

Aplicación de la toxina botulínica en las glándulas salivales para el tratamiento de la sialorrea

María Ángeles Fuster Torres ¹, Leonardo Berini Aytés ², Cosme Gay Escoda ³

(1) Odontólogo. Residente del Máster de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

(2) Doctor en Medicina. Estomatólogo. Especialista en Cirugía Maxilofacial. Profesor Titular de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Profesor del Máster de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Decano de la Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

(3) Doctor en Medicina. Estomatólogo. Especialista en Cirugía Maxilofacial. Catedrático de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Director del Máster de Cirugía Bucal e Implantología Bucofacial. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Jefe del Servicio de Cirugía Bucal, Implantología Bucofacial y Cirugía Maxilofacial del Centro Médico Teknon. Barcelona

Correspondencia:

Prof. Cosme Gay-Escoda

Centro Médico Teknon

C/ Vilana 12

08022 - Barcelona. Spain

E-mail: cgay@ub.edu

Fuster-Torres MA, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Salivary gland application of botulinum toxin for the treatment of sialorrhea. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 Nov 1;12 Supl 5:335-41.
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

Recibido: 5-08-2006

Aceptado: 15-09-2007

Originally cited as: González-Gravina H, González-de Morán E, Zambrano O, Lozano-Chourio M, Rodríguez-de Valero S, Robertis S, Mesa L. Oral Candidiasis in children and adolescents with cancer. Identification of *Candida* spp. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 Nov 1;12(7):E511-7.

Full article in ENGLISH - Online ISSN 1698-6946

URL: <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v12i7/medoralv12i7p511.pdf>

Indexed in:
-Index Medicus / MEDLINE / PubMed
-EMBASE, Excerpta Medica
-SCOPUS
-Índice Médico Español
-IBECs

RESUMEN

La sialorrea o salivación excesiva es un síntoma incapacitante común en diversas enfermedades neurológicas. Se realizó un análisis de la literatura sobre la base de datos PubMed y se seleccionaron los artículos que describen ensayos clínicos basados en la inyección de toxina botulínica A en las glándulas salivales de pacientes con diversas enfermedades que cursaban con sialorrea.

Las patologías mayoritariamente tratadas fueron la parálisis cerebral infantil (30%), la enfermedad de Parkinson (20%) y la esclerosis lateral amiotrófica (15%). Más de la mitad de los autores inyectaron el producto en las glándulas parótidas, el 9.5% en las glándulas submaxilares y el 38% en ambas. Las dosis totales de toxina inyectadas variaron entre 10 a 100 unidades de Botox® o 30 a 450 de Dysport® según los diferentes autores. Se demostró la reducción de la producción de saliva tras dichas inyecciones si bien la duración del efecto terapéutico fue de 1,5 a 6 meses. En 6 artículos (30%) se describen la presencia de efectos adversos como disfagia, xerostomía y dificultad a la masticación.

La mayoría de estudios clínicos constan de una muestra pequeña, no hay cegamiento ni aleatorización y carecen de grupo control. Además no se dispone de datos sobre la eficacia y los efectos adversos con estudios prospectivos a largo plazo. Aún queda por determinar la dosis terapéutica eficaz y el modo de aplicación ideal para lo cual son necesarios más estudios clínicos controlados y con un tamaño mayor de la muestra.

Palabras clave: Toxina botulínica, sialorrea, glándulas salivales, enfermedades neurológicas.

ABSTRACT

Sialorrhea or excessive salivation, and drooling, are common and disabling manifestations in different neurological disorders. A review is made of the literature, based on a PubMed search, selecting those articles describing clinical trials involving the injection of botulinum toxin A in the salivary glands of patients with different diseases characterized by sialorrhea.

The most frequently treated diseases were infant cerebral palsy (30%), Parkinson's disease (20%) and amyotrophic lateral sclerosis (15%). Over half of the authors injected the product into the parotid glands, 9.5% into the submaxillary glands,

and 38% into both. The total doses of toxin injected varied from 10-100 units of Botox® or 30-450 units of Dysport® according to the different authors. A reduction was observed in the production of saliva following these injections, and the duration of the therapeutic effect was 1.5-6 months. Six articles (30%) described the presence of adverse effects such as dysphagia, xerostomia and chewing difficulties.

