

Aplicación de la “Toxina botulínica A” en el tratamiento del
Síndrome Aurículo-temporal.

Javier Mareque Bueno

Directores de Tesis:

Prof. Dr. Guillermo Raspall Martín

Dr. Javier González Lagunas

Universidad Autónoma de Barcelona

Departamento de Cirugía

2006

Este trabajo ha sido realizado por Javier Mareque Bueno para acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona (UAB).

Universidad Autónoma de Barcelona

Guillermo Raspall Martín profesor titular de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona

Certifica que la tesis doctoral que tiene por título APLICACIONES DE LA TOXINA BOTULÍNICA A PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME AURICULO TEMPORAL, ha sido realizada por el licenciado en Medicina y Cirugía Don JAVIER MAREQUE BUENO, en codirección con los doctores GUILLERMO RASPALL MARTÍN y JAVIER GONZÁLEZ LAGUNAS y se encuentra en condiciones de ser presentada y defendida frente al tribunal correspondiente.

Barcelona 23 de Noviembre de 2006

Agradecimientos:

A mis directores Prof. Dr. Guillermo Raspall Martín y Dr. Javier González Lagunas, por su orientación y apoyo en este trabajo y en mi carrera profesional.

A mis compañeros y amigos del servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebrón, a los doctores Xavier Martínez y Alfredo Martínez por su tutoría desde mis comienzos, a Charo, Juanita y Delia por su cooperación a lo largo de todo el estudio.

A todos mis amigos en general, y a José Luis Roldan de LLano y Marcos Rossi Izquierdo en particular por sus interesantes y valiosas sugerencias en la estructuración de este trabajo.

A mi familia por su intenso y continuo aliento, en especial a mi padre que me ha transmitido la pasión y el amor por la profesión médica.

A Berta por su cariño y paciencia en las largas horas invertidas para finalizar este trabajo.

Indice	7
Introducción	9
Síndrome de Frey o Aurículo-temporal	11
Fisiopatología	13
Clínica.....	18
Diagnóstico.....	30
Opciones de tratamiento.....	31
La toxina botulínica.....	33
Introducción.....	33
Historia.....	37
Descripción de la molécula.....	39
Mecanismo de acción.....	41
Principios inmunológicos.....	47
Farmacocinética.....	48
Manipulación.....	50
Contraindicaciones.....	51
Interacciones.....	52
Efectos adversos.....	53
Potencia.....	54
Duración.....	55
Seguridad.....	57
Estabilidad.....	60
Otras aplicaciones.....	61
Justificación del estudio.....	63
Epidemiología del síndrome.....	67
Revisión de la literatura.....	69
Hipótesis de trabajo.....	73
Objetivos del estudio.....	77
Material y métodos.....	81
Primera visita.....	90
Realización del test de Minor.....	91
Listado de pacientes del estudio.....	93
Preparación de la toxina.....	95
Dosificación.....	97
Técnica de inyección.....	99
Seguimiento.....	101
Resultados.....	103
Discusión.....	109
Conclusiones.....	127
Bibliografía.....	131

Introducción

Introducción

Síndrome de Frey o aurículo-temporal

El síndrome Aurículo-temporal también conocido como sudoración gustativa o síndrome de Frey, es una entidad caracterizada por sudoración y enrojecimiento de la piel del territorio inervado por el nervio aurículo-temporal durante las comidas. Descrito inicialmente como un fenómeno neurológico, es hoy bien conocido como complicación frecuente de la cirugía sobre la glándula parótida.

Comúnmente conocido como síndrome de Frey, se debe esta denominación a Lucie Frey, pese a no ser ella la primera en describirlo, ya que Baillanger en 1853 ya describió el cuadro, también se atribuye la primera descripción del cuadro a M. Duphenix en 1757 pero autores como Dulguerov argumentan que el caso descrito por Dulguerov se trataba de una fístula salivar y no del síndrome aurículo-temporal.



Figura 1: Foto Lucey Frey en 1918

Lucie Frey 1889-1943 fue una neuróloga polaca que en 1923 apreció sudoración en un paciente, se trataba de un soldado herido con una bala infectada en la región parotídea, sugirió que el nervio aurículo-temporal tenía un papel destacado en la fisiopatología del caso.

Lucy Frey nació en Lwow, Polonia, en 1889 y comenzó sus estudios de medicina en Lwow, luego se trasladó a Varsovia para trabajar como neuróloga. Realizó un total de 43 publicaciones sobre múltiples temas neurológicos a lo largo de su carrera. Desafortunadamente durante la segunda guerra mundial entró a formar parte de la lista del ghetto de Lwow, donde trabajó hasta su muerte en 1943.

Higier en 1926 fue el primero en añadir el nombre “Frey” y Basso en 1932 introduce como sinónimo el síndrome de Frey.



Figura 2: Fotografía de Lucie Frey en 1941

Fisiopatología

La fisiopatología del cuadro fue descrita poco después por Andre Thomas como la reinervación aberrante por parte de las fibras parasimpáticas colinérgicas que normalmente inervan la glándula parótida. Una vez que se ha producido la cirugía o la agresión sobre la glándula parótida, estas fibras postganglionares que inervaban la glándula son seccionadas y en su regeneración contactan con los vasos de la piel y con las glándulas sudoríparas. Se cree que es necesario una agresión sobre las fibras simpáticas, cuyo neurotransmisor paradójicamente es también la acetil colina (ACh) que en condiciones normales inervaban estos vasos cutáneos y las glándulas sudoríparas cutáneas para facilitar la reinervación aberrante.

Como consecuencia la activación de estas fibras aberrantes que en condiciones normales sinaptarían con el parénquima glandular (para producir un aumento en la producción de saliva para engrasar los alimentos durante la masticación y facilitar así su traslado a lo largo de la parte superior del tracto digestivo), liberan su neurotransmisor (ACh) en la dermis produciendo a dicho nivel vasodilatación cutánea y sudoración localizada, esta hiperhidrosis localizada es el síntoma principal del síndrome aurículo-temporal. (Laskawi et al 1999)

Esta teoría a pesar de no haber sido demostrada jamás de forma objetiva, es comúnmente aceptada como la explicación fisiopatológica del cuadro ya que en ambos receptores postganglionares funciona como neurotransmisor la acetilcolina (ACh).

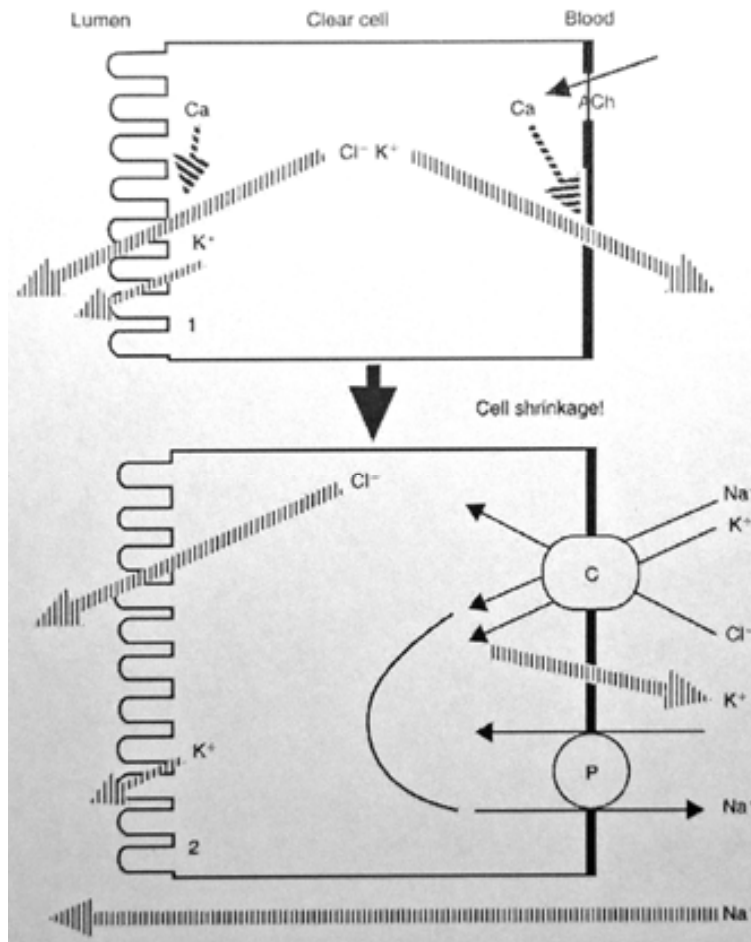


Figura 3: Esquema modificado de funcionamiento de la glándula sudorípara (Tomado de Guntinas-Lichinus. *Facial Plastic clinics of North America* 11 (2003) 503-513).

Las fibras nerviosas parasimpáticas que inervan la glándula parótida se originan en el núcleo salivar inferior del tronco del encéfalo y viajan englobadas en el nervio glossofaríngeo (IX par craneal) que es el nervio secretor de la parótida. La secreción parotidea es el complemento necesario para la deglución, ya que facilita el deslizamiento del bolo alimenticio en su etapa orofaríngea (Rouviere 1999).

En la cavidad craneal, el nervio glossofaríngeo, envuelto por la piamadre, pasa por el tejido subaracnoideo, entre el tubérculo yugular, sobre el cual descansa y el

flóculo, que lo cubre. Atraviesa la aracnoides y la duramadre y sale por el agujero yugular. En el foramen yugular el glossofaríngeo ocupa la parte anterior del orificio.

A nivel del orificio el glossofaríngeo tiene unos abultamientos ganglionares, de la cara lateral del inferior sale el nervio timpánico de Jacobson, que penetra en el oído medio como nervio de Jacobson, formando entonces el plexo timpánico. Las fibras se reorganizan y abandonan el plexo como el nervio petroso menor a través del orificio situado en la pared superior de la cavidad timpánica haciendo sinapsis en el ganglio ótico. Desde aquí las fibras parasimpáticas postganglionares viajan englobadas en el nervio aurículo-temporal (parte del nervio trigémino) para inervar la glándula parótida (Snell 1994).

Debido a la gran proximidad con la cuerda del tímpano, se cree que existen fibras que interrelacionan el séptimo y noveno par, y que la cuerda del tímpano aporta algunas fibras parasimpáticas para la glándula parótida. Esta relación anatómica refleja el motivo de la respuesta parcial en la neurectomía de la cuerda del tímpano como tratamiento en el síndrome de Frey.

