

## Actualización

# Toxina botulínica en odontología

## *Botulinum toxin in odontology*

### AUTORES

**FABRICIO ALEJANDRO HERRERA** (a)

**GABRIELA MONASTERIO MEDINA** (a)

**CARLA CECILIA ALANDIA-ROMÁN DDS, ES<sub>p</sub>, MSc, PhD** (b)

**LY MASSIEL CASTEDO SORIA DDS, ES<sub>p</sub>, MSc** (c)

(a) Estudiantes de la Carrera de Odontología, Universidad Católica Boliviana San Pablo, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

(b) Profesora Titular, Universidad de Ciencias de Tocantins, Araguaina, TO, Brasil.

(c) Docente Investigadora de Odontología y docente Titular, Universidad Católica Boliviana San Pablo, Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

**LY MASSIEL CASTEDO SORIA DDS, ES<sub>p</sub>, MSc**

Universidad Católica Boliviana San Pablo

Km 9 Carretera al Norte

Telf: 591 (3) 3 4429999 Int. 308 / Cel.: 591 75099699

Email: lmassiel@ucbscz.edu.bo; ly\_mcs@hotmail.com

### RESUMEN

La creciente utilización de la Toxina Botulínica en el área de la Odontología en nuestro medio nos lleva a querer obtener información confiable y relevante sobre este material; sus indicaciones, técnica, y procedimientos que se deben realizar para llevar a cabo este tipo de tratamiento en la odontología.

Después de varios años de ser estudiada la Toxina Botulínica tipo A, fue implementada en varios campos de la salud cuya trascendencia fue exitosa con su función de endopeptidasa hacia unas proteínas encargadas de lograr la unión colinérgica del Acetilcolina. En la actualidad podemos ver el alcance de su uso, desde cirugías orales hasta tratamientos temporomandibulares y estéticos. Los cuales tienen diferentes zonas de punción y así mismo la cantidad de administración a partir generalmente de 100 U de Toxina Botulínica tipo A.

Palabras Clave: Toxina Botulínica, tipo A, Odontología, Bruxismo, Acetilcolina

### ABSTRACT

*The increasing use of Botulinum Toxin in the area of dentistry in our environment makes us want to get reliable and relevant information on this material; indications, technique, and procedures to be performed to carry out this type of treatment in dentistry.*

*After several years to be studied Botulinum Toxin Type A, it was implemented in various fields of health what importance was successful with the endopeptidase function to achieve a protein responsible for binding cholinergic Acetylcholine. Today we can see the extent of its use, from oral surgery to temporomandibular and aesthetic treatments. Which have different puncture areas and so the amount of administration from generally 100 U or Botulinum Toxin Type A.*

*Key Words: Botulinum Toxins, Type A, Dentistry, Bruxism, Acetylcholine*

### INTRODUCCIÓN

A lo largo de estos últimos años se ha ido estudiando y haciendo nuevas ac-

tualizaciones para el uso de la Toxina Botulínica en diferentes tratamientos gracias a sus propiedades de bloqueadoras

reversibles del sistema neuromuscular. La toxina botulínica es una proteína natural producida por un bacilo anaeróbico

## Toxina botulínica en odontología

Fabrizio Alejandro Herrera; Gabriela Monasterio Medina; Carla Cecilia Alandia-Rom; Ly Massiel Castedo Soria

Gram Positivo (*Clostridium Botulinum*) que cuando es inyectada en un músculo hiperactivo bloquea la liberación del acetilcolina (ACH) de las terminales nerviosas motoras, induciendo así una relajación del músculo inyectado.

### ANTECEDENTES HISTORICOS

En 1895 Van Emengem (Bélgica) aisló por primera vez el microbio *Clostridium Botulinum*. Durante la segunda guerra mundial y ante el peligro de que la toxina botulínica se generalizase como arma biológica, el gobierno de los EEUU asignó un número de científicos a su estudio en Fort Detrick en Maryland (1).