Most of the clinical studies involved small patient samples, with no blinding or randomization, and no control group. Moreover, no data are available on the efficacy and adverse effects of treatment in the context of long-term prospective studies. The effective therapeutic dose and ideal form of application remain to be established, and require the conduction of further controlled clinical trials involving large sample sizes.

Key words: *Botulinum toxin, sialorrhea, salivary glands, neurological diseases.*

INTRODUCCION

La sialorrea, o salivación excesiva y el babeo o "drooling" es un síntoma común en diversas enfermedades neurológicas (1) como son la esclerosis lateral amiotrófica o la enfermedad de Parkinson, coexistiendo a menudo con una alteración del reflejo de deglución (2).

La farmacoterapia es una opción posible, aunque no la única, para el tratamiento de la sialorrea. Habitualmente los agentes anticolinérgicos son los pilares de la terapia farmacológica. Éstos incluyen el glicopirrolato, la propanetelina y la escopolamina. Los anticolinérgicos reducen el volumen de saliva por efecto del bloqueo reversible de los receptores colinérgicos muscarínicos, concretamente los M3. Sin embargo, a menudo aparecen efectos adversos indeseables como estreñimiento, retención urinaria, cansancio, irritabilidad y somnolencia (3-4).

Otras opciones terapéuticas incluyen la cirugía, la radiación, el "biofeedback", las técnicas de posición y la terapia motora bucal o de comportamiento (ejercicios para mejorar la musculatura bucal) (3).

CONCEPTO

La neurotoxina Botulínica serotipo A (TBA) ha revolucionado el tratamiento de una amplia variedad de alteraciones hipersecretoras autónomas como son la hiperhidrosis focal (sudoración axilar, sudoración palmar o sudoración gustativa), la sialorrea, el lagrimeo patológico y la rinorrea (5). Su aplicación para tratar la sialorrea fue propuesta por primera vez en 1997 por Bushara mediante la inyección en las glándulas parótidas de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neurológicas (1). Esta toxina es producida por una bacteria anaerobia Gram negativa, *Clostridium botulinum* (2). Su acción se basa en el bloqueo de la liberación de acetilcolina a nivel presináptico (1). Actúa en las terminaciones nerviosas colinérgicas causando la proteólisis de la SNAP-25 (proteína asociada sinaptosomal, implicada en la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica) (1,5), resultando en una denervación química local y en la pérdida de la actividad neuronal en el órgano diana.

Existen en el mercado dos preparados de TBA, Dysport® (Speywood Pharmaceuticals Ltd, Maidenhead, Reino Unido) y Botox® (Allergan Inc., Irvine, EE.UU.). Se estima que una unidad de Botox® es equivalente a 3 o 4 unidades de Dysport® (2).

El objetivo de este trabajo fue revisar la literatura científica concerniente al uso de la inyección con TBA en las glándulas salivales humanas como tratamiento paliativo de la sialorrea.

Se hizo una búsqueda en el Medline/PubMed desde enero hasta octubre del año 2005. La búsqueda se limitó a los artículos publicados en inglés, francés, alemán y español. Las palabras clave empleadas incluían sialorrea, toxina botulínica, Botox® e hipersalivación. Se seleccionaron aquellos artículos que empleaban la inyección de toxina botulínica en las glándulas salivales como único tratamiento en pacientes con sialorrea.

Se consideraron válidos 21 artículos. Las patologías mayoritariamente tratadas que cursaban con sialorrea fueron la parálisis cerebral infantil (6 artículos) (6-11), la enfermedad de Parkinson (4 artículos) (12-15) y la esclerosis lateral amiotrófica (2 artículos) (16-18) (tabla 1), aunque también se ha aplicado este tratamiento en patología otorrinolaringológica diversa (2 artículos) (19-20) y otras patologías (18, 21-26) (tabla 2). Del total de las publicaciones revisadas únicamente se encontraron tres estudios clínicos controlados (11,14, 26).

Más de la mitad de estos trabajos se localizaron en revistas de Neurología (12-18, 22, 23, 25, 26), 4 en revistas de Otorrinolaringología (10, 19-21), 3 en revistas de Neuropediatría (7-9), 2 en revistas de Pediatría (6, 11) y 1 en revistas de Cirugía Bucal y Maxilofacial (27).

