

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE ODONTOLOGIA**

**E.A.P DE ODONTOLOGIA**

**Efecto terapéutico de la Toxina Botulínica Tipo A en el  
tratamiento del Síndrome de dolor Miofascial  
Masticatorio**

**TESIS**

Para optar el Título de Cirujano Dentista

**AUTOR**

Elva Esther Huatuco Del Solar

**ASESOR**

Dr. Arturo Rodríguez Flores

**Lima – Perú**

**2011**

## **DEDICATORIA**

A DIOS, por darme el milagro de la vida, por iluminar siempre mi camino y por haberme brindado la oportunidad de estudiar en la UNMSM.

A MI MADRE BERTHITA, por apoyarme siempre en cada uno de mis sueños, por reprimirme cada vez que lo necesitaba y por brindarme su amor incondicional.

A MI PADRE JAIMITO, por guiar mi camino con su sabiduría y experiencia y por su abnegada labor apoyándome cuando más lo necesitaba.

A MI MADRINA, por estar siempre en todos los momentos más importantes de mi vida y por ser como una 2da madre para mí.

A MIS FAMILIARES Y AMIGOS, que nunca dejaron de creer en mí y siempre me apoyaron.

Este logro es de todos Uds.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A MIS PADRES**, por apoyarme siempre en todo lo que me propongo.

**A MI ASESOR, DR ARTURO RODRÍGUEZ FLORES** por brindarme sus sabias enseñanzas sin las cuales no hubiera podido culminar este proyecto y por aceptar formar parte de este paso en mi formación profesional.

**A LA DRA ANTONIA CASTRO RODRÍGUEZ**, por enseñarme a no rendirse ante los obstáculos y por ayudarme en la elaboración de la tesis de manera incondicional.

**AL SERVICIO DE CIRUGÍA BUCAL Y MAXILOFACIAL DEL HNHU**, por las instalaciones brindadas y por el apoyo para la realización de esta investigación.

## **RESUMEN**

El Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio (SDMFM) es un cuadro clínico que se caracteriza por la presencia de puntos gatillo en los músculos masticatorios. Se debe a una lesión muscular local por sobrecarga que provoca una descarga excesiva de Acetilcolina en la unión neuromuscular.

La aplicación de Toxina Botulínica tipo A (TBA) en los puntos gatillo miofasciales actúa inhibiendo la liberación de Acetilcolina desencadenando una parálisis flácida y relajación muscular.

El objetivo del presente estudio fue determinar el efecto terapéutico de la TBA en el tratamiento del SDMFM mediante el uso de la Escala Visual Analógica del Dolor. (Escala que mide el dolor del 0 al 10).

El tipo de estudio fue Ensayo Clínico Controlado, prospectivo, longitudinal y aleatorio. 28 pacientes del Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unánue cumplieron los criterios de inclusión. A 14 de ellos se le aplicó TBA y a los restantes, placebo (suero fisiológico 0.9%) y se controló por 4 semanas.

Se encontró que la TBA disminuyó el dolor notoriamente, de 6.36 a 0.57. En cambio para el grupo control, bajó de 5.36 a 4.36.

Se concluye que la TBA aplicado intramuscularmente en los puntos gatillo masticatorios resultó ser más eficaz que el placebo para el tratamiento del SDMFM.

**PALABRAS CLAVES:** Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio – Toxina Botulínica tipo A - Punto gatillo – Acetilcolina – Cirugía Bucal y Maxilofacial

## **ABSTRACT**

The Masticatory Myofascial Pain Syndrome (MMPS) is a clinical entity characterized by the presence of trigger points in the masticatory muscles. It is due to local muscle injury caused by overloading an excessive discharge of acetylcholine at the neuromuscular junction.

The application of botulinum toxin type A (TBA) in myofascial trigger point works by inhibiting the release of acetylcholine triggering a flaccid paralysis and muscle relaxation.

The aim of this study was to determine the therapeutic effect of BTA in the treatment of MMPS using Visual Analog Scale of Pain. (Scale that measures pain from 0 to 10).

The type of study was controlled clinical trial, prospective, longitudinal and random.

Twenty-eight patients of the Service of Oral and Maxillofacial Surgery at the Hospital Nacional Hipólito Unánue met the inclusion criteria. Fourteen of them was applied to TBA and the other, placebo (saline 0.9%) and monitored for 4 weeks.

TBA was found that pain decreased dramatically, from 6.36 to 0.57. In contrast to the control group dropped from 5.36 to 4.36.

We conclude that the TBA applied intramuscularly in masticatory trigger points was more effective than placebo for the treatment of MMPS.

**KEYWORDS:** Masticatory Myofascial Pain Syndrome - Botulinum Toxin type A - Trigger point – Acetylcholine - Oral and Maxillofacial Surgery.

## ÍNDICE

	PAG.
1. INTRODUCCIÓN.....	9-10
2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	
2.1. Área problema.....	11-12
2.2. Delimitación.....	12-13
2.3. Formulación.....	13
2.4. Objetivos.....	14
2.5. Justificación.....	14-15
2.6. Limitaciones.....	15
3. MARCO TEÓRICO	
3.1. Antecedentes.....	15-22
3.2. Bases Teóricas	
3.2.1. SÍNDROME DEL DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO	
3.2.1.1. Definición.....	23-24
3.2.1.2. Historia.....	24-25
3.2.1.3. Epidemiología.....	25-26
3.2.1.4. Anatomía. Músculos de la masticación.....	26-27
3.2.1.5. Etiopatogenia.....	28-36
3.2.1.6. Clasificación .....	37
3.2.1.7. Clínica.....	37-39
3.2.1.8. Diagnóstico.....	39-40
3.2.1.9. Pronóstico.....	40-42
3.2.1.10. Terapéutica.....	42-43

3.2.2. TOXINA BOTULÍNICA TIPO A	
3.2.2.1. Historia.....	44-46
3.2.2.2. Descripción, serotipos y marcas.....	46-50
3.2.2.3 Mecanismo de acción.....	50-56
3.2.2.6. Indicaciones.....	57-58
3.2.2.7. Usos Clínicos en CBMF.....	58-61
3.2.2.8. Contraindicaciones.....	62
3.2.2.9. Dosis.....	62
3.2.2.10. Preparados Comerciales.....	62
3.2.2.11. Equivalencia.....	62
3.2.2.12. Interacciones.....	63
3.2.2.13. Efectos Adversos.....	63-64
3.2.3. SDMFM Y TOXINA BOTULÍNICA TIPO A.....	64-65
3.3. Definición de términos.....	65-66
3.4. Hipótesis.....	67
3.5 Operacionalización de variables.....	67
4. METODOLOGÍA	
4.1. Tipo de investigación.....	68
4.2. Población y muestra.....	68-70
4.3. Procedimientos y técnica.....	70-71
4.4. Procesamiento de datos.....	71-72
4.5. Análisis de resultado.....	72
5. RESULTADOS.....	73-74
6. DISCUSIÓN.....	74-78
7. CONCLUSIONES.....	79

8. RECOMENDACIONES.....	79-80
9. BIBLIOGRAFÍA.....	80-83
10. ANEXOS	
10.1. Cuadro de consistencia.....	84
10.2. Instrumentos de recolección de datos	
10.2.1. Consentimiento Informado.....	85
10.2.2. Autorización del paciente.....	86
10.2.3. Ficha de datos para el investigador.....	87
10.2.4. Ficha de datos para el paciente.....	88
10.3. Cuadros y gráficos.....	89-96
10.4. Tablas de interpretación de datos.....	97-99



## 1) INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio (SDMFM) es un cuadro clínico que afecta hasta el 30% de la población. Se caracteriza por áreas dolorosas en los músculos masticatorios y por la evidencia clínica de contracción de bandas musculares sobre las cuales existe un punto cuya presión desencadena un dolor intenso local y referido denominado **punto gatillo**.

Las causas de esta patología, generalmente se deben a una lesión muscular local por sobrecarga (sobreesfuerzo muscular, trauma, mala postura crónica) que lesiona las fibras musculares y provoca una descarga excesiva de Acetilcolina (Ach) en la unión neuromuscular.

Los aspectos clínicos son trismus, dolor facial, fatiga y limitación de la función en los músculos maseteros, temporales y pterigoideos preferentemente, aunque puede afectar a los músculos esternocleidomastoideos, esplenios, trapecios, periorales y al frontal. <sup>(1,2)</sup>

Existen varias alternativas en el tratamiento del Síndrome de dolor miofascial masticatorio (SDMFM). Hay opciones conservadoras e invasivas:

Dentro de los tratamientos conservadores figuran:

Toma de esteroides, AINES, antidepresivos, fisioterapia, uso de férulas dentales de relajación. También están las terapias físicas tales como calor/frío, ultrasonidos, ejercicios de estiramiento, rayos infrarrojos, masajes, manipulación muscular, técnicas de relajación y TENS. Lo que está claro es que este tipo de tratamiento debe ser continuo y que el paciente deberá de realizar una tabla de ejercicios en su domicilio para garantizar el éxito.

Si con todo esto no se obtiene mejoría, se tendrá que pasar a la realización de técnicas invasivas tales como la infiltración de los puntos gatillo, aunque ésta también puede utilizarse conjuntamente a los ejercicios de rehabilitación, sobre todo en pacientes que no los toleran.

Dentro de las técnicas invasivas figuran:

La punción seca, acupuntura e inyecciones en los puntos gatillo con diversas sustancias como analgésicos, esteroides y en recientes estudios se ha demostrado la eficacia de la Toxina Botulínica tipo A. <sup>(1,3)</sup>

La toxina botulínica tipo A es una exotoxina de la bacteria formadora de esporas *Clostridium botulinum* y los agentes causantes del botulismo.

Su mecanismo de acción es inhibir la liberación de Ach en la parte presináptica de la unión neuromuscular, el cual es el primer eslabón en la cascada de alteraciones que acaban formando los puntos gatillo miofasciales, desencadenándose una parálisis flácida y relajación en los músculos aplicados. Debido a su mecanismo de acción, la toxina está siendo últimamente muy estudiada para esta patología convirtiéndose en un tratamiento esperanzador para los pacientes que padecen de dicho trastorno, ya que presenta un efecto más prolongado en comparación con otros tratamientos. <sup>(2, 24,30)</sup>

El efecto clínico está directamente relacionado con la dosis y debe ajustarse para cada caso concreto. La Toxina Botulínica tipo A ha demostrado en los más de veinte años en que se está utilizando que es un fármaco seguro. Las indicaciones de la Toxina Botulínica en la actualidad incluyen todas aquellas patologías que resultan de la hiperfunción muscular y la disfunción autonómica. <sup>(1,2)</sup>

El presente trabajo de investigación pretende demostrar el efecto terapéutico de la Toxina Botulínica tipo A en el SDMMF, ya que hacen falta más estudios para considerarlo tratamiento de elección aceptada por la FDA para la mencionada patología, con el propósito de contribuir al establecimiento de un protocolo efectivo que prevenga el dolor miofascial masticatorio, evitando que influya en el comportamiento y la calidad de vida de los pacientes.

## 2) PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

### 2.1) Área problema

El síndrome de dolor miofascial (SDMF) es un cuadro clínico que se caracteriza por áreas dolorosas de la musculatura esquelética y por la evidencia clínica de contracción de bandas musculares sobre las cuales existe un punto cuya presión desencadena un dolor intenso local y referido denominado **punto gatillo**.

Su prevalencia en Cirugía Bucal y Maxilofacial se estima en el 30% de los pacientes que acuden a consulta y generalmente se debe a una lesión muscular local por sobrecarga (sobreuso muscular, trauma, mala postura crónica) que lesiona las fibras musculares y provoca una descarga excesiva de Acetilcolina (Ach) en la unión neuromuscular.

Los músculos masticatorios están sometidos a constante estrés o gran tensión muscular lo que facilita la aparición del dolor miofascial masticatorio. <sup>(1,2)</sup>

La Toxina Botulínica tipo A es producida por la bacteria Gram positiva y anaerobia, *Clostridium botulinum*. En la actualidad existen 7 cepas de la toxina: A, B, C, D, E, F Y G, pero sólo la A y B han sido aprobadas para su uso en humanos, y entre ambas la Toxina Botulínica Tipo A ha obtenido mejores resultados para el tratamiento del Síndrome de dolor miofascial masticatorio. <sup>(3)</sup>

La FDA ha aprobado su uso clínico desde 1989 para casos de Blefaroespasma, Espasmo Hemifacial, Espasticidad, Tortícolis Espasmódica, Distonía Cervical, Distonía Oromandibular y Cirugía Estética.

En el campo de Cirugía Bucal y Maxilofacial se ha sugerido su uso en patologías como: Síndrome de Dolor Miofascial, trastornos de ATM, fístulas salivares, Hipersialorrea, Luxación recidivante de ATM e Hipertrofia de músculos maseteros. Pero hacen falta más estudios experimentales para certificar su real eficacia. <sup>(4)</sup>

No se ha estandarizado la dosis usada para el Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio pero se ha demostrado que usar altas dosis no causa un mejor efecto terapéutico.

En los estudios realizados se recomienda usar una menor dosis por punto gatillo ya que se observan mejores resultados que con una dosis más alta. <sup>(5)</sup>

La inyección de toxina botulínica tipo A inhibe la liberación de Acetilcolina (Ach) en la unión neuromuscular el cual es el primer eslabón en la cascada de alteraciones que acaban formando los puntos gatillo miofasciales. Secundariamente, además, también disminuye la isquemia local y la contracción sostenida de las sarcómeras, produciendo una denervación química en el músculo infiltrado que se traduce en un alivio del dolor mediado por la inhibición de liberación de glutamato y la reducción en la producción de sustancia P. <sup>(1,5)</sup>

Al mejorar este cuadro intenso de dolor con la aplicación de esta potente toxina se puede asegurar que el paciente continúe su rutina diaria sin que esta patología llegue a afectar su vida diaria.

## **2.2) Delimitación**

El Síndrome de Dolor Miofascial es motivo de preocupación para el Cirujano Oral y Maxilofacial ya que puede afectar cualquier músculo esquelético incluyendo también a los músculos masticatorios que están en constante tensión muscular, alterando el

desarrollo habitual del paciente, razón por la que surge la búsqueda de alternativas farmacológicas que contrarresten y prevengan estas molestias.

En el Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unánue existen cada vez más pacientes afectados de SDMFM que no mejoran con terapias conservadoras y que necesitan otra alternativa terapéutica para aliviar el dolor causado por tal síndrome que afecta su vida cotidiana.

Dentro de este campo, algunos autores han investigado la efectividad de la Toxina Botulínica tipo A obteniéndose muy buenos resultados donde han fracasado terapias como el uso de AINES, esteroides, anestésicos locales, antidepresivos, fisioterapia y férulas oclusales.

Al disminuir este cuadro intenso de dolor con la aplicación de la neurotoxina biológica se mejoraría la calidad de vida de los pacientes afectados por este síndrome cada vez más prevalente en la consulta odontológica. <sup>(1,4)</sup>

### **2.3) Formulación**

¿Cuál fue el efecto terapéutico de la Toxina Botulínica tipo A en el tratamiento del Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio, en pacientes del Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Departamento de OdontoEstomatología del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el año 2010?

## **2.4) Objetivos**

### **Objetivo General**

- Determinar el efecto terapéutico de la Toxina Botulínica Tipo A para lograr controlar el dolor que caracteriza al Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio (SDMFM).

### **Objetivos Específicos**

- Determinar la intensidad del dolor antes de la aplicación intramuscular de la Toxina Botulínica Tipo A y del placebo mediante la Escala Visual Análoga del dolor.
- Determinar la intensidad del dolor después de la administración intramuscular de Toxina Botulínica Tipo A y del placebo al finalizar la aplicación y a las 1°,2°,3° y 4°semanas posteriores, mediante la Escala Visual Análoga del dolor.
- Comparar la intensidad del dolor después de la administración intramuscular de Toxina Botulínica Tipo A y el placebo, al finalizar la aplicación y a las 1°,2°,3° y 4°semanas posteriores, mediante la Escala Visual Análoga del dolor.

## **2.5) Justificación**

El Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio (SDMFM), cuadro clínico poco conocido por el odontólogo general, es uno de los motivos que altera la actividad diaria de muchos pacientes; por ende se torna en una preocupación directa para el Cirujano Bucal y Maxilofacial.

Esta es la razón que nos incentivó a buscar nuevas formas de controlar, mejorar y contrarrestar este cuadro de dolor intenso, utilizando para su resolución a un potente fármaco denominado Toxina Botulínica Tipo A , la cual ha demostrado su efectividad en

recientes estudios en comparación con otras terapias, inhibiendo la liberación de Acetilcolina (Ach) en la unión neuromuscular, produciendo denervación química del músculo afectado, reduciendo la isquemia local, la contracción sostenida de las sarcómeras y disminuyendo la liberación de mediadores químicos del dolor.<sup>(6)</sup>

Por lo que las investigaciones en este campo deben continuar hasta lograr establecer un protocolo de aplicación de Toxina Botulínica tipo A que sea tan eficaz como seguro para el tratamiento del Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio.

## **2.6) Limitaciones**

- Dificultad para reunir una mayor muestra de pacientes con este síndrome.
- El alto costo de la Toxina botulínica tipo A.

## **3) MARCO TEÓRICO**

### **3.1) Antecedentes**

**2000; Mauro Porta.** realizó un trabajo “A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm.” En él estudió los efectos de TBA en comparación con la metilprednisolona, ambos administrados intramuscularmente con 0.5% bupivacaína, en 40 pacientes que sufrían dolor miofascial crónico en los músculos piriforme, psoas iliaco y escaleno. Se hicieron los controles a los 30 y 60 días, resultando una eficacia superior de TBA sobre el tratamiento con esteroide en los pacientes que sufren de dolor miofascial cuando están combinados con fisioterapia apropiada.<sup>(7)</sup>

**2002; Nixdorf et al,** realizó un estudio aleatorizado , doble ciego, cruzado y controlado con placebo titulado “Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain” en el que inyectó 25U de TBA en el musculo temporal y 50U en el musculo masetero, mediante tres aplicaciones en cada musculo de 0,2 cm<sup>3</sup> por sitio a 10 pacientes mujeres de 18 a 45 años de edad. Utilizó la Escala Visual Análoga del dolor y controló a las pacientes al inicio, a las 8, 16 y 24 semanas. Al finalizar el estudio y controlar a las pacientes, se encontró que ambos grupos, experimental y control, mejoraron la sintomatología en el mismo grado. Encontrándose para este estudio la misma efectividad del placebo y de la TBA. <sup>(8)</sup>

**2003; M. Ziegler et al.** en su trabajo “Treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation with intramuscular botulinum toxin injection” realizó un estudio a 21 pacientes con luxación recidivante de articulación temporomandibular que fracasaron con terapia conservadora como el uso de AINES, férulas, relajantes, fisioterapia. El tratamiento realizado consistió en la aplicación de TBA en el Músculo Pterigoideo Externo (50 -100 U, según la gravedad de los casos). Las inyecciones se administraron cada 3 meses con el fin de tener un efecto sostenido. En el periodo de estudio de 6 meses a 3 años, sólo 2 de los 21 pacientes sufrieron luxación posterior. No se observaron efectos secundarios registrados como resultado del tratamiento.

Se concluyó que las inyecciones de TBA en el Músculo Pterigoideo Externo ofrecen un prolongado y previsible periodo sin luxación. <sup>(9)</sup>

**2003; Amy M. Lang.** en su estudio “A Preliminary Comparison of the Efficacy and Tolerability of Botulinum Toxin Serotypes A and B in the Treatment of Myofascial Pain Syndrome” comparó la eficacia y la tolerabilidad de la toxina botulínica A y B (TBA y TBB) en el tratamiento del dolor miofascial.



Evaluaron a un total de 94 pacientes, de los cuales al 1er grupo le aplicaron 100U de TBA y al 2do grupo 9000U de TBB, resultando que los pacientes que recibieron TBA tenían reducciones de dolor mayores según la escala EVA comparadas con las que recibieron TBB. Así mismo, los pacientes que recibieron TBA manifestaron duraciones de efecto más largas comparadas con las que recibieron TBB. <sup>(10)</sup>

**2003; B. J. Freund et al**, en su investigación “Intramuscular injection of botulinum toxin as an adjunct to arthrocentesis of the temporomandibular joint” estudió a 12 pacientes con desordenes temporomandibulares y comparó la artrocentesis con TBA (200U/2ml) y la artrocentesis con placebo (solución salina 9%) concluyendo que la inyección de TBA mediante artrocentesis contribuye de forma sinérgica para la relajación de los músculos afectados, originando un mayor alivio del dolor en los pacientes con desordenes temporomandibulares. <sup>(11)</sup>

**2003; Jens J et al**, en su investigación “Type A Botulinum Toxin in the Treatment of Chronic Facial Pain Associated With Masticatory Hyperactivity” reducen la hiperactividad de los músculos masticatorios que causan dolor facial crónico y cefaleas en los pacientes mediante la inyección intramuscular de la Toxina Botulínica tipo A.

Participaron en el estudio 90 pacientes, 60(TBA) y 30 (placebo, suero fisiológico 9%), Se midió el dolor de acuerdo a la EVA (0 mínimo dolor-10 máximo dolor). La dosis utilizada fue de 30 U de TBA aplicando 7ml del fármaco y 7ml del placebo.

El 91 % de los pacientes demostraron mejoría de la sintomatología , concluyéndose que la inyección local de toxina botulínica tipo A constituye un innovador y adecuado método de tratamiento eficaz para el dolor crónico facial asociado con la hiperactividad de los músculos de la masticación. <sup>(12)</sup>

**2005; Corrie L. et al.** realizó un estudio experimental, aleatorizado y doble ciego titulado: “Botulinum toxin A versus bupivacaine trigger point injections for the treatment of myofascial

pain syndrome” en el que compararon la eficacia de la Toxina Botulínica tipo A y de la Bupivacaína 0.5% en el tratamiento del Síndrome de dolor miofascial, ambos en combinación con un programa de fisioterapia en el hogar.