En 1946 Edward J. Schantz y col. purificaron la toxina botulínica tipo A en su forma cristalina, años después en 1950 Vernon Brooks descubrió que cuando la toxina botulínica tipo A es inyectada en un músculo hiperactivo este se relajaba por bloqueo del acetilcolina. Posteriormente entre los años 60s y 80s Alan B. Scott investigó en primates la posibilidad de un tratamiento no quirúrgico para el estrabismo y en 1980 publicaron por primera vez su uso como agente terapéutico en humanos (2).

El uso de la toxina con fines cosméticos surgió de una observación casual realizada por el matrimonio Carruthers que notaron una reducción en las arrugas de la glabella en un paciente al que habían tratado por blefarospasmo. A partir de

este hecho comenzaron a tratar pacientes con fines puramente cosméticos (3).

### TOXINA BOTULINICA

Se conocen hasta 7 serotipos inmunológicamente distintos de *Clostridium botulinum* aunque sólo los tipos A, B, E y F se han vinculado produciendo el botulismo humano. El serotipo A fue el primero en ser aislado y purificado (1946), siendo aprobado por la FDA en 1989 y utilizado hoy en día por razones de disponibilidad, aspecto inmunológico, eficacia y seguridad (4, 5). El componente neurotóxico de la toxina botulínica tipo A tiene un peso molecular solamente de 150 000 Da pero al unirse con la hemaglutina de la sangre y con proteínas no tóxicas forma un complejo neurotóxico (6, 7) que puede presentarse en tres formas según su peso molecular: las extra grandes de 900 kDa, las grandes de 500 kDa y las medianas de 300 kDa. Tamaños mayores de moléculas limitan la difusión de la toxina dentro del músculo blanco (8)

### PRESENTACIÓN DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A (TBA)

Hay varios productos de la TBA en el mercado: Botox (Allergan Inc., Irvin, CA, USA), Dysport (Galderma, Paris, France) and Xeomin (Frankfurt, Germany). En los tres productos la neurotoxina es derivada de la cepa del *Clostridium bo-*

*tulinum* tipo A, pero la composición de estas no difieren entre las indicaciones que se da (9)

En el producto BOTOX® el complejo cristalino está compuesto por una solución salina 0.9 mg de cloruro de sodio en forma estéril que contiene 0.5 mg de albumina humana y 100 unidades de *Clostridium botulinum* (8).

Por otro lado Dysport® proyecta 500 unidades de *Clostridium botulinum* con lactosa y albumina como excipientes reconstituidos en 0.9 mg de solución salina.

En la formulación, la neurotoxina Xeomin® (150 kDa) ha sido purificada de manera que está libre de las proteínas complejantes y por lo tanto tiene una alta actividad biológica específica (9)

Ver Figura 1

### MECANISMO DE ACCIÓN

El resultado de inyectar la TBA sobre músculos hiperactivos es la disminución de la actividad muscular, esto ocurre ya que la TBA inhibe la exostosis del acetilcolina en las terminaciones colinérgicas de los nervios motores (10) y así evita que la vesícula donde el acetilcolina se almacena pueda unirse a la membrana donde el neurotransmisor es liberado. La toxina botulínica logra este efecto por su actividad endopeptidasa contra las proteínas SNARE las cuales son esenciales para el acoplamiento de la vesícula de

DENOMINACION ESPECÍFICA	ONABOTULINUMTOXINA	ABOBOTULINUMTOXINA	INCOBOTULINUMTOXINA
FORMULACIÓN	BOTOX	DYSPOORT	XEOMIN
SEROTIPO	A	A	A
APROBACIÓN FDA	1989	1991	2005
MASA MOLECULAR (KDa)	900	>500	150

Figura 1

## Toxina botulínica en odontología

Fabricio Alejandro Herrera; Gabriela Monasterio Medina; Carla Cecilia Alandía-Rom; Ly Massiel Castedo Soria

acetilcolina a la membrana presináptica (11). El relajamiento muscular y debilitamiento de los potenciales de placa terminal nerviosa se produce a las pocas horas después de la inyección de la TBA.