La mayor parte de los autores describen la inyección en las glándulas parótidas (50%) (1, 8, 12, 13, 15, 17, 22, 23, 25, 26), un menor porcentaje en las glándulas submaxilares (10%) (6, 10, 11) mientras otros en ambas, parótidas y submaxilares (40%) (10, 14, 16, 18-20, 27).

En el 11% de estos trabajos (6, 10, 11, 14, 15, 18, 20, 21, 27) se efectuó la inyección intraglandular de la toxina mediante guía ultrasónica.

Las dosis total de toxina inyectada variaba entre 10 a 100 Unidades de Botox® y 30 a 450 Unidades de Dysport®. Respecto a la duración del efecto terapéutico osciló entre 1,5 y 6 meses según los diversos estudios.

Asimismo se describen distintos efectos adversos en 7 de los artículos (30%) como son la disfagia (22), la boca seca (15, 18, 22), la dificultad masticatoria (22) e incluso un caso de luxación mandibular recurrente (17).

Tabla 1. Relación de los diferentes estudios sobre la aplicación de la TBA para el tratamiento de la sialorrea en pacientes con parálisis cerebral infantil, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Parkinson. TBA: toxina botulínica A. U.S: ultrasónica. EVA: escala visual analógica.

| Autores | Año | Glándulas | Muestra | Dosis total (unidades) | Guía U.S | Sistema de medida | Duración de efectos (meses) | Efectos adversos observados |
|---------------------------------------|------|---|---------|---------------------------------------|----------|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Parálisis cerebral infantil | | | | | | | | |
| Jongerius y cols.(6) | 2001 | Submaxilares | 3 | 40 a 50 Botox® | Sí | Test y sialometría cuantitativa | 4 mínimo en n=2/3 | No |
| Berweck y cols.(7) | 2002 | Solamente en la musculatura espasmodizada | 300 | 2 a 29 Botox® o 5 a 40 Dysport® | Sí | - | Repite a los 3-6 meses | - |
| Bothwell y cols.(8) | 2002 | Parótidas | 9 | 10 Botox® | - | Test y Kleenex® | 2 en 55% | No |
| Ellies y cols.(9) | 2002 | Parótidas y submaxilares | 5 | 65 Botox® | Sí | Sialometría cuantitativa, cualitativa | 3 | No |
| Suskind y Tilton(10) | 2002 | Submaxilares o ambas(P+S) | 22 | 10 a 70 Botox® | Sí | Sialometría cuantitativa y test | 2 mínimo (hasta 6 meses) | No |
| Jongerius y cols.(11) | 2004 | Submaxilares | 45 | 30 a 50 Botox® | Sí | Test y EVA | 6 mínimo | 2 pacientes con disfagia |
| Esclerosis lateral amiotrófica | | | | | | | | |
| Giess y cols.(16) | 2000 | Parótidas (± submaxilares) | 5 | 30 a 72 Botox® | - | Test, Kleenex®, gammagrafía | 3 mínimo | No |
| Porta y cols.(18) | 2001 | Parótidas + submaxilares | 4 | 50-100 (según peso corporal) | Sí | EVA | 4.7 | 1 paciente: boca seca |
| Tan y cols.(17) | 2001 | Parótidas | 1 | | No | - | - | Luxación mandibular recurrente |
| Enfermedad de Parkinson | | | | | | | | |
| Pal y cols.(12) | 2000 | Parótidas | 9 | 30-45 Botox® | - | Sialometría cuantitativa y EVA | - | Sí |
| Friedman y Potulska (13) | 2001 | Parótidas | 11 | 10 Botox® | No | Test y sialometría cuantitativa | 1,5 | No |
| Mancini y cols.(14) | 2003 | Parótidas + submaxilares | 20 | 450 Dysport® | Sí | Test | 3 | No |
| Dogu y cols.(15) | 2004 | Parótidas | 15 | 60 Botox® | Sí en 8 | Sialometría cuantitativa y EVA | 4,4 | Boca seca en 2 pacientes |

