Universitat de Barcelona
IL3 Instituto de Formación Continua

Uso de la Toxina Botulínica en el tratamiento de la parálisis facial

Sustentado por:

Dra. Daniela Iliana Espinosa Tavera

Asesores:
Dr. Jaume Alijotas I Reig
Dr. Víctor García Giménez

Tesis presentada para obtener el título de
Máster en Medicina Estética, Cosmética y del Envejecimiento Fisiológico

Barcelona, España. Julio 2019

ÍNDICE

Resumen…….…….. 3

Abstract……. 4

Introducción …….… 5

Objetivos……. 21

Materiales y Métodos…… 21

Resultados……..… 25

Discusión……..….. 32

Conclusiones…….. 41

Referencias bibliográficas…… 42

Glosario…….… 48

RESUMEN

Introducción: La toxina botulínica es una neurotoxina elaborada por la bacteria Clostridium botulinum, tiene la capacidad de producir parálisis muscular por su capacidad de bloquear la transmisión de los impulsos nerviosos desde las neuronas colinérgicas a las sinapsis neuromusculares, este mecanismo de acción se aprovecha para tratar ciertas enfermedades que cursan con una hiperactividad muscular.

Objetivos: Conocer el panorama actual respecto al uso de la toxina botulínica en el tratamiento de la parálisis facial y sus secuelas.

Objetivos específicos: 1.- Determinar cuáles son las dosis usadas de toxina botulínica en la parálisis facial 2.- Determinar el panorama futuro para el uso de la toxina botulínica en otras patologías.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática recopilando datos existentes de las bases de datos PUBMED, Cochrane, Scielo. La búsqueda consistió en utilizar las palabras clave: toxina botulínica, bótox, parálisis facial y parálisis de Bell.

Resultados: El tratamiento en la fase hipotónica consta de inyecciones de TB en el lado no afectado de 1,25 a 2,5 U por punto y titulando de acuerdo a cada paciente, con un máximo de 5 U por punto. Se sugiere iniciar con dosis bajas.

Conclusiones: Aunque diferentes autores han publicado sus experiencias y las dosis recomendadas del uso de la TB en parálisis facial, aún queda un panorama muy amplio por explorar en otras patologías en las que se usa de forma empírica, donde ya se han observado resultados muy prometedores, pero cuyo uso no ha sido aprobado por la FDA.

Palabras Clave: toxina botulínica, parálisis facial, parálisis de Bell, bótox.

ABSTRACT

Introduction: Botulinum toxin is a neurotoxin elaborated by a bacterium Clostridium botulinum. It has the capacity to produce muscular paralysis due to its capacity to block the transmission of nerve impulses from cholinergic neurons to neuromuscular synapses. This mechanism of action is used to treat certain diseases that occur with muscular hyperactivity.

Objectives: To know the current situation regarding the use of botulinum toxin in the treatment of facial paralysis.

Specific objectives: 1.- Determine the doses used of botulinum toxin in facial paralysis. 2.- Determine the future outlook for the use of botulinum toxin in other pathologies.

Material and methods: A systematic review was carried out, compiling existing data from the PUBMED, Cochrane, and Scielo databases. The search consisted of using the key words: botulinum toxin, Botox, facial paralysis and Bell's palsy.

Results: The treatment in the hypotonic phase consists of injections of TB in the unaffected side of 1,25 to 2,5 U per point and titrating according to each patient, with a maximum of 5 U per point. It is suggested to start with low doses.

Conclusions: Although different authors have published their experiences and the recommended doses of the use of TB in facial paralysis, there is still a very broad picture to be explored in other pathologies in which it is used empirically, where very promising results have already been observed . , but whose use has not been approved by the FDA.

Key words: botulinum toxin, facial paralysis, Bell's palsy, Botox.

INTRODUCCIÓN

TOXINA BOTULÍNICA

La toxina botulínica es el agente causal del botulismo, producida por varias especies de la bacteria anaerobia Clostridium, incluyendo botulinum, baratii y butyricum. Hay siete serotipos inmunológicamente diferentes de TB (A – G). El Centro de Enfermedades Contagiosas de los EUA incluye a la TB en la categoría A, es decir en el grupo que representa el mayor riesgo para la seguridad nacional junto con el ántrax, peste, viruela, tularemia, ébola y el dengue. Los tipos A, B, E y F son los principales serotipos que afectan a los seres humanos. [1]

HISTORIA

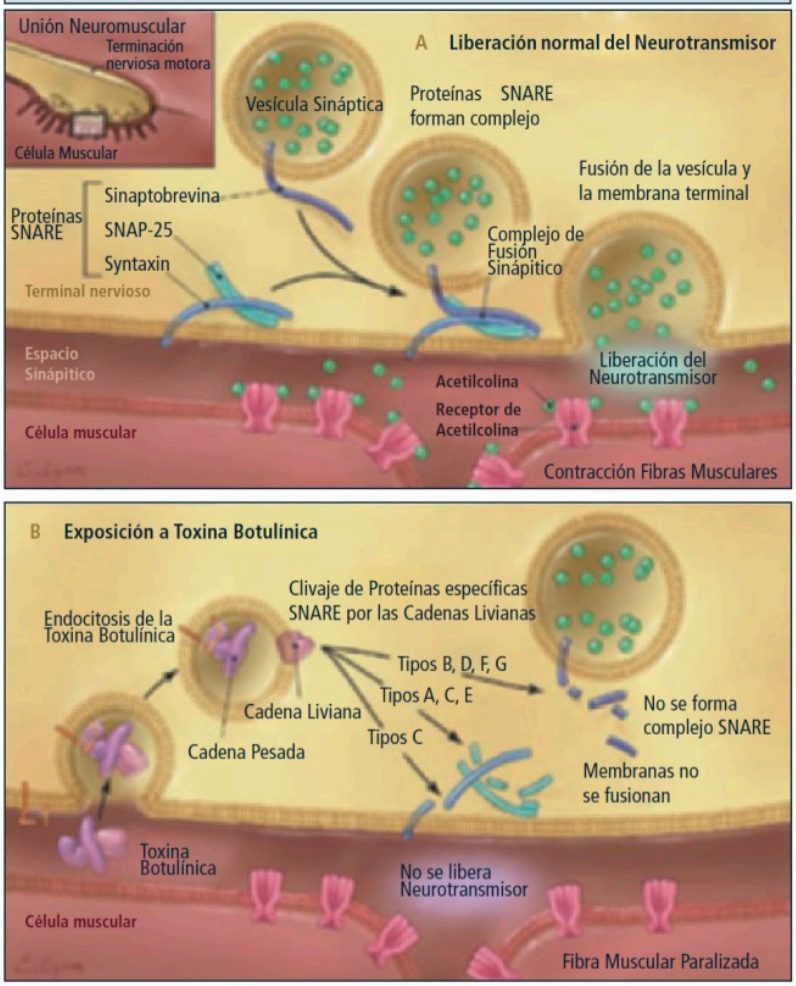
Los estudios sobre esta toxina se remontan desde 1820 con las investigaciones realizadas por el doctor Justinus Kerner acerca de envenenamientos por carnes en Alemania. En 1870 Muller acuñó el término de botulismo (del latín botulus: embutido) y registró hasta 400 casos entre 1793 y 1853 (tras la ingesta de los alimentos contaminados experimentaban: diplopía, ptosis, afonía, disfagia, incluso asfixia y muerte). En el año 1895 el microbiólogo Emile Pierre Marie Van Ermengem aisló el bacilo anaeróbico y lo denominó Bacillus botulinus, pues los síntomas eran similares a los descritos con anterioridad en Alemania.

La aplicación de la TB en medicina comienza en 1973 de la mano del doctor Scott en el tratamiento del estrabismo con experimentos realizados en monos y posteriormente en 1980 en humanos. En 1984, Frueh y sus colaboradores, describieron el uso de la TBa en el blefarospasmo. Tsui en 1985, y Brin en 1986, comunicaron los resultados de pruebas terapéuticas de TBa para la tortícolis. Entre 1986 y 1991, Tsui, Jankovic, Kranz y Cliff realizaron varios estudios doble ciegos con control de placebo, centrados en la TBa para las distonías cervicales. Más adelante, se estudió su uso en las distonías oromandibular, laríngea y de miembros, y se confirmó su utilidad, particularmente para la distonía de cierre mandibular, la distonía laríngea en aducción y el calambre del escritor. [1]

CARACTERÍSTICAS

Las TB son proteínas de 1300 aminoácidos de longitud, con un peso de 150 kDa. Las TB son proteínas de cadena doble, con un dominio catalítico N-terminal o amino terminal denominado Cadena Ligera (LC) es el dominio catalíticamente activo, es una endopeptidasa que expresa la actividad proteasa (50 kDa) y un dominio C-terminal o carboxilo terminal (100 kDa) que incluye un sitio de translocación y de unión al receptor denominado cadena pesada (HC). Las dos cadenas se unen por un enlace disulfuro. La LC controla las propiedades catalíticas y la duración de la acción de la TB. [2]

FIGURA 1. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN LA UNIÓN NEUROMUSCULAR



A. La liberación de la Acetilcolina en la unión neuromuscular es mediada por el ensamble del complejo de fusión sináptica que permite que la membrana de la vesícula sináptica que contiene Acetilcolina, se fusione con la membrana celular de la neurona.

El complejo de fusion sináptica es un set de proteínas SNARE el cual incluye:
- Sinaptobrevina
- SNAP- 25
- Syntaxin

Después de la fusión a la membrana, la Acetilcolina es liberada en el espacio sináptico y a continuación ligado a los receptores de la célula muscular.

B. Exposición a la Toxina Botulínica.
La toxina botulínica se une a la membrana celular de la neurona en la terminal nerviosa y entra a la neurona a través de endocitosis.
La cadena liviana de la toxina botulínica escinde los sitios específicos de las proteínas SNARE, evitando el completo montaje de la fusion del complejo en la sinapsis y así bloquea la liberación de Acetilcolina.
Las toxinas botulínicas tipo B, D,F,y G escinden la Synaptobrevina, los tipos A,C y E escinden la SNAP-25 y la tipo C escinde la Syntaxin.
En ausencia de libración de Acetilcolina, el músculo no es capaz de contraerse.

SNARE: indica NSF receptor soluble de la proteína de union.
NSF: N- ethylmalimide proteína de fusion sensitiva.
SNAP-25: Synaptosoma asociado a proteína de 25 kd.

2. Haro, M. Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401470032X

MECANISMO DE ACCIÓN

Su modo de acción se basa en la capacidad para bloquear la transmisión de los impulsos nerviosos desde las neuronas colinérgicas a las sinapsis neuromusculares y del sistema nervioso autónomo. El mecanismo de la parálisis se realiza mediante la inhibición de la exocitosis vesicular de acetilcolina dependiente de calcio.