Se estudiaron 18 pacientes en total, de los cuales al primer grupo se le aplicó 25 U de TBA y al segundo grupo, 0.5ml de Bupivacaína al 0.5% por punto gatillo, resultando ambos fármacos ser igual de eficaces. No obstante, debido al alto costo de la TBA se recomienda usar Bupivacaína.<sup>(13)</sup>

**2006; M. Castro. et al.** en su estudio titulado “Tratamiento del Síndrome de Dolor Miofascial con Toxina Botulínica tipo A.” aplicaron 250 U de Toxina Botulinica A (Dysport®) en musculatura lumbar y piramidal en una muestra de 20 pacientes. En todos los casos se produjo una reducción en la EVA de al menos el 50%. Al finalizar el estudio, concluyeron que La infiltración muscular con toxina botulínica tipo A en el tratamiento del SDM se muestra como un tratamiento eficaz y seguro.<sup>(1)</sup>

**2007; Forteza González Gabriel,** en su estudio “Efecto de la Toxina Botulínica A en el tratamiento del dolor miofascial masticatorio” inyectó 0.1ml de una concentración de 100 U/ml de TBA (Botox®) en los músculos maseteros y temporales y lo comparo con suero salino fisiológico, no encontrándose diferencias significativas en el alivio del dolor para ambos grupos. Se concluyó que la Toxina Botulínica tipo A muestra la misma eficacia analgésica que el placebo y sus efectos se mantienen a lo largo de 16 semanas.<sup>(2)</sup>

**2007, Kok-Yuen Ho et al** realiza una Revisión Sistemática acerca de la aplicación de Toxina Botulínica Tipo A en puntos gatillo miofasciales, titulada “Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection”. Las bases de datos electrónicas consultadas fueron Medline, Cochrane Library, Scopus, CINAHL. Sólo 5 ensayos clínicos cumplieron los criterios de inclusión, de los

cuales sólo un ensayo clínico realizado por Freund y Schwartz (2000) concluye que la TBA sí es efectiva para el tratamiento del dolor miofascial. Los cuatro ensayos clínicos restantes concluyen que el TBA no es efectivo para el tratamiento de dicha patología.

Las dosis en los estudios realizados variaron de 0,05 – 6ml de TBA de una concentración de 5 -100U dependiendo del volumen del músculo afectado.

El papel de la inyección de TBA en la reducción del dolor asociado a puntos gatillo no fue apoyado por la Revisión Sistemática realizada. <sup>(5)</sup>

**2008; Zúñiga et al** realizaron un estudio titulado “Beneficio de la toxina botulínica tipo A en Neuralgia del Trigémino”, donde evalúan los efectos clínicos de la aplicación de toxina botulínica tipo A en 12 sujetos con neuralgia del trigémino idiopática resistente a manejo farmacológico. Aplicaron en dichos sujetos entre 20 y 50 unidades de toxina botulínica tipo A en las zonas gatillo. Además infiltraron el músculo masetero en aquellos que presentaban desórdenes mandibulares. Los sujetos fueron evaluados semanalmente con una Escala Visual Análoga para el dolor. Diez de los sujetos reportaron un beneficio significativo con el uso de toxina botulínica, con reducción e incluso desaparición del dolor, permaneciendo libres de dolor por un periodo de hasta 60 días. Los hallazgos sugieren que la toxina botulínica puede representar una herramienta terapéutica útil en el manejo de pacientes con esta entidad. <sup>(14)</sup>

**2008; Cem Kurtoglu. et al.** realizaron un trabajo “Effect of Botulinum Toxin-A in Myofascial Pain Patients With or Without Functional Disc Displacement” en el que estudiaron un total de 24 pacientes. Antes de las inyecciones, los pacientes completaron un cuestionario de Biobehaviora para evaluar su dolor y estado psicológico. También se les registró la electromiografía de los maseteros y temporales. Posteriormente se aplicó intramuscularmente

10 U de Toxina Botulinica Tipo A en el grupo experimental y suero fisiológico en el grupo control.

En los días 14 y 28 posteriores a la aplicación se realizó nuevamente el cuestionario de Biobehaviora y la electromiografía del masetero y temporal, observándose que el grupo experimental demostró una mayor mejoría en el dolor y en el estado psicológico de los pacientes.<sup>(15)</sup>

**2008; Arellano FA et al.** realizó un estudio titulado “Toxina botulínica en la distonía muscular de la articulación temporomandibular” en el que evalúa la eficacia de la toxina botulínica tipo A como terapéutica sintomática en pacientes con disfunción de articulación temporomandibular y distonía oromandibular de cierre. Incluyeron 20 sujetos entre 29 y 61 años de edad, (90%) mujeres, (10%) hombres, infiltraron 10 a 25U de TBA en los puntos gatillo de los músculos masticatorios y midieron el dolor con la escala visual análoga del dolor (EVA) pre-infiltración y semanalmente durante 3 meses. La EVA del dolor pre-tratamiento fue de 8.15 puntos y post-tratamiento de 3.7 puntos, se observó mejoría del dolor del 45.3% de los pacientes.

Se concluyó que la aplicación de la neurotoxina botulínica tipo A en combinación con fisioterapia demostró mejoría del dolor efectiva y sostenida durante los tres meses que duró este estudio preliminar en comparación con el tratamiento habitual que llevaban los pacientes con seis meses de anterioridad y que consistía en dieta blanda, limitación a la apertura oral, termoterapia a base de calor húmedo, uso nocturno de férula oclusal, analgésicos y antiinflamatorios.<sup>(16)</sup>

**2009; Miranda Villasana et al.** en su estudio “Aplicación de toxina botulínica tipo A en artroscopía de la articulación temporomandibular” infiltró 30U de TBA en la porción superior de

los músculos pterigoideos externos durante la artroscopía de la articulación temporomandibular en una muestra seleccionada de 60 articulaciones de 30 pacientes con diagnóstico de degeneración interna de la ATM, con desplazamiento anterior del menisco articular con reducción bilateral con sintomatología dolorosa, sin respuesta a tratamientos conservadores.

Se obtuvieron resultados excelentes al limitar el desplazamiento anterior del disco articular y eliminar la sintomatología dolorosa de todos los pacientes durante un control clínico a 3, 6 meses y un año. Se concluyó que la aplicación de Toxina Botulínica tipo A por artroscopía es un medio terapéutico complementario ideal para estabilizar y controlar el desplazamiento anterior con reducción del menisco articular de la ATM, eliminando el chasquido y la sintomatología dolorosa.<sup>(17)</sup>

**2009; M. Pihut et al.** en su investigación “Measurement of occlusal forces in the therapy of functional disorders with the use of botulinum toxin type A” estudia el efecto de la toxina botulínica tipo A en la disminución de las fuerzas oclusales nocivas que causan desórdenes funcionales en el sistema estomatognático.

Se incluyeron 20 pacientes de 24 a 42 años con los siguientes síntomas: dolor de las articulaciones temporomandibulares, dolor al masticar alimentos, clics, sensación de tensión o bloqueo en la apertura de la articulación temporomandibular, cefaleas y sensación de obstrucción de oídos. Clínicamente presentaban grietas en el esmalte, abrasión patológica, daño de prótesis dentales, hipertrofia del masetero y cambio de los rasgos faciales.

La medición de las fuerzas oclusales se llevó a cabo en todos los pacientes en la región de los incisivos centrales y primeros molares ubicados en ambos lados con el uso de un aparato de medición para fuerzas oclusales. Los exámenes se realizaron antes del inicio del tratamiento, 10 días y 16 semanas después de la administración intramuscular de toxina botulínica tipo A en dosis de 21 U para cada masetero.

Se concluye que la administración intramuscular de TBA provoca la disminución de las fuerzas oclusales en el tratamiento de los desordenes funcionales del sistema masticatorio. <sup>(18)</sup>

**2010; O. W. Majid.** en su investigación “Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery” estudia los usos clínicos establecidos y emergentes de la TBA en el campo de Cirugía Bucal y Maxilofacial.

Algunas de los nuevos usos clínicos propuestos por el estudio pero que aun están bajo investigación son su aplicación en el tratamiento de desórdenes temporomandibulares, dolor miofascial, hipertrofia de maseteros y sialorrea.

Además en el estudio se estudia su mecanismo de acción, preparaciones farmacéuticas, reacciones adversas y complicaciones. <sup>(6)</sup>

**2010; Torres Huerta J. et al.** en su investigación “Toxina botulínica tipo A para el manejo del dolor en pacientes con Síndrome de dolor miofascial crónico” estudiaron a 30 pacientes con síndrome de dolor miofascial crónico con edades entre 25 y 50 años de ambos sexos. A todos se les realizaron infiltración de puntos gatillo cervicales y lumbares mediante equipo de electrosonomiografía para la aplicación de toxina botulínica tipo A a una dilución de 100 Um de toxina en 1 ml de solución salina infiltrando de 200 a 400 Um totales, dependiendo del sitio del dolor.

Concluyeron que la aplicación de toxina botulínica tipo A en pacientes con Síndrome de dolor miofascial crónico es efectiva para disminuir la intensidad del dolor, mejorando así su funcionalidad y, por lo tanto, su calidad de vida. <sup>(3)</sup>

## 3.2) Bases Teóricas

### 3.2.1. SÍNDROME DE DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO

#### 3.2.1.1. DEFINICIÓN

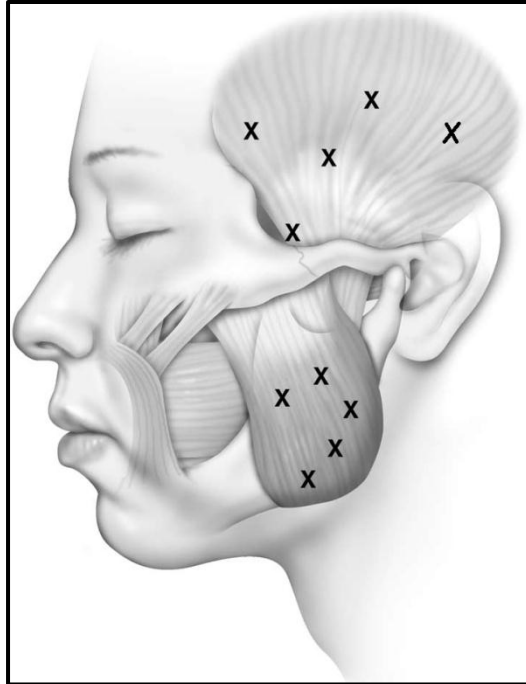
El Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio (SDMFM) es un cuadro clínico que, según estudios, afecta hasta al 30% de la población. Se caracteriza por áreas dolorosas en los músculos masticatorios y por la evidencia clínica de contracción de bandas musculares sobre las cuales existe un punto cuya presión desencadena un dolor intenso local y referido denominado **punto gatillo**.<sup>(1)</sup> (Figura 1)

Las características clínicas del SDMFM son trismus, dolor facial, fatiga y limitación de la función en los músculos maseteros, temporales y pterigoideos preferentemente, aunque puede afectar a los músculos esternocleidomastoideos, esplenios, trapecios, periorales y al frontal.

Se distingue del Síndrome de Disfunción de la Articulación Temporomandibular por la ausencia de dolor u otra clínica articular. Sin embargo, ambos cuadros pueden asociarse.

El SDMFM representa, según Dworkin y Le Reesche un cuadro de dolor crónico con aspectos psico-sociales similares al dolor crónico de espalda y a la cefalea.

Depresión, ansiedad, fatiga y trastornos del sueño acompañan con frecuencia al dolor y caracterizan también el SDMFM.<sup>(2)</sup>



**Figura 1 : Ubicaciones frecuentes de los Puntos Gatillo en músculos: Masetero y Temporal.**<sup>(31)</sup>

### 3.2.1.2. HISTORIA

La primera descripción en conjunto de síntomas relacionados con la articulación temporomandibular corresponde a un otorrinolaringólogo llamado Costen. Dicho autor describió, en 1934 y en un grupo de 11 pacientes, un síndrome caracterizado por pérdida de audición, inestabilidad, tinnitus, cefalea, chasquido articular, dolor de oído, sequedad de boca y sensación de ardor en la lengua y la garganta. Esta constelación de síntomas se denominó Síndrome de Costen.<sup>(2,30)</sup>

En la actualidad, existe un término genérico que engloba las distintas afecciones del sistema articular temporomandibular y muscular masticatorio que se denomina “Desórdenes Temporomandibulares”. Corresponde a una serie de situaciones clínicas que se pueden presentar acompañadas de signos y síntomas en la musculatura masticatoria y otros músculos vecinos de la cabeza y el cuello, los tejidos blandos y los componentes óseos de las articulaciones temporomandibulares.



El término “Desórdenes Temporomandibulares” engloba en la actualidad, diversos cuadros, que son:

- El SDMFM
- La Disfunción Temporomandibular
- La hipomovilidad mandibular crónica
- El dolor facial atípico
- El Bruxismo y el apretamiento dentario.

El término Disfunción Miofascial fue acuñado por Laskin en 1969, haciendo referencia a un grupo de pacientes que presentaban dolor facial localizado en la musculatura masticatoria sin clínica articular temporomandibular.

En 1972, Farrar<sup>(19)</sup> fue el primero en reorientar la Disfunción temporomandibular hacia la estructura anatómica implicada, poniendo énfasis en las alteraciones internas como etiología más probable de estos trastornos. Posteriormente Block<sup>(20)</sup>, en 1980, publicó su clasificación citando por vez primera el Dolor Miofascial, diferenciando el origen muscular del dolor articular.

### **3.2.1.3. EPIDEMIOLOGIA**

Hansson y Nilner, hicieron un estudio sobre Trastornos de la articulación temporomandibular en una muestra de 1069 individuos de 20 a 65 años hallaron una incidencia del 79 % con algún síntoma articular o muscular, y un 30 % con más de un síntoma. Un estudio epidemiológico sobre dolor orofacial en una población de mujeres jóvenes mostró que el dolor miofascial de los músculos masticadores afectaba al 50 % de dicha población, y que el 6 % de la muestra presentaba síntomas de características e intensidad idéntica a los de aquellas pacientes que acudían a consulta en busca de tratamiento.

En un estudio poblacional en una clínica de dolor, el SDMFM fue identificado como responsable de dolor crónico en la cabeza y el cuello por el 54.6%.

Otro estudio epidemiológico sobre dolor orofacial en mujeres jóvenes (edad 20-40 años) usando criterios específicos halló una prevalencia de SDMMF en alrededor del 50% de la población general. Dentro del grupo, el 6% tenía síntomas de intensidad comparable con las pacientes que acudían para tratamiento. En cuanto al sexo, diversos estudios atribuyen una clara prevalencia de las mujeres, oscilando entre el 75 y el 88,5 %, según los estudios. <sup>(23,24,25)</sup> . En cuanto a la edad, la prevalencia oscila entre los 36.8 y los 41.2 años <sup>(26)</sup>

#### **3.2.1.4. ANATOMÍA. MÚSCULOS DE LA MASTICACIÓN.**

##### ***Músculo masetero***

El Masetero es un músculo grueso, de forma cuadrilátera, formado por dos vientres, superficial y profundo. El superficial es el mayor, y se origina, mediante una aponeurosis tendinosa, en el proceso zigomático del maxilar y en los dos tercios anteriores del borde inferior del arco zigomático. Sus fibras se dirigen hacia atrás y abajo, a insertarse en el ángulo y mitad inferior de la cara externa de la rama ascendente mandibular. El vientre profundo es mucho menor, y más muscular en textura. Se origina en el tercio posterior del borde inferior y en la totalidad de la superficie interna del arco zigomático. Sus fibras se dirigen hacia abajo y adelante, y se insertan en la mitad superior de la rama y la cara lateral de la apófisis coronoides de la mandíbula. El vientre profundo en su porción anterior está parcialmente cubierto por el superficial. Su porción posterior está cubierta por la glándula parótida.

##### ***Músculo Temporal***

El músculo temporal está situado en la región lateral de la cabeza. Se origina en toda la amplitud de la fosa temporal (excepto en su porción zigomática) y en la superficie profunda de la fascia temporal. En forma de abanico, sus fibras descienden y convergen en un tendón, que pasa por dentro del arco zigomático y termina insertándose en la cara medial, punta y borde anterior de la apófisis coronoides y de la rama ascendente de la mandíbula, llegando hasta el trígono retromolar y tercer molar inferior.

### ***Músculo Pterigoideo interno***

Es un músculo grueso, de forma cuadrilátera. Se origina en la cara medial de la lámina lateral de la apófisis pterigoides y la apófisis piramidal del hueso palatino. Un segundo origen es en la tuberosidad del maxilar. Desde estos orígenes, sus fibras se dirigen hacia abajo, atrás y afuera, insertándose en las porciones inferior y posterior de la cara interna de la rama mandibular. Estas inserciones alcanzan, por arriba, el foramen mandibular.

### ***Músculo Pterigoideo externo***

Es un músculo corto, grueso, en forma groseramente cónica, que se dispone casi horizontalmente entre la fosa infratemporal y el cóndilo de la mandíbula. Se origina en dos haces o vientres, uno superior, en la cara externa del ala mayor del esfenoides y en la cresta infratemporal; e inferior se origina en la lámina lateral de la apófisis pterigoides. Sus fibras pasan horizontalmente hacia atrás y abajo, para insertarse en una depresión anterior en el cuello del cóndilo y en el margen anterior del disco articular temporomandibular.

### ***Inervación***

Los músculos masticadores están inervados por la tercera rama del nervio Trigémino que recibe el nombre de nervio Mandibular. Dicha rama da origen a los nervios que reciben el mismo nombre que los músculos inervados.

### ***Acción***

Los músculos temporales, maseteros y pterigoideos internos elevan la mandíbula contra el maxilar con gran fuerza. El músculo pterigoideo externo produce traslación anterior del cóndilo y de la mandíbula. La contracción unilateral de los pterigoideos externo e interno produce lateralización contralateral de la mandíbula. <sup>(2)</sup>

### **3.2.1.5. ETIOPATOGENIA**

#### **3.2.1.5.1. FACTORES DE RIESGO**

Shiffman y cols<sup>(21)</sup> en 1992 realizaron un estudio en 269 mujeres jóvenes, estudiantes de enfermería para valorar la evolución y los factores de riesgo asociados a la disfunción temporomandibular, incluyendo el SDMFM. Los resultados demostraron que los hábitos de masticación anómalos y los acontecimientos vitales generadores de estrés fueron factores significativos en el desarrollo del SDMFM. Los hábitos masticatorios anómalos – parafunciones- se consideraron factores iniciadores o prolongadores. Los trastornos oclusales no se asociaron a aparición de SDMFM. El estrés fue considerado un factor predisponente.

En 2002, Huang y cols<sup>(22)</sup> publicaron un estudio poblacional sobre posibles factores de riesgo asociados a los diferentes subgrupos diagnósticos de trastornos temporomandibulares. La muestra correspondió a 157 con dolor miofascial y artralgia, 97 sujetos con dolor miofascial y 20 con artralgia solamente, respecto de 195 de control. En los análisis multivariados con ajuste simultáneo para la presencia de cada factor de riesgo, se asoció un riesgo aumentado a los siguientes factores:

1. Trauma facial
2. Apretamiento dentario
3. Extracción previa de tercer molar
4. Somatización
5. Sexo femenino

El hallazgo más novedoso de este estudio es la asociación con la extracción previa de terceros molares, como factor de riesgo. Los datos anteriores apoyan la teoría multifactorial para el SDMFM, evidenciando la complejidad del cuadro.

Otro de los cuadros a los que se puede asociar, aunque no necesariamente, es el bruxismo (hábito involuntario de rechinar los dientes, preferentemente durante el sueño). Sin embargo, los pacientes revisados no presentaban dicho síntoma.

Según Moldofsky, existe una elevada incidencia de dolor crónico y trastornos del sueño en pacientes afectados de bruxismo. Rugh y Ware sugirieron que una incidencia elevada de bruxismo durante la fase de sueño REM se asocia al dolor facial. Sin embargo, Lavigne y col, cuestionan la relación en sentido inverso. Según ellos, los pacientes con dolor facial tienen menos episodios de bruxismo por hora de sueño que los que no tienen dolor.

#### **3.2.1.5.2. MECANISMOS DE PRODUCCIÓN**

Según la literatura actual sobre dolor crónico, se considera que en el SDMFM concurren mecanismos centrales y periféricos del Sistema Neuromuscular, comunes a los del dolor miofascial del tronco y las extremidades.

La fisiopatología es incierta pero una posible explicación sería la lesión del músculo por microtraumatismos, sobreuso o espasmo prolongado<sup>(24)</sup>.

En el SDM aparte de estar afectado el músculo también hay disfunción de los nervios aferentes responsables de su normofunción, por lo que el dolor muscular suele estar acompañado de alteraciones neurovegetativas y motoras. El SDM se justifica por anomalías en los elementos contráctiles que originan un arco reflejo anormal. En el microscopio electrónico se detecta un aumento de fibras rojas rotas indicativas de distress metabólico secundario a la proliferación de mitocondrias.<sup>(2,24)</sup>

Según Han y Harrison, la aparición del Punto-Gatillo (PG) se debería a la presencia de microtraumas repetidos, suficiente causa de disrupción del retículo sarcoplásmico de las fibras musculares. Los factores predisponentes incluirían posturas inadecuadas, sedentarismo, desequilibrios nutricionales – especialmente déficit vitamínico - hábitos bucales parafuncionales, trastornos del sueño y alteraciones articulares.

### a. LESIÓN DE FIBRAS MUSCULARES TIPO I

Los músculos esqueléticos contienen diversas proporciones de fibras que se agrupan en tres categorías principales: Tipo I, tipo II A y tipo II B. Los tipos II C y II M están presentes durante el desarrollo y no son frecuentes en el músculo masticador del adulto, en condiciones normales (Tabla 1).