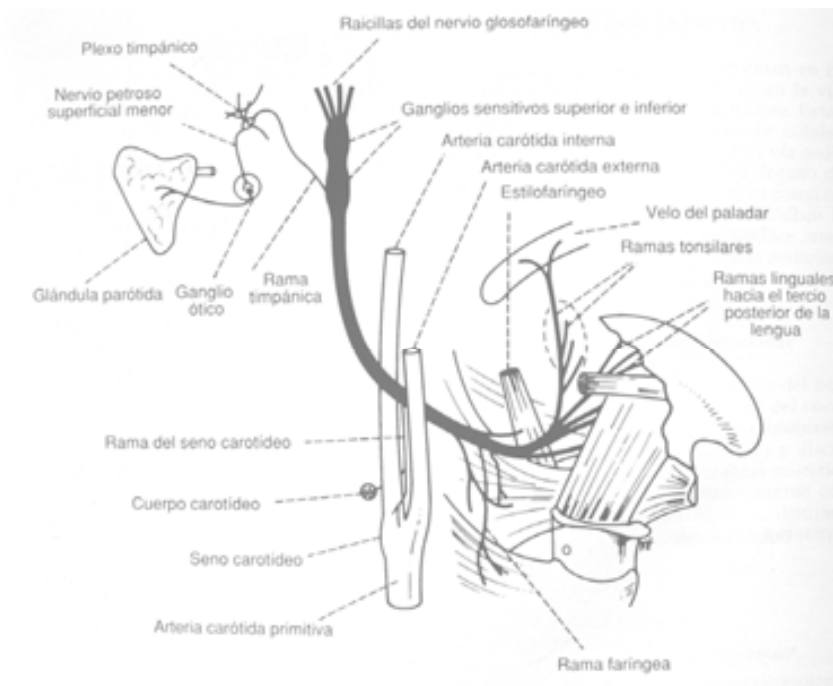
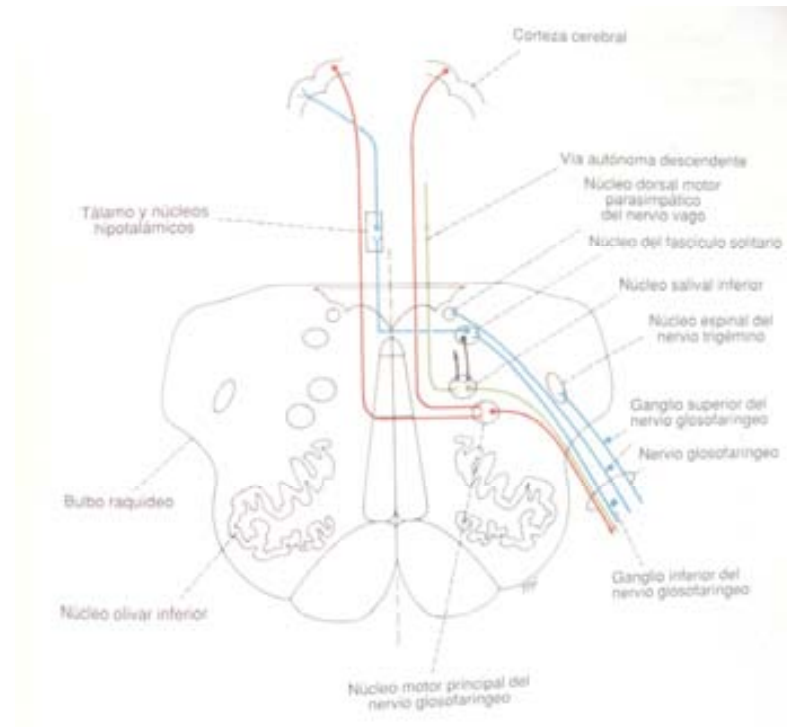


Figura 4: Esquema de la inervación parotídea. Núcleo y recorrido del nervio glossofaríngeo (Tomado de Snell 1994)

Varios factores pueden verse implicados en la lesión de las fibras parasimpáticas durante las intervenciones quirúrgicas sobre las glándulas salivares:

1) La exéresis ya sea parcial o total de la glándula, ya que durante el acto quirúrgico se seccionan estas fibras.

2) la disección quirúrgica a lo largo del nervio facial y sus ramas, que van acompañados de fibras parasimpáticas, pueden dañar y seccionar estas fibras. Ambos factores pueden verse implicados también después de traumatismos sobre la región como fracturas condileas o infecciones sobre las glándulas salivares.

El área en el que se produce la sudoración patológica coincide en la mayoría de los casos de manera parcial o completa con la zona inervada por los nervios auriculotemporal y auricular mayor, incluso se ha descrito sudoración en el conducto auditivo externo (CAE).

De forma general se asume que las nuevas sinapsis formadas entre las glándulas sudoríparas y las fibras colinérgicas parasimpáticas es solamente posible si se produce una denervación por parte del simpático de la glándula sudorípara, hecho que ocurriría durante la intervención quirúrgica al preparar el colgajo cutáneo. Tras la parotidectomía Glaisser describió el fenómeno inverso de producción excesiva de saliva por parte del tejido parotideo remanente debido a la reinervación por las fibras simpáticas.

Clínica

El síndrome ha sido descrito tras múltiples situaciones como vaciamientos ganglionares cervicales (Laskawy et al 1999), submaxilectomías (Persaud et al 2000), neuropatía autonómica diabética (Laskawy et al 1999), simpatectomías toraco-cervicales (Constantinidis et al 2004), infecciones en las glándulas salivares (Laskawy et al 1999), cirugía de la articulación témporo-mandibular (Swanson 1991), cirugía ortognática (Tuinzing et al 1982) o fracturas de cóndilo (Sverzut et al 2004); en la literatura se describen casos de síndrome aurículo-temporal en neonatos por trauma obstétrico (Moreno-Arias et al 2001), en otitis externas agudas de repetición (Santa Cruz 2005) e incluso en fracturas condileas sin tratamiento quirúrgico (Martis, 1969).

Lo más frecuente es que se desarrolle tras una parotidectomía subtotal o total, por la presencia de una tumoración a nivel de la glándula.

El 80% de los tumores se dan en la parótida, de los cuales el 80% son benignos, y de éstos el 80% son adenomas pleomorfos o tumores mixtos. Las tumoraciones benignas de las parótidas tienen de edad promedio de aparición de 40-45 años con preferencia por el sexo femenino, el 75- 85% de los tumores salivares benignos asientan en la parótida (Raspall et al 1997).

Pueden ser bilaterales (tumor de Warthin), sincrónicos (tumor mixto) o metacrónicos (carcinoma de células acinares) y requerirán una parotidectomía superficial o total.

La etiología de estos tumores es multifactorial:

- Radiación externa (bombardeos de Hiroshima y Nagasaki) y radioterapia.
- Inclusiones virales como el Ebstein-Barr.
- Posible relación con asbesto, plomo.

- Malnutrición como kwashiorkor, abuso de grasas.
- Tabaco, alcohol.
- Factores genéticos.
- Otros

Las glándulas salivares constituyen uno de los órganos con mayor variedad de expresión histopatológica. Debido a esta gran diversidad y a la ausencia de un criterio unánime, han surgido numerosas clasificaciones según los autores y las escuelas anatomopatológicas.

- Clasificación de la OMS
- Clasificación TNM
- Clasificación de la AFIP

•CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA (OMS) (figura 5)

1. <i>Adenomas</i>	Carcinoma de conducto salival
Adenoma pleomorfo	Adenocarcinoma
Mioepitelioma	Carcinoma mioepitelial
Adenoma de células basales	Tumor mixto maligno
Tumor de Warthin	Carcinoma escamoso
Oncocitoma	Carcinoma de célula pequeña
Adenoma canalicular	Carcinoma indiferenciado
Adenoma sebáceo	Otros carcinomas
Papiloma ductal	
Cistoadenoma	
2. <i>Carcinomas</i>	3. <i>Lesiones pseudotumorales</i>
Carcinoma de células acinares	Sialoadenosis
Carcinoma mucoepidermoide	Oncocitosis
Carcinoma adenoide quístico	Sialometaplasia necrosante
Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado	Lesión linfoepitelial benigna
Carcinoma epitelial-mioepitelial	Quistes de glándula salival
Adenocarcinoma de células basales	Sialoadenitis crónica esclerosante
Carcinoma sebáceo	Hiperplasia linfoide quística
Cistoadenocarcinoma papilar	
Adenocarcinoma mucinoso	4. <i>Otros tumores</i>
Carcinoma oncocítico	Tumores no epiteliales
	Linfomas
	Metástasis
	Tumores no clasificados

Figura 5: Clasificación histológica de la OMS para tumores salivares.

CLASIFICACIÓN TNM

T0	No evidencia de tumor primario
T1	Tumor de 0-2 cm.
T2	Tumor de 2-4 cm.
T3	Tumor de 4-6 cm.
T4	Tumor > 6 cm.
Nx	Desconocimiento de adenopatías
N0	Adenopatías ausentes
N1	Adenopatías palpables
Mx	Desconocimiento de metástasis a distancia
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Todas las categorías se pueden subdividir en

a) No extensión local

b) extensión local. Se define como extensión local: la evidencia clínica de invasión de piel, tejidos blandos, hueso o nervios.)

Clínica de los tumores parotídeos

La mayor parte de los tumores son asintomáticos. Si bien hay ciertas características que ayudan a diferenciar entre tumor maligno y tumor benigno.

	TUMORES BENIGNOS	TUMORES MALIGNOS
Duración	Años	Meses
Sexo	Mujer	Mujer
Dolor	Raro	Frecuente
Parálisis facial	Rara	20-30 %
Movilidad	Si	No
Consistencia	Firme	Pétrea
Cálculos	Ocasionales	Raros
Gammagrafia	Warthin	No

Figura 6: Tabla criterios de Rankow

Además, según la glándula afectada puede aparecer disfagia, alteración de otros nervios (hipogloso, palatino), ulceraciones en piel o mucosas, y otros signos y síntomas.

El diagnóstico de un tumor parotídeo se realiza mediante una detallada historia clínica y una minuciosa exploración física, prestando especial atención a los elementos destacados por Rankow.

Asimismo para acabar el estudio deben realizarse algunas pruebas complementarias de imagen: Ecografía, Gammagrafía, sialografías, Resonancia magnética Nuclear (RMN) o tomografía axial computerizada (TAC), u otros.

Es preferible disponer de una muestra de tejido previa al tratamiento quirúrgico ya que según la variedad histológica podrá variar el tratamiento a realizar. La toma de biopsia se realiza en primera instancia mediante una punción aspiración con aguja fina (PAAF) que suele ser suficiente para orientar el tratamiento; el estudio histopatológico puede completarse con biopsias intraoperatorias y en cualquier caso el estudio anatómico-patológico posquirúrgico confirmará del diagnóstico.

La mayoría de las tumoraciones que aparecen en la glándula parótida son benignas y las dos variedades más frecuentes son:

- Adenoma pleomorfo o tumor mixto: Se trata de la neoplasia más frecuente de glándulas salivales, supone el 70% de tumores de parótida, 40-60% de submaxilar y 40% de los tumores de glándula salival menor. Es un tumor circunscrito caracterizado por un aspecto celular pleomorfo, con tejido epitelial mezclado con áreas mucosas, mixoides y condroides. Posee todas las características clínicas de un tumor salival benigno. Generalmente se localiza superficialmente al nervio facial. Puede malignizar en forma de carcinoma ex-adenoma pleomorfo. Una

característica peculiar de este subtipo histológico es el concepto de satelitosis: la mayor parte de los focos aparentemente independientes del tumor son pseudópodos del mismo, lo cual conduce a la aparición de múltiples recidivas en el caso de realizar tan solo la enucleación. Con la técnica actual, es decir llevando a cabo la parotidectomía subtotal, es inferior al 1%. En caso de recidivar puede deberse a diversas causas: Exéresis inadecuada de los pseudópodos, ruptura del tumor, o manipulación excesiva.