Tabla 2. Relación de los diferentes estudios sobre la aplicación de la TBA para el tratamiento de la sialorrea en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, hipersalivación idiopática y carcinomas de cabeza y cuello. TBA: toxina botulínica A. U.S: ultrasónica. VCM: volumen corpuscular medio.

| Autor | Año | Glándula | Muestra | Dosis total (unidades) | Guía U.S | Sistema de medida | Duración de efectos (meses) | Efectos adversos observados |
|------------------------|------|--------------------------|---------|---|----------|--|-----------------------------|---|
| Bathia y cols.(22) | 1999 | Parótidas | 4 | 20 Dysport® | - | Subjetivo | 1,5-4 | Boca seca, disfagia y dificultad masticar |
| Porta y cols.(18) | 2001 | Parótidas + submaxilares | 10 | 50-100 Botox® (según VCM) | Sí | EVA | 4,7 | Boca seca (1 paciente) |
| Glickman y Deaney (23) | 2001 | Parótidas | 1 | 300 Dysport® | No | Subjetivo | 6 | No |
| Carod (25) | 2003 | Parótidas | 3 | 20-40 Botox® (repetida 50-60 a los 15 días) | No | Escala de sialorrea | 3 mínimo | No |
| Ellies y cols.(19) | 2001 | Parótidas + submaxilares | 1 | 62 Botox® | No | Sialometría cuantitativa | 3 | No |
| Ellies y cols.(21) | 2002 | Parótidas + submaxilares | 4 | 65 Botox® | Sí | Sialometría cuantitativa y cualitativa y ecografía | 1-2 (6 meses en 1 paciente) | No |
| Guntinas y Eckel(20) | 2002 | Parótidas + submaxilares | 3 | 260 Dysport® | No | Subjetivo | 2 | No |
| Ellies y cols.(27) | 2003 | Parótidas + submaxilares | 13 | 50-65 Botox® | Sí | Sialometría cuantitativa y subjetivo | 3 (7 meses en 1 paciente) | No |
| Lipp y cols.(26) | 2003 | Parótidas | 32 | 37,5-150 Dysport® | No | Sialometría cuantitativa y subjetivo | 3-6 | No |

TOXINA BOTULINICA EN PACIENTES CON PARALISIS CEREBRAL INFANTIL

Jongerius y cols. (6) trataron a 3 niños realizando la inyección de la TBA en ambas glándulas submaxilares, en 2 puntos por glándula, mediante ecografía y bajo anestesia general, a una dosis total de 40 a 50 U Botox® según el peso corporal. La salivación fue valorada mediante sialometría cuantitativa obtenida por el peso de rollos de algodón y mediante un test realizado a los padres. En 2 semanas se constató una reducción del peso de la salivación del 51-63% durante un período de tiempo variable de 4 a 7 meses durante los cuales no se presentaron efectos adversos. Los mismos autores (11), 3 años después, efectuaron el primer estudio clínico controlado que comparaba la eficacia de dos agentes anticolinérgicos diferentes: las inyecciones bilaterales de TBA (30 a 50U totales de Botox®) en las glándulas submaxilares y la administración de escopolamina transdérmica en parches,

utilizando el cociente de salivación (porcentaje estimado de la razón entre los episodios de babeo observados y el número total de observaciones), escalas de severidad y frecuencia de salivación y una escala analógica visual como medios de evaluación. Con la primera opción de tratamiento se obtuvo un máximo efecto a las 2-8 semanas tras la inyección y se apreciaron menos efectos adversos y de menor importancia que con la administración de escopolamina.

Bothwell y cols. (8) inyectaron la toxina en las glándulas parótidas (5 U en cada glándula), tras la aplicación de una pomada anestésica local (Emla®) una hora antes. Encontraron una menor duración del efecto terapéutico que fue de 2 a 4 meses en el 55% de la muestra, formada por 9 niños entre 14 y 17 años. La salivación fue medida calculando el cociente de salivación, el peso de los Kleenex® utilizados para secar el babeo y escalas de frecuencia y severidad de salivación. A diferencia de estos autores, Ellies y cols. (9) infiltraron

ambas glándulas parótidas (22,5 U Botox® por glándula) y las submaxilares (10 U por glándula) bajo guía ultrasónica en 5 niños, midiendo la salivación mediante sialometrías cuantitativa y cualitativa, obteniendo una reducción del babeo de unos 3 meses de duración. De 2 semanas a 6 meses duró el efecto de una muestra mayor (n=22) dividida en dos grupos presentada por Suskind y Tilton (10). En un grupo (n=12) inyectaron de 10 a 30 U totales de Botox® sólo en las glándulas submaxilares mientras que en el otro grupo (n=10) infiltraron las glándulas submaxilares a dosis totales de 30 U y las glándulas parótidas a dosis totales de 20 a 40 U.