TIPOS DE FIBRAS (%)	I	IM	IIA	IIB	IIC
Masetero	63	6	2	27	3
Temporal	53	5	0	39	2
Pterigoideo externo	70	14	0	11	5
Pterigoideo interno	54	8	0	6	2
Digástrico	34	0	27	38	0

**Tabla 1. Tipos de fibras musculares. Distribución en los músculos masticadores.**

Las fibras tipo I se asocian funcionalmente al tono muscular estático y postural. Su contracción es lenta. Son resistentes a la fatiga y contienen un alto número de mitocondrias, necesarias para la fosforilación oxidativa, parte del metabolismo energético. Las fibras tipo II se asocian funcionalmente con contracciones rápidas pero breves. Se fatigan rápidamente, son ricas en glucógeno y utilizan la glucólisis aerobia para obtener energía. La proporción entre los distintos tipos de fibras puede variar dependiendo de las demandas a que se someta al músculo. Así, Uhlig, en 1995 halló signos de transformación de fibras I a II C en músculos cervicales afectados de dolor y disfunción.

La inactividad y el dolor crónico pueden determinar la disminución en el número y el tamaño de las fibras I, necesarias para mantener la actividad postural y en reposo normales. Por otro lado, un excesivo aumento en la actividad postural puede producir un aumento en el número de fibras I, como demostraron Bengtsson y cols. <sup>(25)</sup>

El exceso de tensión muscular asociado a la masticación de chicle, o al bruxismo puede provocar un aumento del número de fibras I en detrimento de las II. Si el aumento de actividad sobre las fibras I va más allá de ciertos parámetros, los componentes intracelulares de estas fibras podrían dañarse. Una actividad continuada excesiva de la unidad motora ocasionaría la hiperpolarización exterior del músculo debido a una elevada concentración de potasio por daño en la bomba de K<sup>+</sup>. Ello conduciría a lesionar los filamentos de actina y miosina, con disrupción del retículo sarcoplásmico y de la bomba de Ca<sup>++</sup>, y disminución del flujo sanguíneo local. A nivel del sarcómero, ocasionaría despolarización sostenida, isquemia, hipoxia tisular y daño celular con lesión de las fibras musculares, disrupción miofibrilar, y liberación de metabolitos mediadores de la inflamación y del dolor. <sup>(2,24)</sup>. Estudios histológicos y bioquímicos realizados a partir de muestras biópsicas de áreas musculares dolorosas sugieren una alteración en el metabolismo oxidativo del músculo, especialmente en las fibras tipo I, con producción de metabolitos tóxicos y alteración de la nocicepción periférica.

Los cambios histológicos, según Bengtsson y col., apoyan esta hipótesis y se caracterizan por lisis miofibrilar, presencia de fibras de aspecto apolillado, fibras tipo I rotas con depósito de glucógeno y mitocondrias anormales pero escasa evidencia de inflamación celular.

## **b. ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA PLACA MOTORA**

### *b.1. Activación de los receptores musculares nociceptivos*

Diferentes metabolitos comprometidos en la inflamación y toxicidad celular tales como Potasio, Bradiquinina, Histamina o Prostaglandina PGE<sub>2</sub> pueden aparecer en áreas de daño muscular y provocar dolor local. El potasio es un eficaz agente irritante sobre los receptores nociceptivos tipo IV y podría ser el responsable de la sensibilización periférica de dichos receptores. Esta

sensibilización periférica se cree que podría jugar un papel fundamental en la aparición de dolor espontáneo y a la palpación.

Se ha estudiado la relación entre los niveles plasmáticos de Histamina y distintos procesos musculares que cursan con dolor y que se relacionan con el dolor miofascial. Así, los pacientes afectados de Artritis Reumatoide seropositivos presentan elevados niveles de Histamina sérica, mientras que los pacientes afectados de Fibromialgia presentan los niveles más bajos. En lo que se refiere a la relación entre dolor muscular e Histamina, los estudios publicados son parcialmente contradictorios.

La Histamina también puede actuar como modulador de la microcirculación local en el músculo en pacientes afectados de fibromialgia y como modulador de la hiperalgesia en algunos pacientes afectados de mialgia local. Estudios experimentales de microdiálisis en músculo masetero en sujetos sanos ponen de manifiesto que la inyección intramuscular de Histamina a concentración de 1000 mmol/L provoca una disminución del umbral de dolor a la presión y un descenso de la temperatura local.

### **c. TEORÍA MECÁNICA**

Los estudios acerca de las férulas oclusales en el tratamiento de la Disfunción Temporomandibular y del SDMM han permitido aumentar nuestro conocimiento de la fisiología de los músculos masticadores, en consonancia con los conceptos expuestos acerca de su histología.

#### *c.1 Posición funcional de reposo*

En condiciones normales, en vigilia, en reposo y en sujetos relajados, la mandíbula adopta una posición variable de ligera apertura, que oscila entre los 2,1 y los 2,8 mm de distancia interincisal <sup>(1,2,24)</sup>. Estudios electromiográficos demuestran que en esta posición, en condiciones basales, la actividad eléctrica de los músculos elevadores – maseteros y temporales- es mínima y que, si se incrementa esta distancia interincisal, aumenta la eficacia contráctil de



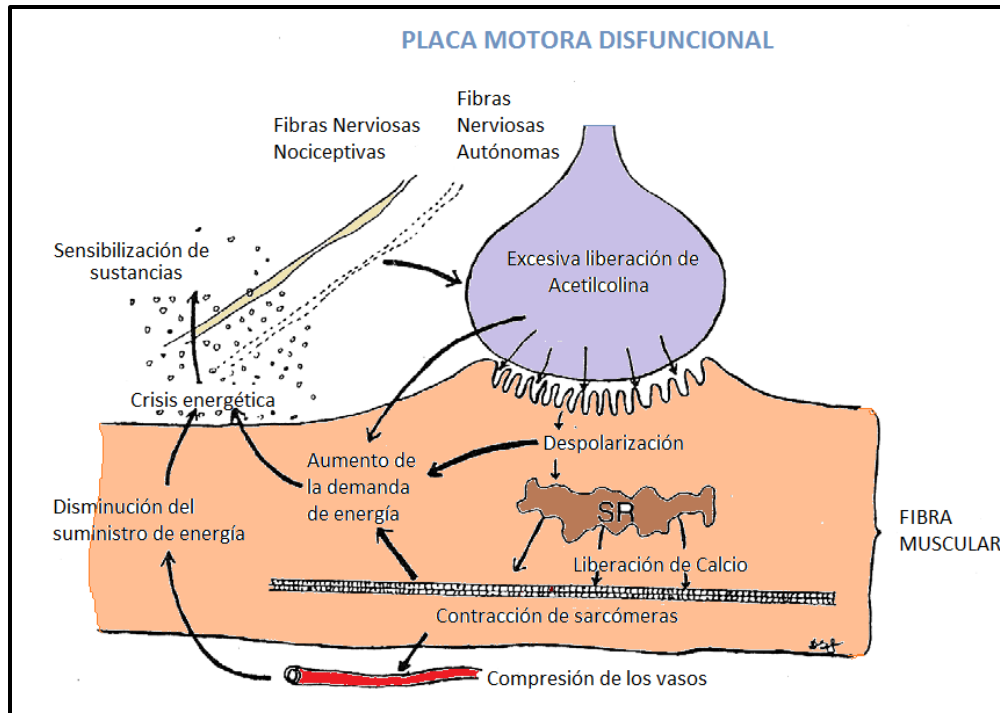
estos músculos. Los fenómenos descritos en el apartado anterior –lesión de fibras musculares tipo I- como consecuencia de una actividad aumentada en reposo, por apretamiento, rechinar o bruxismo, con acortamiento de la longitud funcional de los músculos elevadores, explicaría la aparición del dolor asociado al SDMMF.

### *c.2 Contracción excéntrica*

Los músculos esqueléticos, estriados, pueden realizar tres tipos de contracciones: isométricas, concéntricas y excéntricas. Según los estudios de Lieber <sup>(26)</sup>, las contracciones excéntricas repetidas o sostenidas se asocian a daño muscular, de características parecidas a las descritas y dolor de aparición tardía tras el esfuerzo. Es el dolor característico del individuo no entrenado que realiza un ejercicio físico no habitual. La contracción excéntrica se da en los músculos durante la contracción de sus antagonistas y tiene como función estabilizar el miembro o región anatómica correspondiente. En el caso de la mandíbula, se trata de los músculos elevadores del lado de no trabajo en las excursiones laterales.

### **d. ELECTROFISIOLOGÍA**

Según Simons , el daño muscular ocurriría primariamente al nivel de las placas motoras, como consecuencia de una “crisis de energía” ocasionada por el incremento en la liberación de Acetilcolina (Ach) en la placa motora. Según Hong, ello daría origen a la generación de numerosos potenciales de placa motora, con incremento en la demanda de energía, despolarización sostenida de la membrana post-sináptica y cambios en las mitocondrias (Figura 2).



**Figura 2. Modificado de Fisiopatología de la placa motora disfuncional. Hong CZ. Simons DG. Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points. Archives of Physical Medicine and rehabilitation 1998; 79(7):863-872.**

La exploración electromiográfica de los músculos afectados de Dolor Miofascial mediante aparatos convencionales de uso clínico no muestra cambios concluyentes en la actividad eléctrica. Weeks y Travell, insertaron un electrodo de aguja coaxial en el área de un punto gatillo (PG) en un músculo en reposo y registraron actividad de potencial con una amplitud de 1000  $\mu\text{V}$  y elevada frecuencia de (10-12/seg). Sin embargo, la exploración simultánea de las áreas adyacentes no presentó actividad eléctrica alguna. Wheeler et al, hallaron actividad eléctrica aumentada al examinar los PG activos mediante electromiografía de aguja en el músculo trapecio. Sin embargo, esta actividad espontánea, que definieron como Actividad Eléctrica Espontánea (AEE), sólo fue detectable en los PG activos y no en los latentes ni en las áreas adyacentes. Las características de las ondas detectadas en la AEE son similares a las que se describen como "ruido de placa motora", por lo que los PG activos guardan relación con

las placas motoras. Los potenciales normales de la placa motora suelen ser potenciales de acción en miniatura, monofásicos, discretos, cortos y negativos, que se producen sólo algunas veces por segundo. Sin embargo, patrones similares a los de la AEE, con descargas continuas de baja amplitud, se asocian a potenciales de placas motoras anormales en la literatura. Ito y col, demostraron experimentalmente la relación entre este tipo de potencial, similar al de la AEE y la presencia de acúmulos anormales de Acetilcolina. Los estudios electrofisiológicos en pacientes afectos de SDMMFM presentan resultados contradictorios. Harness y col. <sup>(25)</sup>, en 1990, publicaron un estudio sobre 150 pacientes afectos de Trastornos Temporomandibulares. De ellos, 45 correspondían al SDMMFM. Paradójicamente, el estudio EMG en condiciones basales de ese grupo demostró los potenciales más bajos de la muestra en los músculos maseteros, temporales y frontales. Para los autores, los débiles voltajes observados se explicarían por la fatiga que afectaría a los músculos de la masticación. No obstante, un interés creciente en el estudio del Dolor Miofascial en otras localizaciones ha reactivado el interés por los posibles trastornos de la actividad bioeléctrica en los músculos afectos.

#### **e. TRANSMISIÓN DEL DOLOR AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Los impulsos aferentes de los receptores musculares tipo III y IV se transmiten al SNC a través de las neuronas de la lámina I, V y, posiblemente, IV de las astas posteriores de la médula espinal hasta el córtex cerebral, produciendo la percepción del dolor local. Sin embargo, en el área correspondiente al nervio trigémino los impulsos se transmiten a las neuronas de segundo orden situadas en el tronco del encéfalo, incluyendo la lámina superficial del subnúcleo caudado y también las porciones interpolaris y oralis. De éstas el impulso puede saltar a otras neuronas en el tálamo, núcleos motores craneales o el sistema reticular. Estos impulsos pueden también converger con otros de origen cutáneo o articular y ser responsables de la percepción de dolor referido.

#### **f. MODIFICACIÓN DEL IMPULSO NOCICEPTIVO CENTRAL**

Los impulsos nociceptivos aferentes pueden ser inhibidos o modificados por múltiples alteraciones iniciadas a nivel central o periférico. La estimulación eléctrica de baja – y alta – intensidad de los nervios periféricos o los estímulos nocivos de puntos distantes del sitio de dolor original puede suprimir las respuestas nociceptivas en las neuronas trigeminales del tronco del encéfalo así como los reflejos asociados <sup>(2,24)</sup>. Otros tipos de estímulos como frío, calor, medicamentos analgésicos, masaje, inyecciones musculares y estimulación eléctrica transcutánea pueden inhibir la transmisión de impulsos aferentes. Por otro lado, la actividad persistente nociceptiva central o periférica puede producir un aumento en el número de cambios neuroplásticos en las neuronas cutáneas y profundas. Estos cambios neuroplásticos pueden incluir respuesta prolongada a estímulos aferentes, aumento del tamaño del campo receptivo y descargas espontáneas de actividad. Estudios experimentales en animales han demostrado acúmulo de canales de sodio y receptores adrenérgicos alfa. En ausencia de estímulo periférico, las corrientes de sodio que entran en la célula a través de estos nuevos canales y la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa por las catecolaminas circulantes pueden provocar descargas nerviosas espontáneas y la aparición de dolor <sup>(2)</sup>.

Estos cambios neuroplásticos serían los responsables de facilitar o acentuar los impulsos periféricos procedentes del dolor articular persistente, la actividad muscular mantenida a partir del apretamiento dentario o la tensión postural y, en consecuencia, de la aparición de una actividad neuronal aumentada. Otras alteraciones del sistema nervioso central como la ansiedad o la depresión podrían actuar de la misma forma. Esta alteración del impulso aferente recibe el nombre de “Mecanismo Central de Modulación”, que reduce o amplía el impulso periférico. La aparición de dolor local y referido produciría una alteración en los sistemas de modulación central que perpetuarían el dolor.

### **3.2.1.6. CLASIFICACIÓN**

La AAOP – 1993 clasifica a los desordenes temporomandibulares en :

1. Desórdenes de los huesos craneales y de la mandíbula.
2. Desórdenes de la articulación temporomandibular.
3. Desórdenes de los músculos masticatorios.

Y subdivide a los desordenes temporomandibulares en:

- a. Dolor Miofascial.
- b. Miositis.
- c. Mioespasmo.
- d. Rigidez muscular protectora.
- e. Contractura.
- f. Neoplasia.

El síndrome de dolor miofascial masticatorio (SDMFM) es considerado un trastorno que afecta a los músculos de la masticación según la clasificación hecha por la AAOP (Asociación Americana del Dolor) en 1993.<sup>(27)</sup>

### **3.2.1.7. CLÍNICA**

El síndrome de dolor miofascial, de etiología desconocida, se caracteriza por la presencia de dolor, en reposo y a la contracción, de intensidad variable, localizado en el seno de la musculatura estriada, alrededor de determinados puntos o áreas, denominados PG (*Trigger points*).

El punto gatillo se define como un punto hiperirritable, entre una banda tensa muscular o en la fascia muscular, el cual es doloroso a la compresión, que puede ser referido y con

características de disfunción motora y fenómenos autonómicos (lagrimeo, salivación, cambios en la temperatura de la piel, sudoración, piloerección y trastornos propioceptivos)<sup>(3)</sup>

Los PG se distinguen como nódulos o bandas tensas a la palpación, en los que la presión desencadena la sensación dolorosa. Las localizaciones preferentes son las regiones facial, pericraneal, cervical, lumbar, los hombros y las extremidades. Existen dos tipos de PG: El *Activo* y el *Latente*. El primero se caracteriza por la presencia de dolor continuo y referido, que se puede alterar con la palpación. El segundo presenta hipersensibilidad en ausencia de dolor continuo. Estos últimos son los más comunes.

Otras de las características clínicas del SDMFM son trismus, dolor facial, fatiga y limitación de la función en los músculos maseteros y temporales preferentemente, aunque puede afectar a los músculos esternocleidomastoideos, esplenios, trapecios, periorales y al frontal.

Los músculos afectados pueden mostrar una predisposición aumentada a la fatiga, rigidez, sensación de debilidad, y dolor a la movilización, sin restricción articular. Los músculos más frecuentemente afectados son los maseteros (79-84 %) y los temporales (56-65 %),<sup>(1,2,24)</sup> seguidos de los pterigoideos internos y externos y los digástricos.

Los estudios electromiográficos de rutina, mediante los electromiógrafos de uso en la clínica, no muestran cambios significativos, según Friction.

Según Berry y Yemm , la piel sobre los PG medida con detectores de radiaciones infrarrojas, está más caliente. Según Han y Harrison, los puntos “calientes” (hot spots) corresponden a PG activos y latentes, y se caracterizan por una elevación de la temperatura entre 0,5 y 1,0 ° C respecto al lado opuesto del cuerpo.

Los pacientes afectos de SDMFM son más sensibles a la estimulación por presión y a la compresión vascular de los miembros superiores que los sujetos normales. También tienen

parámetros de respiración alterados, más fatigabilidad, depresión, y trastornos del sueño que la población sana.

### **3.2.1.8. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico del Síndrome de dolor miofascial masticatorio (SDMFM) se basa en los hallazgos clínicos.

Básicamente en la presencia de puntos gatillo (PG) y de bandas tensas palpables en el músculo. La estimulación del punto gatillo produce un patrón de dolor referido característico de cada músculo, que no sigue ninguna distribución segmentaria ni territorio concreto de nervio periférico. Al presionar el PG transversalmente se produce una respuesta espasmódica local (twitch). Existe también; restricción de la movilidad no debida a alteraciones anatómicas sino al dolor provocado tanto por el estiramiento como por la contracción. Suelen encontrarse alteraciones neurovegetativas acompañantes del dolor miofascial masticatorio como (aumento de la sudoración, palidez, aumento de la actividad pilomotor, paniculosis) como manifestación de la disfunción autonómica local que se detecta por termografía. Los datos de Laboratorio son normales. <sup>(1,3)</sup>

En líneas más sencillas; para que un paciente sea diagnosticado de SDMFM debe establecerse la presencia de los siguientes síntomas:

1. Dolor de origen muscular, o dolor asociado a la palpación de los músculos masticadores.
2. Sensación de dolor en la mandíbula, sienes, cara, área preauricular o en el interior del conducto auditivo en reposo o durante la función.
3. Dolor a la palpación de tres o más de los siguientes 20 puntos musculares: temporal posterior, medio, anterior; origen, vientre e inserción del masetero; región mandibular

posterior, submandibular; área del pterigoideo lateral, y tendón del temporal. Al menos uno de los puntos debe hallarse en el lado del dolor original.

4. Dolor miofascial con limitación de apertura: Movilidad bucal reducida y rigidez muscular masticatoria durante el estiramiento en presencia de dolor miofascial.<sup>(2)</sup>

#### **a. MÉTODO DE EXPLORACIÓN DE LOS PUNTOS-GATILLO**

Los PG no pueden ser identificados mediante pruebas de laboratorio o de imagen, ni tampoco mediante pruebas electrofisiológicas. Tampoco presentan hallazgos histológicos distintivos, por lo que algunos investigadores cuestionan su existencia. Sin embargo, la palpación de los PG es un método de examen altamente fiable, especialmente si el explorador está habituado a detectar dichas zonas.<sup>(2,24)</sup> La presión moderada sobre un PG produce dolor local y, con frecuencia, referido. El paciente a menudo refiere que esa acción reproduce de forma precisa el dolor de forma que no existe duda sobre el diagnóstico. Hong y col. utilizan un método simple para provocar el dolor: presionar con los dedos hasta que los lechos ungueales palidecen. Ello, según los autores, ocurre al aplicar una fuerza igual a 3-4 Kg/cm<sup>2</sup>. Wright aconseja mantener la presión durante 5 segundos sobre el área del PG.

#### **3.2.1.9. PRONÓSTICO**

Rammelsbeg y col. publicaron en 2003 un estudio longitudinal prospectivo de 5 años de una muestra de 235 sujetos afectados de SDMF. Los pacientes fueron clasificados, según la evolución, en tres grupos: aquellos que presentan persistencia tras el tratamiento (PER), los que presentan recurrencia de síntomas tras un periodo asintomático (REC) y los que presentan remisión completa (REM). El resultado fue que, transcurridos 5 años, en el 31% de los pacientes persistían los síntomas (PER); el 33% habían experimentado remisión (REM) y el 60% habían recaído (REC).



## **Factores Somáticos**

El estudio de Rammelsberg y col. evidencia que una frecuencia elevada de presentación del dolor, el número de PG, y el número total de puntos corporales con dolor son factores predictivos significativos de persistencia del dolor.

## **Factores Psico-Sociales**

En 1996, Friction y Olsen publicaron un estudio sobre 94 pacientes afectados de DTM. El estudio permitió aislar 10 factores potencialmente determinantes de la respuesta al tratamiento para los pacientes afectados de trastornos temporomandibulares crónicos:

1. Escasa confianza en el tratamiento
2. Baja autoestima
3. Cansancio
4. Sentimiento de preocupación
5. Actividad sexual reducida
6. Hábitos alimenticios defectuosos
7. Sensación de confusión
8. Falsas expectativas de tratamiento
9. Falta de sueño
10. Uso del trastorno como excusa de evitación de actividad.

La baja autoestima, sensación de preocupación, falta de fuerzas y actividad durante el sueño, permitieron predecir el resultado del tratamiento en 41 de 47 individuos ( $p < 0.0001$ ). Ello sugiere que el estudio psico-social del paciente previo permitiría predecir el resultado del tratamiento en los trastornos temporomandibulares como el SDMFm y que la depresión mediaría la respuesta al tratamiento del dolor crónico (Friction 1996).