### EFFECTOS ADVERSOS

La TBA está casi libre de efectos colaterales, ya que solo el 1,6% de todas las inyecciones tendrían algún efecto demarcado (8). La dosis letal media en humanos es de 2800-3500 U, para evitar ciertos eventos se debe tener puntos de prioridad para el tratamiento con dicha toxina, ya que ciertos ingredientes pueden aquejar hipersensibilidad en el paciente tales como la albumina o el cloruro de sodio (12). En EE.UU. la TBA se presenta en viales de 100 U en forma de toxina cristalina purificada al vacío (Botox). Se pueden nombrar efectos adversos según el tipo de administración, como ser aquellos que pueden ser minimizados con la monitorización de la dosis apropiada y el uso para practicantes especializados en el área, migración de la toxina y la diseminación a músculos adyacentes con impacto en relación a la dosis (8). Dentro de los efectos sistémicos producidos por la TBA está la presencia de síntomas pseudogripales (nausea, cansancio, erupciones cutáneas a distancia). En los últimos estudios, la aparición de sed se asocia con estos tratamientos, siendo este efecto algo más notorio con la utilización de la toxina B que con la A (3). Las dosis altas y frecuentes de toxina botulínica se asocian generalmente con neutralización por formación de anticuerpos (13), sin embargo, otros estudios afirman que no existen efectos secundarios a largo plazo

### USOS E INDICACIONES ODONTOLÓGICAS

La TBA está indicada en los siguientes casos:

#### BRUXISMO

Esta parafunción tiene una etiología

multifactorial (14). Por ello se han hecho estudios de la TBA para el tratamiento del bruxismo severo en pacientes donde se reportan casos de inyecciones en el musculo masetero que podrían reducir efectivamente el bruxismo nocturno (15). La inyección de la TBA se une a las terminales del nervio motor colinérgico, esta se absorbe en el citoplasma de la terminal nerviosa y bloquea la liberación del acetilcolina. Por lo tanto, la inyección de la Toxina Botulínica A provocaría un relajamiento muscular (6). Según Van Zandijck quien describe un tratamiento exitoso de un paciente con lesión cerebral y bruxismo grave con inyecciones de 100 U de una toxina botulínica tipo A, a los músculos temporales y maseteros (16).

### CIRUGÍA E IMPLANTES

El evitar una sobrecarga muscular en la masticación llega a ser un factor beneficioso para una correcta osteointegración de implantes (17). Así mismo en el momento de una cicatrización debido por una fractura ósea se necesita un entorno favorable, con músculos más estables y relajados. Según Kayikvioglu y col. se hizo un estudio inyectando 100 U de TBA en los músculos maseteros de cinco hombres, cabe destacar que todos con fracturas en el hueso cigomático, se realizó la operación después de las 12 a 48 horas de la aplicación y posteriormente una confirmación con el EMG, permitiendo trabajar con menor número de inserciones mini-placas. Este mismo grupo halló muchos más beneficios en el tratamiento quirúrgico de la mandíbula y las fracturas óseas condilares (18).

### DISTONÍA OROMANDIBULAR

Las distonías son amplias parafunciones las cuales refieren a espasmos involuntarios repetitivos o espasmos desviatorios de los músculos de la masticación, músculos linguales y músculos faríngeos, en caso que las distonías oromandibulares sean focales, afectan a los

músculos de la mandíbula lo que puede dificultar el cierre y apertura mandibular (19). La toxina botulínica produce debilidad muscular mediante la inhibición de salida del acetilcolina en la unión neuromuscular, su uso tuvo éxito para el tratamiento sintomático de distonías focales (20). Según Laskawi muchos de los pacientes demostraron una mejoría de los síntomas con una dosis promedio de Botox de 35.4 a 23.6 unidades y la duración del efecto promedio fue de 14 a 9 semanas (21).

