Res* 2004;13:481-8.
24. Teymoortash A, Müller F, Juricko J, Bieker M, Mandic R, Librizzi D. Botulinum toxin prevents radiotherapy-induced salivary gland damage. *Oral Oncology* 2009;45:737-9.
25. Nagler RM. Effects of head and neck radiotherapy on major salivary glands animal studies and human implications. *In Vivo* 2003;17:369-75.
26. Makitie AA, Irish J, Gullane PJ. Pharyngocutaneous fistula. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11:78-84.
27. Saki N, Nikakhlagh S, Kazemi M. Pharyngocutaneous fistula after laryngectomy: incidence, predisposing factors, and outcome. *Arch Iran Med* 2008;11:314-7.
28. Sarra LD, Rodríguez JC, García Valea M, Bitar J, Da Silva A. Fistula following total laryngectomy. Retrospective study and bibliographical review. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2009;60:186-9.
29. Akduman D, Naiboğlu B, Uslu C, Oysu C, Tek A, Sürmeli M *et al.* Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: incidence, predisposing factors, and treatment. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2008;18:349-54.

30. Papazoglou G, Terzakis G, Doundoulakis G, Terzakis G, Dokianakis G. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: incidence, cause, and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:801-5.
31. MR Marchese, G Almadori, A Giorgio, G Paludetti. Post-surgical role of botulinum toxin-A injection in patients with head and neck cancer: personal experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2008;28:13-6.

CORRESPONDENCIA



Dra. Francisca León Berlec
Departamento de Otorrinolaringología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 9084
Email: fran.leon.berlec@gmail.com