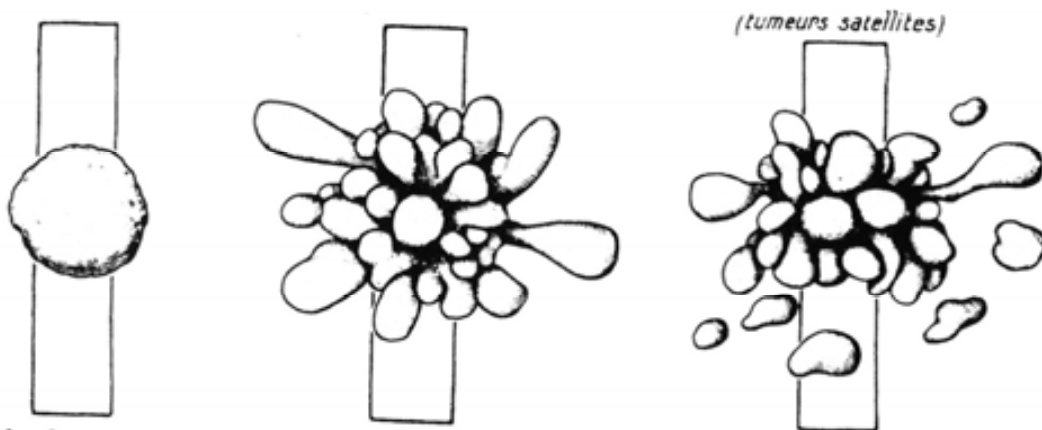


Figura 7: Concepto de satelitosis (tomado de Rankow)

- Adenomas monomorfos: Conjunto de tumores que derivan de las células del conducto intercalar. Se caracterizan por la presencia de células de un sólo tipo, ausencia de tejido conectivo, y patrón expansivo bien encapsulado. Existen diversos subtipos:
 - Adenoma de células basales
 - Adenoma ductal
 - Oncocitoma

- Cistoadenolinfoma o tumor de Warthin: Su incidencia oscila entre el 6 y el 10% de los tumores de glándulas salivares, supone el 70% de los adenomas monomorfos. Su localización principal es la parótida (preferentemente asienta en la cola de parótida). Se trata del tumor que con más frecuencia se presenta de forma bilateral (12%). La etiopatogenia del mismo se atribuye a atrapamiento de tejido glandular en los ganglios durante el crecimiento glandular. La aparición de este tumor es notablemente más frecuente en varones 5:1. La Gammagrafía es característica mostrando una imagen hipercaptante y en la TAC se observa un tumor de mayor densidad que los tejidos vecinos, las lesiones pueden ser múltiples y bilaterales.

El tratamiento de los tumores que asientan en la glándula parótida suele basarse en la exéresis del tumor con unos márgenes de seguridad que en la mayoría de casos se traduce en una parotidectomía superficial o subtotal, ya que el 90% del tejido parotídeo se encuentra superficial al recorrido del nervio facial.



Figura 8: Esquema de celda parotídea y glándula parótida

La técnica quirúrgica de la parotidectomía superficial clásica, como fue descrita por Rankow, sería la realización de una incisión en la región preauricular con extensión cervical y una disección subcutánea para levantar el colgajo cutáneo.



Figura 9: Incisión y levantamiento del colgajo cutáneo

Tras llevar a cabo el levantamiento del colgajo (paso en el cual se produce la sección de los filetes nerviosos que se dirigen a la piel), se realizan dos disecciones en dirección medial, una por debajo del conducto auditivo externo (CAE) hasta localizar el hueso temporal “pointer” y otra en la cola de la parótida en busca del músculo digástrico (túnel inferior).



Figura 10: Disección del túnel superior e inferior

Una vez localizados todos estos puntos, deben conectarse ambos túneles mediante una disección cuidadosa, ya que en el espesor de este puente de tejido parotídeo se encuentra con una dirección anterior y medial el tronco principal del nervio facial.



Figura 11: Localización del tronco principal y disección de sus ramas

Una vez que se han disecado las ramas principales del nervio facial, se lleva a cabo la exéresis del tejido glandular, se realiza hemostasia de la zona y se envía la pieza constituida por el lóbulo superficial de la glándula parótida.



Figura 12: Exéresis del lóbulo superficial y pieza quirúrgica extirpada.

En la profundidad del lecho quirúrgico puede observarse el nervio facial suprayacente al lóbulo parotídeo profundo con sus ramas: fronto-temporal, cigomática, bucal, marginal y cervical.



Figura 13: Lecho quirúrgico y herida suturada.

El síndrome de Frey es probablemente una secuela inevitable en la cirugía de la glándula parótida. Una vez que se presenta se perpetua durante toda la vida si no se realiza tratamiento.

Realizando el test de Minor tras cirugía sobre la glándula parótida ha sido publicado que el 100% son positivos, y que el 50% son sintomáticos percibiendo la sudoración durante las comidas, y alrededor de un 15% consideran sus síntomas graves.

Los síntomas descritos son variables y así desde un cuadro de dolor aislado en la zona, eritema aislado, acompañado o no de hipertermia local, hasta cuadros de sudoración de variable intensidad que en los casos más graves pueden llegar a presentar gotas de sudor corriendo por la mejilla de nuestros pacientes que llegan a empapar las prendas de los pacientes.

Las glándulas sudoríparas se encuentran distribuidas de una manera heterogénea por la totalidad de la superficie corporal, así en diferentes áreas anatómicas

encontraremos diferentes proporciones de las 3 clases de glándulas: ecrinas, apocrinas y apoecrinas. La hiperhidrosis se asocia a las ecrinas que en un número de entre 2 y 4 millones se encuentran distribuidas por todo el cuerpo (Sato et al 1989).

Estas glándulas ecrinas tienen como función principal la termorregulación y se ven afectados por estímulos emocionales y gestatorios. No se encuentra vinculadas a estructuras anéxales. Están compuestas de un sáculo ubicado en la dermis profunda, un conducto que atraviesa el espesor de la dermis, y un poro en la epidermis que atraviesa entre los queratinocitos y se abre a la piel.

Hay estudios histológicos mostraron que en los casos de hiperhidrosis no hay aumento en el número de glándulas ecrinas, por el contrario se cree que la hiperhidrosis se debe a hiperactividad nerviosa sobre un número normal de glándulas ecrinas de tamaño normal en el área afectada.

La función glandular normal esta mediada por el sistema nervioso simpático, que paradójicamente usan como neurotransmisor la acetilcolina. El estímulo nervioso se origina del centro del sudor situado en el hipotálamo, desde aquí baja por el tronco cerebral y salen las fibras con el IX par.

El periodo de latencia es variable, entre 2 semanas y 2 años, pero suele presentarse entre los 6 y 12 meses tras la cirugía, aunque autores como Malatskey et al 2002 han descrito un paciente cuya clínica apareció 8 años y medio tras la intervención, y otros como Wenzel et al 2000 han descrito un caso desarrollado 14 años tras la cirugía. La clínica aparece independientemente de la comida ingerida pero algunos pacientes relatan que la intensidad del mismo es muy variable atendiendo al estímulo alimenticio, aunque parece tener mayor relación con “comida dura”, lo cual podría relacionarse con la masticación como elemento desencadenante, aunque puede llegar a producirse tan solo con el estímulo olfativo de una comida apetitosa.

La aparición o no de la lesión no guarda relación con el carácter benigno o maligno de la lesión que asentaba sobre la glándula parótida, ni con ningún tipo histológico en particular (Laskawy et al 1999).

La región afecta es frecuentemente la correspondiente a la región preauricular pero en el estudio realizado por Guntinas-Lichinus 2003 se muestra que cualquiera de las otras 5 regiones en las que divide la región inervada por los citados nervios puede producirse.

Así las seis regiones que propone el autor para el estudio corresponderían a las siguientes: la región I y VI corresponden al área inervada por el nervio auriculotemporal, regiones II, III y IV corresponden al nervio auricular mayor, la región V correspondería a ramas nerviosas occipitales.

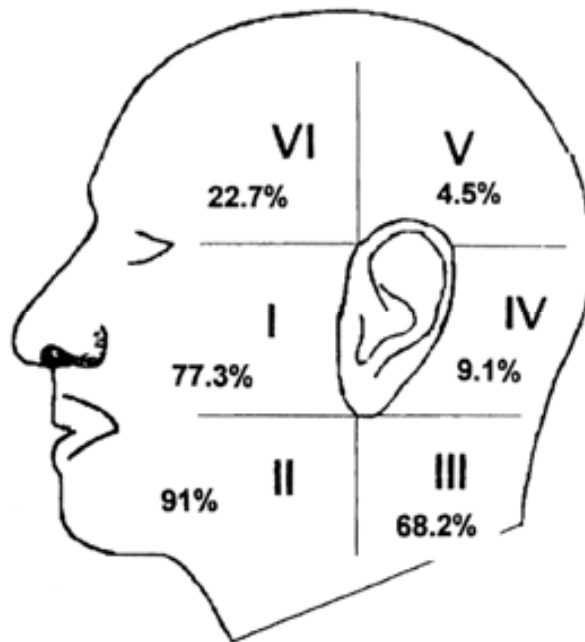


Figura 14: Esquema de regiones cutáneas afectadas por el síndrome de Frey (Tomado de Laskawy et al 1999).

No todas las regiones afectadas por el sudor coincidieron con el territorio inervado por el nervio auriculotemporal. Este nervio recibe sus fibras parasimpáticas como ya hemos descrito por conexiones con ramas del nervio facial e inerva la piel por delante y por encima del pabellón auditivo (áreas I y VI). El resto de áreas (II a V) reciben su inervación sensitiva a través de las ramas anteriores y posteriores del nervio auricular mayor y parcialmente a través del nervio occipital para la zona dorsal del área V. En principio estos nervios podrían servir como estructuras guía a lo largo de las cuales las fibras parasimpáticas en regeneración encontrarían su camino hacia la piel. Este fenómeno fue descrito por Laage-Hellmann et al 1957, el mecanismo por el cual mediante el cual se produce la denervación de la zona de piel inervada por el nervio occipital es desconocido porque este nervio no se ve dañado en la parotidectomía.

La región VI se afecta de una manera preferente en parotidectomías totales, lo cual podría explicarse por una mayor afectación del nervio auriculotemporal y sus ramas durante la parotidectomía total, con la consiguiente denervación simpática de una mayor superficie cutánea.

La superficie afecta de unos pacientes a otros es muy variable, pero incluso en pacientes con áreas pequeñas el discomfort puede llegar a ser considerable.

La duración del cuadro parece uniformemente establecida en la literatura, ya que una vez instaurado permanece toda la vida (Laskawy 1999, Laage-Hellman 1957, Malatskey 2002).

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de Frey se realiza cuando pasado un tiempo variable desde la intervención el paciente comienza a percibir que coincidiendo con las comidas presenta sudoración y enrojecimiento de las regiones preauricular, retoraucular o temporal del lado en el que se realizó la parotidectomía, o en el área de distribución del nervio auriculotemporal.

Realizando el test de Minor (Minor 1927) tras la cirugía sobre la glándula parótida ha sido publicado que casi el 100% son positivos, y que el 50% son sintomáticos percibiendo la sudoración durante las comidas, y alrededor de un 15% consideran sus síntomas graves (Tugnoli et al 2002).

Pueden presentar sudoración, calor y enrojecimiento de las zonas ya comentadas, algunos pacientes describen incluso dolor como publica Von Lindern (Von Lindern et al 2000).

La prueba diagnóstica que nos permite objetivar y cuantificar el síndrome es conocido como test de Minor (Minor 1927), que consiste en la reacción del sudor con tintura yodada y almidón en la región afecta, desencadenando un cambio en la coloración de la piel.

La realización del test de Minor se lleva a cabo en mujeres sin maquillaje y en los hombres debidamente rasurados en el lado de la parotidectomía de la siguiente manera: se coloca al paciente en el sillón de exploración en Angulo de 45°, tras secar la piel con una gasa con el fin de evitar falsos positivos por la sudoración y tras permanecer el paciente unos minutos en reposo, se aplica sobre la totalidad de la región cutánea inervada por el nervio auriculotemporal una solución yodada o bien una solución yodada compuesta por: 15 gramos de yodo, 100ml de aceite de castor y 900ml de etanol; se deja secar durante unos 2 minutos y se aplica el almidón sobre la zona, se

le ofrece al paciente el estímulo sialogogo (rodaja de limón, chicle, caramelos) y tras unos 5 minutos se observa que la zona afecta comienza a teñirse de color violeta oscuro o negro, considerando como el resultado positivo de la prueba, con una plantilla de acetato se cuantifica la superficie en cm².

Opciones de tratamiento

Las opciones de tratamiento usadas hasta la fecha para paliar la clínica presente en el síndrome aurículo-temporal han sido múltiples.