En el estudio de Rammelsberg y col. la depresión, sin embargo, medida en escala de puntuación, no fue un factor pronóstico significativo. Solamente el grupo REM presentó una proporción significativa de sujetos con depresión al inicio del tratamiento, pero esta proporción

se redujo de forma significativa en los controles sucesivos. Posiblemente, en el grupo REM, la depresión estaba relacionada con la presencia del dolor y desapareció después de aliviarse el trastorno muscular.

Los pacientes que presentan comorbilidad, es decir la asociación del SDMFM y la FM (Fibromialgia) responden peor al tratamiento que los que sólo presentan SDMFM.

### **3.2.1.10. TERAPÉUTICA**

El tratamiento del Síndrome de dolor miofascial masticatorio (SDMFM) es diverso e incluye los esteroides, AINES, los antidepresivos, la fisioterapia, ejercicio, férulas, punción seca e inyecciones en los puntos gatillo con diversas sustancias como analgésicos, esteroides y en recientes estudios se ha demostrado la eficacia de la toxina botulínica tipo A por inhibir la liberación de Ach en la parte presináptica de la unión neuromuscular. <sup>(1,3)</sup>

El apoyo psicológico y el tratamiento rehabilitador son fundamentales en la terapia, y suele ser más acertado iniciar el tratamiento con procedimientos conservadores no invasivos antes de realizar infiltraciones de los puntos gatillo. <sup>(2,24)</sup>

Se han utilizado distintas terapias físicas tales como calor/frío, acupuntura, ultrasonidos, ejercicios de estiramiento, rayos infrarrojos, masajes, manipulación muscular, técnicas de relajación y TENS. Lo que está claro es que este tipo de tratamiento debe ser continuo y que el paciente deberá de realizar una tabla de ejercicios en su domicilio para garantizar el éxito.

Si con todo esto no se obtiene mejoría, se tendrá que pasar a la realización de técnicas invasivas tales como la infiltración de los puntos gatillo, aunque ésta también puede utilizarse conjuntamente a los ejercicios de rehabilitación, sobre todo en pacientes que no los toleran.

La práctica de infiltraciones en puntos gatillo masticatorios, junto a ejercicios de estiramiento (fisioterapia) suelen dar muy buenos resultados, aunque desgraciadamente suele ser muy difícil

la coordinación entre las unidades de dolor y los servicios de rehabilitación por la presión asistencial. <sup>(24)</sup>

Existen diversas técnicas para la realización de las infiltraciones de los puntos gatillo, entre los que destacan, desde la punción seca (no fármaco), hasta la inyección de diversos anestésicos locales, asociados o no a corticoides, suero salino fisiológico, agua destilada y toxina botulínica. La inyección de agua destilada y bupivacaína es dolorosa y cuando se emplea lidocaína o mepivacaína sin diluir, ocurre el mismo fenómeno. Por ello suelen emplearse estas dos últimas diluidas al 0,2-0,25%. La adición de corticoides no aporta ninguna ventaja y sólo la administración de toxina botulínica parece producir una mejoría más duradera. <sup>(1,2)</sup>

El factor primordial en la reducción del dolor parece ser la alteración mecánica que provoca la aguja sobre el punto gatillo por lo que existen autores que aconsejan la multipunción en un intento de romper la cicatrización anómala que constituiría la base anatómica de dicho punto. De esta manera, la posterior cicatrización y regeneración normal del tejido permitiría la desaparición del punto gatillo.

Se menciona que un requisito primordial para la utilización racional de la toxina botulínica A en el control del dolor es que el paciente debe tener dolor crónico secundario a un diagnóstico conocido o presumible, para el cual no hay un tratamiento curativo y que éste no ha respondido exitosamente a los diferentes tratamientos antiálgicos conservadores y no invasivos. <sup>(24)</sup>

En conclusión, existen múltiples tratamientos para abordar el SDMMF, sin embargo cuando se administra Toxina Botulínica Tipo A en los puntos gatillo masticatorios, la duración del efecto analgésico es mayor que con otro tipo de fármaco empleado en la actualidad.

## 3.2.2. TOXINA BOTULÍNICA TIPO A

### 3.2.2.1. Historia

Durante las guerras napoleónicas, el duque de Wurtemberg en Stuttgart observó un número creciente de fallecimientos asociados a la ingestión de salchichas ahumadas. El médico y poeta alemán Justinus Kerner (1786-1862) fue el primero en investigar la posibilidad de existencia de un veneno en las salchichas. Alimentó con las salchichas a varios animales y así mismo, y observó los síntomas presentados. De estas observaciones el Dr Kerner concluyó que el veneno interfería con la transmisión nerviosa.

En 1870 Muller realizó mayores investigaciones y describió al síndrome al que llamó “*Botulus*”, que significa salchicha en latín. (Erbguth et al 1999).

En 1895 , Van Ermengem investigó una epidemia de botulismo que afectaba a 34 individuos que habían consumido carne cruda servida en un festival de músicos amateurs en Ellezeles (Bélgica).

Las características clínicas del Botulismo incluyen disfunción autonómica (sequedad de boca, náusea, íleo paralítico, hipotensión postural), y parálisis flácida sin fiebre.

Debido a esta epidemia el investigador Van Ermengem, fue el primero en aislar el germen *Clostridium Botulinum* (Erbguth et al 1999).

Debido a la elevada toxicidad de la toxina botulínica tipo A y su participación en brotes de botulismo de origen alimentario, fue la primera en ser investigada, y consecuentemente, la primera en ser utilizada como medicamento en humanos. <sup>(4,6)</sup>

En 1928, Snipe y Sommer, de la Universidad de California, en San Francisco, realizaron el primer intento de purificar la TBA. Descubrieron que el 90% de de la toxina producida en cultivo podía ser precipitada ajustando el pH a 3,5, mediante la adición de ácido. Este precipitado de color marrón y aspecto similar al barro fue el utilizado como fuente para múltiples

investigaciones e incluso fue considerado como potencial arma biológica en la segunda guerra mundial. Por ésta última razón, En Fort Detrick, Maryland, se iniciaron las investigaciones por parte del Ejército. En dicho laboratorio se procedió a purificar, cristalizar y a determinar las propiedades químicas, físicas y biológicas de la TBA. Desde dicho laboratorio, se distribuyó TBA a diversos centros de todo el mundo que colaboraron en el conocimiento de la neurotoxina. Edward Schantz, toxicólogo, realizó estudios sobre TBA en Fort Detrick desde 1944 hasta 1971 y, desde 1972, en el Food Research Institute de la Universidad de Wisconsin.

En 1977, el Dr. Alan Scott, cirujano oftalmólogo, había estado estudiando el tratamiento no quirúrgico del estrabismo en monos Rhesus, y contactó con el Dr. Schantz en busca de una sustancia que ejerciera un efecto similar al de la cirugía, paralizando un músculo ocular espástico en lugar de realizar una sección quirúrgica del mismo. El objetivo era hallar una alternativa al tratamiento quirúrgico del estrabismo. La corrección de la desviación ocular en los animales de experimentación tras la inyección de toxina impulsó los trabajos de Scott y Schantz. Transcurridos 10 años de experimentación animal, la FDA autorizó, en 1979, la realización de estudios clínicos en pacientes humanos voluntarios. En tal fecha, la TB dejó de ser considerada un veneno para pasar a ser un medicamento. En 1989 su uso fue aprobado por la FDA americana para el tratamiento del blefarospasmo y estrabismo asociados a distonía, en pacientes mayores de 12 años.

En 1990 Carruthers observa que en pacientes con blefaroespasmo se produce relajación del área glabellar, tras la inyección de toxina botulínica tipo A. Posteriormente inyecta TBA en las arrugas de la zona glabellar y patas de gallo obteniendo muy buenos resultados estéticos. Blitzer, et al., publican en 1993 sus resultados en musculatura frontal y platisma.

En la actualidad la Toxina Botulínica tipo A se considera tratamiento de elección en el blefaroespasma, espasmo hemifacial y distonía cervical y laríngea, y constituye parte fundamental del tratamiento en la espasticidad y en la parálisis cerebral.

La toxina botulínica tipo A se ha venido utilizando con fines terapéuticos durante los últimos 20 años, en los últimos 8 años se ha comenzado a utilizar para otras aplicaciones como es el caso del Síndrome de dolor miofascial masticatorio, pero hasta la fecha no hay un régimen estandarizado para su utilización. <sup>(1,4,6,28)</sup>

### 3.2.2.2. Descripción de la molécula, serotipos y marcas comerciales

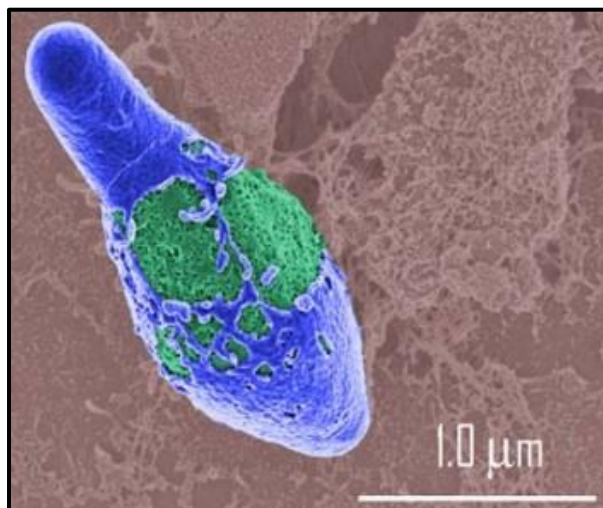
La bacteria anaerobia, *Clostridium Botulinum*, produce siete toxinas (A, B, C 1, C 2, D, E, F, G) pero sólo se han utilizado los tipos A, B, y F en la práctica clínica.

Los serotipos son parecidos desde el punto de vista estructural y funcional, sin embargo tienen receptores propios, y lugares intracelulares enzimáticos propios.

El serotipo A es el veneno de origen biológico más potente que se conoce.

En humanos, una dosis de 0,1 µg por vía oral es suficiente para provocar la muerte.

Los siete tipos conocidos de Toxina Botulínica han sido aislados y caracterizados. Los tipos A (Botox®, Dysport®) y B (Myoblock®) son los únicos autorizados en USA. <sup>(2)</sup>



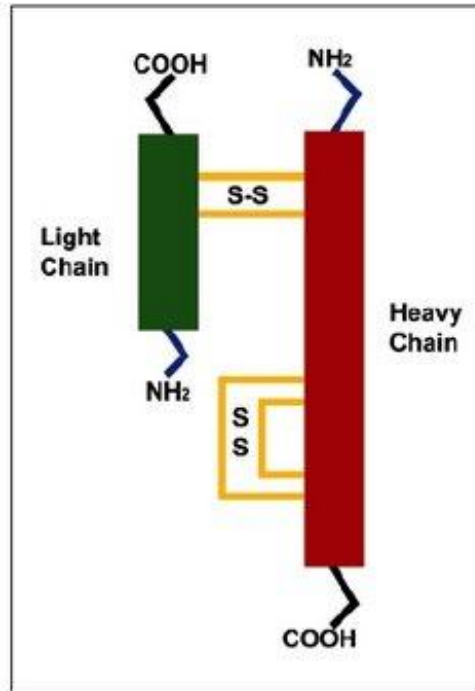
**Figura 3. Clostridium Botulinum, productor de Toxina Botulínica y sus diferentes serotipos.**

Algunos autores han propuesto el uso de otros serotipos en pacientes productores de anticuerpos anti -TBA o refractarios a la misma. Los tipos A, B y E se relacionan con el Botulismo en humanos, aunque el tipo F fue asociado a dos brotes de envenenamiento. Los distintos tipos se diferencian entre sí por sus distintas especificaciones serológicas, receptores celulares, mecanismos de acción, eficacia y duración. Pueden ocurrir reacciones cruzadas. Los tipos E y F muestran mayor incidencia de reacciones cruzadas entre sí y los tipos C 1y D también.

Los distintos tipos serológicos se han asociado a distintos cuadros clínicos de envenenamiento, siendo el producido por el tipo B el más benigno y el del A el más grave. Estas diferencias en toxicidad pueden reflejar su distinta eficacia terapéutica.

Dentro de todos los serotipos con las que cuenta la Toxina Botulínica, se considera la más potente la de tipo A. Aunque la B y la F tienen prácticamente la misma eficacia, se usa habitualmente la de tipo A, estando las otras en estudio para su uso alternativo.

A pesar de las diferencias desde el punto de vista de antigenicidad, la toxina mantiene una estructura similar en todos los serotipos. En la producción de la toxina se forma una cadena inactiva de 150 kDa, es tras una proteólisis que se divide en una molécula dicatenaria con una cadena ligera de 50 kDa y una pesada de 100 kDa que se mantiene unidas por puentes disulfuro (Hanson et al 2002). La estructura bicatenaria activa de la toxina está compuesta de 3 dominios de 50 kDa con importancia funcional (Montecucco 1995). La mayoría de serotipos se encuentran adheridos a proteínas asociadas a neurotoxinas (PANs) de diversos tamaños, esto no ocurre en el caso de la toxina tetánica, se cree que estas PANs están implicados en mecanismos de protección de las toxinas a su paso por el medio hostil que supone el Ph ácido de los jugos gástricos y que puede llegar al Ph básico del intestino delgado donde será absorbida y de ahí pasar al torrente sanguíneo.<sup>(2,24)</sup>



**Figura 4: Estructura molecular de la Toxina Botulínica A, Cadenas ligera y pesada.**

La Toxina Botulínica tipo A se obtiene en el mercado en dos preparados. BOTOX (Allergan) y DYSPORT (Ipsen Ltd., UK). Posteriormente se ha comercializado un preparado de Toxina Botulínica B, MYOBLOCK (Elan Pharmaceuticals San Francisco, Ca) que se encuentra aceptado por la FDA para su uso en distonías cervicales.

La Toxina Botulínica se presenta en viales constituidos por Unidades Mouse (Um) o simplemente Unidades (U).

Una unidad (U) se define como la dosis media letal intraperitoneal para matar al 50 % de ratones Webster suizos (LD50). La dosis letal media en humanos es de 2800-3500 U.

Por ejemplo, la toxina BTA (Botox) se presenta en viales de 100 U en forma de toxina cristalina purificada y al vacío.

La preparación europea de la toxina botulínica A Dysport, (Ipsen Ltd., antes Speywood pharmaceuticals, Maidenhead, UK) no es equivalente en sus dosis, debido a un método distinto



en la purificación. Habitualmente las dosis requeridas de Dysport para un mismo efecto son de dos a cinco veces mayor que la de Botox. La reconstitución de la toxina botulínica A (Botox) se lleva a cabo con suero salino sin conservantes. No se debe agitar violentamente, ni congelar, ya que la congelación desnaturaría la solución. El volumen de dilución es variable, entre 1 a 8 ml por 100 U. (Allergan Inc, prospecto para utilización de Botox).

La solución reconstituida debe almacenarse entre los 2 y 8°C, y se recomienda la utilización de la solución en las primeras 4 horas. <sup>(29)</sup>

En el Perú existen tres preparaciones comerciales, Botox® (Allergan), Toxibot® (Health and Wealth Technology Limited), y Redux®

En la siguiente tabla se muestran los diferentes preparados disponibles para su uso clínico.

	<b>Botox®</b>	<b>Dysport®</b>	<b>Myoblock®</b>	<b>Toxibot®</b>
<b>Compañía</b>	Allergan Inc, EEUU	Ipsen limited, UK	Elan Pharma Inc, Irlanda	Health and Wealth
<b>Tipo de Toxina</b>	A	A	B	A
<b>Unidades por vial</b>	100	500	2500, 5000, 10000	50, 100
<b>Duración</b>	24 meses	12 meses	24 meses	24 meses
<b>Conservación</b>	-5°C	2-8°C	2-8°C	2-8°C
<b>Solvente</b>	0.9% Suero fisiológico	0.9% Suero fisiológico	Solución prefabricada	0.9% Suero fisiológico
<b>Indicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blefaroespasm o</li> <li>• Tortícolis espasmódica</li> <li>• Espasmo hemifacial</li> <li>• Espasticidad</li> <li>• Aplicaciones estéticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blefaroespasm o</li> <li>• Tortícolis espasmódica</li> <li>• Espasmo hemifacial</li> <li>• Espasticidad</li> <li>• Aplicaciones estéticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distonía cervical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blefaroespasm o</li> <li>• Tortícolis espasmódica</li> <li>• Espasmo hemifacial</li> <li>• Espasticidad</li> <li>• Aplicaciones estéticas</li> </ul>

**Tabla 2: Diferentes preparados disponibles de Toxina Botulínica**

### **Seguridad. Dosis Letal (DL)**

Se desconoce la cantidad mínima para causar envenenamiento en humanos, pero se ha estimado en 2800-3500 U. Ya que la toxina causa la enfermedad al ser ingerida, probablemente la dosis mediante inyección debe ser menor. En base a estudios realizados en primates, la dosis letal estimada en humanos es de 1 ng(30-40 UI)/kg de peso corporal. La experiencia clínica aconseja no sobrepasar las 300-400 UI de TBA en una sola dosis.<sup>(2)</sup>

### **3.2.2.3 Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción se divide en 3 etapas principales: adhesión, internalización e inhibición de la liberación del neurotransmisor Acetilcolina (Ach).

La TBA bloquea la transmisión del impulso eléctrico en la placa motora, uniéndose de forma altamente específica a las terminaciones nerviosas colinérgicas, en las que inhibe la liberación de Ach. Las terminales nerviosas colinérgicas se encuentran en las uniones neuromusculares – placas motoras – de los músculos esqueléticos y en el Sistema Nervioso Autónomo (SNA). La unión de TBA a la terminal presináptica disminuye la cantidad de Ach liberada tras la despolarización. Esta disminución provoca una transmisión neuromuscular ineficaz y la consecuente debilidad generalizada. En las neuronas del SNA, el efecto de la TBA es menos específico, debido a las relaciones dinámicas entre las neuronas colinérgicas y adrenérgicas. Los pacientes con bloqueo colinérgico del SNA muestran hipotensión, náusea, vómitos, calambres intestinales y dilatación pupilar.<sup>(2,24)</sup>

En la Unión neuromuscular, la Ach es sintetizada por la enzima Colina -Acetiltransferasa en la terminal pre-sináptica a partir de Acetil-coenzima A y Colina, y almacenada en vesículas en la neurona pre-sináptica. Las vesículas liberan su contenido (moléculas de Ach) en la sinapsis espontáneamente (una cada vez) o en masa, cuando un potencial de acción alcanza la terminal sináptica. Las moléculas de Ach atraviesan la sinapsis para unirse a los receptores de Ach

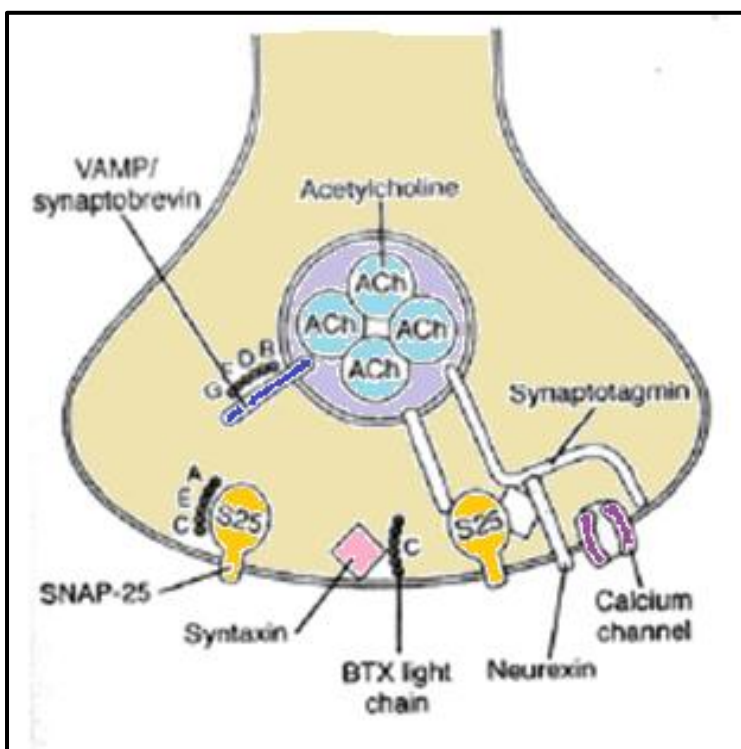
(AchR) de la membrana muscular post-sináptica. La interacción Ach-AchR provoca la apertura de los canales iónicos en la membrana adyacente. El movimiento iónico resultante provoca la aparición de despolarización local. La Ach liberada espontáneamente de las vesículas provoca una pequeña despolarización local de la membrana muscular o potencial de placa terminal miniatura (PPTM), que no se propaga más allá del área de la sinapsis. Sin embargo, la ruptura de múltiples vesículas de Ach tras la despolarización nerviosa terminal, provoca múltiples interacciones Ach-AchR y, como consecuencia, la aparición de una despolarización amplia, en la membrana post-sináptica muscular o potencial de placa terminal (PPT). Si el PPT es suficientemente amplio, como consecuencia de la formación de suficientes uniones Ach-AchR, se obtiene un potencial de acción propagado en la membrana muscular que provocará la activación de las miofibrillas y como consecuencia, la contracción muscular. <sup>(2)</sup>

La Toxina Botulínica interfiere la transmisión colinérgica bloqueando irreversiblemente la liberación espontánea de Ach y, también, la formación del PPT. Pero no afecta la propagación del potencial de acción en la fibra nerviosa. Tampoco interfiere en la síntesis o almacenamiento de Ach. En consecuencia, únicamente bloquea el proceso de liberación de Ach.