TOXINA BOTULINICA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA (ELA)

Giess y cols. (16) confirman el enfoque hecho por Bushara (1) en este tema, ya que infiltraron ambas parótidas con 30-72 U totales de Botox® (media 46 U) en 5 pacientes, suplementando esta cantidad con 5 U por glándula submaxilar si la inyección anterior no había sido efectiva. No utilizaron ningún sistema para la localización de las glándulas aunque describen 3 puntos de infiltración para la parótida: craneal, ventral y caudal. Observaron una reducción notable de la sialorrea en 3 de los pacientes con una duración mínima de 3 meses y destacaron la mejoría en la calidad de vida y la ausencia de boca seca o de agravación de la disfagia en sus pacientes.

En 10 pacientes con distintas patologías neurológicas crónicas, 4 de ellos con ELA, Porta y cols. (18) trataron la sialorrea mediante inyecciones simultáneas intraparotídeas y submandibulares, siempre bajo control ultrasónico. Las dosis administradas en cada glándula parótida variaron de 15 a 40 U Botox® (media 27,7 U) en 2 puntos por glándula. Las inyectadas en las glándulas submandibulares fueron de 10 a 15 U Botox® (media 11,9 U). La dosis total por paciente osciló entre 50 y 100 U (media 76,6 U) según el peso corporal. El único paciente que no mejoró significativamente era portador de una forma bulbar de ELA, el cual había recibido las dosis máximas de 40 U Botox® por glándula parótida y 10 U por glándula submandibular. En el resto de casos se observó una reducción de la salivación que se mantuvo de 4 a 7 meses (media 4,7 meses).

Se ha descrito (17) un caso de luxación mandibular recurrente tras inyecciones bilaterales de TBA en el parénquima de ambas glándulas parótidas (concretamente 5 U de Dysport® por glándula en una primera fase y 10 U por glándula en una segunda fase) con el fin de tratar la sialorrea en una mujer de 76 años diagnosticada de ELA. La técnica de inyección se basaba en la palpación manual de la porción de la glándula parótida que se encuentra entre la rama ascendente mandibular y la apófisis mastoides. No aparecieron efectos secundarios como debilidad mandibular tras su administración, pero dos meses después, se quejó de una incapacidad repentina para cerrar la boca y de dolor mandibular. La paciente no tenía antecedentes traumáticos ni de patología temporomandibular. El examen clínico confirmó una luxación bilateral de la mandíbula, que fue reducida manualmente; sin embargo, posteriormente presentó luxaciones espontáneas recurrentes.

TOXINA BOTULINICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Pal y cols. (12) describen la inyección de TBA en las glándulas parótidas en 9 pacientes afectados de Enfermedad de Parkinson. Al igual que Bushara (1) no utilizaron guía ultrasónica. Se utilizaron dos puntos de inyección: uno inferior, entre la apófisis mastoides y la parte baja de la rama vertical ascendente de la mandíbula (5 U Botox®), y otro superior respecto al borde posterior del músculo masetero (2,5 U Botox®), para una dosis total de 7,5-15 U Botox® por glándula. Se apreció un efecto positivo en 6 de los pacientes pero no se precisó su duración. Más recientemente, se han tratado (1, 13, 28) 11 pacientes mediante la misma técnica de inyección, administrando 5 U Botox® por glándula parótida. Se efectuó un análisis cuantitativo de la sialorrea y se obtuvo una duración del efecto de unas 6 semanas.