Se pueden dividir estas modalidades terapéuticas y preventivas para el síndrome de Frey en quirúrgicas y no quirúrgicas.

1. El síndrome instaurado se puede tratar mediante técnicas no quirúrgicas como son: Tratamientos tópicos:
 - Glicopilorato o escopolamina: sustancias con propiedades anticolinérgicas. (Kim WO et al 2003) .
 - Aldehídos: el formaldehído y el glutaraldeido se han utilizado para el tratamiento de la hiperhidrosis (Dulguerov et al 2000).
 - Anestésicos locales (Guntinas-Lichinus 2003).
 - Clorato de di aluminio (Huttenbrink et al 1986).
2. Iontoforesis: consiste en la introducción directa de partículas ionizadas en la piel gracias a la aplicación de una corriente eléctrica directa (Levit 1968).
3. Agentes sistémicos: Se han utilizado agentes anticolinérgicos orales para diversos cuadros de hiperhidrosis en múltiples localizaciones (Laskawi et al 1999). También en la literatura aparecen descritos casos aislados tratados con otras fármacos de acción sistémica como son:

tranquilizantes (diacepam), beta bloqueantes (propanolol), espasmolíticos (belladona), antiinflamatorios no esteroideos (indometacina), y bloqueadores de los canales de Ca (diltiacem) (Clayman et al 2006).

4. Radioterapia: sin mucho éxito y con severos efectos secundarios (Dulguerov et al 2000).
5. Cirugía: descrita en profundidad a continuación.

El tratamiento quirúrgico se basa en la presunta reinervación aberrante de las fibras parasimpáticas y su sinapsis con los vasos cutáneos y las glándulas sudoríparas suprayacentes provocando el enrojecimiento y la sudoración durante las comidas. Las técnicas quirúrgicas descritas en la literatura, bien evitan la estimulación de las glándulas sudoríparas mediante la neurectomía de la cuerda del tímpano (Golding-Wood 1962), o bien producen una sección de estas fibras reinervadas y la interposición de materiales entre la piel y la glándula parótida como: colgajos de fascia temporal o de fascia lata (Wallis et al 1978), colgajos de platísmo (Kim et al 1999), colgajos de la fascia temporal (Cesteleyn et al 2002), del músculo esternocleidomastoideo (Gooden et al 2001), (Kerawala et al 2002) colgajos de sistema músculo aponeurótico superficial (SMAS) (Hönig 2004.), (Allison y Rappaport 1993), (Angspatt et al 2004), (Bonanno et al 2000) injertos de dermis (Harada et al 1993), injertos de grasa (Hönig et al 2004.), materiales aloplásticos como el polytef® expandido (Dulguerov et al 1991 y Shemen et al 1995) y dermis acelular (Alloderm®) (Sinha et al 2003). y otras técnicas (Prokopakis et al 2005).

La toxina botulínica

Introducción

La toxina botulínica ha adquirido un papel más que relevante en el tratamiento de diversos cuadros (Rossetto et al 2001), desde finalidades cosméticas hasta entidades con trastornos funcionales. Como base para su uso clínico deben conocerse bien algunos aspectos fundamentales que conciernen a la molécula.

La toxina botulínica es la sustancia más tóxica conocida (Niamtu 2003), es cuatro veces más letal que la toxina tetánica a igualdad de dosis, 1×10^{10} más letal que el curare, y 100×10^{10} más letal que el cianuro (Arnon et al 2001).

Las dos cepas principales de la familia de los Clostridium con neurotoxinas son el *Clostridium tetani* y el *Clostridium botulinum*, pese a que ambas son toxinas potentes y letales y que comparten bases estructurales y funcionales son muy diferentes en varios aspectos. El *Clostridium botulinum* presenta siete cadenas diferenciables serológicamente, mientras que el *Clostridium tetani* solo tiene una. Ambas toxinas se producen como una cadena única inactiva de 150 c que se disocia en los dímeros activos de 100 kDa y 50 kDa. La toxina botulínica actúa inhibiendo la liberación de acetil colina (Ach) en la zona presináptica de la unión neuromuscular produciendo parálisis flácida. La neurotoxina tetánica evita la liberación de neurotransmisores como glicina y ácido alfa amino butírico en las neuronas inhibitorias de la médula espinal resultando en una parálisis espástica (Swaminathan et al 2002).

Ambas neurotoxinas son metaloproteasas metal dependientes, generalmente del Zn, lo cual fue descubierto a raíz de la secuenciación completa de ambas moléculas; a pesar de que el método por el cual cada toxina afecta al cuerpo es diferente, el

mecanismo es similar, inhibir la liberación de neurotransmisores. Cada toxina se pega a la membrana presináptica a receptores todavía no identificados y son endocitadas, llegado a este punto la toxina tetánica migra retrógradamente por el axón hasta las interneuronas inhibitorias de la médula espinal en el sistema nervioso central, la toxina botulínica permanece en la unión neuromuscular para realizar su efecto inhibiendo la liberación de acetil colina.

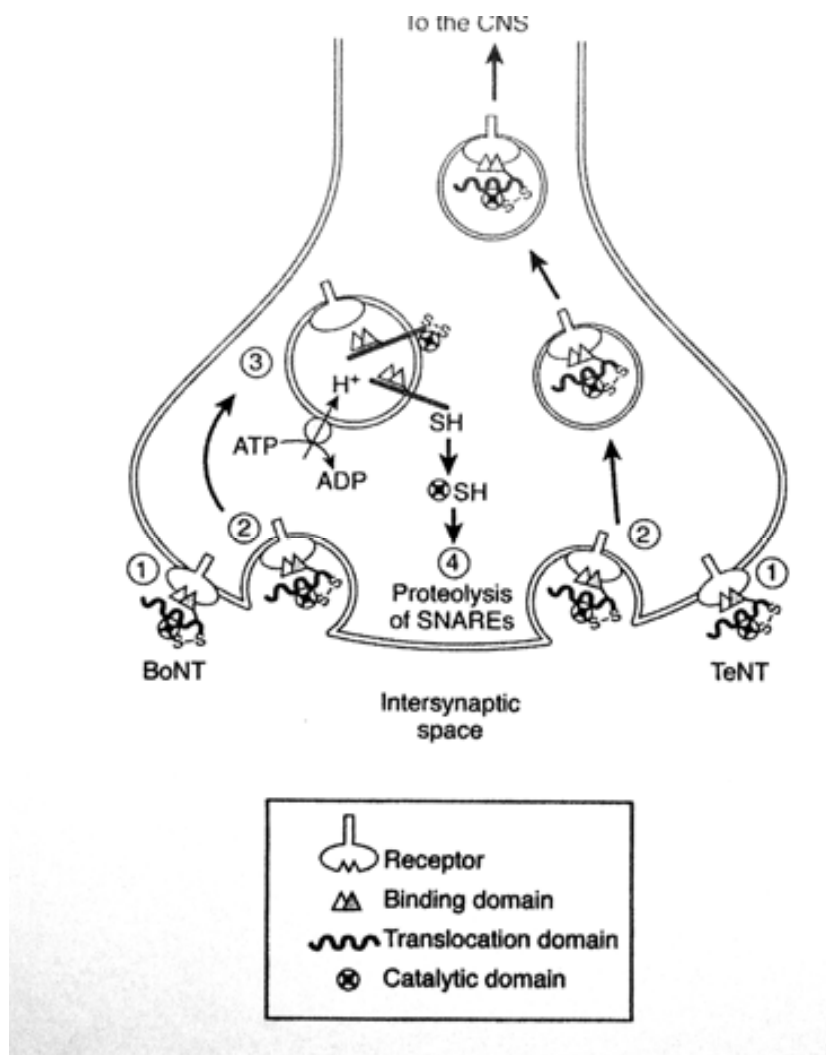


Figura 15: Esquema de actuación de la toxina botulínica (BoNT) y de la toxina tetánica (TeNT). (Tomado de Guntinas-Lichinus. *Facial Plastic clinics of North America* 11 (2003) 503-513).

El botulismo es un cuadro clínica producido por el *Clostridium botulinum*, aunque puede ser generado también por *Clostridium butyricum* o *Clostridium baratii*. *Clostridium botulinum* es un gram positivo, anaerobio obligado, formador de esporas. Dichas esporas pueden encontrarse en diversos alimentos y pueden sobrevivir incluso a cocciones prolongadas, pero la toxina libre puede ser fácilmente eliminada si la temperatura se eleva por encima de los 80°C durante más de 10 minutos (Arnon 2002).

Existen cinco tipos de botulismo en el hombre:

- El *infantil* como su nombre indica afecta a niños pero puede afectar a adultos.
- El *alimenticio* o *clásico* se debe a la ingesta de alimentos contaminados.
- El *de las heridas* se produce como el tétanos por penetración a través de una herida.
- El *inhalatorio* es muy raro (Holzer 1962).
- El *iatrogénico* aparece cuando la toxina botulínica como medida terapéutica produce de manera local o sistémica debilidad en los individuos con condiciones neurológicas predisponentes con dos casos en la literatura (Mezaki et al 1996) y (Bakheit et al 1997).

Clínicamente el botulismo se manifiesta como una parálisis flácida simétrica que desciende desde cabeza y cara, hacia boca y faringe. La afectación bulbar es una condición *sine qua non*, lo que se atribuye al alto aporte vascular de la región cefálica. Clásicamente el botulismo se caracteriza por la triada de parálisis espástica descendente simétrica, sensibilidad intacta, y ausencia de fiebre.

La fiebre puede aparecer en el botulismo de las heridas, pero nunca en el alimenticio. El botulismo alimenticio presentara inicialmente síntomas intestinales como nauseas, vómitos o diarreas previos al cuadro neurológico.

El tratamiento del cuadro es soporte vital y la administración de antitoxina botulínica equina, en casos severos esta indicada la intubación anticipada y aspirado naso-gástrico hasta la resolución clínica.

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 sospechosas a varios animales así como a si mismo y observo los síntomas clínicos. De estas observaciones concluyó que el veneno interfería con la transmisión nerviosa (Erbguth et al 1999).

En 1870 Muller fue más allá y describió el síndrome al que llamo “*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 servido en un festival de músicos amateurs en Ellezeles (Bélgica), fue el primero es aislar el germen *Clostridium Botulinum* (Erbguth et al 1999).

Debido a la elevada toxicidad de la toxina botulínica A y su participación en brotes de botulismo de origen alimentario en Estados Unidos, fue el primero en ser investigado y consecuentemente el primero en ser utilizado en humanos.

En 1928 Snipe y Sommer, de la Universidad de California, en San Francisco, realizaron el primer intento de purificar la toxina botulínica A (Scott 1980). Descubrieron que el 90% 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 para múltiples investigaciones e incluso fue considerado como potencial arma biológica en la segunda guerra mundial. Por esta última razón en Fort Detrick, Maryland, se iniciaron las investigaciones por parte del ejército. En dicho laboratorio se procedió a cristalizar, purificar y determinar las

propiedades físicas, químicas y biológicas de la toxina. Desde dicho laboratorio se realizó la distribución a múltiples laboratorios a lo largo del mundo que colaboraron para el mejor conocimiento de la molécula. Edgard Schantz (Schantz 1994), toxicólogo, realizó estudios con la toxina en Fort Detrick desde 1944 hasta 1971, y en la Universidad de Wisconsin en el Food Research Institute desde 1972.

El Dr. Alan Scott, oftalmólogo, había estado estudiando el tratamiento no quirúrgico del estrabismo en macacus rhesus y contactó con el Dr. Schantz en busca de una sustancia que realizara un efecto similar al de la cirugía, paralizando el músculo ocular espástico, en lugar de realizar una sección quirúrgica del mismo.