De acuerdo con el subtipo de TB la LC va a actuar sobre proteínas diferentes; la de las toxinas A y F, actúa sobre la proteína SNAP-25 (proteína asociada al sinaptosoma). La LC de las toxinas B, D, F y G, actúa clivando la sinaptobrevina-2, también conocida como VAMP que es una proteína integral de la vesícula presináptica. La TBc actúa sobre la SNAP-25 y la sintaxina que es otra proteína asociada a la membrana presináptica. De este modo se produce una quimio-denervación, dosis dependiente y reversible de la fibra nerviosa. [3]

La acción celular de las TB se produce como un mecanismo de cuatro pasos :

1.- La HC se une a la terminal colinérgica presináptica y la LC actúa como una proteasa zinc dependiente que cliva las proteínas clave para la fusión de las vesículas presinápticas con la membrana presináptica: SNAP-25 o VAMP,

2.- la internalización de la TB en la terminal presináptica, a través de endocitosis; por la unión de la HC al receptor específico de la membrana plasmática,

3.- La vesícula endocitada se acidifica y este cambio en el pH induce un cambio estructural que promueve la translocación de la región amino terminal de la LC de la TB desde la vesícula endocitada hasta el citosol neuronal; y

4.- la escisión por la actividad de endopeptidasa Zn2+ de las proteínas SNAP-25 y/o VAMP, involucradas en el ensamblaje del complejo principal de las proteínas SNARE. La escisión de la proteína SNARE inhibe la liberación del neurotransmisor, la acetilcolina, lo que inhibe la contracción muscular en la unión neuromuscular. [3]

El efecto de la toxina se pierde por dos mecanismos: su eliminación de la terminal sináptica y la generación de nuevos botones sinápticos neuromusculares libres de

toxina (reinervación). Por lo tanto su efecto es reversible, siendo la duración de la acción dependiente del serotipo. [3]

La duración de la acción de TB es única para cada serotipo y parece ser una función de la LC, que varía de semanas a meses. Los serotipos actualmente disponibles para su uso terapéutico son la TBa y la TBb. La TBa es la más potente y de mayor duración de los 7 serotipos. A nivel de la placa motora, la TB inhibe parcialmente la contracción muscular y a nivel glandular, inhibe la secreción de las glándulas ecrinas. [4]

Serotipo	Toxicidad	Duración
A	1.2 ng	< 9 meses
B	1.2 ng	2- 4 meses
C	1.1 ng	4-6 meses
D	0.4 ng	3 semanas
E	1.1 ng	2 - 3 semanas
F	2.5 ng	<A1
G	120 LD50/kg2	ND

Toxicidad = la cantidad de toxina requerida para matar al 50% de los ratones intoxicados (LD50) Duración = tiempo después de la exposición a una dosis equivalente de la TB indicada cuando el 50% del sustrato no está escindido. ND = no determinado.
4. Gardner, A., 2018. Light chain diversity among the botulinum neurotoxins. https://www.mdpi.com/2072-6651/10/7/268

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La TBa comienza a hacer su efecto generalmente entre las 48 a 72 horas después de la inyección, aunque hay reportes desde las 6 a 36 hrs, logra su efecto máximo entre los 5 y 14 días y alcanza su máxima efectividad alrededor de las 2 a 3 semanas, persistiendo por 3 a 4 meses, período que tarda la reinervación, por lo que se necesita una reaplicación a los cuatro a seis meses para mantener el efecto clínico. [4]

La TB tiene interacción farmacológica con los aminoglucósidos y las quinolonas. Su uso concomitante aumentaría el efecto de relajación muscular.

La TBa tiene diferentes nombres comerciales dependiendo de los laboratorios que la produzcan. Bótox (onabotulinumtoxina A, aprobado por la FDA en 1989) es producida por Allergan (EUA). Dysport (abobotulinumtoxina A, aprobado por la FDA en 2009), de los laboratorios Ipsen, y Xeomin (incobotulinumtoxina A, aprobado por la FDA en 2010), de los laboratorios Merz. [5]

La reconstitución del fármaco debe ser con solución fisiológica al 0,9% y de acuerdo a las indicaciones del fabricante. La TB se debe mantener refrigerada a temperatura de 4 °C. La dilución depende del área a tratar y los efectos que se quieran lograr: a mayor dilución mayor diseminación y mayor penetración a los tejidos. La preparación en 4 ml de solución salina 0,9% (25 U por ml) o 2 ml (50 U por ml) es para inyectar músculos faciales, o 1 ml (100 U por ml) para músculos cervicales o de las extremidades. Al reconstituir la TB liofilizada, el frasco debe succionar la solución salina. El tiempo que debe pasar entre la reconstitución y la aplicación, con Botox y Dysport se recomienda que no pasen más de 4 a 6 horas. La solución reconstituida puede conservarse en frigorífico entre 2 ºC a 8 ºC. Xeomin no necesita frío para su conservación, ya que esta TB no lleva complejos proteínicos. [5]

Contraindicaciones absolutas

• Hipersensibilidad.
• Presencia de infección activa en los puntos a inyectar.
• Enfermedades de la unión neuromuscular (Miastenia gravis y el síndrome de Eaton–Lambert).
• Enfermedades de la neurona motora.
• Embarazo y la lactancia (no recomendado). [6]

Las relativas: aneurismas, falla cardíaca, renal o hepática, tumores cerebropontino, desórdenes mentales con deficiencia intelectual, cáncer, ingesta de fármacos que afectan el tono muscular o el sistema nervioso autónomo, uso de aminoglucósidos, y drogas con actividad neuromuscular, ya que estos pueden potenciar sus efectos.

La dosis máxima de TB por sesión es de 400 U en adultos. La dosis máxima recomendada por sitio de inyección es de 50 U y el máximo volumen por sitio es de 0,5 ml, salvo algunas situaciones especiales. El tiempo mínimo entre aplicaciones debe ser de tres a cuatro meses. Los intervalos menores a este tiempo se ha demostrado que son un factor de riesgo para desarrollar la resistencia a la acción de la TB. [6]

INDICACIONES

Las indicaciones médicas incluyen todas aquellas patologías que resultan de la hiperfunción muscular y la disfunción autonómica como: blefarospasmo esencial, espasmo hemifacial, mioquimia palpebral, retracción palpebral, entropión espasmódico, obstrucción del conducto lagrimal, ptosis y asimetría de las cejas. [7]

GRADO DE RECOMENDACIÓN PARA TOXINA BOTULÍNICA EN PATOLOGÍAS EN ADULTOS

GRADO A EXTREMADAMENTE RECOMENDABLE

ESPASTICIDAD
En extremidad superior e inferior es seguro, reduce el tono muscular y mejora la función pasiva (12, 11). Incrementa el rango de movimiento pasivo (12, 11).
Reduce el dolor asociado a espasticidad (12, 11). Reduce los espasmos en extremidad espástica (12).
Reduce la necesidad de uso de órtesis en extremidad inferior (12,11).

DISTONÍA
Reduce la distonía cervical. Estudios clase I (5, 20).

MIGRAÑA CRÓNICA
Es efectiva en el control y profilaxis del dolor (5).

DOLOR MIOFASCIAL
Recomendado en estudios clase IIA, pero también evidencia IIB en contra de su efectividad (5).

DOLOR CRÓNICO LUMBAR
En estudios clase II (5).

GRADO B RECOMENDABLE

ESPASTICIDAD
Probablemente efectivo en mejorar la función activa en adultos con daño cerebral y espasticidad (12, 11). Al tratar espasticidad de extremidad superior mejora la velocidad de marcha (15, 12, 11).

BLEFAROESPASMO
Estudios clase II (20).

HEMI-ESPASMO FACIAL
Estudios clase I (5).

TEMBLOR ESENCIAL EXTREMIDAD SUPERIOR
Estudios nivel (20).

DOLOR PÉLVICO
Estudios clase I (5).

FASCITIS PLANTAR
Estudios clase I (5).

DOLOR FACIAL
Asociado con la articulación temporo-mandibular. Estudios clase I (5).

SÍNDROME DEL PIRIFORME
Estudios clase I (5).

GRADO C RECOMENDACIÓN FAVORABLE PERO NO CONCLUYENTE

ESPASTICIDAD
En extremidad inferior es posiblemente efectiva para mejorar velocidad de marcha, studio clase II (12).

DOLOR NEUROPÁTICO
Post disección cervical y miembro fantasma. Estudios clase I y II (5).

SÍNDROME DEL TÚNEL CARPIANO
Estudios clase I y II (5).

DOLOR ARTICULAR
Estudios clase I y II (5).

DOLOR MÍOGENO MANDIBULAR
Estudios clase I y II (35).

SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO
Estudios clase I y II (5).

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO
Estudios clase I y II (5).

NEURALGIA POST HERPÉTICA
Estudios clase I y II (5).

NEUROMAS
Estudios clase I y II (5).

PLEXOPATÍA BRAQUIAL
Estudios clase I y II (5).

DOLOR NEUROPÁTICO EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE
Estudios clase I y II (5).

TICS MOTORES
Estudios clase I y II (5, 20).

DISTONÍA FOCAL DE EXTREMIDAD SUPERIOR
Estudios clase I y II (5).

DISTONÍA FOCAL DE EXTREMIDAD INFERIOR
Estudios clase I y II (20).

7. Haro, M. Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401470032X

TBa fue aprobada por la FDA para tratar el estrabismo, el blefarospamo y el espasmo hemifacial desde 1989 y luego para el tratamiento de la distonía cervical, líneas faciales de la glabela, hiperhidrosis axilar, migraña crónica y para uso cosmético.

En el 2000, la TB recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de la distonía cervical. El 15 de abril de 2002, la FDA anunció la aprobación del uso de Bótox para usos cosméticos. Las indicaciones incluyen la región glabelar, líneas horizontales de la frente, patas de gallo, arrugas de la nariz o de conejo, arrugas periorales, del mentón, entrecejo, bandas platismales y líneas horizontales del cuello. En 2004, la FDA aprobó el uso de Bótox para la hiperhidrosis axilar, en 2010 para tratar la migraña crónica y en 2012 para la incontinencia urinaria debida a hiperactividad del detrusor. [8]

EFECTOS ADVERSOS

La mayoría de las reacciones adversas descritas son leves, transitorias, de baja frecuencia y controlables mediante una adecuada prescripción y técnica de administración. Los efectos adversos leves o moderados, no requieren de un tratamiento específico, y son inflamación local, disfagia y disfonía, boca seca, mareo y difusión sistémica provocando el síndrome pseudo-gripal. [9]

Generalmente los efectos adversos se deben a 3 causas principales:

1) Por uso excesivo o técnica inapropiada: elevación excesiva de la cola de la ceja, ptosis de la ceja y del párpado superior, respuesta exagerada o no respuesta del músculo tratado, así como asimetría facial; compromiso respiratorio severo, en pacientes con compromiso neurológico grave y con dosis altas.

2) Por migración de la toxina: diseminación local a grupo adyacente de músculos, o propagación sistémica por vía vascular o linfática, (lagrimeo persistente, cefalea y diplopía).

3) Propias de la inyección: dolor, inflamación, sangrado en el sitio de la inyección, equimosis y/o picor en el área tratada. Estas reacciones pueden ocurrir los primeros días o varias semanas después. El efecto adverso más frecuente es la ptosis palpebral (10–40%) que mejora en días a semanas. [9]

PARÁLISIS FACIAL

La parálisis facial puede resultar de procesos infecciosos, traumas, neoplasias, enfermedades autoinmunes, congénitas, metabólicas o iatrogénico. Se produce cuando el nervio facial está hinchado, inflamado o comprimido, dando como resultado una debilidad o parálisis facial.

CLASIFICACIÓN TOPOGRAFICA Y ETIOLOGICA DE LA PARALISIS FACIAL
CENTRALES (INTRAENCEFALICAS) 1. Tumorales 2. Vasculares 3. Esclerosis múltiple 4. Poliomielitis 5. Síndrome de Moebius
PERIFERICAS **INTRACRANEALES** Tumores del ángulo pontocerebeloso: 1. Intrínsecos: 2. Neuroma del VII par. **Extrínsecos:** 3. Neuroma del VIII par 4. Meningioma. 5. Hemangioma. 6. Colesteatoma primario. 7. Quiste aracnoideo. 8. Carcinoma primario o metastásico. 9. Traumáticas 10. Fracturas de la base del cráneo. 11. Iatrogenia. **INTRATEMPORALES** 12. Otíticas 13. Otitis externa maligna 14. Otitis media aguda y crónica 15. Traumáticas 16. Fractura del hueso temporal. 17. Iatrogenia 18. Tumorales 19. Intrínsecas 20. Neuroma del VII par 21. Extrínsecas 22. Colesteatoma 23. Tumor glómico 24. Carcinoma primario o metastásico 25. Rabdomiosarcoma 26. Congénitas 27. osteopetrosis 28. Idiopáticas 29. Paralisis de Bell **EXTRATEMPORALES** 30. Traumáticas 31. Fractura de mandíbula 32. Heridas penetrantes Iatrogenia:

33. Obstétrica
34. Quirúrgica

Tumorales

Intrínsecas

35. Neurinoma del VII par

Extrínsecas

36. Tumor parotídeo
37. Carcinoma metastásico

MISCELANEAS

38. Sindrome de Melkerson-Rosenhal
39. Sarcoidosis

Infecciosas:

Herpéticas:

40. Paralisis de Bell
41. Síndrome de Ramsay- Hunt
42. Borreliosis de Lyme
43. Lúes
44. Tuberculosis
45. Enfermedad de Landry- Crillain-Barré

Pedro Quesada Marín, Parálisis facial periférica. Complicaciones y secuelas 2010 ed. E.U.R.O.M.E.D.I.C.E. ediciones Medicas SL.