Manzini y cols. (14) hicieron un estudio placebo-control, a doble ciego, en una muestra de 20 pacientes. A la mitad de éstos se les inyectó 450 U Dysport® y a la otra mitad 2 ml de placebo en las glándulas parótidas y submaxilares bajo guía ultrasónica. Se evaluó la salivación mediante escalas de severidad y frecuencia. La secreción media de saliva en el grupo de la toxina fue significativamente menor que en el grupo placebo y este efecto se mantuvo alrededor de los 3 meses. Tras haber inyectado 30 U Botox® por glándula en 15 pacientes, se demostró (15), con el uso de la sialometría cuantitativa, que las inyecciones intraparotídeas con guía ultrasónica (n=8) mejoraban la sialorrea más que las inyecciones efectuadas a ciegas (n=7). La salivación se redujo durante 2-6 meses (media 4,4±1,2) pero 2 pacientes presentaron una xerostomía leve durante 1 mes.

TOXINA BOTULINICA EN PACIENTES CON PATOLOGIA NEUROLOGICA DIVERSA

Bathia y cols. (22) inyectaron la TBA en las glándulas parótidas de 4 pacientes, subcutáneamente sobre el ángulo mandibular en el margen posterior del músculo masetero, a una dosis de 20 U Dysport® exceptuando un paciente con enfermedad de neurona motora a quien se redujo dicha dosis a la mitad por temor a empeorar la disfagia. Se apreció un efecto beneficioso que permaneció de 6 semanas a 4 meses, pero cabe destacar que la salivación en estos casos se valoró de forma subjetiva. Se relató la aparición de efectos adversos como dificultad masticatoria, boca seca y empeoramiento de la disfagia preexistente. Con la misma técnica de inyección intraparotídea, pero sin efectos adversos indeseables, se aplicaron (23) 150 U Dysport® por glándula en un paciente con neuropatía central degenerativa, resultando en una mejoría subjetiva que duró 6 meses. También mediante inyecciones intraparotídeas pero en dos sesiones separadas con un margen de 2 semanas entre ellas, se administraron 20-40 U Botox® seguidas posteriormente de 50-60 U, a 3 pacientes que sufrían una enfermedad neurológica crónica, concretamente enfermedad de neurona motora, Enfermedad de Parkinson e infarto pontino (25). La duración mínima del efecto fue de 3 meses tras la valoración obtenida mediante la Escala de

Intensidad y Gravedad de la sialorrea (29). También se ha comparado la eficacia de la inyección intraparotídea de tres dosis diferentes de TBA con la administración de placebo en pacientes con patología neurológica, observándose una reducción significativa del babeo en los pacientes a los que se les inyectó 75 U Dysport® en cada glándula parótida, repitiéndose dicha administración 3 meses después (26).

TOXINA BOTULÍNICA EN PACIENTES CON OTRAS PATOLOGÍAS

Con la infiltración simultánea de las glándulas parótidas y submaxilares, a dosis totales de 50-65 U Botox®, se han llevado a cabo diversos estudios (9, 19, 21, 27) en pacientes con patologías diversas (enfermedades neurodegenerativas, hipersalivación idiopática, carcinomas de cabeza y cuello, etc.) obteniendo una mejoría en la salivación excesiva durante un tiempo medio de unos 3 meses aproximadamente, sin observar efectos adversos. Del mismo modo se relata (20) un efecto beneficioso sobre la sialorrea en 3 pacientes que presentaban fistulas faringo-cutáneas persistentes tras ser intervenidos de laringuectomía total. Se constató un efecto beneficioso de unos 2 meses, aunque la valoración fue subjetiva.

INEYECCION DE LA TBA EN LAS GLANDULAS SALIVALES

La sialorrea primaria es una entidad relativamente rara, mientras que la hipersalivación secundaria a la disfagia o a problemas en la coordinación de la deglución es mucho más frecuente en las enfermedades neurológicas. Este síntoma ha sido tratado por diversos autores mediante la inyección de la TBA en las glándulas salivales.

De los 21 artículos encontrados en los cuales se inyecta la TBA en humanos, hallamos 15 estudios prospectivos de casos clínicos, 4 estudios de casos y controles (11, 13, 15, 26) y 2 aportaciones que describen únicamente un caso clínico (17, 23).

- Tipo de anestesia.