La corrección de la desviación estrábica en los experimentos con animales impulso las investigaciones de ambos. Transcurridos 10 años de experimentación animal, en 1979 la Federal Drug Administration (FDA) aprobó su uso para utilización en estudios en pacientes humanos voluntarios. En tal fecha la toxina botulínica dejó de ser considerada un veneno para ser considerada un medicamento. En 1989 su uso fue aprobado por la FDA para el tratamiento del blefarospasmo y el estrabismo asociados a la distonía de más de 12 años.

Ya en 1980 basándose en sus investigaciones en monos, Scott utilizó la toxina para tratar un caso de estrabismo debido a espasmo de la musculatura ocular. (Scott 1980).

La toxina botulínica 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 auriculotemporal, hasta la fecha no hay un régimen estandarizado para su utilización, aparecen en la literatura múltiples protocolos de utilización.

Descripción molécula

Hay siete serotipos conocidos de toxina botulínica que se denominan A, B, C1, D, E, F y G. Hasta hace poco tiempo solo el serotipo A estaba disponible para uso comercial bajo los preparados comerciales Botox® (Allergan, Inc., Irving, CA, USA) y Dysport® (Pisen Ltd., Slough, Berkshire, Gran Bretaña), recientemente el serotipo B ha sido también autorizado para su uso por la FDA comercializada bajo el nombre de Myobloc® (Elan corp., Dublín, Ireland), se esta evaluando un preparado del serotipo F para su uso clínico.

	Botox®	Dysport®	Myobloc®
Compañía	Allergan Inc, EEUU	Ipsen limited, UK	Elan Pharma Inc, Irlanda
Tipo de toxina	A	A	B
Unidades por vial	100	500	2500/5000/10000
Conservación	-5°C	2-8 °C	2-8 °C
Duración	24 meses	12 meses	24 meses
Solvente	0.9% suero salino	0.9% suero salino	Solución prefabricada
Indicaciones	Blefaroespasm Tortícolis espasmódica Espasmo hemifacial Espasticidad	Blefaroespasm Tortícolis espasmódica Espasmo hemifacial Espasticidad	Distonía cervical

Figura 16: Diferentes preparados disponibles de toxina botulínica.

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 d 150 kDa, es tras una proteolisis que se divide en una molécula dicatenaria con una cadena ligera de 50 kDa y una pesada de 100 kDa que se mantienen unidas por puentes disulfuro (Hanson et al 2002). La estructura bicatenaria activa de la toxina esta compuesta de tres dominios de 50 kDa con importancia funcional (Montecucco et al 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 implicadas 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 pueda llegar al pH básico del intestino delgado donde será absorbida y de ahí pasar al torrente sanguíneo. La toxina serotipo A es secretada en tres formas 300 kDa, 500 kDa y 900 kDa.

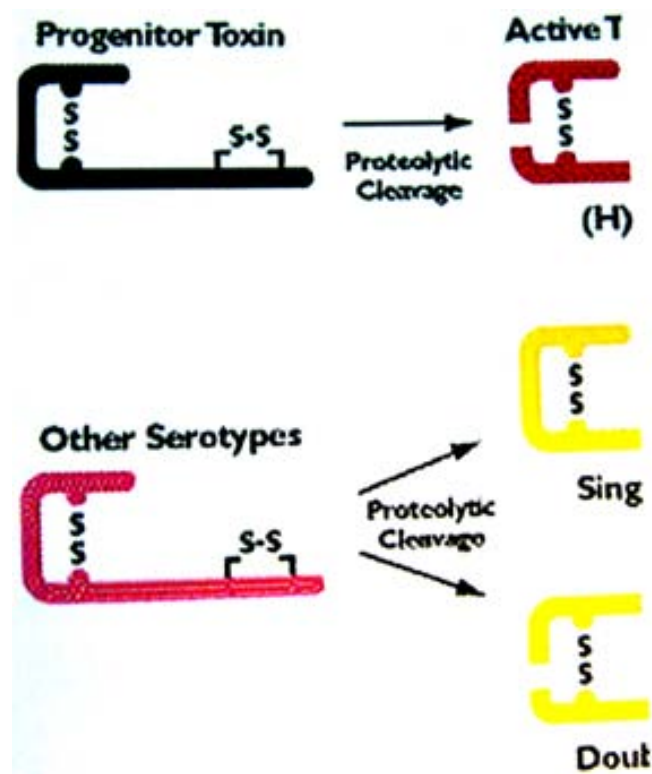


Figura 17: Estructura molecular de la toxina botulínica A, separación de las cadenas ligera y pesada.

Mecanismo de acción

La toxina botulínica ejerce su efecto en la parte presináptica de la unión neuromuscular evitando la liberación de acetil colina (Brin 2000). Estas terminales nerviosas liberadoras de acetil-colina se encuentran en las placas motoras y en las sinapsis del sistema nervioso autónomo (SNA).

La toxina botulínica A una vez adherida disminuye la cantidad de Ach liberada tras la despolarización. Esta disminución provoca transmisión neuromuscular ineficaz y consecuentemente debilidad generalizada. En el SNA, el efecto producido por la toxina es menos específico, debido a las relaciones dinámicas entre las neuronas colinérgicas y adrenérgicas. Los pacientes con bloqueo colinérgico del SNA muestran hipotensión, náuseas, vómitos, calambres intestinales y dilatación pupilar.

En la unión neuromuscular la Ach es sintetizada por la enzima Colina-Acetil transferasa en la terminal presináptica a partir de acetil coenzima A y colina, y almacenada en vesículas en la zona presináptica. Las neuronas presinápticas liberan espontáneamente las vesículas una a una en reposo o en masa cuando llega el estímulo de la despolarización. Las moléculas de Ach atraviesan la sinapsis para unirse a los receptores de la membrana postsináptica (Acetil colin receptor = ACR), la interacción entre la Ach y ACR provoca la apertura de canales iónicos en la membrana adyacente. El movimiento iónico resultante provoca la aparición de despolarización local.

La toxina botulínica interfiere la transmisión colinérgica bloqueando irreversiblemente la liberación espontánea de Ach y la formación del potencial de placa terminal, pero no afecta la propagación del potencial de acción por la fibra nerviosa,

tampoco interfiere en la síntesis o el almacenamiento de la Ach. En definitiva exclusivamente actúa inhibiendo la liberación del neurotransmisor.

Esta alteración de la liberación no es inmediata, ya que inicialmente la toxina botulínica debe unirse a los receptores de membrana (Evans et al 1986) y después ser internalizada al interior de la neurona para bloquear allí la liberación de Ach (Black et al 1986). La toxina es asimismo transportada d forma retrograda por el axón, ya que se ha hallado en el cuerpo de algunas neuronas.

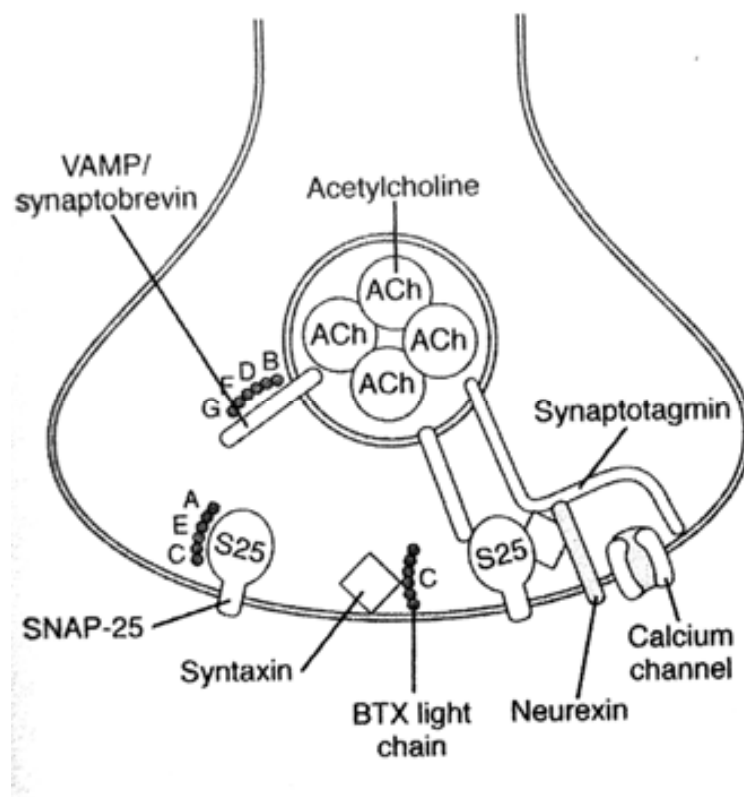


Figura 18: Diferentes lugares de acción de los diferentes tipos de toxina botulínica. Así los tipos A, C y E actúan sobre la proteína asociada a sinaptosomas (SNAP 25); el C actúa sobre la proteína Sintaxina; y la B, D, F y G actúan sobre proteínas de membrana asociadas a vesículas (Vesicle associated membrana protein = VAMP). (Tomado de Guntinas-Lichinus. Facial Plastic clinics of North America 11 (2003) 503-513).

El mecanismo de acción se divide en tres etapas principales: adhesión, internalización e inhibición de la liberación del neurotransmisor.

La cadena pesada de 100 kDa sirve para la adhesión de la toxina al receptor presináptico. Entonces se produce una endocitosis mediada por un receptor (Evans 1986), cuando la molécula ha sido totalmente rodeada por una vesícula la cadena ligera de 50 kDa atraviesa la pared de la vesícula y comienza su labor en el bloqueo de la liberación del neurotransmisor.

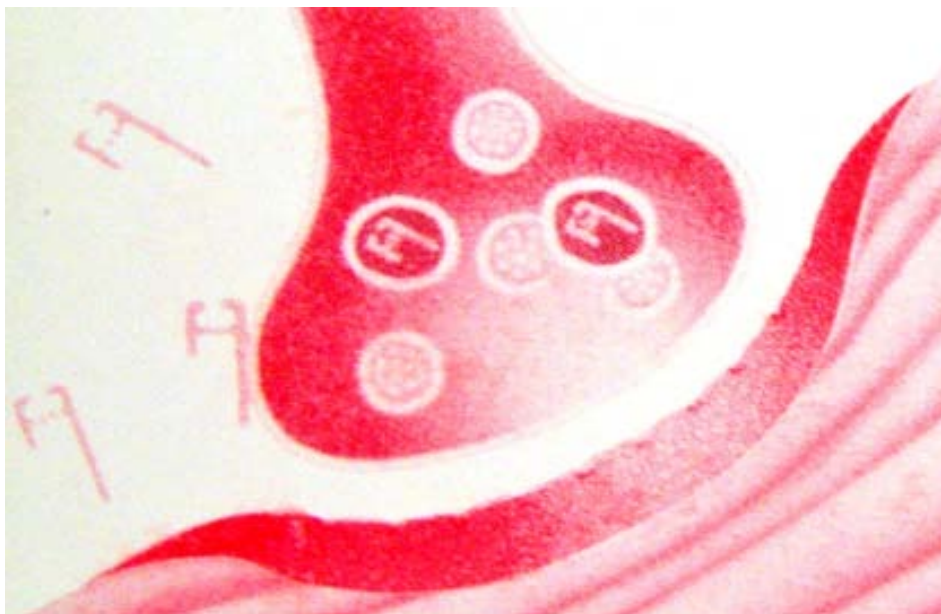


Figura 19: Adhesión e internalización de la toxina. (Tomado de Dolly JO 1997)

Esta cadena ligera es una proteasa metalo-dependiente que se adhiere a una de las proteínas responsables de dirigir la acetil colina a la membrana presináptica y de esta manera interfiere en la liberación. Cada serotipo actúa sobre una proteína diferente, así la toxina botulínica A actúa uniéndose a la SNAP-25 (synaptosomal associated protein),

una de las sinaptoproteínas más importantes, de 25 kDa, que participa en el proceso de exocitosis en las células neurales y endocrinas. La toxina botulínica B actúa sobre la VAMP (vesicle associated membrana protein) denominada sinaptobrevina.