La parálisis facial central o parálisis de la neurona motora superior representa aproximadamente el 1% de afecciones del nervio facial. Su lesión ocurre en el trayecto intracraneal, la etiología más frecuente son los procesos vasculares y tumorales, frecuentemente acompaña a la hemiplejía. [10]

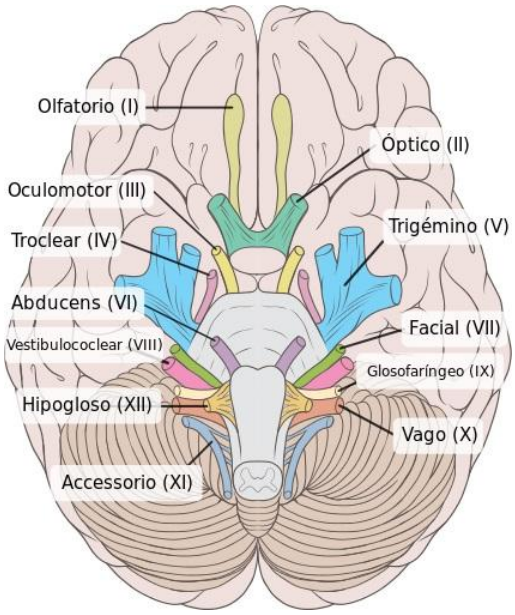
La parálisis facial periférica o parálisis de la neurona motora inferior, provoca alteraciones sensitivas, sensoriales y motoras, su manifestación puede ser una parálisis total o parcial (paresia) y toda la hemicara está afectada, incluyendo al músculo orbicular y frontal.

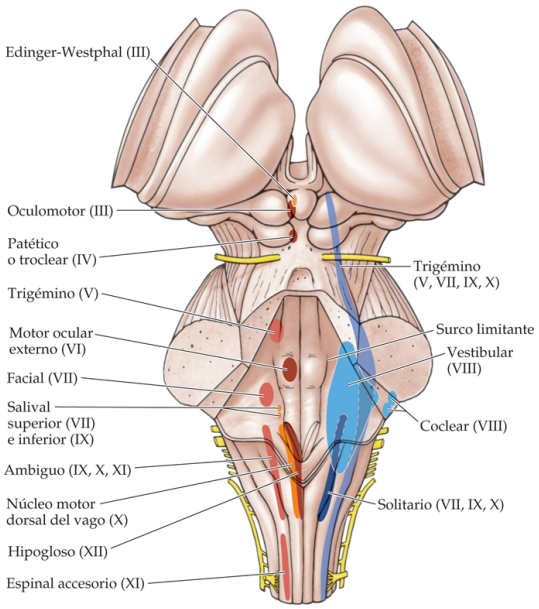
Aproximadamente 2 de cada 3 casos de parálisis facial no tienen etiología clara y se denominan como Parálisis de Bell. El 70% de ellos se recuperará de forma espontánea en un periodo breve de 3 semanas pero el 30% restante no recupera todo el control de los músculos afectados por lo cual presentarán secuelas de leves a severas. [10]

La parálisis de Bell es la causa más común de parálisis facial de la neurona motora inferior. Es un trastorno de inicio rápido, unilateral, tipo debilidad facial acompañada de dolor postauricular, disgeusia, alteraciones en la sensabilidad facial e hiperacusia.
La discapacidad máxima ocurre dentro de las primeras 48–72 horas y la severidad de la parálisis se correlaciona con la duración de la disfunción facial, recuperación facial y deterioro de la calidad de vida. A pesar de los numerosos estudios que se han hecho al respecto, aun la patogénesis de la parálisis de Bell todavía es controvertida.

ANATOMÍA

El nervio facial, representa el VII par craneal, es un nervio mixto, es decir, tiene fibras aferentes o sensitivas y fibras eferentes o motoras. La trayectoria del nervio facial tiene un componente intracraneal y extracraneal. [11]
El Nervio Facial tiene su origen en la fosita lateral o supraolivar del bulbo; se dirige al conducto auditivo interno, en donde penetra acompañado por el nervio Auditivo (VIII par), ingresa luego al acueducto de Falopio, emergiendo por el foramen estilomastoideo.



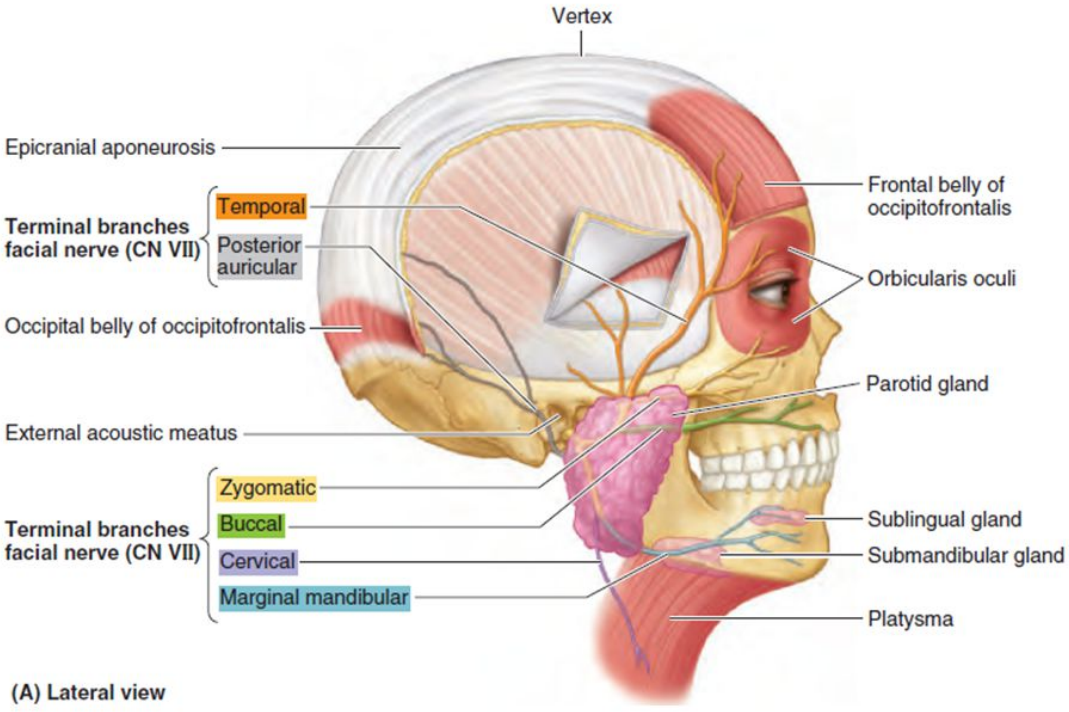


Fuente: John H. Martin: *Neuroanatomía texto y atlas*, 4e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

11. Moore K, Dalley A. Anatomía con orientación clínica. Ed. Médica Panamericana. 2009. p 1077- 1079

A su salida por el foramen estilomastoideo el nervio penetra el espesor de la glándula parótida dividiéndose en dos troncos primarios: tronco temporofacial y cervicofacial, los cuales a su vez se subdividen dando un total de 5 ramas:

a) Rama temporal: procedente del tronco temporofacial, inerva los músculos auricular superior y anterior, frontal, orbicular de los párpados y superciliar.
b) Rama cigomática: procedente del tronco temporofacial, inerva el orbicular de los párpados.
c) Rama bucal: del tronco temporofacial o cervicofacial, inerva la región media facial, y los músculos: piramidal, orbicular de los párpados, buccinador, orbicular de los labios, nasal, canino, elevador del labio superior y cigomático.
d) Rama mandibular: del tronco cervicofacial, inerva los músculos orbicular de los labios, risorio, triangular, mentoniano, depresor del ángulo de la boca.
e) Rama cervical: del tronco cervicofacial inerva el músculo cutáneo del cuello. [11]



12. https://bitacoradelmedstudent.wordpress.com/2016/05/14/cuello/nervio-facial-1/

Funciones del nervio facial:

- Función Motora: para los músculos cutáneos de cara y cuello.
- Función Sensorial: Sentido del gusto en los 2/3 anteriores de la lengua.
-Función de sensibilidad: en el dorso de la oreja, zona de Ramsay-Hunt
-Función motora visceral: forma parte del parasimpático craneal, inerva glándulas lagrimales, sudoríparas de la cara, salival sublingual. [12]

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la parálisis de Bell (idiopática) se estima entre 11.5 y hasta 40.2 casos por 100,000 personas de acuerdo con la población estudiada, con una prevalencia ligeramente mayor entre las mujeres. Tiene una incidencia ligeramente mayor en la edad media y tardía en torno a los 20 y 40 años, pero ocurre en todos los rangos de edad. También es mayor en el embarazo, en infecciones virales del tracto respiratorio superior, y en inmunocomprometidos, pacientes con diabetes mellitus e hipertensión arterial. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado una variación estacional, con una incidencia ligeramente mayor en meses fríos versus meses cálidos. [13]

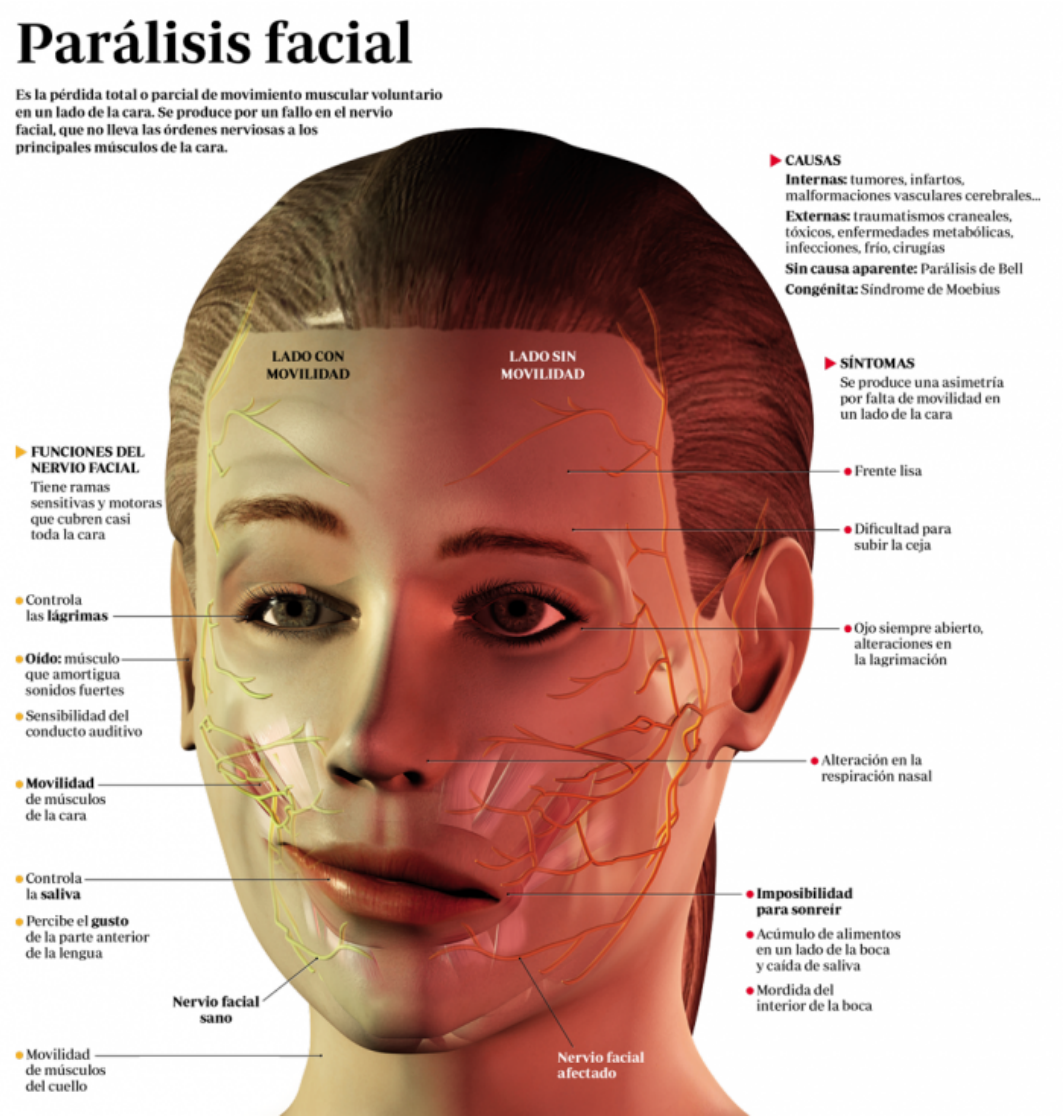
ETIOLOGÍA

Una posible causa que se ha sugerido, está relacionada con una infección por el VHS-1 reactivado, formando parte de una polineuritis aguda craneal benigna. La inflamación a consecuencia de la infección causaría presión dentro del acueducto de Falopio, llevando a un infarto (disminución de sangre y oxígeno, produciendo desgaste de las células nerviosas).