### HIPERTROFIA MASETERINA

Cuando esta toxina es inyectada en un músculo causa la interferencia con el mecanismo neurotransmisor que produce una parálisis selectiva y posterior a este la atrofia del músculo (22). Según Joe- Hang Kim Col observa una reducción del 25 a 31% del músculo examinado en un periodo de 2 a 4 semanas aproximadamente (13). En este estudio aplican la Toxina Botulínica tipo A de forma intramuscular en dosis únicas. Da- Hye Kim menciona 6 zonas de subdivisión del musculo siendo el I, II,III,IV,V, siendo estas dos últimas zonas las de elección para la aplicación de la Toxina Botulínica tipo A (23).

### SONRISA GINGIVAL

La causa de la sonrisa gingival es multifactorial, una de ellas es la hiperactividad del musculo elevador del labio superior, por ello se escoge el tratamiento con la Toxina Botulínica tipo A utilizando la técnica Yonsei Point con la finalidad de reducir la fuerza de contracción del labio superior (24). La preparación de este medicamento se realiza diluyendo 2 ml de solución salina al 0,9% sin conservantes y estéril para producir 5 U por 0,1 ml, inyectando en el labio superior 2,5U de forma bilateral (25).

### SIALORREA

Esta toxina también bloquea la liberación

## Toxina botulínica en odontología

Fabrizio Alejandro Herrera; Gabriela Monasterio Medina; Carla Cecilia Alandia-Rom; Ly Massiel Castedo Soria

del acetilcolina en las sinapsis colinérgicas del sistema nervioso autónomo. Por lo tanto, esta toxina puede bloquear fibras secretomotoras parasimpáticas colinérgicas de la glándula salival. La TBA tiene casi resultados inmediatos en una cita corta, pero los resultados no son permanentes ya que posee una duración de 6

meses, con un rango de 4-8 meses (26).

### CONCLUSIÓN

Es evidente que en los últimos años la Toxina Botulínica tuvo la capacidad de tratar varios tipos de afecciones orofaciales del sistema neuromuscular por su versatilidad, por ello y para poder te-