La cadena ligera actúa a nivel de las proteínas de superficie de las vesículas presinápticas que contienen Ach, provocando su ruptura. Ello impide la coalescencia de las vesículas con la membrana presináptica, y en consecuencia, la liberación del neurotransmisor a la hendidura sináptica, lo que bloquea temporalmente la transmisión nerviosa.

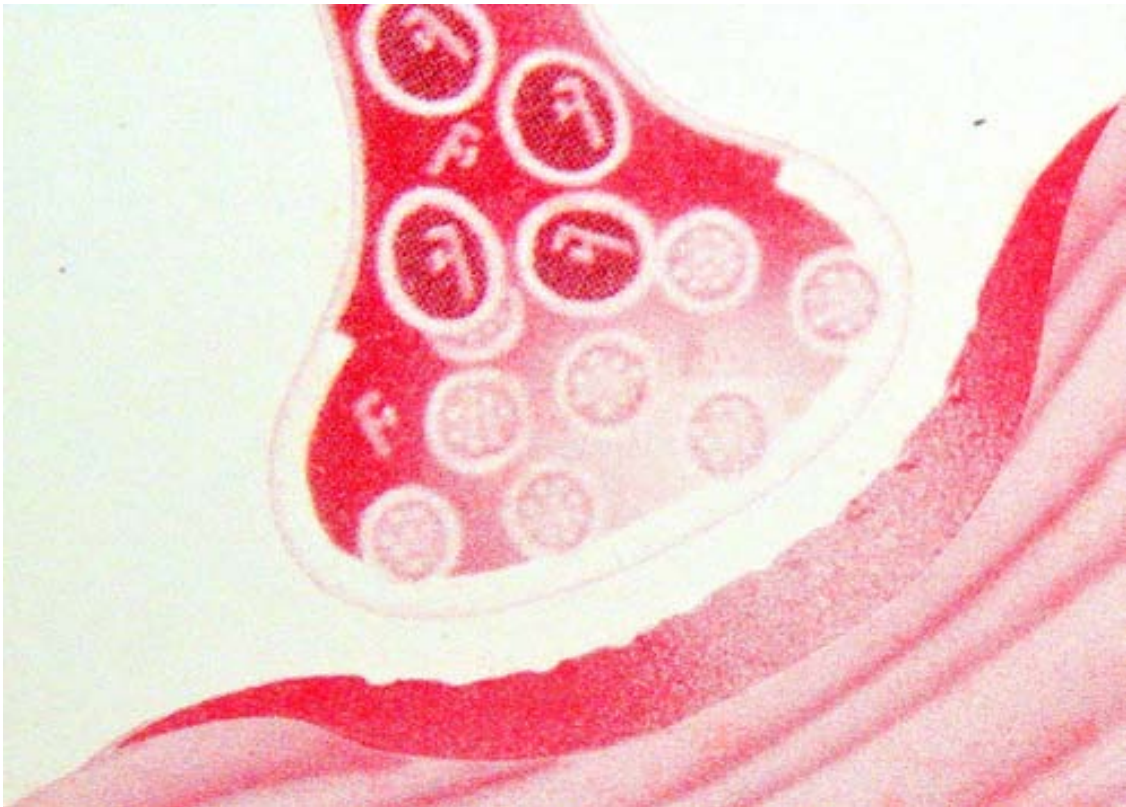


Figura 20: Inhibición de la neurotransmisión. (Tomado de Dolly JO 1997)

La neurotoxina botulínica induce atrofia reversible por denervación en la unión neuromuscular siguiendo dos fases diferentes (de Paiva et al 1999) y (Alderson K et al 1999). Inicialmente se producen nuevas terminales nerviosas colaterales a la sinapsis

que inducen una expansión de la placa receptora a nivel postsináptico, estableciéndose nuevas uniones neuromusculares colaterales al axón principal desmielinizadas. Este fenómeno se conoce como “end sprouting”, es reversible, y desaparece paulatinamente al desaparecer la toxina (Dolly JO 1997).

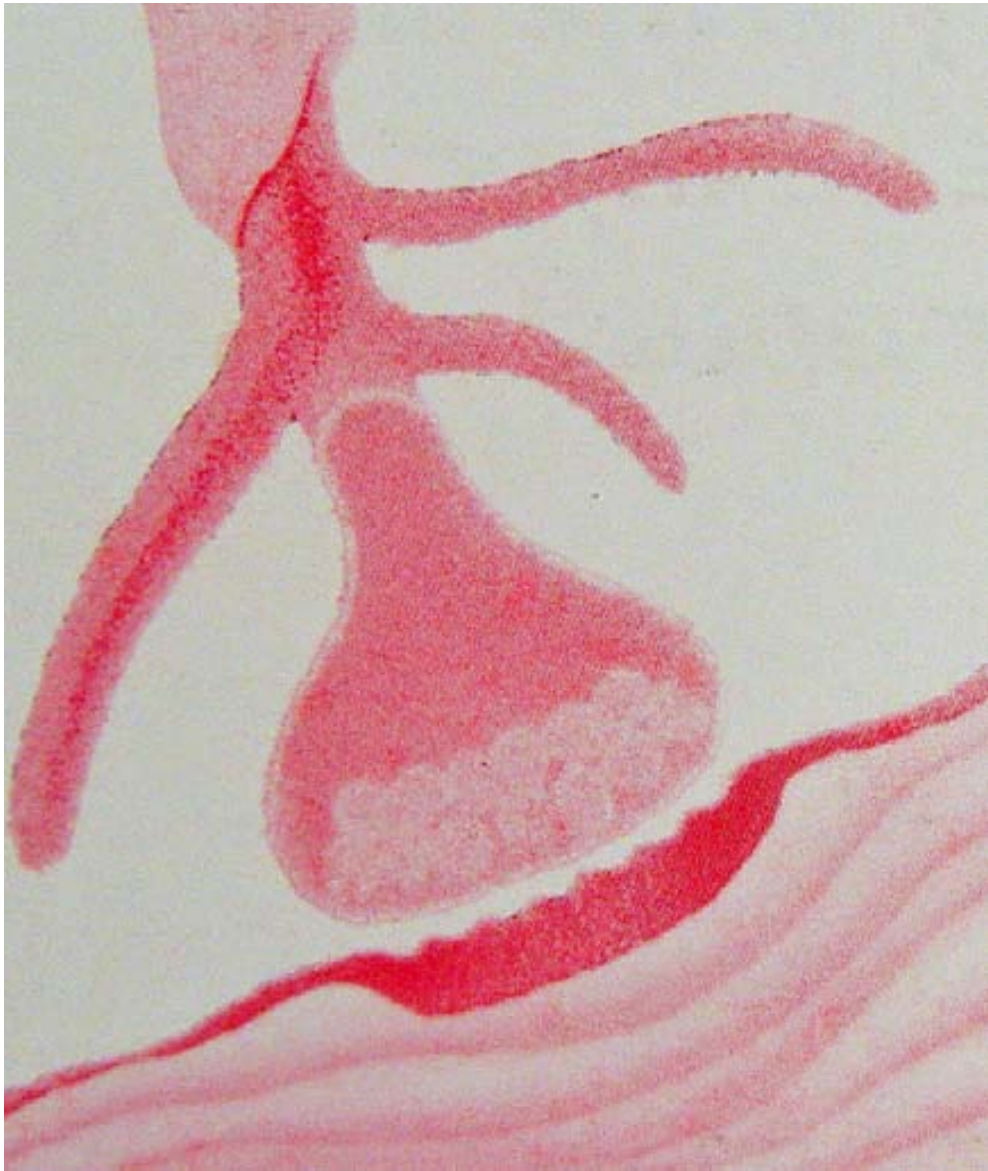


Figura 21: Esquema del “end sprouting”. (Tomado de Dolly JO 1997)

Estos nuevos axones colaterales ya están activos entorno a los 28 días y toda la conducción nerviosa pasa a través de estas nuevas fibras. El proceso regenerativo tiene lugar en varias semanas, aunque la función muscular completa no se restablece hasta transcurridos 90 días, lo que corresponde con la pérdida de actividad clínica de la toxina botulínica (Dolly JO 1997).



Figura 22: Esquema de la reinervación a nivel de la sinapsis. (Tomado de Dolly JO 1997)

Principios inmunológicos

Los anticuerpos pueden adherirse a cualquier región de la molécula de la toxina, específicamente a la toxina de 150 kDa, a la proteína no toxina, o a ambos fragmentos. Los anticuerpos formados contra la parte no toxina de la molécula no afectan clínicamente a la actividad de la neurotoxina y se conocen como anticuerpos no neutralizantes. Por otro lado los anticuerpos que se forman contra la parte activa de la toxina se conocen como anticuerpos neutralizantes. (Goschel et al 1997))

Los dos métodos principales para detectar los niveles de anticuerpos son el ELISA y el test de letalidad en rata. Los anticuerpos se han detectado en el 3-10% de los pacientes tratados por distonías cervicales con el ensayo de ratón (Greene et al 1994), y en más del 50% con ELISA (Siatkowski et al 1993).

Cada serotipo lleva una carga antigénica diferente, y diferentes preparados del mismo serotipo pueden poseer diferentes propiedades antigénicas (Brin MF et al 2000). La toxina botulínica A tiene dos preparados comerciales, Botox y Dysport, que tienen potencia diferente, Botox es más potente y lleva menor carga antigénica. La toxina botulínica B cuyo único preparado es el Myobloc entró en el mercado en el año 2000 y requiere dosis mucho más altas de toxina para lograr el mismo efecto, y por tanto contiene mucha más carga proteica (antigénica). Teóricamente la mayor carga proteica de Myobloc sobre Dysport y aún más en relación a Botox hacen pensar que se producirán más anticuerpos, estos datos teóricos deben ser contrastados con datos clínicos (Guntinas-Lichinus 2003).

Farmacocinética

Se han realizado estudios de distribución en rata (Guntinas-Lichinus 2003) que han mostrado que tras su inyección, el complejo de neurotoxina A difunde lentamente por el músculo gastrocnemio de las ratas, sufre un rápido metabolismo sistémico y se excreta por vía urinaria (Montecucco et al 1995). En el músculo la cantidad de sustancia marcada se reduce hasta la mitad en aproximadamente 10 horas. En el punto de inyección, la radioactividad se une a grandes moléculas proteicas, mientras que en plasma se une a moléculas pequeñas, lo que indica un rápido metabolismo sistémico de la molécula (Kearney 2006). En las 24 horas postinyección, el 60% de la actividad se excreta por orina. Probablemente, la toxina se metaboliza mediante proteasas y los componentes moleculares se reciclan a través de los circuitos metabólicos normales.

La toxina se une muy rápidamente al músculo que se inyecta, y, a su vez, se une tan firmemente que solo una mínima cantidad de la dosis administrada pasa a la circulación general, produciendo por tanto mínimos efectos sistémicos (Kearney 2006). 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.

La toxina botulínica 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 (Guntinas-Lichinus 2003).

El tiempo de latencia de la toxina botulínica A, al igual que en cualquier fármaco aplicado mediante inyección local, depende de la concentración, dosis total, distancia

entre el punto de inyección y el punto gatillo, y la capacidad de penetración del preparado.

Las dosis utilizadas para paliar la clínica presente en los pacientes afectados por el síndrome de Frey continúan siendo desconocidas, estudios recientes hacen pensar que dosis mayores podrían ofrecer un intervalo libre de enfermedad mayor (Guntias-Lichinus et al 2003).