Otro posible contribuyente a la patogénesis de la parálisis de Bell implica el papel de una respuesta inmune mediada por células contra mielina. La teoría vascular fue una de las primeras en tratar de explicar la PF, se dice que aparece como consecuencia de la disfunción del sistema autónomo lo cual produce un espasmo, (también se ha relacionado con edema intracanicular), dando pie a isquemia. Se han propuesto teorías hereditarias e inmunológicas sin mucho apoyo, así como vasoespasmo por frío. [13]

DIAGNÓSTICO

La parálisis de Bell es un diagnóstico clínico. Un electromiograma puede confirmar la presencia de daño nervioso y valorar el daño. Los hallazgos característicos son inicio agudo de la PF, unilateral, que afecta los músculos de la cara superior e inferior y alcanza su pico a las 72 horas. Los músculos del lado afectado presentan pérdida de las arrugas frontales, pérdida del pliegue nasogeniano, depresión de la ceja y depresión del ángulo de la boca. Estos hallazgos son frecuentemente acompañados por síntomas de dolor en cuello, mastoides u oídos, disgeusia e hiperacusia. [14]



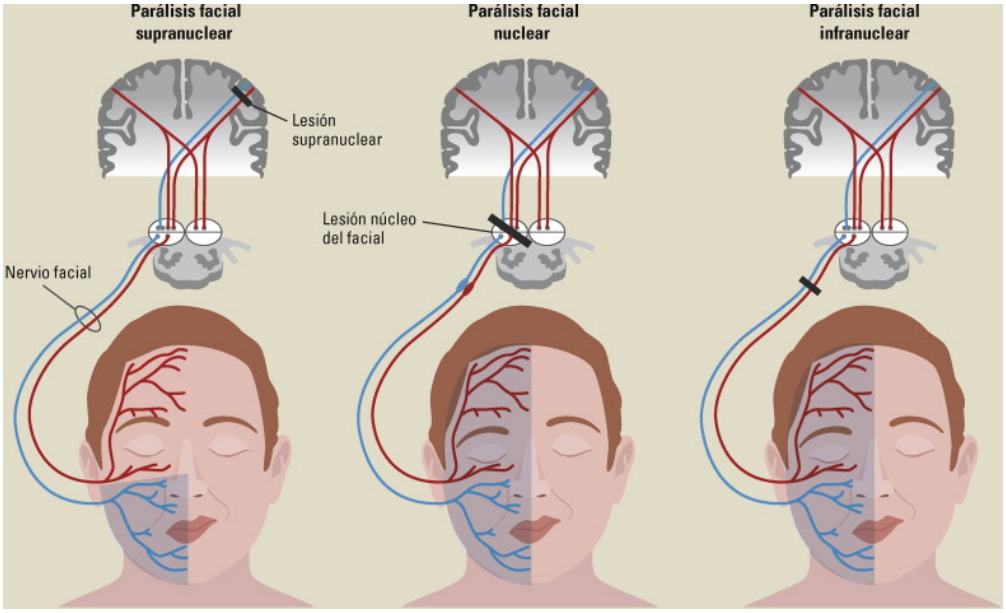
14. https://mejorconsalud.com/como-prevenir-y-tratar-la-paralisis-facial/

El paciente puede presentarse a consulta con pérdida de expresión facial completa o incompleta de una lado de la cara, con dificultad para realizar movimientos faciales y alteraciones en el lagrimeo. Se evalúa el reflejo del parpadeo y el lagrimeo. [15]

Los signos encontrados en la parálisis facial de Bell son:

- Incapacidad para ocluir el ojo. Al intentarlo el globo ocular se dirige hacia arriba
- Ectropión: eversión del párpado inferior con descubrimiento de la carúncula lagrimal.
- Lagoftalmía: el ojo del lado afectado está más abierto que el del lado sano
- Algiacusia: intolerancia al ruido
- Disgeusia: alteración en el sentido del gusto.
- Epífora: lagrimeo debido a que las lágrimas no progresan hacia el saco lagrimal
- Sincinesia: movimiento involuntario y anárquico de la hemicara afectada.
- Hemiespasmo facial: contracción sincrónica de los músculos unilaterales.

Importante diferenciar los dos grandes grupos de PF: en la PF central el músculo frontal y el orbicular de los párpados no estaña afectados debido a la acción de las vías supranucleares ipsilaterales. En la PF periférica: hay incapacidad de fruncir la frente y cerrar los ojos. [15]



16. Mendez A, 2015. Protocolo diagnóstico de la afectación del nervio facial https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541215000694

Un diagnóstico adecuado es imprescindible en el algoritmo de la toma de decisiones. En primera instancia se evalúa clínicamente la cara en reposo y en movimiento, para determinar la presencia de parálisis parcial o completa, unilateral o bilateral y el grado de sincinesias. Todo esto se documenta con un registro fotográfico y se objetiva con mediciones para lo cual existen variadas escalas: Escala House Brackman, Sydney Facial Grading Sysytem, Sunnybrook Facial Grading System). [17]

TRATAMIENTO

La dosis de oral de esteroides debe iniciarse en las primeras 72 horas, Prednisona 1mg/kg/día durante 5 días y reducir 10 mg cada día hasta suspender, es importante iniciar en los primeros siete días de evolución de la PF, debido a que el paciente con PF incompleta puede evolucionar a PF completa en los primero cinco días. El uso de aciclovir y corticosteroides combinados sigue siendo controvertido. Algunos autores sugieren que la combinación de valaciclovir y prednisolona es especialmente eficiente cuando la parálisis es grave o completa y cuando se sospecha de síndrome de Ramsay-Hunt. Las Vitaminas B12, B6 y zinc se utilizan para acelerar el crecimiento nervioso. La pérdida del mecanismo de parpadeo y cierre del ojo resulta en epífora, por ello debe incluirse en el tratamiento, protección ocular (gafas de sol), lubricación artificial y cierre con cinta en la noche. [18]

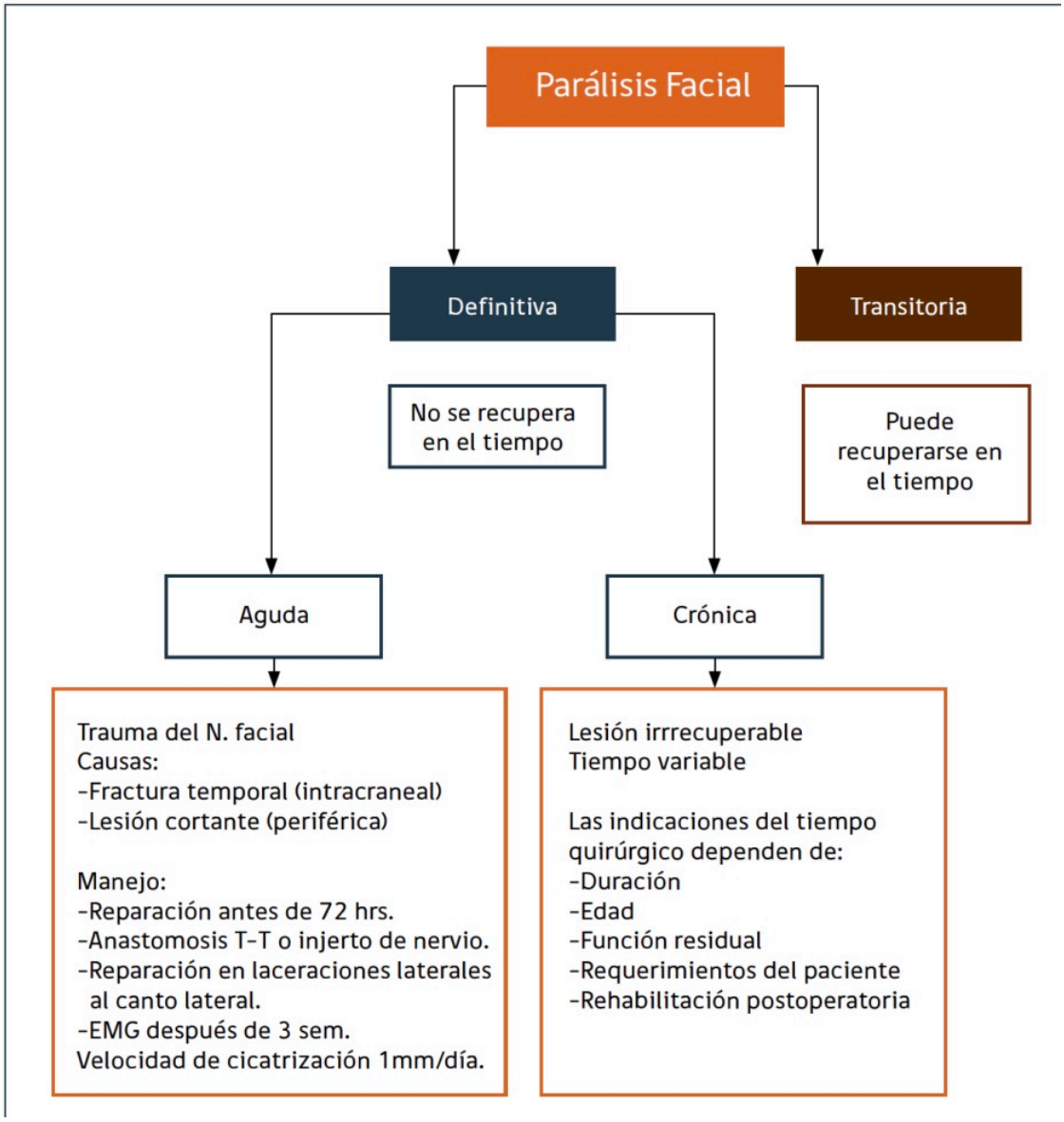
PRONÓSTICO

El pronóstico ha demostrado ser dependiente de la causa del daño nervioso: traumático y iatrogénico tienen menos posibilidades de recuperación funcional. La mayoría de los pacientes con parálisis de Bell muestran una recuperación completa sin intervención en 3 a 4 meses. El 85% de los pacientes experimentan alguna recuperación en las primeras 3 semanas. Predictores de recuperación incompleta incluye PF severa, la duración de tiempo antes de la recuperación, y dolor persistente. [18]

De los que no se recuperan del todo, el 50% tendrá secuelas leves. Las secuelas más frecuentes incluyen: parálisis muscular, contracturas musculares, sincinesias, espasmo

hemifacial, mioquimias, síndrome de hiperlagrimación gustativa (síndrome de las lágrimas de cocodrilo) y manifestaciones oculares.

FIGURA 1. CLASIFICACIÓN OPERATIVA DE LA PARÁLISIS FACIAL PARA SU ABORDAJE



19. Benítez, S. Manejo integral de la parálisis facial. http://www.enfermeriaaps.com/portal/wp-content/uploads/2016/04/manejo-integral-de-la-paralisis-facial.pdf

OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer el panorama mundial actual en cuanto al uso de la toxina botulínica para el tratamiento de las secuelas de la parálisis facial periférica.