La inhibición de la liberación de Ach no es inmediata, ya que inicialmente la TB debe unirse a los receptores de membrana y después ser internalizada al interior de la neurona para provocar allí el bloqueo de la Ach. La TB también es transportada de forma retrógrada a través del axón, ya que, como veremos, ha sido aislada en el cuerpo celular de algunas motoneuronas. <sup>(1,2,5,29)</sup>

La TBA es una Zinc-endopeptidasa <sup>(3,29)</sup>, una proteína de doble cadena, de 150 kD de peso, compuesta por una cadena pesada unida a otra ligera por puentes disulfuro (Figura 2). La ruptura de las dos cadenas por enzimas proteolíticas de la propia bacteria, en el caso de la TBA, conduce a la disociación de la cadena pesada, de 100 kD y de la ligera, de 50 kD. La primera facilita la unión a los receptores presinápticos y la penetración de la toxina en la neurona.

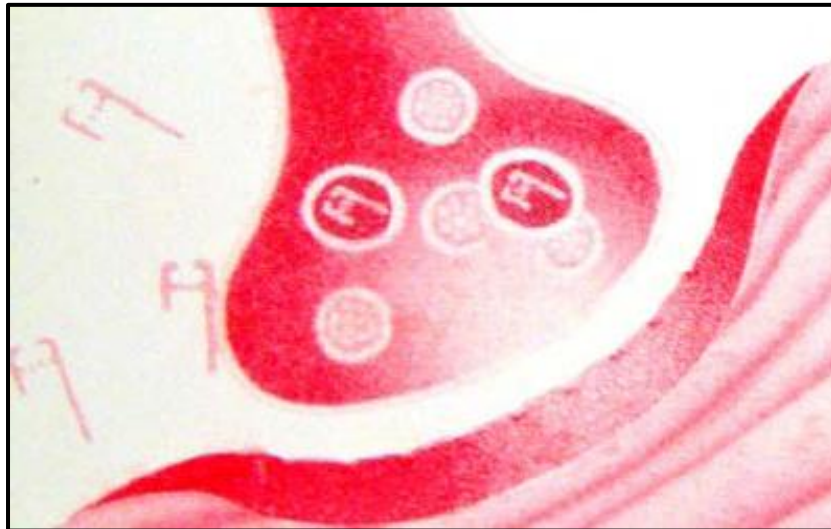
Los distintos serotipos actúan sobre distintas proteínas neurosecretoras. (Figura 5) Así, la TBA actúa uniéndose a la SNAP-25 (synaptosomal associated protein), una de las más importantes proteínas sinaptosomales, de 25kDa, que participa en el proceso de exocitosis en las células neurales y endocrinas. La TBB actúa sobre la VAMP (vesicle associated membrane protein) denominada Sinaptobrevina.



**Figura 5: Diferentes lugares de acción de los distintos serotipos de Toxina Botulínica. Así los tipos A,C1 y E actúan sobre la proteína asociada a sinaptosomas (SNAP-25), el C2 actúa sobre la proteína Sintaxina; y la B,D, F y G actúan sobre proteínas de membrana asociada a vesículas(VAMP). Modificado de Guntinas – Lichinus. Facial Plastic clinics of North America 11(2003) 503-513**

La cadena ligera actúa al nivel de las proteínas de superficie de las vesículas pre-sinápticas que contienen la Ach, provocando su ruptura. Ello impide la coalescencia de las vesículas con la membrana pre-sináptica y, en consecuencia, la liberación de la Ach al espacio sináptico, lo que bloquea temporalmente la transmisión nerviosa. <sup>(2)</sup> Actúa selectivamente sobre las

terminaciones colinérgicas periféricas. <sup>(1,2)</sup> Ello produce relajación muscular, disminución de la compresión de los vasos musculares, y eventualmente, disminución de la concentración de metabolitos excitantes. <sup>(2,24)</sup> (Figuras 6,7)



**Figura 6: Adhesión e Internalización de la Toxina Botulínica Tipo A. (Tomado de Dolly JO 1997)**



**Figura 7: Inhibición de la liberación de Acetilcolina (Tomado de Dolly JO 1997)**

Otro mecanismo de acción posible es mediante el bloqueo de los sistemas de control nociceptivo tras captación retrógrada de la TBA al SNC. Los serotipos B, F y la Toxina Tetánica pueden ser internalizados por los astrocitos del hipocampo en ratas. La liberación de neuropéptidos es inhibida por la TB en las neuronas de las raíces dorsales de las neuronas ganglionares. Esta captación retrógrada, en forma de metabolitos de la TB, produciría su efecto a través del bloqueo de determinados péptidos neurotransmisores, responsables de la sensación dolorosa. La liberación de Ach y sustancia P, pero no de noradrenalina del tejido ocular del conejo es inhibida por TBA. Estos resultados pre-clínicos – in vitro e in vivo- prueban la actividad antinociceptiva de la TB, aparte de su bien conocido efecto de bloqueo sobre la placa motora y otros nervios colinérgicos, sin embargo serán precisos estudios adicionales. <sup>(68)</sup>

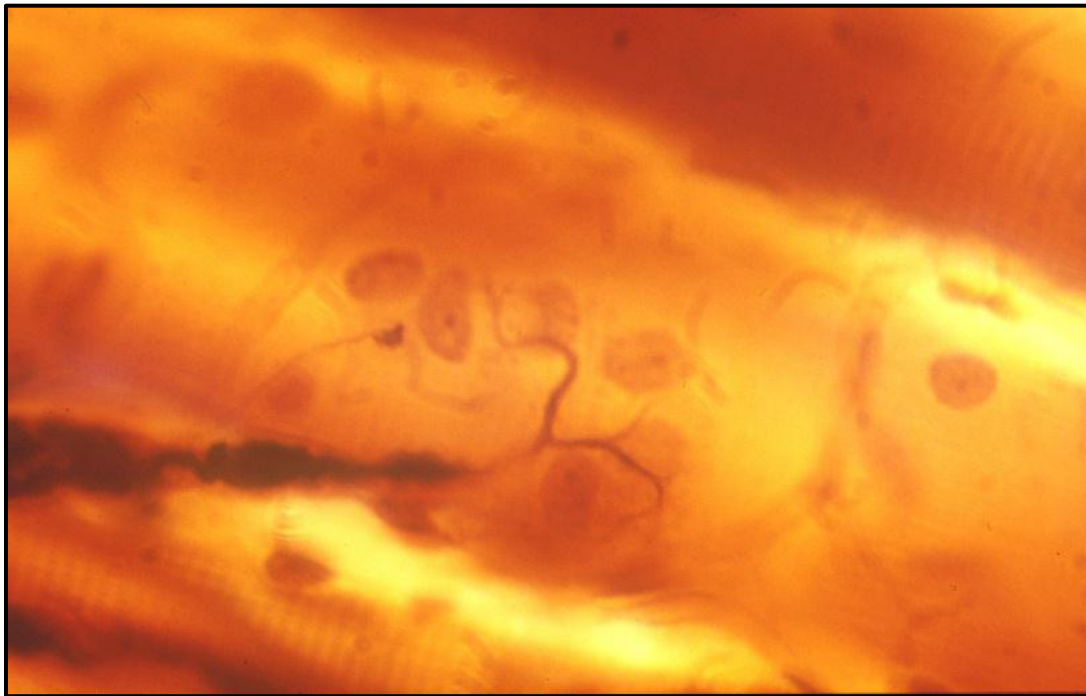
Como consecuencia del bloqueo de la unión neuromuscular, y por mecanismos no bien conocidos, transcurridos entre 7 y 10 días de la inyección de TB, se produce una extensa formación de nuevas terminaciones colaterales desmielinizadas a nivel del axón terminal de la placa motora. Este fenómeno se conoce como “End Sprouting”, es reversible, y desaparece progresivamente al cesar el efecto de la TB<sup>(1,2,31)</sup> (Figuras 8,9,10). A los 10-14 días, las fibras musculares empiezan a atrofiarse. Este proceso continúa durante 4 a 6 semanas. Ambos procesos son reversibles, lo que indica que no se producen cambios tróficos permanentes tras la inyección de TB, y que el proceso de reinervación es completo. Este fenómeno se ha comprobado en animales de experimentación y en humanos.

La inyección de TB provoca la atrofia del músculo, manifestada por reducción en el diámetro de las fibras musculares y en el volumen del músculo. Este fenómeno también es reversible, y desaparece a los 4 meses de la inyección.

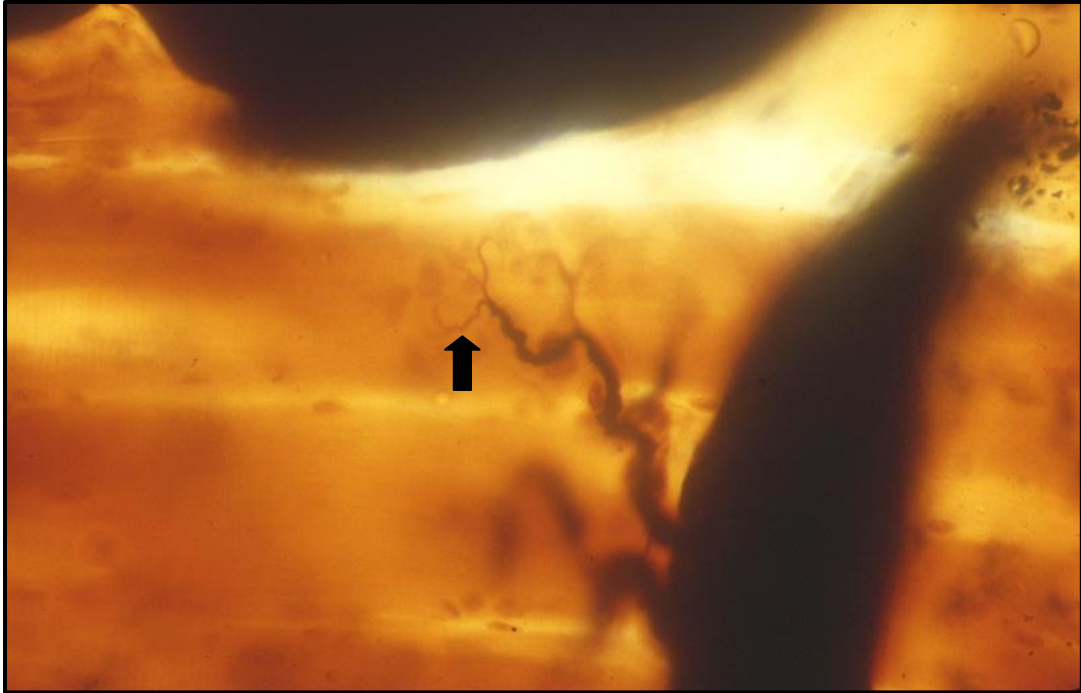
#### **Relación entre la dosis y la difusión de la TB.**

Según estudios en ratas, la superficie a través de la cual difunde la TB tras la inyección intramuscular es dosis-dependiente. Utilizando como marcador la actividad de la Acetilcolinesterasa (AChE), determinada en el interior del músculo, parece que dosis de 2,5-10

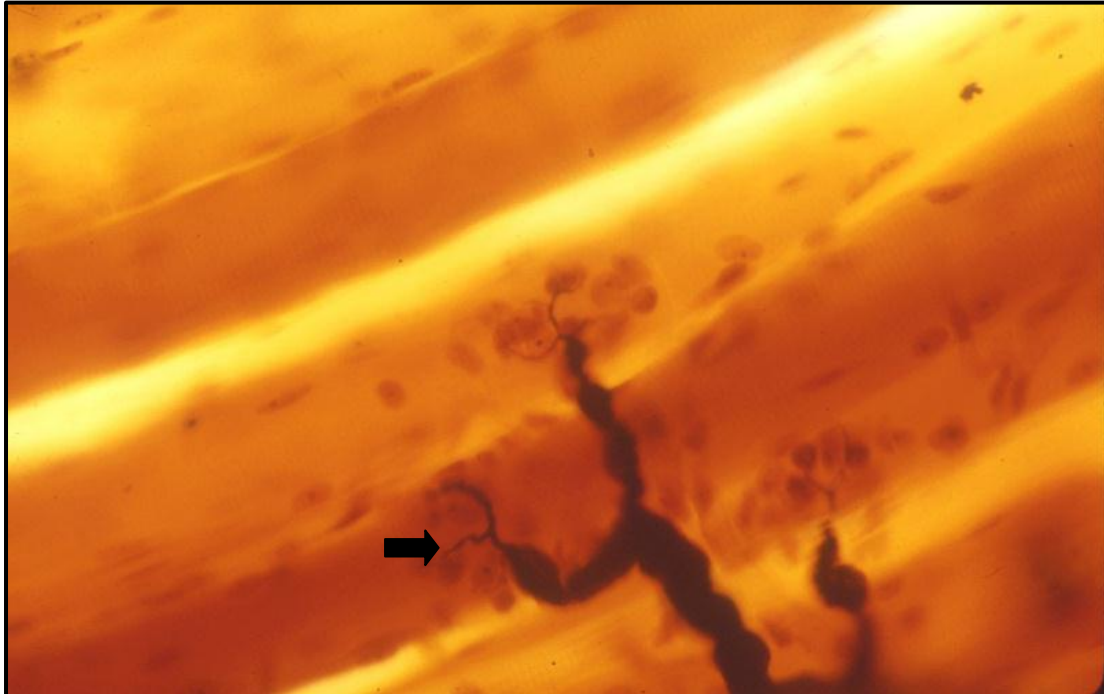
UI de TBA producen efecto biológico en una extensión de 45 mm. Dosis menores (1 UI) producen escasa actividad de AchE, prácticamente inapreciable. Basada en estos hallazgos, una estrategia de inyección en múltiples puntos produce un beneficio clínico superior comparado con puntos de inyección únicos o limitados a una única área del músculo. <sup>(2)</sup>



***Figura 8. Placa motora normal (Unión Neuromuscular) (Karnofsky) (Cortesía de E. Mayayo)***



**Figura 9. Formación de colaterales (flecha) en el axón terminal (“Sprouting”) tras la inyección de TBA (Karnofsky). (Cortesía de E. Mayayo)**



**Figura 10. “End sprouting” (flecha). (Cortesía de E. Mayayo)**



### **3.2.2.5. Farmacocinética**

La toxina botulínica se une muy rápidamente al músculo que se inyecta y, a su vez, se une tan firmemente que sólo una mínima cantidad de la dosis administrada pasa a la circulación general, produciendo, por tanto, mínimos efectos sistémicos. Penetra con dificultad en la barrera hematoencefálica debido a su elevado peso molecular. La toxina botulínica no se une a las proteínas plasmáticas y no se conocen metabolitos de la toxina en sangre, aunque tampoco existen estudios de su excreción tras su administración por vía intramuscular. La toxina botulínica tipo A se caracteriza por ser mucho más potente y tener una acción más duradera que los serotipos B y F, pero estas toxinas pueden ser útiles en aquellos pacientes que, por sensibilización, no responden al serotipo A. El tiempo de latencia de la TBA, al igual que en cualquier fármaco aplicado mediante inyección local, depende de la concentración, dosis total, distancia entre el punto de inyección y el PG y la capacidad de penetración del preparado.

(2,24,28)

### **3.2.2.6. Indicaciones**

La toxina botulínica tipo A está indicada para el tratamiento del blefaroespasmio, espasmo hemifacial y distonías focales asociadas, así como para la corrección del estrabismo en pacientes con 12 años y mayores. Asimismo está indicada para la reducción de signos y síntomas del tortícolis espasmódico (distonía cervical). También está indicada para la deformidad dinámica del pie equino producida por espasticidad en niños de dos o más años de edad con o sin parálisis cerebral y recientemente, también se ha aprobado su uso para el tratamiento de la espasticidad del brazo en pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral, aunque esta última indicación sólo está aprobada para la especialidad farmacéutica Dysport® (Tabla 3).

INDICACIONES	DYSPO®	BOTOX®
Blefaroespasma	Sí	Sí
Espasmo Hemifacial	Sí	Sí
Estrabismo	Sí	Sí
Tortícolis espasmódica y Distonía cervical	Sí	Sí
Espasticidad asociada o no a parálisis cerebral infantil	Sí	Sí
Espasticidad del brazo en pacientes con ACV	Sí	En estudio
Dolor miofascial masticatorio	En estudio	En estudio

**Tabla 3: Indicaciones de uso de TBA aprobadas por la FDA.**

### 3.2.2.7. Usos Clínicos en Cirugía Bucal Y Maxilofacial

Las indicaciones de la toxina botulínica en la actualidad incluyen todas aquellas patologías que resultan de la hiperfunción muscular y la disfunción autonómica. En 1989 se aprobó su uso por la FDA para el tratamiento de estrabismo, blefarospasmo y alteraciones de VII par, en abril del 2002 se aprobó la utilización de la toxina botulínica A para el tratamiento cosmético de la glabella por la FDA<sup>(1,2,24)</sup> y ese mismo año fue aprobada en España su utilización para tratamientos cosméticos.

Los usos clínicos de la toxina botulínica A en el campo odontoestomatológico incluyen :

#### **Distonía**

Las primeras aplicaciones de la toxina botulínica en nuestra especialidad han tenido lugar en el tratamiento de pacientes con distonías focales (distonía orbicular, facial, oromandibular, mioclonías palatinas).

### **Distonía oromandibular**

Según el tipo de movimiento generado en cada caso de distonía, el tratamiento se dirige hacia los grupos musculares implicados (de apertura oral, de cierre oral, de protrusión lingual, etc.).

En términos generales, hoy en día se suele evitar la inyección de los vientres anteriores de los músculos digástricos y de los músculos linguales ya que la paralización de los músculos linguales resulta en disfagia y disartria.<sup>(4)</sup> La inyección de los músculos pterigoideos internos, temporales y maseteros se realiza de forma directa, dado el gran volumen de los mismos. No ocurre así con los músculos pterigoideos externos, más difíciles de localizar para los que se recomienda su identificación por medio de electromiografía. Se intenta minimizar la aparición de insuficiencia velofaríngea que puede aparecer por la difusión de la toxina.

### **Distonías cervicales y faciales**

Una de las primeras indicaciones aceptadas fue el tratamiento del blefarospasmo. Para minimizar los efectos secundarios en el tratamiento del blefarospasmo es recomendable mantener las inyecciones por fuera del reborde orbitario con el fin de evitar alterar la función de la glándula lacrimal, la función de bombeo del sistema lacrimal, el músculo elevador del párpado y los músculos oculomotores.

Del mismo modo, se ha utilizado en el tratamiento del espasmo hemifacial, de las sinquinesias que aparecen en la recuperación de la paresia facial y muy extensamente en el tratamiento de la tortícolis.

En esta patología, la toxina es efectiva siempre y cuando se tenga un conocimiento anatómico y neurofisiológico de los músculos involucrados.<sup>(2,4,29)</sup>

### **Usos cosméticos**

La toxina botulínica A se utiliza desde la descripción inicial de Carruthers para el tratamiento de las arrugas faciales. Su uso se ha extendido sobre todo para el tratamiento de las arrugas frontales, de la región de la glabella, líneas cantales externas (patas de gallo), así como para modificar la posición de las cejas. Es menos frecuente su uso en los tercios medio e inferior de

la cara donde también se ha utilizado para variar el ángulo nasolabial, generar un efecto de aumento del labio superior, y tratar las arrugas peribucales entre otras aplicaciones.

### **Hipertrofia maseterina**

Esta aplicación se describió por primera vez en 1994 y desde entonces se ha extendido de manera asombrosa, especialmente en Corea. .<sup>(2,4)</sup>

### **Patología de la articulación temporomandibular**

En la literatura aparecen cada vez más aplicaciones de la toxina botulínica para el tratamiento de mialgias masticatorias, bruxismo, luxación recidivante de mandíbula.<sup>(4)</sup>

### **Cefaleas tensionales**

A comienzos de la década de 1990, Binder notó que los pacientes con migrañas o cefaleas tensionales que recibían toxina botulínica para usos cosméticos sentían mejoría o desaparición de las mismas.<sup>(2,24)</sup>

### **Sistema autonómico**

La acetilcolina no sólo es el principal neurotransmisor muscular sino también del sistema periférico parasimpático. En este sentido se ha utilizado en la modulación de la salivación y la sudoración.

Resulta efectivo para el tratamiento del síndrome de Frey,<sup>(24)</sup> y proporciona alivio a aquellos pacientes aquejados de problemas neurológicos (ELA; Parkinson, parálisis cerebral) con hipersialorrea.

Del mismo modo, se ha introducido para el tratamiento de la hiperhidrosis y de la rinorrea.<sup>(30)</sup>

### **Futuras aplicaciones**

Las limitaciones fundamentales de la toxina botulínica provienen de la vida media de su efecto terapéutico. El tratamiento de patologías crónicas requiere la repetición de los tratamientos cada tres meses de por vida, lo que no sólo resulta molesto sino que favorece la aparición de resistencias. El futuro deseable de estas terapéuticas requiere la obtención de preparados con

distinta duración de los efectos. Es de esperar que con el tiempo se obtengan preparados con efectos de larga duración.