Manipulación

La manipulación de la toxina botulínica A ha de ser, tal y como recomienda el fabricante, cuidadosa ya que se trata de una molécula altamente frágil, y altamente sensible a la temperatura, lo cual exige una conservación en el refrigerador a una temperatura de aproximadamente 2 a 8 °C, una vez que se ha añadido la solución salina debe conservarse en nevera y aplicarse preferentemente en las 4 horas siguientes.

No debe mezclarse con otros fármacos para su aplicación

El fabricante recomienda llevar a cabo la reconstitución del vial y la preparación de la jeringa sobre un medio estéril e impermeable para poder recoger cualquier pérdida. Debería llevarse a cabo con solución salina normal estéril sin conservantes (cloruro de sodio 0,9%).

Dado que la toxina se desnaturaliza por agitación violenta o formación de burbujas, el disolvente se debe introducir en el vial con suavidad. Una vez reconstituido se comprobaba visualmente que estamos ante una solución clara, incolora, ligeramente amarilla y libre de partículas.

Contraindicaciones

La aplicación de toxina botulínica A esta contraindicada en los casos de hipersensibilidad conocida al complejo de neurotoxina del *clostridium botulinum* o cualquiera de los excipientes de la formulación.

En la preparación del producto se utiliza Albúmina humana, así que los pacientes podrían presentar reacciones alérgicas, debe preguntarse pues a los pacientes a los que se les vaya a administrar la molécula si han presentado alergias al suero o a los huevos blancos, aunque no se han descrito hasta la fecha reacciones alérgicas al Botox®. Se ha postulado la posibilidad de infecciones virales o por priones como la encefalopatía bovina espongiforme. La albúmina contenida en el suero humano comercializado viene de donantes seleccionados, esta albúmina es pasteurizada durante el proceso de elaboración, de esta manera la transmisión de agentes se vería neutralizada

Enfermedades neuro-musculares como la miastemia-gravis, la esclerosis lateral amiotrófica o el síndrome de Eaton Lambert son contraindicaciones absolutas para el empleo de la toxina botulínica A.

No debe administrarse en pacientes embarazadas ni durante la infancia.

Debería demorarse la aplicación de Botox® en casos que presentan infecciones cutáneas en la zona de inyección.

Interacciones

En teoría, el efecto de la toxina botulínica se puede ver potenciado por los antibióticos amino glucósidos o estreptomicina, o por otros fármacos que interfieran la transmisión neuromuscular, como los relajantes musculares del tipo de la tubocurarina. También se ha descrito interacciones que potencian el efecto de la toxina al usar ciclosporina y D-penicilamina.

La cloroquina parece que podría disminuir el efecto terapéutico del Botox®.

No se han realizado estudios específicos que permitan establecer la interacción clínica con otros fármacos. No se han descrito interacciones clínicamente significativas.

Efectos adversos

En base a los resultados obtenidos en ensayos clínicos controlados, la frecuencia de aparición de reacciones adversas en los pacientes tratados con Botox® según las distintas indicaciones puede ser del 35% (Brans et al 1996). En general las reacciones adversas se producen en los días siguientes a las inyecciones y son transitorios. Pueden presentar cuadros pseudogripales. La debilidad muscular local es el efecto esperado para la toxina a nivel de la unión neuro-muscular, si las dosis son elevadas pueden provocar debilidad en otros músculos alejados del punto de inyección (Ansved et al 1997).

A nivel local pueden aparecer dolor, edema, equimosis, cefalea o boca seca, asimismo puede aparecer alteraciones de la mímica perioral o periocular.

Potencia

La potencia de la toxina botulínica para su uso terapéutico se calcula usando el modelo en ratón. Una unidad de toxina botulínica A se define como la cantidad necesaria para matar al 50% (DL50) de un grupo de ratas hembras Swiss-Webster de 18 a 20 gr. (Hatheway 1993). La dosis letal equivalente en humanos no se conoce. Meyer y Eddie estimaron que 3500 U serían necesarias para matar a un varón de 104 Kg (Meyer y Eddie 1951). Hasta la fecha no hay recogidos datos de ninguna muerte inducida por la aplicación de Botox®.

Los dos preparados comerciales disponibles de toxina botulínica A tienen diferentes potencias que deberían ser tenidas en cuenta. Todavía es motivo de discusión la conversión de dosis entre un preparado y el otro, aunque parece consensuado que una unidad de Botox® es equivalente a 3 o 4 unidades de Dysport® (Brin 1993).

Claramente, los ajustes clínicos deben ser realizados teniendo en cuenta la respuesta de cada paciente.

A la hora de utilizar el dato de la dosis letal 50 obtenida de las ratas, es importante resaltar que debe ser utilizada con prudencia ya que la extrapolación de una especie a otra puede tener consecuencias letales. Con la reciente aprobación del preparado de toxina B, los estudios se están encaminando a determinar la dosificación de estos preparados y de los del resto de serotipos que están en fase de experimentación.

Duración

La duración del efecto clínico es una variable importante a considerar cuando estudiamos que serotipo sería el más indicado para cada aplicación. La mayor duración del efecto disminuye el número de visitas y mejora la calidad de vida de los pacientes.

Asimismo la disminución del número de episodios de inyección, podría tener un efecto beneficioso al producir menor carga antigénica con la consiguiente menor aparición de resistencias a lo largo del tiempo.

El único método para comparar la duración del efecto entre serotipos es evaluarlos en el mismo ensayo para minimizar las variables que pudieran interferir negativamente en la interpretación de los resultados. Como solo están aprobados para uso clínico los serotipos A y B, se han llevado a cabo estudios para comparar ambos preparados, concluyendo que el serotipo tenía un efecto de mayor duración que el serotipo B (Sloop et al 1997).

Se ha realizado un ensayo clínico en 9 pacientes afectados de blefaroespasma para comparar los serotipos A y F, se realizó un estudio a doble ciego inyectando la misma cantidad de toxina en cada ojo, concluyendo que el serotipo F tuvo un efecto menor y menos duradero (Mezaky et al 1995).

La longevidad de la toxina botulínica A fue confrontada con los subtipos B, E y F en un estudio animal (Dolly et al 2000). Se realizó la inyección de los diferentes subtipos de toxina en la pata de ratones y la medición del efecto se llevó a cabo a través del control de la abolición del reflejo extensor. El serotipo A duró unos 30 días, el subtipo B 18 días, el F 7.5 días y el E tan solo 4-5 días. Estos rangos de duración coinciden con los ensayos en humanos (Mezaky et al 1995) y (Sloop et al 1997), pero la duración absoluta era inferior en los roedores, en parte se cree que puede atribuirse al

hecho de que la recuperación del reflejo representa la fase más temprana de la recuperación de la función.

Seguridad

La toxina botulínica A se ha usado con fines terapéuticos desde 1970, y se le ha reconocido un marcado carácter seguro (Schantz et al 1994). En su forma inyectable, que es en la actualidad la forma más difundida para su uso, ha adquirido un matiz todavía más seguro que en su forma vía oral. La toxina inyectable produce sus efectos solo de forma localizada alrededor del punto de inyección.

No se ha descrito debilidad muscular generalizada en ningún caso en más de 20 años de uso en pacientes sin enfermedad neuro-muscular, los pacientes que presenten alguna enfermedad neuro-muscular deben ser manejados con cautela, se han reportado hallazgos electromiográficos de debilidad en las fibras IIB sin repercusión clínica (Ansved et al 1997).

Las pocas complicaciones reportadas con el uso de la toxina botulínica surgen de la difusión local de la misma (LeWitt 1997), así en el uso periorbitario de la misma se ha descrito ptosis, por ello en su aplicación en la región preauricular es conveniente no sobre pasar el borde anterior del músculo masetero ya que podrían aparecer alteraciones en la mímica perioral por afectación del músculo orbicular de los labios.

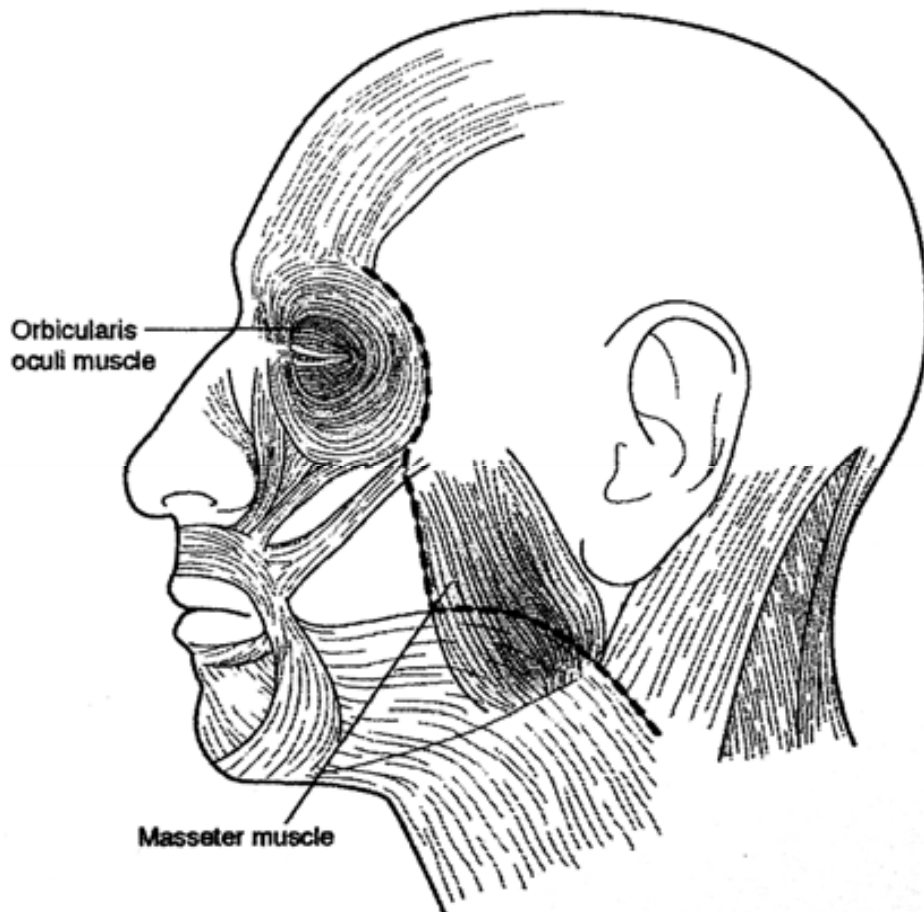


Figura 23: Límites anatómicos de seguridad para evitar afectación de la mímica. (Tomado de Guntinas-Lichinus. Facial Plastic clinics of North America 11 (2003) 503-513).

La absorción sistémica de la toxina no está del todo cuantificada pero es probablemente baja, posiblemente la difusión del serotipo B será mayor dado que el tamaño de su molécula es menor que el del serotipo A (600KD versus 900KD).

La *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (AAO-HNS) ha autorizado su uso, asimismo la FDA ha autorizado su uso para múltiples indicaciones en el territorio facial.

Se desconoce la cantidad mínima para causar envenenamientos en humanos, pero se ha estimado en 3500 dosis de dosis de ratón del tipo de toxina botulínica B. Se estima que la dosis letal 50 de toxina botulínica ingerida sería de 0,1 a 1 microgramo (3.000 a 30.000 LD50 de ratón), se cree que inyectada la dosis letal debería ser menor (Arnon SS et al 2001). En base a estos estudios de dosis letal en primates se estima que la dosis letal 50 en humanos es de 1 ng. (30-40 UI/Kg. de peso corporal). La experiencia clínica aconseja no sobrepasar las 300-400 UI inyectadas en una sola dosis.

Estabilidad

La estabilidad de la molécula ha sido una condición para su uso clínico, el serotipo A debe pasar una liofilización durante su manufacturación que puede directamente afectar a la toxina y a la desnaturalización de las proteínas.