Objetivos Específicos

1.- Determinar cuál es momento ideal para el uso de la toxina botulínica.
2.- Determinar el paranormal futuro del uso de toxina botulínica en parálisis facial.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo descriptivo, transversal de artículos publicados sobre la toxina botulínica en la parálisis facial en los buscadores PubMed, Cochrane, Scielo. Utilizando las palabras clave: parálisis facial, toxina botulínica, parálisis de Bell y Bótox.
Se analizaron los artículos publicados por instituciones o investigadores individuales, en idioma inglés y castellano publicados en los últimos 10 años (2009 a mayo 2019).
Se encontraron en la búsqueda 275 artículos, de los cuales solo 139 correspondían a los últimos 10 años; publicaciones de estudios realizados en humanos fueron 113, artículos en inglés 99, se descartaron artículos de estudios realizados en animales, texto incompleto, artículos cuyo objetivo central no es la toxina botulínica en parálisis facial, dando un total de 30 estudios a analizar.
Además, se consultaron diversos libros de medicina estética y neurología, atención primaria, guías de práctica clínica, vademécum, etc.
Utilizando los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron 31 artículos.

Los criterios de inclusión fueron:

- artículos libres con texto completo indexados,
- artículos del años 2009 al 2019,
- sexo indistinto,

- idioma inglés y español,
- investigaciones en humanos,
- nivel de evidencia o recomendación I y II.

Y los criterios de exclusión fueron:

- documentos de interés que no basan su estudio en la toxina botulínica en parálisis facial,
- artículos anteriores al año 2009,
- artículos de medicina alternativa (homeopática y herbolaria),
- artículos basados en estudios hechos en animales,
- artículos cuyo nivel de evidencia o grado de recomendación es menor a II,
- estudios en parálisis facial secundaria a trauma o disección quirúrgica.

Artículo	Nombre del artículo	Año	Nivel de evidencia
1	Light chain diversity among the botulinum neurotoxins	2018	II-A
2	Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments	2012	II-B
3	Global aesthetic consensus: botulinum toxin type A evidence based review	2016	IV-B
4	Bell´s palsy: etiology, clinical features and multidisciplinary care	2015	II-B
5	Manejo integral de la parálisis facial	2016	II-B
6	Guía para el tratamiento con toxina botulínica de las disponías focales, el espasmo hemifacial y espasticidad.	2014	IV-B
7	Toxina botulínica y parálisis facial	2010	II-B
8	Eficacia y seguridad del uso de la toxina botulínica ante otras alternativas medicamentosas en pacientes con disponías focales	2016	I-A

9	Aplicaciones de la toxina botulínica en afecciones palpebrales	2016	I-B
10	Uso de la toxina botulínica tipo A en pacientes con espasmo hemifacial en Cuba	2017	II-A
11	Corrección de la sonrisa con toxina botulínica en pacientes con parálisis facial	2015	I-B
12	Regional diffusion of botulinum toxin in facial muscles: A randomized double blind study and consideration for clinical studies with split face design.	2015	I-A
13	Lagophthalmos after facial palsy: current therapeutic options	2014	I-B
14	Eficacy of two injection- site localization techniques for botulinum toxin injections: a single-blind, crossover, randomized trial protocol among adults with hemiplegia due to stroke	2016	I-A
15	Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y rehabilitación	2014	II-A
16	Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación	2014	II-B
17	Comparing patient, casual observer and expert perception of permanent unilateral facial paralysis	2017	I-B
18	Restoring facial symmetry through non-surgical cosmetic procedures after permanent facial paralysis	2017	I-B
19	Long-term facial improvement after repeated TBa injections and mirror biofeedback exercises for chronic facial synkinesis	2016	I-A
20	Scales of degree of facial paralysis: analysis of agreement.	2015	II-A
21	Quality of life assessment in facial palsy: validation of the Dutch Facial Clinimetric Evaluation Scale	2015	II-A
22	Key parameters for the use of abobotulinumtoxin A in aesthetics: onset and duration	2017	II-A
23	Botulinum toxin in women's health: an update	2018	II-B
24	Botulinum toxin type A as a therapeutic agent against headache and related disorders	2015	II-B

25	Botulim toxin to improve results in cleft lip repair: a double-blind randomized vehicle-controlled clinical trial	2014	I-A
26	Toxina botulínica y su importancia en el campo de la rehabilitación	2010	II-B
27	Botulinum toxin type A treatment combined with intensive rehabilitation for gait post stroke: a preliminary study	2018	I-B
28	Correlation of botulinum toxin dose with neurophysiological parameters of efficacy and safety in the glabellar muscles: a bulle blind, placebo-controlled, randomized study	2014	I-A
29	Conversion ratio between Botox, Dysport and Xeomin in clinical practice	2016	I-B
30	Validation of a new photogrammetric technique to monitor the treatment effect of botulinum toxin in synkinesis	2013	II-A
31	Botulinum toxin to improve lower facial symmetry in facial nerve palsy	2012	II-A

RESULTADOS

La rehabilitación física en la PF generalmente no restaura totalmente la función, por lo que el uso de la TB implementa buenos resultados tanto funcionales como estéticos.

El tratamiento en la fase hipotónica consta de inyecciones de TB en el lado no afectado en dosis de 2,5 U por punto, en la zona frontal, zigomático, surco nasogeniano y en la borla del mentón. El tratamiento en fase de hipertonía o sincinesia tiene como primer objetivo disminuir la hipertonía buscando los puntos dolorosos. Se infiltra el corrugador del lado enfermo (incluso 2 puntos), el músculo orbicular de los párpados (canto externo e interno con una mínima dosis), el músculo orbicular de los párpados inferior del lado enfermo (canto interno y canto inferior), el mentón y el platisma. [20]

Las principales indicaciones de la TB en los Trastornos del Movimiento son:

- Distonías focales: distonía cervical, oromandibular–faciolingual, y blefaroespasmo.
- Espasticidad.
- Hemiespasmo facial.

La distonía se caracteriza por movimientos anormales involuntarios hipercinéticos de contracciones sostenidas del músculo, que causa torceduras y movimientos repetitivos o posturas inapropiadas. La TB es la primera elección para el tratamiento de las distonías focales, independientemente de si surge por comprensión (asa aberrante), reinervación facial aberrante después de una PF, o idiopático. La debilidad muscular que causa la TB reduce el espasmo, pero no tanto como para causar parálisis. [20]

La latencia de respuesta puede ser menor de dos semanas y el efecto tiende a durar más de tres meses. El principal riesgo de la aplicación de la TB es la ptosis palpebral, que se puede evitar usando dosis bajas e inyectando el componente preseptal del músculo orbicular de los ojos. Para la primera inyección se recomienda usar 12.5 U, usando 10 para el componente ocular. [21]

Tabla 3. Dosis usuales de la toxina botulínica en diferentes aplicaciones

Distonía cervical	Dosis	No. de sitios
Esternocleidomastoideo	50–100 U	4–6 sitios
Trapecio	75–100 U	8 sitios
Esplenius capitis	25–50 U	1–2 sitios
Elevador de la escápula	25–50 U	2 sitios
Escalenos	25–50 U	2 sitios
Distonía oromandibular		
Maseteros	25–40 U	3–4 sitios
Temporales	15–25 U	2–3 sitios
Pterigoideos (ORL o EMG)	5–10 U	1 sitio
Digástricos (ORL o EMG)	5–10 U	1 sitio
Blefaroespasmo		
Orbicular de los párpados (*Pars orbitalis*)	2,5–5 U en cada sitio	4 sitios
Pretarsal (*Pars* palpebral)	2,5–5 U en cada sitio	4 sitios
Espasmo hemifacial		
Orbicular de los párpados	2,5– 5 U en cada sitio	4 sitios
Zigomático	2,5–5 U	1 sitio
Peribucales	2,5–5 U	4 sitios

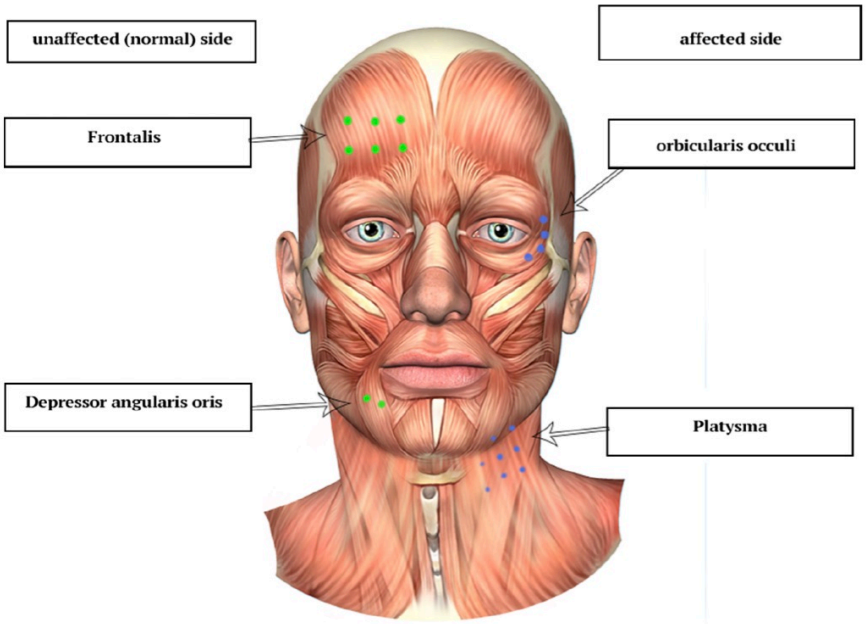
ORL: Otorrinolaringología. EMG: Electromiografía.

22. Betancourt R. 2014. Guía para el tratamiento con toxina botulínica de las distonías focales, el espasmo hemifacial y la espasticidad. https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubneuro/cnn-2014/cnn142r.pdf

Las sincinesias se refieren a la contracción muscular facial involuntaria anormal durante los movimientos faciales voluntarios y ha sido atribuido a la reinervación aberrante de la musculatura facial después de la lesión del nervio facial. La incidencia de sincinesias en pacientes que se recuperan de la PF es entre el 15 y el 50%. [22]

Puede manifestarse como cierre ocular involuntario durante movimientos de la boca como comer o sonreír (sincinesia oro-ocular); también como el movimiento involuntario de la boca durante el cierre voluntario ocular (sincinesia oculo-oral); o como hoyuelo de la barbilla o cuerdas musculares del cuello durante el movimiento de la cara media

debido al músculo borla del mentón (Mentalis) o platisma. El tratamiento de la sincinesia se centra en la fisioterapia y quimiodenervación con TB.



Sitios de inyección de toxina botulínica para el tratamiento de las sincinesias. Los puntos azul (lado afectado) y verde (lado no afectado) representan los puntos de inyección para 1.5 - 3 U de Bótox.

23. Eviston, T. 2015. Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25857657

Los puntos de inyección se enfocan en los músculos orbicular de los párpados y platisma; y el depresor del ángulo de la boca mejoran la simetría facial. La inyección del cigomático se debe evitar debido al efecto debilitante que conlleva pérdida de la función de sonrisa. El rango óptimo de dosificación de la TB aún no se ha establecido, debido a que hay no hay técnica universalmente aceptada para la medición objetiva de los efectos del tratamiento. [23]

El blefarospasmo es una distonía craneal focal bilateral, que se caracteriza por contracciones espasmódicas, fuertes e involuntarias de los músculos orbiculares del ojo, que causan el cierre prolongado de los párpados lo que genera alteraciones visuales, incomodidad y puede llevar incluso al aislamiento social. En el caso de blefarospasmo, la eficacia del tratamiento con TB supera el 90%. Se ha sugerido 2.5 a

5 U (en volúmenes de 0,1 ml) en cada uno de los siguientes sitios: las áreas medial y lateral del músculo orbicular del ojo párpado superior (área preseptal del orbicular de los ojos) y en las áreas lateral y central del músculo orbicular de los ojos párpado inferior. También pueden inyectarse otros lugares de la región de la ceja, del músculo orbicular y de la región superior de la cara. La dosis inicial recomendada es de 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.1 ml) en cada punto de inyección y no deberá ser superior a 25 U en cada ojo. La dosificación total no deberá sobrepasar 100 U en 12 semanas. [24]