En la Tabla 4 se muestran los distintos usos clínicos de la Toxina Botulínica tipo A en el campo de Cirugía Bucal y Maxilofacial. Cabe mencionar que la FDA solo ha aceptado su uso en Tétanos Cefálico, Distonía Cervical y Oromandibular, Espasmo Hemifacial. Las demás patologías cuentan con múltiples investigaciones que apoyan su uso sin embargo se necesitan aún mas estudios. <sup>(4)</sup>

<b>USOS CLINICOS EN CIRUGIA BUCAL Y MAXILOFACIAL</b>	<b>Estudio realizado por :</b>
Tétanos cefálico	Garcia et al, 2006
Distonía cervical	Costa et al, 2005
Distonía oromandibular	Wessberg, 2003
Espasmo hemifacial	Batniji et al, 2006
Hiperhidrosis	Hanlon et al, 2006
Migrañas	Elkind et al, 2006
Síndrome del Dolor Miofascial Masticatorio	Batniji et al, 2006
Trastornos de ATM	Chang et al, 2005
Fistulas salivares	Brever et al, 2006
Hipersialorrea	Lim et al, 2006
Luxación recidivante de ATM	Aquilina et al, 2004
Hipertrofia de músculos maseteros	Castro et al, 2004
Bruxismo	Eng-King et al, 2000
Neuralgia del trigémino	Zúñiga et al, 2008

**Tabla 4. Usos clínicos de la Toxina Botulínica tipo A en Cirugía Bucal y Maxilofacial.**

### **3.2.2.8. Contraindicaciones**

La toxina botulínica está contraindicada en caso de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes que acompañan a su formulación, cuando existen trastornos generalizados de la actividad muscular, por ejemplo, en pacientes con Miastenia gravis o Síndrome de Eaton Lambert. Cuando se esté administrando o se piense administrar antibióticos aminoglucósidos o espectinomina y en caso de inflamación o infección en el punto de inyección. También hay que tener especial precaución en el caso de embarazo o durante el periodo de lactancia. <sup>(4)</sup>

### **3.2.2.9. Dosis**

La dosis máxima recomendada en una sola inyección es de 400 U. Dosis inferiores (198 –300 U) se utilizan en la Disonía Cervical. En los pacientes afectos de SDMMF, las dosis totales no están estandarizadas. En un estudio realizado en el 2007, las dosis variaron entre 5 y 150 U, dependiendo de la cantidad de puntos gatillo y del tamaño del musculo afectado. <sup>(5)</sup>

### **3.2.2.10. Preparados Comerciales**

Existen dos preparados comerciales de TBA en EEUU, Botox® (Allergan Inc., Irvine, California, EEUU) y Dysport® (Ipsen Limited. 190 Bath Road, Slough Berkshire, SL1 3XE, GB). La TBB se comercializa con el nombre de Myobloc®.

En el Perú existen 3 preparados comerciales Botox® (Allergan), Toxibot® (Health and Wealth), y Dysport®.

### **3.2.2.11. Equivalencia**

Debido a diferencias en el método de ensayo utilizado para cuantificar la eficacia de los diferentes preparados, no existe coincidencia en las unidades de ambos. Sin embargo, ambas se dosifican en unidades internacionales. Según los estudios comparativos publicados, una unidad de Botox® equivale a 3-4 de Dysport®. La aplicación de esta equivalencia permite obtener los mismos resultados en cuanto a actividad y duración. Esta diferencia se debe tener en cuenta a la hora de utilizar indistintamente ambos preparados si se pretende obtener los mismos efectos. <sup>(2,29)</sup>

### 3.2.2.12. Interacciones

La TBA no se debe administrar conjuntamente con antibióticos *aminoglucósidos*, *espectinomycinina* o cualquier otro fármaco que también inhiba la transmisión neuromuscular, como por ejemplo, las *polimixinas*, las *tetraciclinas*, la *lincomicina* o los relajantes musculares tipo *tubocurarina*. En este último caso, hay que reducir la dosis inicial o utilizar uno de acción intermedia como el *vecuronio* o *atracurio*. La *cloroquina* antagoniza la parálisis causada por la toxina botulínica debido, probablemente, a la inhibición de su unión o de su internalización en el terminal neuronal, aunque también se puede deber a la inhibición del procesamiento lisosomal de la toxina. <sup>(1,4)</sup>

### 3.2.2.13. Efectos Adversos

En general, las reacciones adversas producidas por la administración de la toxina son transitorias y se suelen producir en los días siguientes a la inyección.

Si las inyecciones se aplican profundamente o en sitios inadecuados, pueden producirse efectos secundarios con parálisis transitoria de otros grupos de músculos cercanos y si las dosis son excesivas pueden causar parálisis de los músculos distantes al punto de inyección. Las inyecciones se han asociado a veces con una sensación de quemazón que dura no más de 1 ó 2 minutos.

Los efectos adversos más frecuentes en el tratamiento del blefarospasmo y el espasmo hemifacial son ptosis, diplopía, queratitis y sequedad del ojo. En el tratamiento del tortícolis espasmódico es común que aparezca disfagia, debilidad local y dolor. En los niños con parálisis cerebral, cuando se utiliza para el tratamiento de la espasticidad asociada con la deformidad dinámica del pie equino, es frecuente que aparezca mialgia, debilidad muscular e incontinencia urinaria. Y finalmente, en el tratamiento de la espasticidad del brazo post-ictus en el adulto, el acontecimiento adverso más frecuente es la debilidad muscular local. De todas maneras, estos efectos adversos van disminuyendo con el tiempo y no suelen durar más de dos semanas. En los pacientes tratados de SDMMF, 2 de 9 pacientes presentaron algún efecto

adverso. En un caso, sequedad bucal, y en el otro, pérdida de fuerza al masticar, ambos transitorios. <sup>(2,4)</sup>

### **3.2.3. DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO Y TOXINA BOTULÍNICA TIPO A**

La eficacia de la toxina botulínica en el tratamiento del estrabismo, el blefarospasmo, el espasmo hemifacial, las distonías focales y la espasticidad muscular ha sido probada. Sin embargo, un uso creciente en el tratamiento de diversos cuadros que cursan con hiperactividad muscular local ha desatado en estos últimos años un alud de publicaciones que describen y preconizan múltiples aplicaciones adicionales de la TBA, aparte de las citadas. Ello incluye también cuadros de dolor de origen muscular, como el dolor miofascial masticatorio. <sup>(2)</sup>

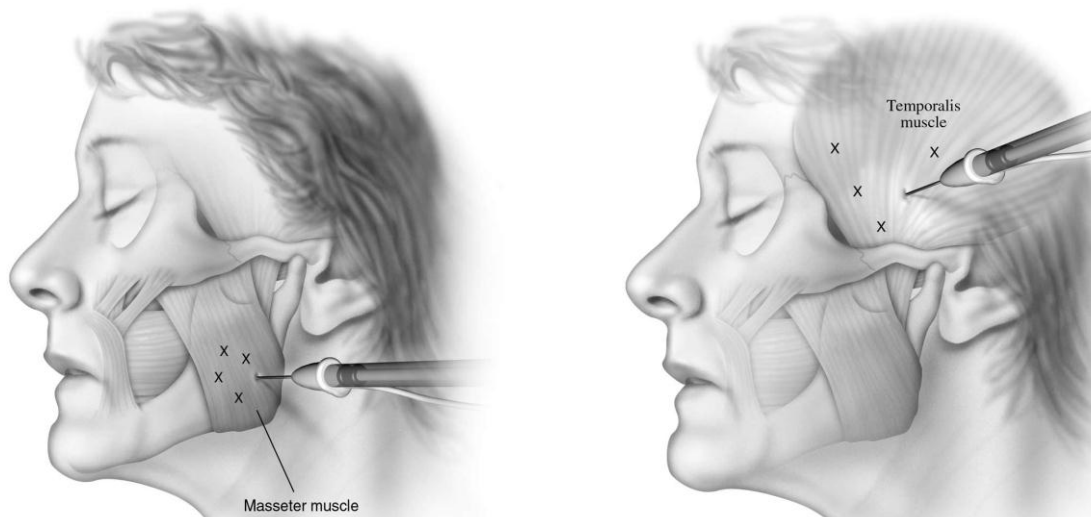
La inyección de toxina botulínica tipo A actúa inhibiendo la liberación de Acetilcolina (Ach) en la unión neuromuscular el cual es el primer eslabón en la cascada de alteraciones que acaban formando los puntos gatillo miofasciales característicos del SDMF. Secundariamente, además, también disminuye la isquemia local y la contracción sostenida de las sarcómeras, produciendo una denervación química en el músculo infiltrado que se traduce en un alivio del dolor mediado por la inhibición de liberación de glutamato y la reducción en la producción de sustancia P. <sup>(2,4,24)</sup>

Las principales propiedades farmacológicas que hacen de la TBA un fármaco muy interesante para el tratamiento del SDMF son:

1. La toxina es altamente selectiva, actuando sobre las células colinérgicas, característica que disminuye la probabilidad de efectos secundarios adversos.
2. Se administra de forma aislada, en dosis única.
3. Tiene un efecto prolongado. La acción puede mantenerse entre varios meses y un año. El intervalo promedio de duración, dependiendo de la indicación es de 3-4 meses, después de una única dosis. Después de este período se puede administrar una nueva dosis.
4. Puede ser titulada de forma exacta e individualizada para cada paciente para asegurar la máxima eficacia terapéutica y mínima toxicidad.



5. Mayor comodidad que los métodos ortopédico-dentales (férulas oclusales). Estos dispositivos tienen efecto sintomático, y la recaída suele ser la norma tras su retirada.
6. Mayor comodidad que las técnicas de terapia conductual, pues no requeriría el adiestramiento del paciente.
7. Su uso evitaría los efectos secundarios de los AINES o reducir sus dosis, en caso de tratamiento concurrente. <sup>(1,2,4)</sup>



**Figura 11: Aplicación de TBA en PG miofasciales de los músculos: Masetero y Temporal.**

**Cultrara et al. Botulinum toxin injections for the treatment of Oromandibular Dystonia. Operative Techniques in Otolaryngology—Head and neck surgery, vol 15, no 2 (jun), 2004: pp 97-102**

### 3.3) Definición de Términos

- **Toxina Botulínica Tipo A**

Proteína Neurotóxica de 150 kDa producida por el *Clostridium Botulinum*. Cuando se consume en alimentos contaminados puede producir parálisis y muerte. En su forma purificada, se ha utilizado en el tratamiento del Blefaroespasmio, estrabismo, distonías cervicales y oromandibulares. Produce relajación muscular al inhibir la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular.

- **Punto gatillo (PG)**

Punto hiperirritable cuya presión desencadena un dolor intenso local y referido.

Existen dos tipos de PG: El *Activo* y el *Latente*. El primero se caracteriza por la presencia de dolor continuo y referido, que se puede alterar con la palpación. El segundo presenta hipersensibilidad en ausencia de dolor continuo.

- **Síndrome de dolor miofascial masticatorio (SDMFM)**

Es un cuadro clínico que se caracteriza por áreas dolorosas en los músculos masticatorios y por la evidencia clínica de contracción de bandas musculares sobre las cuales existe un punto hiperirritable denominado *Punto gatillo*. Algunas características clínicas del SDMFM son trismus, dolor facial, fatiga y limitación de la función en los músculos masticatorios.

- **Acetilcolina**

Es el principal neurotransmisor en las uniones neuromusculares, ganglios autonómicos, uniones eefectoras parasimpáticas, en algunas uniones eefectoras simpáticas y en muchos sitios del sistema nervioso central de los vertebrados.

- **Unidad (U) de Toxina Botulínica tipo A**

Una unidad (U) se define como la dosis media letal intraperitoneal para matar al 50 % de ratones Webster suizos (DL50).

- **Efectividad terapéutica**

Capacidad que presenta un fármaco para obtener buenos resultados en el tratamiento de una determinada patología.

### 3.4) Hipótesis

#### 3.4.1. Hipótesis General

“La toxina botulínica tipo A, aplicada intramuscularmente, resulta ser un método eficaz en el tratamiento del Síndrome de dolor miofascial masticatorio.”

#### 3.4.2. Hipótesis Nula

“La toxina botulínica tipo A, aplicada intramuscularmente, no resulta ser un método eficaz en el tratamiento del Síndrome de dolor miofascial masticatorio.”

### 3.5) Operacionalización de variables

VARIABLE	CONCEPTUALIZACION	INDICADOR	ESCALA	CATEGORÍA
<u>VARIABLE INDEPENDIENTE</u> <b>Aplicación de Toxina Botulínica Tipo A</b>	Aplicación intramuscular de una toxina producida por el <i>Clostridium Botulinum</i> en los puntos gatillos asociados al dolor miofascial masticatorio.	Aplicación de toxina botulínica Tipo A 5U por cada punto gatillo de una concentración de 100U /2ml	Nominal	SÍ (Toxina Botulínica Tipo A)  NO (Placebo - Suero Fisiológico 0,9%)
<u>VARIABLE DEPENDIENTE</u> <b>Intensidad del dolor miofascial</b>	Evaluación del dolor pre y post aplicación del fármaco.	Manifestación de la intensidad del dolor de acuerdo a Escala visual análoga del dolor (EVA)	Ordinal	Valor 0 cm= no dolor Valor 10 cm= máximo dolor

## **4) METODOLOGÍA**

### **4.1) Tipo de investigación**

La presente investigación es un estudio de tipo:

- EXPERIMENTAL, de tipo Ensayo Clínico Controlado ya que se evaluó el efecto terapéutico de la TBA.
- PROSPECTIVO y LONGITUDINAL, ya que la información se registró en un determinado lapso y conforme sucedieron los hechos.
- ALEATORIO, ya que los pacientes de la muestra fueron elegidos al azar.

### **4.2) Población y Muestra**

#### **4.2.1 Universo**

Pacientes del Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Departamento de OdontoEstomatología del Hospital Nacional Hipólito Unánue con diagnóstico de Síndrome de dolor miofascial masticatorio (SDMFM).

#### **4.2.2 Muestra**

Se eligió al azar una muestra de 28 pacientes con diagnóstico de Síndrome de dolor miofascial masticatorio (SDMFM) que acudieron al Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Departamento de OdontoEstomatología del Hospital Nacional Hipólito Unánue y que cumplieron con los criterios de inclusión para la investigación. Éstos conformaron los grupos de estudio.

#### **4.2.3 Tipo de muestreo**

El tipo de muestreo fue probabilístico ya que los pacientes de la muestra se eligieron al azar mediante el programa estadístico EPICALC 2000.

#### **4.2.4 Criterios de inclusión**

- Las edades de los pacientes fluctuaron entre los 18 y 70 años.
- Clínicamente presentaron puntos gatillo en los músculos masticatorios (masetero, temporal, pterigoideo externo y pterigoideo interno).
- Consentimiento firmado por el paciente, certificando su participación voluntaria en la investigación.

#### **4.2.5 Criterios de exclusión**

- Pacientes alérgicos a la Toxina Botulínica tipo A.
- Pacientes con enfermedades neuromusculares como Miastenia Gravis, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Síndrome de Eaton Lambert.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes que presenten Disfagia severa.
- Pacientes que reciban terapia anticoagulante.
- Pacientes que reciban aplicación simultánea de relajantes musculares y aminoglucósidos.

#### **4.2.6 Unidad de muestra**

La unidad de muestra estuvo conformada por 28 pacientes del Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Departamento de OdontoEstomatología del Hospital Nacional Hipólito Unánue con diagnóstico de Síndrome de dolor miofascial masticatorio (SDMFM) y que cumplieron con los criterios de inclusión.

#### 4.2.7 Unidad de análisis

Son todos los puntos gatillo presentes en los músculos masticatorios de los 28 pacientes que participaron en el estudio, y en los que se midió:

<b>INTENSIDAD DEL DOLOR PRE Y POST APLICACIÓN</b>	Escala visual análoga del dolor
<b>EFFECTO TERAPÉUTICO</b>	Escala visual análoga del dolor

#### 4.3) Procedimientos y Técnicas

Los 28 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que participaron en esta investigación se dividieron aleatoriamente de la siguiente manera:

- **GRUPO I:** 14 pacientes a quienes se les administró intramuscularmente 0.1ml de TBA de una concentración de 100U/2ml en el punto gatillo.
- **GRUPO II:** 14 pacientes a quienes se les administró intramuscularmente 0,1ml de solución salina 0,9% en el punto gatillo.

#### Técnica para la aplicación intramuscular de la TBA y del placebo

La presentación de la TBA a usar en el estudio fue de 100U que se diluyó en 2ml de suero fisiológico al 0,9%. Debido a que la toxina se desnatura rápidamente, se aplicó la toxina el mismo día a todos los pacientes del grupo experimental para mantener el 100% de su efecto farmacológico.

Primero, se localizó el punto gatillo mediante la palpación, luego se aspiró antes de inyectar, a fin de evitar la inyección intravascular. Posteriormente se administró intramuscularmente la TBA

o placebo según el grupo de estudio correspondiente en los puntos gatillo localizados en los músculos masticatorios utilizando agujas de tuberculina y jeringas de 1cc.

Las dosis y diluciones del estudio fueron:

LOCALIZACIÓN	TITULACIÓN	DOSIS/ INYECCIÓN
Masetero	100U/2ml	0,1ml
Temporal	100U/2ml	0,1ml
Pterigoideo Interno	100U/2ml	0,1ml
Pterigoideo Externo	100U/2ml	0,1ml

#### **Método para la medición del dolor**

La efectividad terapéutica de esta investigación fue evaluada en base a la intensidad de dolor que presentaron los pacientes antes y después de la aplicación del fármaco mencionado en comparación con el placebo.

#### **Intensidad del dolor según Escala visual análoga (EVA)**

La escala visual análoga (EVA) fue representada gráficamente con una tabla con valores de 0 a 10 cm, que representa la intensidad de dolor en orden ascendente. Siendo la casilla inferior 0 cm o ausencia de dolor y la casilla superior 10 cm, el máximo dolor.

Los pacientes registraron en las casillas, la intensidad del dolor antes y al finalizar el procedimiento, a la 1era, 2da, 3era y 4ta semana posterior a la aplicación.

#### **4.4) Procesamiento de datos**

Para el desarrollo de esta investigación se confeccionaron dos fichas de registros clínicos, una para los pacientes y otra para el investigador.

La ficha de registros clínicos para el Investigador consistió en:

- Número de ficha.
- Datos de filiación: nombre, edad, sexo, peso, teléfono, dirección del paciente.
- Fecha y hora del procedimiento
- Tipo de fármaco empleado y cantidad de fármaco empleado en mililitros.
- Musculo masticatorio afectado por el punto gatillo.
- Tiempo de Enfermedad
- Apertura Bucal
- Ausencia de pzas dentarias

La ficha de registros clínicos para el paciente consistió en:

- Número de ficha
- Datos de filiación: nombre, edad, sexo, teléfono, celular, dirección del paciente.
- Escala Visual Análoga, para registro de intensidad de dolor en centímetros, antes, al finalizar, a la 1º, 2º, 3º, 4º semana posterior a la aplicación.

#### **4.5) Análisis de resultados**

Todos los análisis estadísticos, gráficos y tablas fueron realizados con el paquete estadístico SPSS versión 17.0 para Windows.

Se realizaron tablas de frecuencia y contingencia mediante medidas de tendencia central: media y desviación estándar.

Para medir el nivel de significancia, se realizaron comparaciones entre los resultados obtenidos para el grupo TBA y grupo Placebo, mediante la Prueba T de Student para muestras independientes. Todas las pruebas se realizaron con un nivel de significancia del 0.05.



## 5) RESULTADOS

En la Tabla 1 y Gráfico 1, se observa que la intensidad del dolor para el Grupo Experimental (TBA) fue disminuyendo notoriamente en los 5 controles que se realizaron, desde una intensidad de  $6.36 \pm 2.023$  antes del procedimiento hasta  $0.57 \pm 1.158$  después de 4 semanas del procedimiento.

En cambio para el Grupo Control (Placebo) la intensidad del dolor disminuyó 0.82 después de la aplicación, manteniéndose constante en los 4 controles posteriores. Siendo el promedio antes de la aplicación de  $5.36 \pm 1.737$  y después de la aplicación de  $4.54 \pm 1.737$ . Posteriormente en el 1er control después de una semana, la intensidad del dolor siguió disminuyendo hasta un valor de  $4.36 \pm 1.737$ , manteniéndose este último valor constante en los 4 controles posteriores, como se muestra en la Tabla 1.

En el Gráfico 2, se observa que el promedio de la intensidad del dolor antes de la aplicación de la TBA fue de 6.36 con una DS de 2.023 y en el caso del placebo, el promedio del dolor fue de 5.36 con una DS de 1.737.

El dolor preoperatorio fue de 6.36. Luego de la aplicación intramuscular de TBA, la intensidad del dolor fue de 2.43 reduciéndose en un 3.92 de dolor en promedio como se observa en el Gráfico 3. Dicha disminución corresponde a un 62 % de su valor inicial.

A la primera semana de control, el dolor disminuyó de 2.43 a 1.29. Posteriormente en los demás controles continuó disminuyendo el dolor referido por los pacientes. Así pues en el 2do control, el dolor disminuyó de 1.29 a 1.14. En la 3era semana de control el dolor continuó en descenso de 1.14 a 0.64. Y por último en el 4to control se reportaron valores mínimos de dolor llegando a 0.57 de acuerdo a la EVA.

En el Gráfico 4 se observa que la intensidad de dolor antes de la aplicación del placebo fue de 5.36 en promedio, disminuyendo luego de la aplicación a 4.54.

Al controlar una semana después, el dolor volvió a disminuir no significativamente a un valor de 4.36. En los posteriores controles; 2da, 3era y 4ta semana, la intensidad de dolor se mantuvo constante en 4.36.

Dentro de los músculos más afectados por el SDMMF figura el Músculo Masetero con un 67,9% , luego le sigue el Músculo Temporal con 25%. Posteriormente se reportó un solo caso de compromiso del músculo Pterigoideo Externo y un caso de afección de Masetero y Temporal conjuntamente, como se observa en la Tabla 2.

El mayor porcentaje de pacientes atendidos pertenecieron al sexo femenino (89.3%), mientras que el masculino correspondió al 10.7%, tal y como se observa en la Tabla 3.

La edad media fue de 38.64 años, siendo la edad mínima registrada 22 y la máxima 68 años. Las demás medidas de tendencia central se observan en la Tabla 4.

En la Tabla 5 se muestra que no existe diferencia significativa para el dolor antes del procedimiento de los grupos TBA y placebo. ( $p > 0.05$ ).

Sin embargo después de la aplicación de TBA y en los siguientes controles (1°, 2°, 3° y 4° semana, sí existe diferencia significativa de los grupos de estudio TBA y placebo para la intensidad del dolor. ( $p < 0.05$ ).