El tipo de anestesia empleada ha variado desde la aplicación tópica de crema anestésica local (8, 10), al empleo de la anestesia general (6, 11), no requiriendo otros autores la anestesia local (9). El resto de autores no especifican el tipo de anestesia empleado.

- Calibre de la aguja.

Con respecto al calibre de la aguja utilizada para efectuar la infiltración en el parénquima glandular se ha observado una gran variedad, encontrando desde la aguja 21G (23), 22G (18), 25G (6, 11, 22), 26G (14), 27G (16, 25), 29G (13, 17) hasta la 30G (8, 15, 26).

- Glándulas salivales inyectadas.

La mayoría de autores inyectaron en las glándulas parótidas, quizá por el hecho de que al ser una glándula superficial, es de más fácil acceso para la aplicación de la TBA, y por su importante contribución en la secreción total de saliva. Otros autores como Jonguerius y cols. (6, 11) hicieron la inyección en las glándulas submaxilares alegando que de este modo evitan la reducción de la producción de saliva

parotídea mientras la persona come y bebe. Giess y cols. (16) únicamente inyectaron la TBA en las glándulas submaxilares en los casos en que encontró poco efecto al inyectar las glándulas parótidas. Suskind y Tilton (10) diferenciaron dos grupos de pacientes a la hora de efectuar la inyección: en un grupo inyectaron en las glándulas submaxilares y en el otro las submaxilares y las parótidas, sin encontrar diferencias en la reducción del babeo entre ambos grupos.

En la glándula parótida, el número de puntos inyectados ha sido uno (8, 13, 17), dos (10, 12, 15, 18, 26), tres (craneal, medio y caudal) (16), y hasta incluso de 10 puntos (20).

En la glándula submaxilar se ha descrito la inyección en 3 puntos (11, 20), dos puntos (6) y uno (10, 18).

- Dosis de TBA.

Hay que considerar, del mismo modo, el amplio rango de dosis de TBA que se administraron, ya que oscilan de 10 a 100 Unidades de Botox® o de 20 a 300 Unidades de Dysport® por paciente. Se desconoce cuál es la dosis máxima más segura que se puede administrar pero podría ser muy baja en algunos casos, particularmente en pacientes que padecen esclerosis lateral amiotrófica ya que pueden ser especialmente sensibles a la TBA. Tampoco se sabe el efecto de las inyecciones repetidas de la TBA a lo largo del tiempo o si existe el riesgo de desarrollar anticuerpos.

- Efectos adversos.

No es demasiado frecuente observar efectos adversos; sin embargo en algunos pacientes se ha descrito la aparición de xerostomía, disfagia y dificultad para masticar. Incluso se ha mencionado la luxación mandibular recurrente en un paciente con esclerosis lateral amiotrófica (17).

Métodos de evaluación de la respuesta al tratamiento.

La Escala de Intensidad y Frecuencia de sialorrea (29) empleada por autores como Manzini y cols. (14) y Carod (25) es un método objetivo y barato para evaluar la respuesta al tratamiento. Otros procedimientos para llevar a término esta valoración han sido el número de pañuelos usados al día para contener el exceso de saliva (8, 16), o incluso la gammagrafía de las glándulas salivales (16). La importancia de las medidas objetivas radica en que parecen ser más sensibles en detectar la reducción de la sialorrea que una valoración puramente subjetiva.

- Empleo de guía ultrasonográfica.

La mitad de los estudios encontrados destacan el empleo de una guía ultrasonográfica para realizar la inyección intraglandular. La punción a ciegas del lóbulo superficial de la glándula parótida permite la infiltración de TBA sin demasiadas complicaciones técnicas al ser una estructura relativamente superficial siendo algo más difícil la infiltración en la glándula submaxilar ya que en condiciones normales no se palpa, lo que hace recomendable el empleo de la ecografía para identificar la estructura glandular (21). Además con ella podemos evitar la lesión de estructuras anatómicas, en concreto del nervio facial en el caso de inyectar en la glándula parótida, o los vasos faciales en el caso de la glándula submaxilar. Con la ayuda técnica de los ultrasonidos se garantiza una aplicación segura dentro del tejido glandular incluso bajo condiciones anatómicas