El espasmo hemifacial es un trastorno hiperquinético crónico del movimiento de la cara inducido periféricamente y caracterizado por la presencia de contracciones involuntarias irregulares unilaterales intermitente y espasmódica/clónica o tónica de músculos inervados por el nervio facial. Las contracciones pueden persistir durante el sueño y disminuyen con el reposo y la relajación. La hemicara sana responde con hipercinesia de los tejidos musculares atribuida a la falta de tono del lado paralizado. En la mayoría de los pacientes inicialmente se afecta el músculo orbicular de los párpados de un solo lado, posteriormente se afecta toda la hemicara, con menor compromiso del músculo frontal; la evolución del espasmo es céfalo caudal hasta comprometer toda la hemicara. Hasta una 65% de los casos se deben a una PF periférica. Como pocas veces la recuperación del EHF es espontánea, se necesita tratamiento farmacológico y/o quirúrgico. La inyección de TB se ha convertido en la primera opción de tratamiento. [25]

La terapia con TB consiste en inyecciones en el lado no afectado (lado hipercinético) para mejorar la simetría, esto debilita los músculos normales sin oposición para mejorar la simetría, tanto activa como pasiva. En promedio la dosis requerida para la corrección de la sonrisa es de 30 U, iniciando la primera sesión con 20 U, y titulando como sea necesario. Los pacientes más jóvenes naturalmente tienen más tono muscular que los pacientes mayores, debido a que la TB trabaja debilitando la contracción sin oposición de los músculos no afectados, el efecto es más notable y el beneficio mayor en los pacientes más jóvenes. [25]

El tratamiento con TB es especialmente útil en pacientes con recuperación parcial del movimiento en la cara inferior. (House– Brackmann grados 2 y 3). Se debe conocer a profundidad la acción de todos los músculos sinergistas y antagonistas cuando se inyectan pacientes con asimetrías faciales. [26]

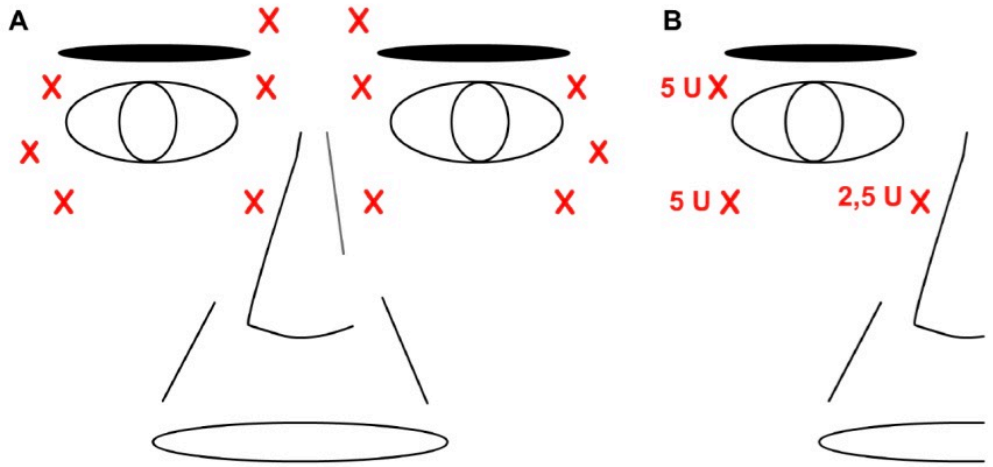


Figura 1. Esquema para inyectar la TXB en el blefaroespasmo. A. Puntos habituales de inyección. B. Puntos iniciales de inyección.

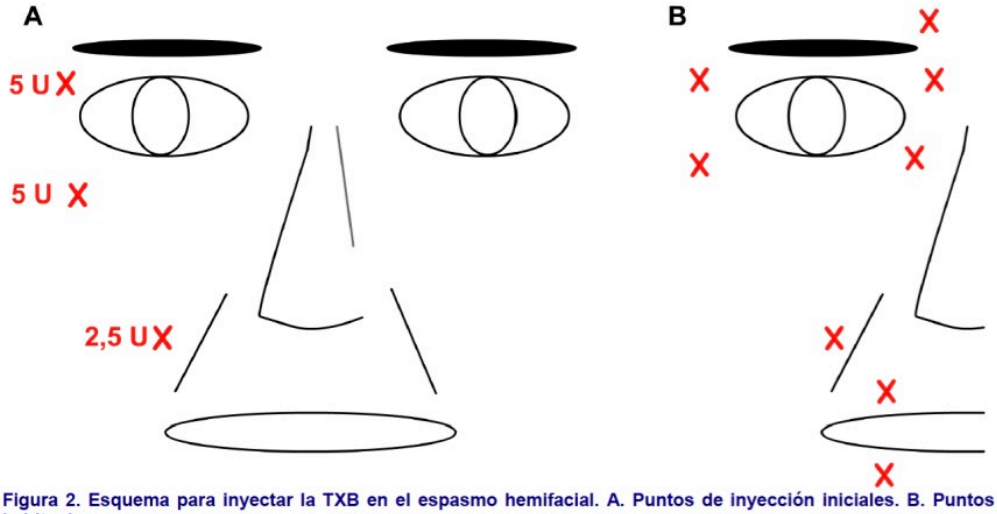


Figura 2. Esquema para inyectar la TXB en el espasmo hemifacial. A. Puntos de inyección iniciales. B. Puntos de inyección habituales.

Betancourt R. 2014. Guía para el tratamiento con toxina botulínica de las distonías focales, el espasmo hemifacial y la espasticidad. https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubneuro/cnn-2014/cnn142r.pdf

El tratamiento es similar al blefarospasmo, la dosis a aplicar es 0.05 a 0.1 mL (5 a 10 U) por cada punto de inyección, bloqueando todos los músculos afectados. Generalmente se inyecta el músculo orbicular pretarsal del párpado superior, el orbicular pretarsal, preseptal y periorbital del párpado inferior y la región supraciliar. El resto de la musculatura depende de cada paciente. [26]

Aunque el tratamiento con TB se considera seguro, algunos informes han demostrado que puede difundir a los músculos que rodean la región de tratamiento y, dar lugar a complicaciones desde benignas hasta graves y mortales; tales como disfagia. Por lo tanto la dosis, volumen y concentración de TB son parámetros muy importantes a considerar y que pueden influir en la difusión. [27]

Otra de las secuelas principales de la PF periférica es el lagoftalmos, o la incapacidad para cerrar los ojos completamente. La eficacia de la TB para retractar la ptosis en lagoftalmos paralíticos después de la PF está bien documentado. La preocupación principal con esta práctica es el riesgo de extensión al músculo recto superior con la consecuente hipotropia y reducción del reflejo de Bell. Para reducir este riesgo se recomienda, colocar la TB en una posición más anterior donde la relación entre el recto superior y el elevador del párpado no es tan estrecha como en la órbita posterior. Además ya es posible utilizar también ácido hialurónico en el párpado superior con una administración fácil y segura en el consultorio, se ha documentado la aplicación de un promedio de 0.9 ml de hialurónico en múltiples capas en el párpado superior paralítico con mejoría significativa del lagoftalmos. [28]

También han sido reportados efectos beneficiosos en pacientes con espasticidad secundaria a ACV, obteniéndose mejoría significativa tanto en el grado de espasticidad, como en la funcionalidad de la extremidad superior. Pacientes espásticos por secuelas de TCE, obtienen ganancias significativas en el rango de movimiento y severidad de la espasticidad. También se han publicado experiencias en el uso de la TB como parte del manejo del pie equino espástico en pacientes post TCE. El uso de la TB se ha extendido también a la hemiplejía, sin embargo, los músculos profundos o de difícil

acceso, ameritan el uso de US o EMG, por lo que puede llevar mucho tiempo realizarlo y requerir más capacitación y costos. [29]

TABLA 6. DOSIS RECOMENDADAS DE ONABOTULINUM-A (BOTOX®) EN ESPASTICIDAD

EDAD	DOSIS TOTAL	DOSIS/MÚSCULO PEQUEÑO	DOSIS/MÚSCULO GRANDE
Mayor de 2 años	15-20 U/Kg de peso	1-2 U/Kg de peso	3-6 U/Kg de peso
2 años	3-14 U/kg de peso Promedio 8,8 U/Kg	1-2 U/Kg de peso	3-6 U/Kg de peso
0 -1 año	3-14 U/kg de peso Promedio 7,2 U/Kg	1-2 U/Kg de peso	3-6 U/Kg de peso
NO SOBREPASAR DOSIS TOPE DE 400 U			
DOSIS MÁXIMA POR SITIO DE PUNCIÓN :50 U, VOLUMEN MÁXIMO POR SITIO DE PUNCIÓN: 1 ML			

Haro, M. Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación.

30. Haro, M. Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401470032X

El uso temprano de TB en pacientes con Síndrome de Neurona Motora Superior (espasticidad) reduce las complicaciones relacionadas a la hipertonía o espasticidad, ya que la reducción de la hipertonía facilita la movilización y evita posturas anormales que predisponen a complicaciones generadas por las deformidades articulares; se reducen las alteraciones óseas, articulares y la compresión de nervios periféricos, el dolor se alivia, contribuyendo con todos estos efectos a una mejor calidad de vida del paciente. La TB en estos casos, debe ser idealmente usada en forma precoz a partir de la 4ª a 6ª semana post AVC, para prevenir la discapacidad producida por la rigidez de los músculos flexores de los dedos. [31]

DISCUSIÓN

En el último tiempo se ha ampliado notablemente el espectro de indicaciones de la TB a diversas patologías con resultados bastante prometedores, tanto para aplicaciones médicas como cosméticas, destacan los beneficios del efecto relajante muscular y anti nociceptivo en el tratamiento del dolor musculoesquelético, síndromes miofasciales, bruxismo y espasmo muscular posterior a cirugías ortopédicas.

El bloqueo de fibras colinérgicas parasimpáticas ha sido aplicado en procesos patológicos relacionados con función glandular, resultando útil en el tratamiento de la hiperhidrosis y sialorrea. Por último, destaca su efecto en cuanto a mejorar la sincronización de la actividad muscular, con repercusiones importantes en la reeducación motriz para el tratamiento de la parálisis braquial obstétrica, algunas deformidades articulares en niños con mielomeningocele e inhibición del patrón anormal en niños portadores de marcha idiopática en punta de pies. [32]

En los últimos años, esta neurotoxina se está utilizando también en el tratamiento del dolor, cuyo mecanismo de acción sería independiente del efecto relajante muscular, postulándose la inhibición de neurotransmisores excitatorios asociados con el dolor crónico, incluyendo a la Sustancia P, el Gen Relacionado con la Calcitonina, la Proteína kinasa C, Bradicinina y Glutamato. [32]

La importancia de tratar las secuelas de la PF, radican en que la alteración de la función muscular desencadena diversas alteraciones funcionales, psicológicas, emocionales, estéticas y sociales. La influencia de la enfermedad en la calidad de vida del paciente no se debe pasar por alto, y debe considerarse una característica esencial de la evaluación clínica, no solo durante la primera consulta, sino durante el seguimiento y después del tratamiento. [33]

Aunque existen múltiples tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos para tratar el lado paralizado en pacientes con PF; en aquellos en quienes el tratamiento quirúrgico ha

generado mínimos beneficios o pacientes no candidatos a tratamientos quirúrgicos, el uso de TB es una alternativa viable, ya que desafortunadamente hasta un 20 a 30% de los pacientes permanecen con algún grado de debilidad o parálisis permanente.