## **6) DISCUSIÓN**

La presente investigación determinó el efecto terapéutico de la Toxina Botulínica Tipo A (TBA), en el tratamiento de Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio encontrándose una disminución mayor del dolor para el grupo de la TBA en comparación con la del placebo.

Para la realización de este estudio no se encontraron antecedentes específicos en la realidad peruana, por lo que se considera un aporte singular para el control y prevención del dolor miofascial masticatorio.

La muestra total para el estudio del SDMFM fue de 28 pacientes. La distribución por sexo fue en favor del sexo femenino: 25 mujeres (89.3%) y 3 varones(10.7%)

Estos resultados concuerdan con los datos epidemiológicos de algunos estudios, como el realizado por Forteza Gonzáles (2007), el cual estudió a 73 pacientes, de los cuales 72 eran mujeres(98.2%). Estos datos parecen demostrar que el SDMFM tiene mayor predilección por el sexo femenino.

La edad media para esta investigación fue de 38.64 años, siendo la edad mínima registrada 22 y la máxima 68 años. Dicha edad fue cercana a la encontrada por Forteza Gonzáles (2007), el cual encontró que la edad media de los pacientes participantes en su estudio fue de 41.2 años.

Con respecto al control del dolor, los resultados en nuestra investigación fueron los siguientes: Para el grupo experimental, el dolor disminuyó desde  $6.36 \pm 2.023$  hasta un  $0.57 \pm 1.158$ . Mientras que para el grupo control, disminuyó de  $5.36 \pm 1.737$  a  $4.36 \pm 1.737$ .

Torres Huerta et al (2010) también encontró un mayor efecto de la TBA en comparación con el placebo, para el dolor miofascial crónico en puntos gatillo cervicales y lumbares en 30 pacientes con edades entre 25 y 50 años de ambos sexos. Concluyeron que la aplicación de TBA es efectiva para la disminución de la intensidad del dolor, mejorando así la funcionalidad muscular y la calidad de vida de los pacientes.

M. Castro (2006), también aplicó TBA en musculatura lumbar y piramidal de una muestra de 20 pacientes, encontrando una reducción en la EVA de al menos el 50%.

Freund y Schwartz (2000) concluyeron también que la TBA también es efectiva para el dolor miofascial ya que disminuyó el dolor asociado a los puntos gatillo, perfilándose como un tratamiento eficaz y seguro.

Nuestros resultados contrastan con el trabajo realizado por Forteza González (2007), el cual no encontró diferencias significativas en el alivio del dolor para los grupos experimental (TBA) y placebo (Suero fisiológico 0.9%). Concluyendo que la TBA muestra la misma eficacia analgésica que el placebo y sus efectos se mantienen a lo largo de 16 semanas.

En el 2007, Kok-Yuen Ho et al realizaron una Revisión Sistemática acerca de la TBA en puntos gatillo miofasciales. Solo 5 ensayos clínicos cumplieron con los criterios de inclusión. En 4 de ellos, la TBA no muestra eficacia en el tratamiento de los puntos gatillo miofasciales.

De tal forma, la Revisión Sistemática realizada no apoya el tratamiento con TBA.

En un estudio realizado por Amy M. Lang (2003) se comparó la eficacia y tolerabilidad de la Toxina Botulínica A y B en el tratamiento del dolor miofascial, resultando que los pacientes que recibieron TBA tenían reducciones de dolor mayores según la escala EVA y duraciones del efecto más largas comparadas con las que recibieron TBB. Dicho resultado concuerda con los datos teóricos, ya que existen menos receptores en la unión neuromuscular para TBB(Receptores VAMP) que para TBA (Receptores SNAP-25) Así pues, hará falta la aplicación de una dosis mayor de TBB para igualar la acción de la TBA.

El método seleccionado para la evaluación de la intensidad del dolor miofascial en ésta y otras investigaciones, fue la ESCALA VISUAL ANÁLOGA, en esta investigación se utilizó una escala de valores de 0 a 10 en centímetros, que nos indicó el grado de dolor mostrado por el paciente. Otros parámetros similares en otras investigaciones como la realizada por Torres Huerta (2010) son el Índice de discapacidad de Oswestry (Porcentaje de discapacidad del 0 al 100%), el cual valora la capacidad del paciente para realizar sus actividades de la vida diaria.

Para el presente estudio, el músculo más afectado por el Síndrome de Dolor Miofascial fue el Masetero en un 67.9%. Luego el M. Temporal con un 25 %. Y por último, se registró un caso de dolor miofascial del M. Pterigoideo Externo.

Estos resultados concuerdan con los encontrados por Forteza González (2007), el cual también encontró una mayor prevalencia de dolor miofascial del Músculo Masetero en comparación con el Músculo Temporal.

La palpación mediante aplicación de presión profunda sostenida y progresiva es el método de exploración y diagnóstico de los Puntos gatillo más usado. Este es el método más utilizado en la literatura y, si bien es difícil determinar de forma objetiva la intensidad del dolor y sus variaciones en el tiempo, resulta fiable si el explorador está entrenado. Este método fue el adoptado en la presente investigación.

Sin embargo, este método como cualquier otro presenta controversias en la literatura. Así, Conti y col. estudiaron dos grupos de 16 pacientes. El primero, pacientes normales, y el segundo afecto de SDMMF. Todos los pacientes fueron examinados mediante palpación de los músculos masticadores y cervicales, en tres ocasiones distintas, por cuatro profesionales diferentes, que utilizaron la escala 0-3. El nivel de concordancia fue considerado correcto y excelente para todos los músculos, independientemente del momento y del lado analizado.

Algunos autores han recomendado el uso de un instrumento de medición del dolor muscular denominado algómetro de presión. Se trata de un dinamómetro que registra la fuerza aplicada progresivamente en un punto de la superficie corporal. Está calibrado entre 0 y 10 kg. Permite determinar el "Umbral de presión", definido como el valor de presión mínima que produce dolor. Con todo, otros autores como Farella le atribuyen escaso valor predictivo positivo, por lo que no lo considera útil como instrumento de medición aislado.

El uso de placebo en este estudio se basó en el efecto placebo, la inyección seca y otras investigaciones en las cuales se obtuvo el mismo resultado cuando lo comparaban con la Toxina Botulínica Tipo A para el tratamiento del dolor miofascial.

En este estudio la TBA obtuvo mejores resultados que el placebo en los pacientes afectados de SDMMF reduciendo el dolor hasta en un 62% de su valor inicial. Del mismo modo en los estudios realizados por Freund y Schwartz (2000), M.Castro (2006), Cem Kurtoglu (2008), Arellano (2008) y Torres Huerta (2010) también se concluye la superioridad de la TBA en comparación con el placebo (Suero Fisiológico 0.9%).

Sin embargo en los estudios realizados por Nixdford (2002) y Forteza Gonzáles (2007) se concluyó que el placebo (Suero Fisiológico 0.9%) y la TBA presentaron la misma efectividad para el tratamiento del dolor miofascial.

En otros estudios se comparó la TBA con metilprednisolona (Mauro Porta, 2000) encontrándose una eficacia superior para el derivado del *Clostridium Botulinum* sobre el tratamiento con esteroide. Así mismo, en el estudio realizado por Corrie et al (2005) se comparó la TBA con la Bupivacaína al 0.5% aplicado en puntos gatillo para el tratamiento del dolor miofascial, resultando ambos fármacos ser igual de eficaces.

En la Revisión Sistemática realizada por Kok-Yuen Ho et al (2007) acerca de la aplicación de TBA en puntos gatillo miofasciales, se revisaron 5 ensayos clínicos en los cuales, las dosis de TBA fluctuó entre 5 y 100 U y el volumen usado fue de 0.05 a 6ml dependiendo del tamaño del músculo afectado. Se concluyó que utilizar altas dosis de TBA no mejora los resultados. Con una menor dosis y la ubicación exacta del punto gatillo se obtiene el mismo beneficio.

Basándonos en esto, la dosis de la TBA en nuestra investigación fue de 5U por Punto gatillo miofascial aplicando 0,1ml de la dosis, obteniéndose muy buenos resultados en los pacientes del grupo experimental.

## **7) CONCLUSIONES**

1. La Toxina Botulínica tipo A aplicado intramuscularmente en los puntos gatillo masticatorios resultó ser más eficaz que el placebo para lograr controlar el dolor que caracteriza al Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio.
2. La TBA disminuyó el dolor notoriamente en los 5 controles que se realizaron, de acuerdo a la EVA, desde una intensidad de  $6.36 \pm 2.023$  antes del procedimiento hasta  $0.57 \pm 1.158$  después de 4 semanas del procedimiento.
3. La intensidad del dolor para el grupo control bajó de  $5.36 \pm 1.737$  a  $4.36 \pm 1.737$  de acuerdo a la EVA manteniéndose constante en los 4 controles posteriores.
4. El músculo más afectado por el SDMFM fue el Masetero con un 67,9% seguido del Músculo Temporal con 25%.
5. El SDMFM presentó mayor predilección por el sexo femenino (89.3%).
6. La edad promedio de pacientes afectados de SDMFM fue de 39 años.

## **8) RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda el uso de la TBA como tratamiento del SDMFM ya que mostró una superioridad significativa en comparación con el placebo para el control de la intensidad del dolor.
2. Deben incrementarse los estudios comparativos para este fármaco para el tratamiento del SDMFM, ya que no se cuenta con antecedentes en la realidad peruana, para así establecer un protocolo definitivo, eficaz y seguro.

3. Debido a que la dosis de la TBA aun no se ha estandarizado para el tratamiento del SDMMF, recomendar a futuros investigadores realizar un estudio en el que se comparen distintas dosis de la TBA guiándose de los antecedentes existentes respecto al tema.

## 9) BIBLIOGRAFÍA

1. **M. Castro, L. Cánovas, B. García-Rojo, P. Morillas, J. Martínez-Salgado.** Tratamiento del Síndrome de Dolor Miofascial con Toxina Botulínica tipo A. Rev. Soc. Esp. Dolor 2: (2006)96-102.
2. **Gabriel Forteza González.** (2007).Efecto de la Toxina Botulinica A en el tratamiento del dolor miofascial masticatorio. Facultad de Odontología. Universitat Rovira i Virgili. España. TESIS.
3. **J.C. Torres Huerta\*, J.R. Hernández Santos, E.M. Ortiz Ramírez y S. Tenopala Villegas.** Toxina botulínica tipo A para el manejo del dolor en pacientes con síndrome de dolor miofascial crónico. Rev Soc Esp Dolor.;17(1): (2010) 22-27.
4. **D. Martínez-Pérez .**Toxina botulínica y su empleo en la patología oral y maxilofacial Botulinum toxin and its use in oral and maxillofacial pathology . Rev Esp Cirug Oral y Maxilofacial 26: (2004);149-154.
5. **Kok-Yuen Ho \*, Kian-Hian Tan.** Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection: A qualitative systematic review. European Journal of Pain 11 (2007) 519–527
6. **O. W. Majid.** Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. J. Oral Maxillofac. Surg. 39 (2010); 197–207.
7. **Mauro Porta\*.** A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. Pain 85 (2000) 101-105.



8. **D. Nixdorf, G. Heo, P. Major.** Randomized controlled trial of botulinum toxin A for chronic myogenous orofacial pain. *Pain* 99 (2002) 465–473
9. **Christoph M. Ziegler, C. Haag, J. Muhling.** Treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation with intramuscular botulinum toxin injection. *Clin Oral Invest* 7: (2003) 52–55.
10. **Amy M. Lang.** A Preliminary Comparison of the Efficacy and Tolerability of Botulinum Toxin Serotypes A and B in the Treatment of Myofascial Pain Syndrome: A Retrospective, Open-Label Chart Review. *Clinical Therapeutics/ Vol.25 N°8* \*(2003)
11. **B. J. Freund, M. Schwartz.** Intramuscular injection of botulinum toxin as an adjunct to arthrocentesis of the temporomandibular joint: preliminary observations. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 41, (2003) Pag. 351–352.
12. **Jens J. von Lindern, Bernd Niederhagen, Stefaan Berge, Thorsten Appel.** Type A Botulinum Toxin in the Treatment of Chronic Facial Pain associated with Masticatory Hyperactivity. *J Oral Maxillofac Surg* 61: (2003) 774-778.
13. **Corrie L. Graboski\*, D. Shaun Gray, Robert S. Burnham.** Botulinum toxin A versus bupivacaine trigger point injections for the treatment of myofascial pain syndrome: A randomized double blind crossover study. *Pain* 118 (2005) 170–175
14. **Carlos Zúñiga, Sergio Díaz, Fabián Piedimonte, Federico Micheli.** Beneficial effects of Botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia. *Arq Neuropsiquiatr*;66 (2008)Pag 500-503.
15. **Cem Kurtoglu, Osman Hayri Gur, Mehmet Kurkcu, Yasar Sertdemir, Fusun Guler-Uysal, and Hakan Uysal.** Effect of Botulinum Toxin-A in Myofascial Pain Patients With or Without Functional Disc Displacement. *J Oral Maxillofac Surg* 66 (2008) Pag 1644-165.

16. **Agueda Arellano Flores, Iliana Picco Díaz.** Toxina botulínica en la distonía muscular de la articulación temporomandibular. Revista odontológica Mexicana. Vol. 12, Núm. 3 Septiembre (2008). Pg. 142-148.
17. **José Ernesto Miranda Villasana, Wendy Paola Delgado Galván.** Aplicación de toxina botulínica tipo A en artroscopía de la articulación temporomandibular. Asociación Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial. Vol. 5, Núm. 3 • Septiembre-Diciembre 2009 • pp. 91-94.
18. **Pihut, G. Wisniewska, P. Majewski, K. Gronkiewicz, S. Majewski**  
Measurement of occlusal forces in the therapy of functional disorders with the use of botulinum toxin type a. Journal of physiology and pharmacology, 60, Suppl 8, (2009) 113-116.
19. **Farrar WB.** Differentiation of temporomandibular joint dysfunction to simplify treatment. J Prosthet Dent 1972;28:555-629.
20. **Block SL.** Differential diagnosis of craniofacial-cervical pain. The Temporomandibular Joint. Sarnat BG, Laskin DM. 348-421. Springfield: Ed. C. Thomas;1980
21. **Shiffman E, Fricton JR, Haley D.** The relationship of occlusion, parafunctional habits and recent life events to mandibular dysfunction in a non-patient population. J. Oral Rehabil. 1992;19:201-203. Citado por Fricton.
22. **Huang GJ, Le Resche L, Critchlow CW, Martin MD, Drangsholt MT.** Risk Factors for diagnostic subgroups of painful temporomandibular disorders. J Dent Res 2002;81(4):284-287.
23. **Rugh JD, Ware JC.** Polysomnographic comparison of nocturnal bruxists with and without facial pain. Citado por Moldofsky. J Dent Res 1986;65:180.

24. **M. Ruiz, V. Nadador, J. Fernández-Alcantud, J. Hernández-Salván, I. Riquelme, G. Benito.** Dolor de origen muscular: dolor miofascial y fibromyalgia. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 1: (2007) 36-44.
25. **Bengtsson A, Henriksson KG, Jofeldt L, Kagedal B, Lenmarken C, Lindstrom F.** Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand. J. Rheumatol* 1986;15:340-347.
26. **Lieber RL, Fridén.** Mechanisms of Muscle Injury Gleaned from Animal Models. *J. Am J Phys Med Rehabil* 2002;81(11):S70-S79.
27. **Mcneill C.** Temporomandibular Disorders: Guidelines for Classification, Assessment, 2da Ed. American Academy of Orofacial Pain. 1993.
28. **Javier Mareque Bueno.** (2006). Aplicación de la Toxina Botulínica en el tratamiento del síndrome auriculotemporal. Facultad de Odontología. Universidad Autónoma de Barcelona. España. TESIS.
29. **Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria.** Uso de Toxina Botulínica en la práctica clínica. Documentos de evaluación de tecnologías sanitarias, Informe de respuesta Rápida N°8, Buenos Aires, Argentina. (2003) 1-28.
30. **Ivan Hernández Patiño. German Rossani A.** Toxina Botulínica: una alternativa eficaz para la Rinitis Alérgica. *Revista de Medicina Estética* N° 66. (2003)
31. **B. Bentsianov, A. Francis, A. Blitzer.** Botulinum toxin treatment of temporomandibular disorders, masseteric Hypertrophy, and cosmetic masseter reduction. *Operative techniques in Otolaryngology—head and neck surgery*, Vol 15, no 2 (jun), 2004: pp 110-113

## 10) ANEXOS

### 10.1) Cuadro de consistencia

PROBLEMA	OBJETIVOS	VARIABLES	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES			METODOLOGÍA, PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS
			Indicador	Escala	Categoría	
¿Cuál fue el efecto terapéutico de la TBA en el tratamiento del SDMFM en pacientes del Servicio de CBMF del Departamento de OdontoEstomatología del "Hospital Nacional Hipólito Unánue" en el año 2010?	Determinar el efecto terapéutico de la TBA para lograr controlar el dolor que caracteriza al SDMFM.	Aplicación de Toxina Botulínica Tipo A y de placebo	Aplicación de toxina botulínica Tipo A 5U por cada punto gatillo de una concentración de 100U /2ml	Nominal	<p><b>SÍ</b> (Toxina Botulínica Tipo A)</p> <p><b>NO</b> (Placebo - Suero Fisiológico 9%)</p>	El estudio fue experimental de tipo ensayo clínico, prospectivo, longitudinal y aleatorio Participaron 28 pacientes divididos aleatoriamente en 2 grupos: experimental y control. A 14 de ellos se le aplicó TBA y a los restantes, placebo (suero fisiológico 0.9%). La dosis aplicada a ambos grupos fue de 0.1ml por PG. Para el grupo experimental la TBA fue de 5U/ 0.1ml.
	Determinar la intensidad del dolor antes de la aplicación intramuscular de la TBA y del placebo	Intensidad del dolor miofascial	Manifestación de la intensidad del dolor de acuerdo a Escala visual análoga del dolor (EVA)	Ordinal	<p>Valor 0 cm= no dolor</p> <p>Valor 10 cm= máximo dolor</p>	
	Determinar la intensidad del dolor después de la administración intramuscular de TBA y del placebo al finalizar la aplicación y a las 1°,2°,3° y 4°semanas posteriores.					
Comparar la intensidad del dolor después de la administración intramuscular de TBA y el placebo, al finalizar la aplicación y a las 1°,2°,3° y 4°semanas posteriores.						

## 10.2) Instrumentos de recolección de datos

### 10.2.1.

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO “EFECTO TERAPÉUTICO DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO”

**INVESTIGADORA:** Elva Esther Huatuco Del Solar

**LUGAR:** Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Departamento de OdontoEstomatología del Hospital Nacional Hipólito Unánue.

El objetivo de esta investigación es determinar la efectividad terapéutica de la Toxina Botulínica tipo A , aplicada intramuscularmente, para lograr controlar el Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio(SDMFM).

El síndrome de dolor miofascial masticatorio (SDMFM) es un cuadro clínico que se caracteriza por puntos dolorosos en los músculos masticatorios.

La Toxina Botulínica tipo A es un medicamento usado para el tratamiento del dolor miofascial debido a su acción como relajante muscular.

Debe infiltrarse por vía intramuscular y su eficacia se prolonga durante tres a seis meses.

Los efectos secundarios que se podrían presentar son:

- Dolor local en el punto de inyección que suele ser de muy corta duración (minutos/ horas).
- Pérdida de fuerza de los músculos inyectados (en cualquier caso, el efecto de la toxina en el músculo es reversible).
- Muy rara vez, existen otros efectos secundarios que no son previsibles, como reacciones alérgicas e inflamatorias en las zonas inyectadas.

Por medio del presente documento Yo.....

Declaro que me han informado y entiendo correctamente en lo que consiste esta investigación, y acepto libre y voluntariamente participar en ella.

**Firma:** \_\_\_\_\_

**DNI:** \_\_\_\_\_

Lima, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2010

**10.2.2.**

**AUTORIZACIÓN**

Yo.....con

DNI.....Por medio del presente autorizo mi participación en la investigación titulada:

“EFECTO TERAPÉUTICO DE LA TOXINA BOTULÍNICA TIPO A EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DOLOR MIOFASCIAL MASTICATORIO”, elaborada por la Srta. Elva Esther Huatuco Del Solar.

**Firma:** \_\_\_\_\_

**DNI:** \_\_\_\_\_

Lima, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, del 2010

10.2.3.

FICHA DE DATOS PARA EL INVESTIGADOR

Datos del paciente

Ficha N°:.....

Nombres y Apellidos: .....

Sexo: ..... Edad: ..... Peso: .....

Dirección: .....

Teléfono del domicilio: ..... Celular: .....

Datos del procedimiento

1.- Fecha y hora del procedimiento: .....

2.- Tipo de fármaco empleado: Toxina Botulínica Tipo A ( ) Placebo ( )

3.- Cantidad del fármaco empleado en mililitros: .....

4.- Músculo Masticatorio afectado por el punto gatillo:

Masetero Derecho ( ) Masetero Izquierdo ( ) Ambos Maseteros ( ) Temporal Derecho ( )

Temporal Izquierdo ( ) Ambos Temporales ( ) Masetero y Temporal ( ) Pterigoideo Externo ( )

5.- Apertura Bucal: Conservada ( ) Limitada ( )

6.- Tiempo de enfermedad: 0-6 meses ( ) 6-12 meses ( )

1-3 años ( ) mayor a 3 años ( )

Fecha:

**10.2.4.**

**FICHA DE DATOS PARA EL PACIENTE**

Ficha N°:.....

Nombres y Apellidos: .....

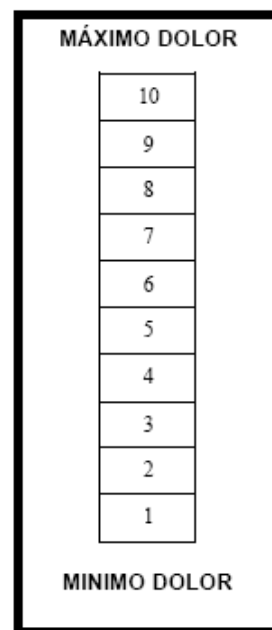
Sexo: ..... Edad: .....