ner un buen uso son necesarios estudios en su ejecución y conocerla desde sus principios como una toxina mortal, aun así no hay duda de que esta toxina ha sobrepasado las fronteras de la odontología dando nuevas opciones de tratamientos a pacientes que sufren estas patologías.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ANDREW B, LUCIAN S. *Botulinum Toxin: basic science and clinical uses in Otolaryngology. The Laryngoscope.* 2001;111:218-26.
2. SCOTT AB. *Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. ophthalmology.* 1980;87(10):1044-9.
3. CARRUTHERS A. *History of the clinical use of botulinum toxin A and B. Clin Dermatol.* 2003;21(6):469-72.
4. GOTTFRIED K, DIETRICH H, BERNHARD V, MARTIN P, PETER S, EDUARD A, ET AL. *Respective potencies of Botox and Dysport in human skin model: a randomized, double-blind study. Movement Disorder Society.* 2009;2:231-6.
5. AOKI KR, RANOUX D, WISSEL J. *Using translational medicine to understand clinical differences between botulinum toxin formulations. Eur J Neurol.* 2006;13 Suppl 4:10-9.
6. JOSEPH J, F BM. *Therapeutic uses of botulinum toxin. The New England Journal of Medicine.* 1990;324:1186-94.
7. SIMPSON LANCE L. *Molecular Pharmacology of Botulinum toxin and Tetanus toxin. Annual Reviews Inc.* 1986;26:427-53.
8. LÓPEZ HERNÁNDEZ A, AROESTY VALANCI S, ZOLEZZI MURILLO A. *Lo que debe saber un cirujano general sobre el uso de toxina botulínica serotipo A. Cirujano General.* 2012;34(1):58-64.
9. FREVERT J. *Content of Botulinum Neurotoxin in Botox/Vistabel, Dysport/Azzalure, and Xeomin/Bocouture ORIGINAL RESEARCH ARTICLE* 2010;10(2):67-73.
10. AOKI KR. *Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. Headache.* 2003;43 Suppl 1:S9-15.
11. MEUNIER FA, SCHIAVO G, MOLGÓ J. *Botulinum neurotoxins: from paralysis to recovery of functional neuromuscular transmission. J Physiol Paris.* 2002;96(1-2):105-13.
12. BISTONI G, FIGUS A. *Minimally Invasive Procedures for Facial Rejuvenation: OMICS Group eBooks;* 2014.
13. KIM J-H, SHIN JH, KIM ST, KIM C-Y. *Effects of Two Different Units of Botulinum Toxin Type A Evaluated by Computed Tomography and Electromyographic Measurements of Human Masseter Muscle Plast Rec Surg.* 2007;119(2):771.
14. LOBBEZOO F, NAEIJE M. *Bruxism is mainly regulated centrally, not peripherally. J Oral Rehabil.* 2001;28(12):1085-91.
15. LEE SJ, MCCALL WD, KIM YK, CHUNG SC, CHUNG JW. *Effect of botulinum toxin injection on nocturnal bruxism: a randomized controlled trial. Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89(1):16-23.
16. VAN ZANDIJCKE M, MARCHAU MM. *Treatment of bruxism with botulinum toxin injections. J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990;53(6):530.
17. NISHIMURA K, ITOH T, TAKAKI K, HOSOKAWA R, NAITO T, YOKOTO M. *Periodontal parameters of osseointegrated [16]dental implants: A four-year controlled follow-up study. Clin Oral Implants Res.* 1997;8(4):272-78.
18. BLUMENFELD A. *Botulinum Toxin Type A in The Treatment of Dental Conditions. Inside Dentistry.* 2007;3(6).
19. SINCLAIR FC, LOWELL EG, BLITZER A. *Oromandibular Dystonia: Long-Term Management With Botulinum Toxin. The Laryngoscope.* 2013;123:3078-83.
20. HERMANOWICZ N, TRUONG D. *Treatment of oromandibular dystonia with botulinum toxin. The Laryngoscope.* 1991;101(11):1216-8.
21. LASKAWI R, ROHRBACH S. *Oromandibular dystonia. Clinical forms, diagnosis and examples of therapy with botulinum toxin. Laryngorhinootologie.* 2001;80(12):708-13.
22. PARK SY, PARK YW, JI YJ, PARK SW, KIM SG. *Effects of a botulinum toxin type A injection on the masseter muscle: An animal model study. Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2015;37(1):10.
23. KIM D-H, HONG H-S, WON S-Y, KIM H-J, HU K-S, CHOI J-H, ET AL. *Intramuscular Nerve Distribution of the Masseter Muscle as a Basis for Botulinum Toxin Injection J Craniofacial Surg.* 2010;21(2):588.
24. HWANG WS, HUR MS, HU KS, SONG WC, KOH KS, BAIK HS, ET AL. *Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin. Angle Orthod.* 2009;79(1):70-7.
25. NUNES L, FERRÃO JUNIOR JP, FERES TEIXEIRAC SA, LOBO LEANDRO LF, GARCÍA GUEVARA HA. *Tratamiento de la sonrisa gingival con la toxina botulínica tipo A: Caso clínico Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial.* 2015;37(4):229-32.
26. LASKAWI R, DROBIK C, SCHONEBECK C. *Up-To date Report of Botulinum Toxin Type A Treatment in Patients With Gustatory Sweating (Frey's Syndrome). The Laryngoscope.* 1998;108(3):4-381.