La mayoría de las complicaciones debidas a las quimiodenervación con TB están relacionadas a altas dosis utilizadas. Por lo que para evitar efectos adversos se sugiere iniciar con dosis más pequeñas e incrementar la dosis de manera gradual. Algunos autores sugieren dosis preestablecidas para tratar cada grupo muscular. Sin embargo, la dosis puede variar de paciente a paciente de acuerdo con el grado de hipercinesia o hipertonía. [33]

Junto con la TB o de manera aislada, el relleno dérmico de ácido hialurónico inyectado para realzar la parte medial de la mejilla; ayuda a la reconstrucción facial y simetría. También se utiliza para reposiciones de volumen en el arco cigomático, contornear el pliegue nasolabial y levantar la ceja. Por motivos estéticos es posible incluso usar hilos de PDO, para proporcionar simetría al rostro después de una PF, logrando excelentes resultado cosméticos. [34]

Se ha sugerido realizar una valoración pre y post quimiodenervación con TB, utilizando diferentes escalas. En una revisión reciente de la literatura Sunnybrook Facial Grading System fue designado como la mejor escala de calificación disponible para la evaluación de la PF en términos de subjetividad, fiabilidad y aplicabilidad. Proporciona una puntuación clínica compuesta de 0, para PF completa, hasta 100, para función facial normal, considerando tres puntuaciones parciales, que evalúan la simetría en reposo, simetría del movimiento voluntario y la sincinesia. [35]

El uso de una escala para medir el grado de participación de la PF se ha vuelto cada vez más común e indispensable, como una forma de medir objetivamente los resultados, así como en el diagnóstico y la determinación de la conducta médica.
Para la escala de House-Brackmann, es necesario tener algún entrenamiento previo, es útil para evaluar los resultados de un protocolo de rehabilitación. La escala de

Chevalier está pensada para clasificar a los pacientes de una manera sencilla y práctica. El sistema de Yanagihara y el puntaje de House-Brackmann son adecuadas para la evaluación, no solo del médico, sino también para el paciente como medio de autoevaluación. [36]

En el caso de la medicina estética, los resultados de la acción de la TB generalmente son medidos clínica y visualmente, por lo que no son lo suficientemente sensibles, para detectar diferencias sutiles. Es posible que la combinación de CMAP y EMG permita graduar diferentes dosis de TB, estos métodos permitirían la medición objetiva del efecto de TB, incluso en los casos en que las líneas de expresión están casi ausentes. Reducciones en la amplitud de CMAP y actividad máxima de EMG se correlacionan bien con la dosis dada de TB y son medidas objetivas sensibles. [37]

Los trastornos temporomandibulares son un conjunto de disfunciones musculoesqueléticas dentro del sistema masticatorio con etiologías múltiples, se asocia a dolor de cabeza, dolor periauricular, dolor de cuello, disminución de la excursión de la mandíbula, episodios de bloqueo, trastornos del sueño, desgaste dental y movimiento articular ruidoso. Dentro de estas encontramos al bruxismo que significa masticar o rechinar los dientes. La TB ha sido utilizada desde 1999, mejorando el dolor, la función y la apertura de la boca. Debido a la proximidad de los músculos afectados con los nervios faciales, la técnica de inyección correcta y la dosificación adecuada, son importantes para resultados exitosos. Pacientes tratados con TB a nivel de maseteros y temporales, con dosis entre 25 a 40 U por músculo, muestran mejoría significativa. La duración del efecto es entre 12 y 26 semanas. [38]

La hiperhidrosis se define como la excesiva producción de sudor, más allá de lo esperado para las necesidades de termorregulación. Puede ser primaria, o secundaria a trastornos neurológicos, endocrinos, neoplasias, drogas, etc. Puede ser focal o generalizada. Cuando es focal, generalmente afecta las axilas (40-50%), las palmas de las manos o las plantas de los pies (40-50%) y la cara (10%).

La TB actúa sobre las glándulas ecrinas, disminuyendo la producción de sudor; no elimina la producción de olor, que está a cargo de las glándulas apocrinas. Las reacciones adversas a nivel axilar son prácticamente nulas. A nivel palmar se describe debilidad leve y transitoria, discreto edema y pequeños hematomas.

En la axila, se realizan aproximadamente 40 sitios de punción, inyectando 0.05 ml por punto. En la palma de las manos se realizan aproximadamente 12 a 18 puntos de punción y 3 sitios de punción en cada dedo. Se aplican 2 a 3 U por punto de inyección. En la planta de los pies aproximadamente 40 a 45 puntos de punción, y un punto por cada dedo. El tratamiento es altamente exitoso a nivel axilar, con una duración que va de 4 a 12 meses. A nivel palmar y plantar el resultado es más corto, en promedio 6 meses. Una de las razones que se ha postulado para el menor resultado en la hiperhidrosis palmar y plantar, es el reflujo de la TB desde los puntos de inyección. [38]

Una de las aplicaciones urológicas más difundidas de TB es el tratamiento de la hiperactividad del detrusor. La TB para hipertonía del detrusor se administra mediante cistoscopia con anestesia general o local. Las técnicas de inyección varían pero usualmente son intradetrusor. Inyecciones de 1 ml de TB espaciadas uniformemente a través del cuerpo de la vejiga son efectivas. El trígono y las áreas inmediatamente adyacentes a los uréteres se descartan para evitar el reflujo vesicoureteral. El régimen de dosificación de TB óptimo es incierto. La mayoría de los estudios usan entre 100 y 300 U por tratamiento. 100 U tienen una duración media de 3.5 meses, mientras que 200 U tienen una media de 6 meses. Sin embargo, dosis mayores de 150 U están asociadas con mayores residuos post-vacío y complicaciones asociadas, incluida la retención urinaria, la necesidad de intermitente de autocateterización e infecciones del tracto urinario. Otro beneficio importante del tratamiento con TB es la reducción en infecciones urinarias como la pielonefritis, la orquitis y la prostatitis que se observan con frecuencia en estos pacientes. [39]

El potencial de la TB como tratamiento de las cefaleas se descubrió de manera casual durante los ensayos clínicos para determinar la eficacia de la TB como tratamiento de

la distonía cráneo-facial. La migraña se caracteriza por la presentación recurrente de crisis agudas, con una duración de entre 2 y 72 horas, de carácter pulsátil e intensidad moderada a severa, manifestaciones de disfunción vegetativa, como fotofobia, sonofobia y osmofobia, trastornos digestivos y manifestaciones de carácter afectivo, como ansiedad. [40]

La TB fue aprobada para uso en migraña crónica por la FDA en 2010 como agente de segunda línea para los síntomas refractarios, disminuye el número de migrañas por mes, la frecuencia de los episodios y la severidad de los mismos. El régimen de dosificación más utilizado es el 155 U de TB en 31 puntos de la cabeza y el cuello (músculo macetero y temporal), con tratamientos repetidos a intervalos de 12 semanas. El efecto analgésico de la TB se ha atribuido generalmente a la relajación muscular. A pesar de esto, hay informes en la literatura que indican que los pacientes experimentan alivio del dolor poco después del tratamiento con TB es decir, antes de la acción relajante muscular, o que el alivio del dolor aún se mantiene después del efecto de relajación muscular. La eficacia ha sido demostrada en migraña crónica y la neuralgia del trigémino, más no para la cefalea tensional. [40]

Existe mucha evidencia científica básica para determinar que la TB posee un efecto analgésico y efecto profiláctico a través de un mecanismo dual, al inhibir la liberación periférica de neurotransmisores y vesículas que contienen neuropéptidos inflamatorios (por ejemplo, glutamato, sustancia P y Gen Relacionado con la Calcitonina) e interfiriendo con la expresión de la superficie celular de receptores periféricos y canales iónicos relevantes (por ejemplo, Receptor de potencial transitorio V1 -TRPV1). [41]

Uno de los usos más recientes y para el cuál aun se llevan a cabo estudios, es en pacientes con cicatrices faciales. La TB se usaría para mejorar la calidad de la cicatriz al reducir la tensión de la herida durante la curación. Uno de los estudios reportados se llevó a cabo en cicatrices quirúrgicas del labio superior, estas cicatrices están orientadas perpendicularmente a la dirección de tracción del músculo orbicular de la boca, donde la cicatrización de la herida es significativamente mejor por la parálisis

temporal. Ya que es bien sabido que la tensión de la piel perpendicular a una incisión o laceración aumenta el riesgo de cicatrización desfavorable como resultado de las fuerzas de tracción ejercidas en la herida. [41]

Además de las indicaciones aprobadas por la FDA, la TB se ha utilizado empíricamente en una variedad de trastornos urológicos, oftalmológicos, gastrointestinales, ortopédicos, dermatológicos, secretorios y dolorosos.

Trastornos del tracto urinario inferior

Incluyen disinergia detrusor-esfínter, síndrome de vejiga dolorosa y obstrucción prostática. Tiene una eficacia notable y efectos secundarios mínimos y por lo tanto será una opción clave de tratamiento futuro; mientras tanto, más ensayos controlados son necesarios para probar la viabilidad de varias opciones de tratamiento. [42]

Trastornos del tracto gastrointestinal

Las indicaciones más comunes con los mejores datos disponibles son acalasia, fisuras anales y gastroparesia. En otros trastornos, como el espasmo esofágico, la disfunción del esfínter de Oddi y el anismo, así como la obesidad, solo se dispone de datos preliminares. Los efectos son relativamente de corta duración y el tratamiento definitivo solo se retrasa. Se necesitan ensayos adicionales para evaluar su eficacia, la duración de la acción y para comparar con otros agentes terapéuticos.

Sialorrea

La sialorrea o la salivación excesiva y el babeo son manifestaciones incapacitantes comunes que se encuentran en diferentes trastornos neurológicos. La TB puede reducir el exceso de salivación a través de la denervación autonómica. Las dosis terapéuticas y la forma ideal de aplicación aún no se han establecido. [42]

Dolor musculoesquelético crónico

La TB se ha utilizado con éxito en la tortícolis espasmódica y la distonía de extremidades; dolor pélvico, plantar, fascitis, dolor lumbar crónico, síndrome del túnel

carpiano, dolor articular, síndrome de dolor regional complejo y en el dolor neuropático. Las investigaciones se centran en los cambios que produce en las fibras nociceptivas, al modificar la actividad muscular excesiva (transmisión colinérgica de motoneuronas α y γ, la bioquímica mediada por la bradicinina), o al modificar las fibras nociceptivas (alteración de liberación de glutamato y sustancia P). [43]

Otras indicaciones

La TB también se ha probado en otras afecciones menos comunes, como el vaginismo, la curación de heridas, y neuropatía diabética. Hasta la fecha, solo unos pocos informes sobre el uso de TB se han publicado pacientes con vaginismo. Algunos investigadores están probando el efecto de TB en la curación de heridas uretrales y cicatrices hipertróficas utilizando modelos animales.

Las terapias de TB actualmente disponibles tienen ciertas limitaciones. Estos incluyen, la optimización de las terapias actuales, incluidas la dosificación, sitios de inyección, técnicas de inyección, intervalo de inyección, desarrollo de diferentes tipos de productos TBa con diferentes propiedades farmacológicas, exploración de nuevas indicaciones y desarrollo futuro para el tratamiento de trastornos neuronales. [43]

La duración del efecto es variable, y está influenciado por parámetros como la masa muscular (incluidos los efectos de la edad y el sexo) y el tipo de producto utilizado. Técnica de inyección muscular, incluida la dilución de la toxina, el volumen de la solución inyectada y el posicionamiento de las inyecciones también pueden tener una influencia importante en el inicio y la duración de la actividad. El tiempo de inicio de la respuesta y la duración de la actividad también pueden estar relacionados con variables genéticas. Pacientes que han recibido tratamientos múltiples pueden encontrar que la duración del efecto se hace más larga, este efecto puede estar relacionado a atrofia muscular. [44]

Los estudios que analizaron los resultados por sexo encontraron que, en dosis iguales, el tiempo de inicio fue más corto en mujeres que en hombres y la duración del efecto

fue mayor en estas. Una simple explicación de estas observaciones es la mayor masa muscular en los hombres. Incluso se han encontrado diferencias entre pieles morenas y pieles blancas, con una mayor tasa de respuesta en pieles de color. [44]

Además la reconstitución del producto puede influir también en la concentración de este, se recomienda el uso de una solución salina no conservada, ya que el alcohol bencílico, cuando se utiliza como conservante, desnaturaliza la proteína y reduce su potencia. La eficacia de Bótox reconstituida y almacenada a 4 °C por hasta 6 semanas no difiere significativamente de las soluciones preparadas 24 horas antes de la inyección. Dysport podría almacenarse hasta 15 días después de su reconstitución sin pérdida de eficacia y seguridad. Para una eficacia óptima, debe considerarse la inyección en los músculos relajados y velocidad lenta de inyección. [45]

Las equivalencias de dosis de 2.5 U Dysport a 1.0 U de Bótox, se usan comúnmente en la práctica clínica; Dysport tiene un inicio de efecto más rápido que Bótox y una duración más larga de actividad. El rango de equivalencia en diferentes estudios indica que el número de U de Dysport debe ser aproximadamente dos veces más que el de Bótox para lograr el mismo efecto.