Dirección: .....

Teléfono del domicilio: ..... Celular: .....

**COLOQUE EL VALOR NUMERAL QUE USTED CONSIDERE EQUIVALENTE AL DOLOR QUE SIENTE, DE ACUERDO AL TIEMPO EN QUE SE PRESENTE:**

- Antes del procedimiento: ( )
- Al finalizar el procedimiento: ( )
- 1 semana posterior al procedimiento: ( )
- 2 semanas posteriores al procedimiento: ( )
- 3 semanas posteriores al procedimiento: ( )
- 4 semanas posteriores al procedimiento: ( )

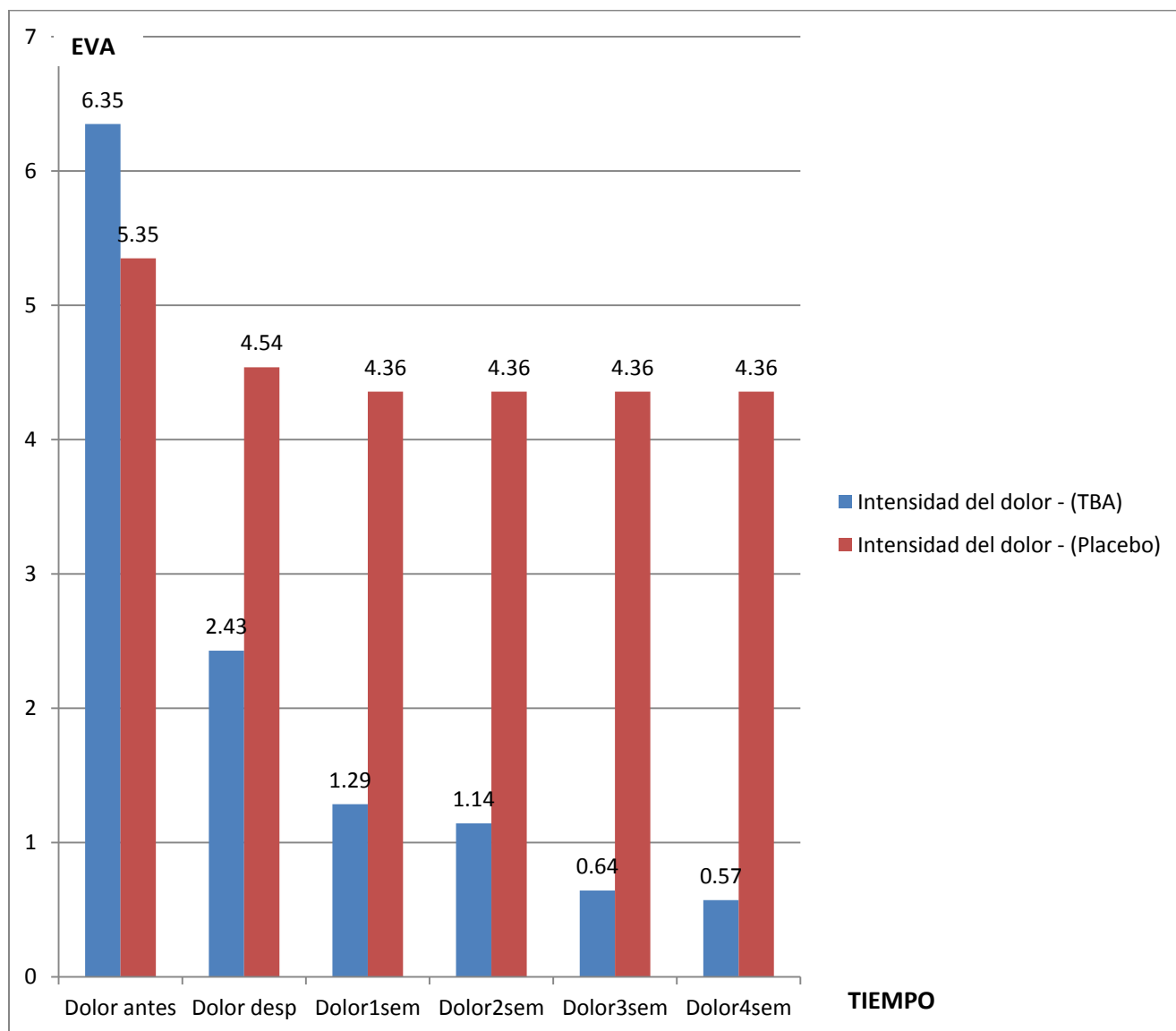


**0 = AUSENCIA DE DOLOR**

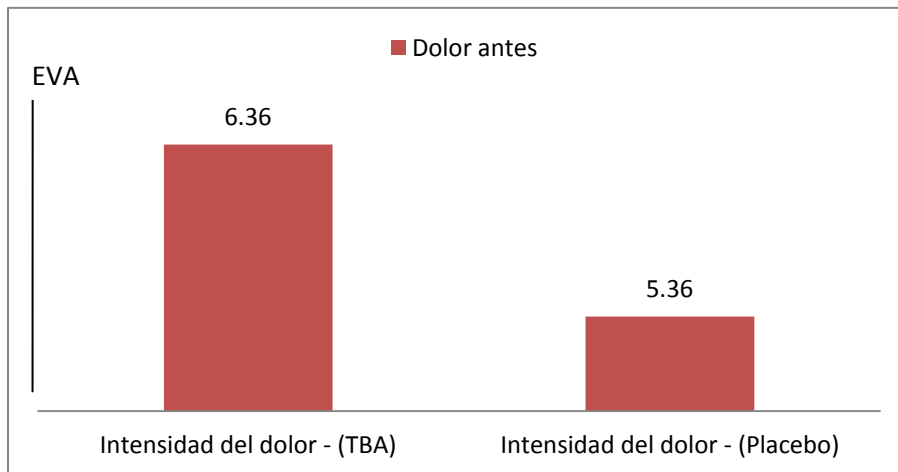


### 10.3) Cuadros y Gráficos

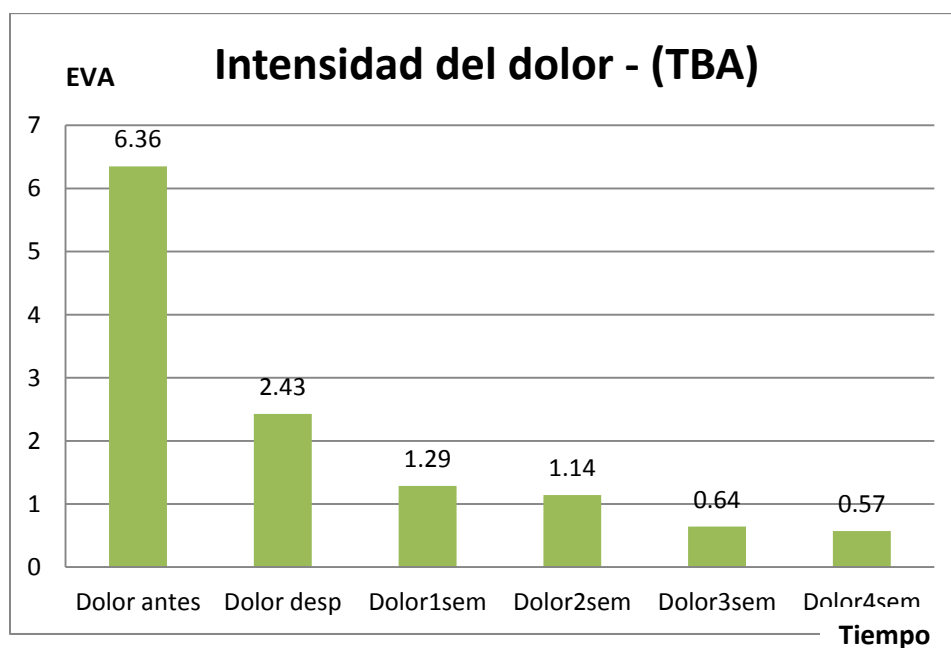
**Gráfico 1.** Efecto terapéutico de la Toxina botulínica Tipo A (TBA) en comparación con el placebo , en la disminución de la intensidad del Síndrome del Dolor Miofascial Masticatorio en pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el año 2010.



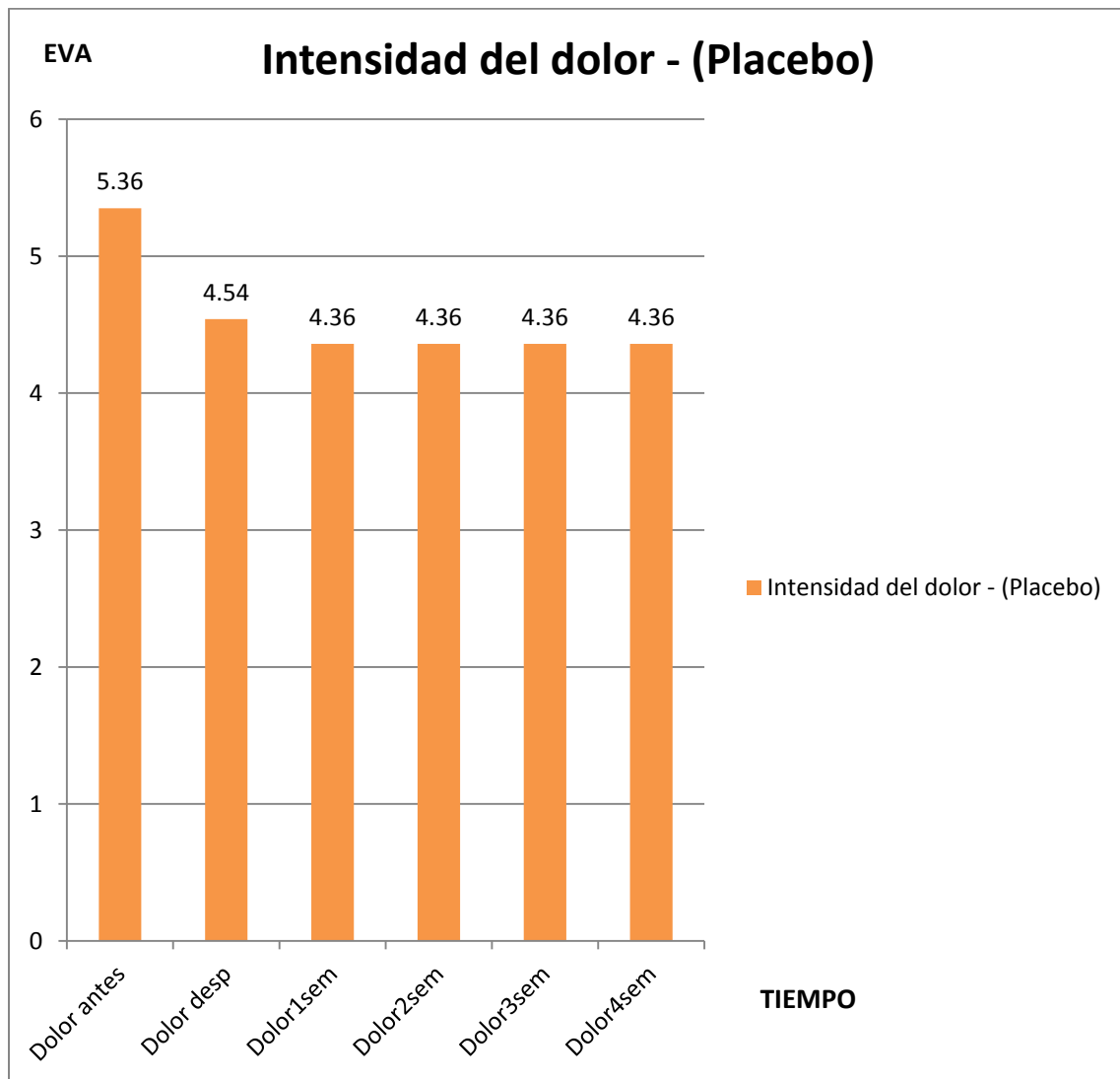
**Gráfico 2.** Intensidad del dolor de acuerdo a la EVA, antes de la aplicación intramuscular de la TBA y del Placebo en pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el año 2010.



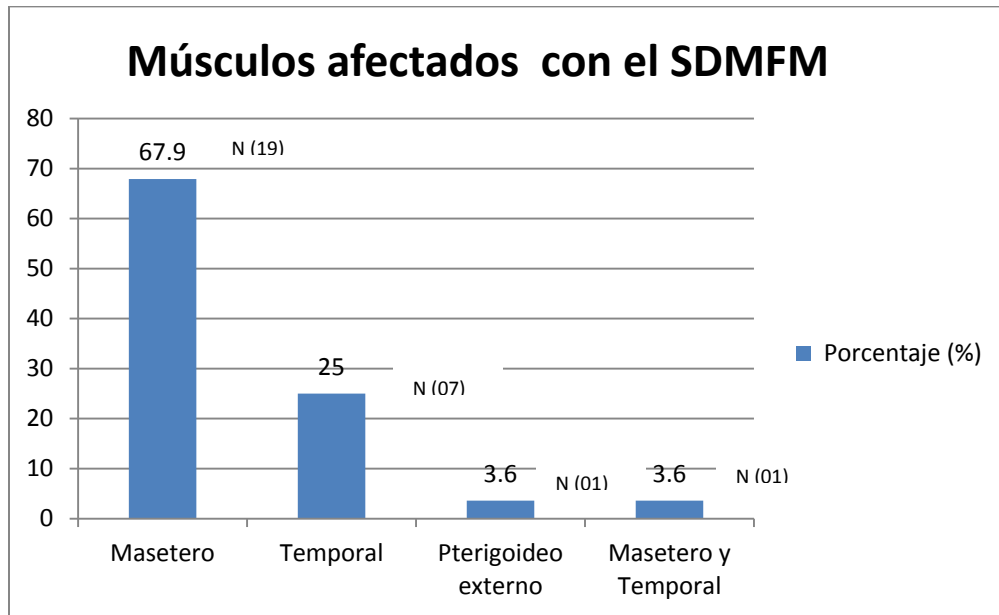
**Gráfico 3.** Intensidad del dolor de acuerdo a la EVA antes, al finalizar el procedimiento y a las 1°,2°,3° y 4°semanas posteriores a la aplicación intramuscular de la TBA en pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el año 2010.



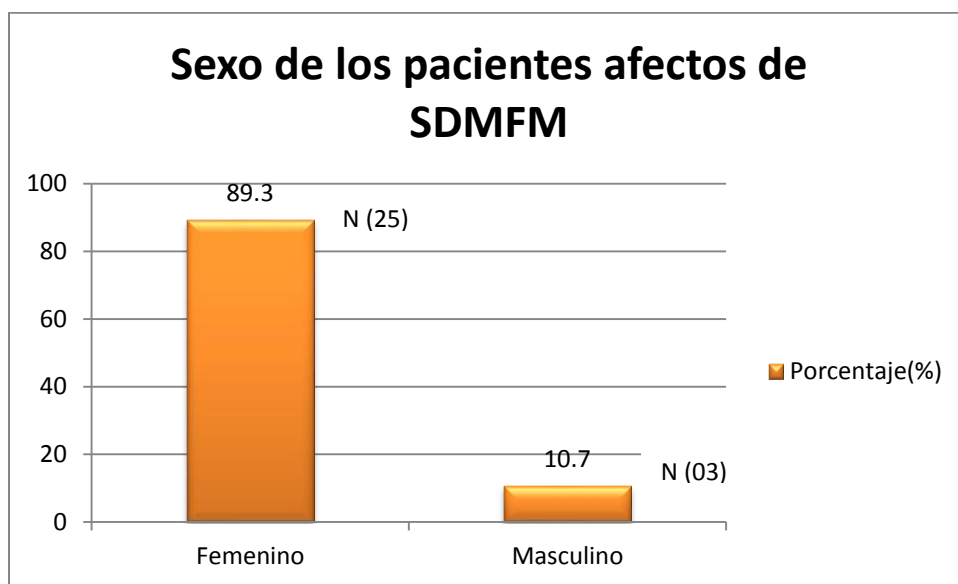
**Gráfico 4 .** Intensidad del dolor de acuerdo a la EVA antes, al finalizar el procedimiento y a las 1°,2°,3° y 4°semanas posteriores a la aplicación intramuscular del placebo en pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el año 2010.



**Gráfico 5 .** Músculos masticatorios afectados por el Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio de pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el año 2010.



**Gráfico 6.** Sexo de los pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el año 2010.



**Fotografía 1.** Presentación de la Toxina Botulínica tipo A usada en la investigación.

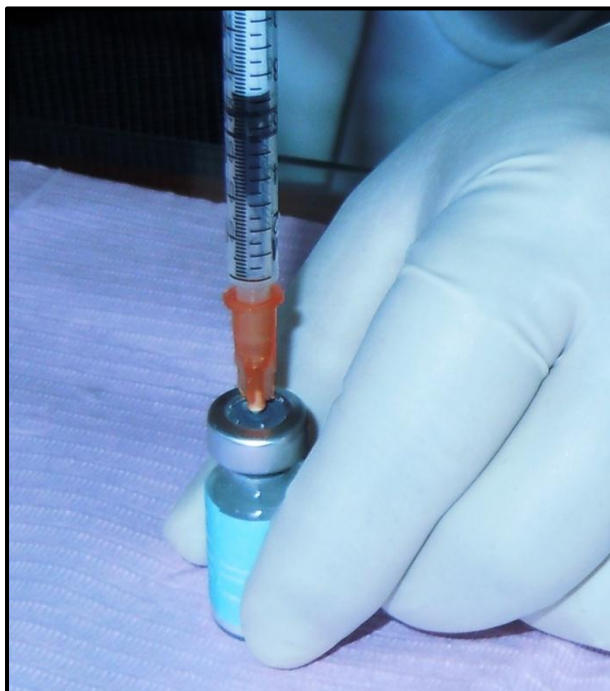
(TOXIBOT 100 U)



**Fotografía 2.** Materiales usados para la investigación: TBA (Toxibot), NaCl 0.9%, jeringas y agujas de tuberculina.



**Fotografía 3.** Dilución de 100 U de TBA en 2ml para obtener una concentración de 5U/ 0.1ml.



**Fotografía 4.** Realizando la dilución de la TBA



**Fotografía 5.** Aplicación de TBA en el PG ubicado en el Músculo Masetero Derecho de un paciente. Nótese la palpación del musculo masetero durante la aplicación.



**Fotografía 6.** Aplicación de TBA en el PG ubicado en el Músculo Temporal izquierdo de un paciente.



**Fotografía 7.** Aplicación de TBA en el PG ubicado en el Músculo Pterigoideo externo de un paciente.



**Fotografía 8.** Dr Arturo Rodríguez Flores (Jefe de Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del HNHU y Asesor de la presente tesis ) e Investigadora Elva Esther Huatuco Del Solar.





#### 10.4) Tablas de interpretación de datos

**Tabla 1.** Efecto terapéutico de la Toxina botulínica Tipo A (TBA) en comparación con el placebo , en la disminución de la intensidad del Síndrome del Dolor Miofascial Masticatorio en pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el año 2010.

<b>MOMENTOS DEL DOLOR</b>	<b>FÁRMACO UTILIZADO</b>	<b>(N)</b>	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACIÓN ESTÁNDAR</b>
Dolor antes del procedimiento	TBA	14	6.36	2.023
	Placebo	14	5.36	1.737
Dolor después del procedimiento	TBA	14	2.43	2.441
	Placebo	14	4.43	1.555
Dolor 1 semana después del procedimiento	TBA	14	1.29	1.541
	Placebo	14	4.36	1.737
Dolor 2 semanas después del procedimiento	TBA	14	1.14	1.406
	Placebo	14	4.36	1.737
Dolor 3 semanas después del procedimiento	TBA	14	0.64	1.151
	Placebo	14	4.36	1.737
Dolor 4 semanas después del procedimiento	TBA	14	0.57	1.158
	Placebo	14	4.36	1.737

**Tabla 2.** Músculos masticatorios afectados por el Síndrome de Dolor Miofascial Masticatorio de pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el año 2010.

MÚSCULO AFECTADO	N	PORCENTAJE (%)
Masetero	19	67.9
Temporal	7	25.0
Pterigoideo externo	1	3.6
Masetero y Temporal	1	3.6
Total	28	100

**Tabla 3.** Sexo de los pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el año 2010.

Sexo	N	%
Femenino	25	89.3
Masculino	3	10.7

**Tabla 4.** Edad de los pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el año 2010.

Edad	
Media	38.64
Mediana	34.50
Moda	31 <sup>a</sup>
Desv. típ.	11.402
Mínimo	22
Máximo	68

**Tabla 5.** Intensidad del dolor miofascial en los distintos tiempos de medición del grupo experimental (TBA) y grupo control (Placebo) en pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía Bucal y Maxilofacial del Hospital Nacional Hipólito Unánue en el año 2010.

<b>MOMENTOS DEL DOLOR</b>	<b>MEDIA Grupo experimental (TBA) N=14</b>	<b>MEDIA Grupo Control (Placebo) N=14</b>	<b>Valor t</b>	<b>Valor p</b>
<b>Dolor antes del procedimiento</b>	6.36	5.36	1.403	0.172
<b>Dolor después del procedimiento</b>	2.43	4.43	-2.325	0.028
<b>Dolor 1 semana después del procedimiento</b>	1.29	4.36	-4.950	0.000
<b>Dolor 2 semanas después del procedimiento</b>	1.14	4.36	-5.381	0.000
<b>Dolor 3 semanas después del procedimiento</b>	0.64	4.36	-6.671	0.000
<b>Dolor 4 semanas después del procedimiento</b>	0.57	4.36	-6.786	0.000