Otro parámetro importante a considerar son los diferentes consejos sobre lo que los pacientes deben y no hacer después del procedimiento. Entre las sugerencias deben permanecer en posición vertical durante al menos 4 horas, evitar masajear la zona tratada para evitar la difusión y no contraer el músculo tratado para evitar la distribución a través de todo el músculo. Se recomienda que los músculos pequeños y gruesos (como la glabela) reciban inyecciones con precisión, volumen bajo, alta concentración, mientras que músculos de geometría ancha, delgada y plana como el frontal pueden recibir inyecciones de alto volumen y baja concentración que estimulan la difusión a través del músculo. [45]

Se necesitan mas estudios acerca de los mecanismos de actividad anti-nociceptiva y su aplicación, así como el desarrollo de nuevos productos con menor inmunogenicidad.

Los beneficios terapéuticos de la TB en muchas ocasiones requieren inyecciones repetidas, lo que podría provocar anticuerpos neutralizantes. El porcentaje exacto de pacientes que desarrollan inmunorresistencia es desconocido. Al ser la TB una proteína puede considerarse por el cuerpo como extraño, causando que el sistema inmune aumente anticuerpos neutralizantes contra la molécula, con la resultante pérdida de eficacia. [46]

Ya que los tratamientos estéticos se están solicitando a edades más tempranas (y para varios músculos diana) hay una posibilidad limitada de aumentar el riesgo de formación de anticuerpos. Se han hecho intentos para diseñar nuevos derivados de TB, con diferente especificidad celular pero sin la toxicidad inherente de las neurotoxinas.

Una forma de superar el problema de la inmunorresistencia es diseñar TB más activos, lo que reducirá las cantidades de proteína requeridas y puede disminuir el desarrollo de respuesta inmune. Ha comenzado a surgir un interés especial por mejorar el potencial terapéutico beneficioso de la TB, mediante la creación de toxinas híbridas creadas a partir de la recombinación de los dominios LC y HC de diferentes subtipos de TB que tendrían propiedades nuevas pero conservarían las sensibilidades terapéuticas. [47]

Debido a la especificidad neuronal de la TB para la entrada en la membrana presináptica de las neuronas dentro de vesículas sinápticas, así como el tráfico de LC al interior de la membrana plasmática o las vesículas sinápticas, un campo de estudio emergente es el uso de TB como vehículo para la administración terapéutica. [47]

El futuro de las TB en aplicaciones médicas es brillante, pero aún hay más investigación es necesaria para mejorar sus usos médicos. Una de las áreas más importantes es probar el uso del TB recombinante como agente terapéutico.

CONCLUSIONES

El uso de la toxina botulínica como tratamiento, en general es bastante seguro y efectivo en manos de expertos; la mayoría de las complicaciones o efectos secundarios son predecibles y consecuencia de mala praxis, por lo que son prevenibles.

No se han establecido aún las dosis de inicio para el uso de la toxina botulínica en parálisis facial, se sugiere iniciar dosis bajas (de 1,25 a 2,5 U) y graduar las dosis en cada paciente.

Estudios sobre el mecanismo de acción nociceptivo de la toxina botulínica deberán continuarse, lo mismo que análisis clínicos para patologías en las que ya ha comenzado a usarse de forma empírica con resultados muy prometedores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carruthers A, Carruthers J. Toxina botulínica. 2018. Elsevier Health Sciences.

2. Haro, M. Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401470032X

3. Gardner A, Barbieri J. Light chain diversity among the botulinum neurotoxins. Toxins. 2018; 10(7): 268.

4. 4. Gardner, A., 2018. Light chain diversity among the botulinum neurotoxins. https://www.mdpi.com/2072-6651/10/7/268

5. Hernández J. Toxina botulínica tipo A. Uso en medicina estética. Emilce I, Castaño C, Tejero P. Medicina Estética y Antienvejecimiento. Panamericana. 2012. p 369-394.

6. Legrand J, Bartoletti C, Pinto R. Manual práctico de Medicina estética. Buenos Aires, Camaronês. 1999 p. 75-94

7. Haro, M. Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401470032X

8. Chen S. Clinical uses of botulinum neurotoxins: current indications, limitations and future developments. Toxins. 2012; 4(10): 913-939.

9. Sundaram H, Signorini M, Liew S, de Almeida A, Wu Y, Braz A. Global aesthetics consensus: botulinum toxin type A—evidence-based review, emerging concepts,

and consensus recommendations for aesthetic use, including updates on complications. Plastic and reconstructive surgery. 2016; 137(3): 518.

10. Micheli F, Pardal M. Trastornos de los pares craneales. Neurología. Ed. Médica Panamericana. 2010. p 1-39

11. Moore K, Dalley A. Anatomía con orientación clínica. Ed. Médica Panamericana. 2009. p 1077- 1079

12. https://bitacoradelmedstudent.wordpress.com/2016/05/14/cuello/nervio-facial-1/

13. Longo D. Harrison: principios de medicina interna. 18a. McGraw Hill Mexico. 2012. p. 2583-2596

14. https://mejorconsalud.com/como-prevenir-y-tratar-la-paralisis-facial/

15. Eviston T, Croxson G, Kennedy P, Hadlock T, Krishnan A. Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015; 86(12): 1356-1361.

16. Mendez A, 2015. Protocolo diagnóstico de la afectación del nervio facial https:// www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541215000694

17. Benítez S, Danilla S, Troncoso E, Moya A, Mahn J. Manejo integral de la parálisis facial. Revista Médica Clínica Las Condes. 2016; 27(1): 22-28.

18. Betancourt R. Guía para el tratamiento con toxina botulínica de las distonías focales, el espasmo hemifacial y la espasticidad. Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía. 2014; 4(2): 192-200.

19. Benítez, S. Manejo integral de la parálisis facial. http://www.enfermeriaaps.com/portal/wp-content/uploads/2016/04/manejo-integral-de-la-paralisis-facial.pdf

20. Álvaro N, Junyent J, Torrent L. Toxina botulínica y parálisis facial. Nuestra experiencia. Acta Otorrinolaringológica Española. 2010; 61(4): 277-281.

21. Mesa Y, Hernández T, Parada Y. Eficacia y seguridad del uso de la Toxina botulínica ante otras alternativas medicamentosas en pacientes con distonías focales. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2016; 15(3): 348-362.

22. Betancourt R. 2014. Guía para el tratamiento con toxina botulínica de las distonías focales, el espasmo hemifacial y la espasticidad. https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubneuro/cnn-2014/cnn142r.pdf

23. Eviston, T. 2015. Bell's palsy: aetiology, clinical features and multidisciplinary care. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25857657

24. Rojas I, Llamas J, Ramírez L, Gómez C, Rodríguez G, Álvarez N. Aplicaciones de la toxina botulínica en afecciones palpebrales. Revista Cubana de Oftalmología. 2016; 29(2): 316-331.

25. Rodríguez E, Castro M, Maragoto C. Uso de toxina botulínica tipo A en pacientes con Espasmo Hemifacial en Cuba. Revista Ecuatoriana de Neurología. 2017; 26(3): 235-242.

26. Afrashtehfar C, Afrashtehfar K. Corrección de la sonrisa con toxina botulínica en un paciente con parálisis facial. Revista de la Facultad de Medicina UNAM. 2015; 58(4): 34-38.

27. Punga A, Eriksson A, Alimohammadi M. Regional diffusion of botulinum toxin in facial muscles: A randomised double-blind study and a consideration for clinical studies with split-face design. Acta dermato-venereologica. 2015; 95(8): 948-951.

28. Vásquez L, Medel R. Lagophthalmos after facial palsy: current therapeutic options. Ophthalmic research. 2014; 52(4): 165-169.

29. Morel C, Hauret I, Andant N, Bonnin A, Pereira B, Coudeyre E. Efficacy of two injection-site localisation techniques for botulinum toxin injections: a single-blind, crossover, randomised trial protocol among adults with hemiplegia due to stroke. BMJ open. 2016; 6(11), e011751.

30. 30. Haro, M. Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401470032X

31. Cortés-Monroy H, Soza B. Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y rehabilitación. Revista Médica Clínica Las Condes. 2014; 25(2): 225-236.

32. Haro M. Usos prácticos de la toxina botulínica en niños y adolescentes en medicina física y rehabilitación. Revista Médica Clínica Las Condes. 2014; 25(2): 209-223.

33. Dey J, Ishii L, Nellis J, Boahene K, Byrne P, Ishii M. Comparing patient, casual observer, and expert perception of permanent unilateral facial paralysis. JAMA facial plastic surgery. 2017; 19(6): 476-483.

34. Sahan A, Tamer F. Restoring facial symmetry through non-surgical cosmetic procedures after permanent facial paralysis: a case report. Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica. 2017; 26(2): 41-42.

35. Mandrini S, Comelli M, Dall'Angelo A, Togni R, Cecini M, Pavese C, Dalla E. Long-term facial improvement after repeated BoNT-A injections and mirror biofeedback exercises for chronic facial synkinesis: a case-series study. European journal of physical and rehabilitation medicine. 2016; 52(6): 810-818.

36. Fonseca K, Mourão A, Motta A, Vicente L. Scales of degree of facial paralysis: analysis of agreement. Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2015; 81(3): 288-293.

37. Kleiss I, Beurskens C, Stalmeier P, Ingels K, Marres H. Quality of life assessment in facial palsy: validation of the Dutch Facial Clinimetric Evaluation Scale. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2015; 272(8): 2055-2061.

38. Nestor M, Ablon G, Pickett A. Key parameters for the use of abobotulinumtoxinA in aesthetics: onset and duration. Aesthetic surgery journal. 2017; 37(1): S20-S31.

39. Brennan A, Hickey M. Botulinum toxin in women's health: An update. Maturitas. 2018.

40. Luvisetto S, Gazerani P, Cianchetti C, Pavone F. Botulinum toxin type a as a therapeutic agent against headache and related disorders. Toxins. 2015; 7(9): 3818-3844.

41. Chang C, Wallace C, Hsiao C, Chang C, Chen P. Botulinum toxin to improve results in cleft lip repair: a double-blinded, randomized, vehicle-controlled clinical trial. PloS one. 2014; 9(12): e115690.

42. Moyano A, Cubillos F, Maldonado P, San Martín E. Toxina botulínica y su importancia en el campo de la rehabilitación. Rev Hosp Clín Univ Chile. 2010; 21: 319-25.

43. Uchiyama Y, Koyama T, Wada Y, Katsutani M, Kodama N, Domen K. Botulinum Toxin Type A Treatment Combined with Intensive Rehabilitation for Gait Poststroke: A Preliminary Study. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. 2018; 27(7): 1975-1986.

44. Alimohammadi M, Andersson M, Punga A. Correlation of botulinum toxin dose with neurophysiological parameters of efficacy and safety in the glabellar muscles: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Acta dermato-venereologica. 2014: 94(1): 32-37.

45. Scaglione F. Conversion ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in clinical practice. Toxins. 2016; 8(3): 65.

46. Mabvuure NT, Hallam MJ, Venables V, Nduka C. Validation of a new photogrammetric technique to monitor the treatment effect of Botulinum toxin in synkinesis. Eye. 2013; 27(7): 860.

47. Sadiq SA, Khwaja S, Saeed SR. Botulinum toxin to improve lower facial symmetry in facial nerve palsy. Eye. 2012; 26(11): 1431.

GLOSARIO

AVC Accidente Vascular Cerebral

EHF Espasmo Hemifacial

EMG Electromiografía

EUA Estados Unidos de América

EVC Enfermedad Vascular Cerebral

ºC Grados centígrados

FDA Administración de Alimentos y Medicamentos de los EUA

HC Cadena pesada de la toxina botulínica

HCC Dominio de unión al receptor de la toxina botulínica

HCN Dominio de traslocación de la toxina botulínica

LC Cadena ligera de la toxina botulínica

ml mililitro

mg miligramos

PCI Parálisis Cerebral Infantil

PDO Polidioxanona Hilos

PF Parálisis Facial

pH potencial de hidrogeniones

RMN Resonancia Magnética Nuclear

SNAREs Receptores de proteínas de fijación soluble

TB Toxina botulínica

TBa Toxina botulínica tipo A

TBb Toxina botulínica B

TCE Traumatismo Craneoencefálico

U Unidades Internacionales

US Ultrasonido

VAMP Proteína Asociada a la Sinaptobrevina

VHS-1 Virus Herpes Simple tipo 1