Estas sustancias inactivas aumentan la producción de anticuerpos sin incrementar el efecto clínico beneficioso. Durante la reconstitución con suero salino el pH de la solución pasa a 7'3, en este pH neutro la eficacia se pierde rápidamente en 12 horas a pesar de la conservación en frío.

En contraposición el proceso de elaboración del serotipo B es más burdo en todos sus pasos, y a pesar de condiciones extremas adversas a las que se pueda ver sometida, la molécula permanece intacta y con un nivel de pureza elevado. Además no es necesario liofilizarla y puede permanecer en forma líquida a temperatura ambiente durante 9 meses sin perder potencia, y si se guarda refrigerada hasta 36 meses.

Otras aplicaciones

La toxina botulínica ha presentado un espectacular incremento en su número de aplicaciones en los últimos años, así tiene aplicaciones en toda la economía del cuerpo humano.

En el territorio de cabeza y cuello se ha aplicado desde hace años para determinadas patologías por diversas especialidades tales como:

En Cirugía Oral y Maxilofacial: tétanos cefálico (García et al 2006), distonía cervical (Costa et al 2005) y oromandibular (Wessberg 2003), espasmo hemifacial (Batniji et al 2006), hiperhidrosis (Hanlon et al 2006), migrañas (Elkind et al 2006), dolor miofascial (Batniji et al 2006), trastornos de la articulación temporomandibular (Chang 2005), fistulas salivares (Breuer et al 2006), hipersialorrea (Lim et al 2006), luxación recidivante de la articulación temporomandibular (Aquilina et al 2004), hipertrofia de músculos maseteros (Castro et al 2005).

En Oftalmología para el tratamiento del blefaroespasma (Pang et al 2006), estrabismo (Moguel-Ancheita et al 2003), lagrimas de cocodrilo (Kizkin et al 2005).

En Oto-rino-laringología se ha aplicado para Disfonía espasmódica (Batniji et al 2006), distonía laringea (Thomas et al 2006), discinesias laringeas (Batniji et al 2006), tortícolis congénita (Collins et al 2006) y disfunción postraumática de la musculatura cricofaríngea (Kim 2006).

También ha encontrado múltiples aplicaciones en el campo de la Neurología en patologías como las parálisis espásticas infantiles (Jost 2006), en la Esclerosis múltiple (Jost 2006) y en la espasticidad presente en las extremidades tras accidentes vasculares cerebrales (Jost 2006).

En Dermatología su utilidad en cuadros como la hiperhidrosis axilar (Hanlon et al 2006) y de toda la superficie corporal también es una aplicación muy extendida. Asimismo en los últimos tiempos ha presentado un auge espectacular su aplicación en cosmética para las arrugas de expresión, sobre todo en el territorio facial (Lowe 1998) y con mayores éxitos y difusión en el tercio superior de la cara, en la región periorbitaria (Semchyshyn et al 2003): arrugas de la zona glabellar, patas de gallo, arrugas de expresión frontales. Los resultados en el resto del territorio facial son más controvertidos (Carruters et al 2003).

En Digestología se ha usado en trastornos de la motilidad (Gui et al 2003).

También se han descrito recientemente indicaciones en otras especialidades médicas como la Ginecología y Obstetricia (Abbott et al 2006), la Reumatología (Monnier et al 2006) o la Urología (Karsenty et al 2006).

Su uso indiscriminado llevó a las administraciones sanitarias a regular estrechamente su uso, dado que se estaba llevando a cabo su aplicación de forma descontrolada por personal no sanitario.

Justificación del estudio

Justificación del estudio

Los tumores de glándulas salivares son una patología relativamente frecuente, ya que su incidencia estimada oscila entre de 0.4 a 13.5 por 100000 habitantes.

Investigador	Año	País del estudio	Incidencia anual (casos /100000 hab.)
Wallace et al	1963	Canadá	13.5
Davies et al	1964	Uganda	0.7
Loke	1967	Malasia	1.0
Doll et al	1970	Israel	3.6
Evans et al	1970	Gran Bretaña	1.1
Lennox et al	1978	Escocia	4.2
Gunn y Parrot	1988	Gran Bretaña	2.4
Thomas et al	1980	Malawi	0.4
Takeichi et al	1983	Japón	0.6
Poulsen et al	1987	Dinamarca	5.8
Dorn y Cutler	1959	EEUU	2.0
Nacional cancer Institute	1989	EEUU	0.9

Figura 24: Incidencia mundial de tumores salivares.

Dado que en el ayuntamiento de Barcelona viven a censo del 31/12/2005 1.593.075 personas (www.ine.es), y que el total de Cataluña es de casi 7.000.000 (<http://www.gencat.net/catalunya/cas/poblacio.htm>) cabe esperar unos 70 nuevos casos de tumores salivares cada año.

El promedio de edad de los pacientes con tumores malignos es de 55 años y de 40 años en caso de tumores benignos. Las lesiones benignas son más típicas en mujeres, mientras que las malignas tienen igual incidencia en ambos sexos (Raspall et al 1997).

Cuánto más pequeña sea la glándula más probabilidades existen de que el tumor sea maligno (30% en parótida, 40% en submaxilar, >70% en glándulas salivares menores incluyendo glándula sublingual (sublingual < lengua < suelo boca < retromolar). En Estados Unidos los tumores malignos constituyen el 30-40% de todos los tumores de glándulas salivares.

Un porcentaje de estos pacientes intervenidos desarrollará el síndrome aurículo-temporal, se estima que en torno a un 15%. A día de hoy no existe un tratamiento seguro y eficaz para contrarrestar la sintomatología que conlleva el padecimiento del síndrome aurículo-temporal.

Dado que en el servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebrón, Hospital de tercer nivel de la red del Instituto Catalán de la Salud (ICS), se atienden un número importante de tumores salivares, se decide llevar a cabo un estudio que mejore la calidad de vida de estos pacientes a los que se les ha inducido esta hiperhidrosis localizada.

Múltiples estudios muestran la seguridad de la aplicación de forma local de la toxina botulínica, no considerando pues de riesgo la utilización de esta molécula con fines curativos, ya que se viene usando a dosis incluso más elevadas con finalidades cosméticas (aprobado por la FDA) para la eliminación de arrugas de expresión en el territorio facial.

El comité de ética de nuestro centro autorizó el estudio de esta indicación de la toxina botulínica A.

Epidemiología del Síndrome

De estos 70 tumores salivares que deberían aparecer cada año en Cataluña, tras la intervención, se estima que un 15% desarrollara la clínica florida del síndrome aurículo-temporal. Realizando el test de minor tras la cirugía sobre la glándula parótida ha sido publicado que casi el 100% son positivos, y que el 50% son sintomáticos percibiendo la sudoración durante las comidas, y alrededor de un 15% consideran sus síntomas graves.

Revisión de la literatura

Revisión de la literatura

La toxina botulínica es conocida como bloqueante de las fibras simpáticas colinérgicas postganglionicas desde 1951 en que se realizaron estudios en animales (Ambache 1951).

Se han llevado estudios (Naumann et al 1997), (Laskawi et al 1998), (Laccourreye et al 1998 y 1999), (Dulguerov et al 2000), (Küttner et al 2001) y (Guntinas-Lichius 2001 y 2003) que muestran eficacia de la toxina botulínica A para el tratamiento de la sudoración gustativa del síndrome aurículo-temporal desarrollado tras la cirugía sobre la glándula parótida.

Dada la escasez de estudios a largo plazo y randomizados, deben llevarse a cabo estudios para estandarizar la dosificación y la manera de aplicación de la toxina para paliar la clínica del síndrome de Frey.

La primera cita en la literatura referente a la utilización de la toxina botulínica para producir anhidrosis en humanos es de 1994 (Bushara 1994) quien describió este efecto de la toxina al tratar a pacientes de espasmo hemifacial; este mismo grupo reporto el uso de manera específica para una hiperhidrosis focal, en este caso axilar, dos años más tarde (Bushara et al 1996).

Desde estos estudios, múltiples publicaciones con la aplicación intradérmica de la toxina con fines antihidróticos han mostrado claramente ser un tratamiento seguro, efectivo y bien tolerado; mostrándose como una alternativa válida a los tratamientos clásicos tanto tópicos, como sistémicos, como quirúrgicos (Heckmann et al 2001) y (Naumann et al 1998).

Estos tratamientos se llevan a cabo de manera ambulatoria, en poco tiempo, la duración de su efecto es elevada (entre 6 y 18 meses según la indicación), no se han descrito efectos secundarios relevantes, ya sea a nivel local o sistémico, y además estos

efectos son reversibles al igual que su efecto. La calidad de vida de estos pacientes afectados de hiperhidrosis focal muestra una gran mejora tras el tratamiento (Swartling et al 2001) y (Naumann et al 2002).

Se están llevando a cabo diversos estudios con toxina botulínica para la hiperhidrosis. Los preparados disponibles son de toxina botulínica A: Botox® (Allergan, Irving, CA) o Dysport® (Ipsen, Paris), las dosis utilizadas son variables entre 50 y 100 unidades, la dilución también varía entre 2,5 y 5 ml por 100 Unidades de toxina.

Un estudio reciente recomienda el uso de uronidasa para facilitar la difusión de la toxina y poder así disminuir la dosis (Goodman et al 2003).

Hasta la fecha no hay en la literatura artículos que hagan referencia a anticuerpos neutralizantes en el tratamiento de la hiperhidrosis con toxina botulínica.

Hipótesis de trabajo

Hipótesis de trabajo

Dado que el síndrome aurículo-temporal o síndrome de Frey es un caso de hiperhidrosis focal, según muestran las hipótesis formuladas en la literatura, parece lógico pensar que la aplicación intradérmica de un agente anticolinérgico como es la toxina botulínica A (Botox®), debería bloquear de manera irreversible los receptores postsinápticos en la membrana de la glándula sudorípara ecrina responsable de la hiperhidrosis en los días posteriores a la inyección.

Durante la ingesta de alimentos se produce sudoración en la zona preauricular debido a la reinervación aberrante de las fibras que liberan la Ach en la dermis de la región preauricular sinaptando con la glándula sudorípara ecrina, estas fibras se encargaban con anterioridad de la secreción de saliva a nivel de la glándula parótida.

De esta manera se logrará mantener al paciente libre de clínica de su enfermedad durante un periodo determinado, evitando así el deterioro de la calidad de vida que este cuadro lleva asociado.

Objetivos del estudio

Objetivos del estudio

El objetivo principal de este trabajo es demostrar que el uso intradérmico de toxina botulínica A es un método efectivo para controlar los síntomas de sudoración y enrojecimiento presentes en el síndrome aurícula-temporal.

Estudiar la aparición de efectos secundarios a la inyección a altas dosis de toxina botulínica A en la región afectada no a nivel local, o a nivel sistémico.

Valorar si la técnica presenta una baja morbilidad.

Analizar si se trata de una técnica reproducible y protocolizable.

Determinar la duración del efecto libre de sudoración aplicando una dosis determinada de toxina.

Aportar a los pacientes afectados del síndrome aurículo-temporal una solución segura, duradera y de fácil aplicación a la hiperhidrosis localizada que padecen en la región preauricular.

Material y métodos

Material y métodos

Dado que el síndrome aurículo-temporal aparece principalmente en los pacientes que han sido sometidos a cirugía sobre la glándula parótida, se llevó a cabo una revisión del archivo del servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Vall d'Hebrón, las cirugías sobre las glándulas salivares realizadas en el periodo comprendido desde el año 1992 al año 2004.

Se han revisado retrospectivamente 411 pacientes con patología de glándulas salivales con un total de 429 intervenciones quirúrgicas en glándula parótida o submaxilar. Se incluyeron tanto patología benigna como maligna.

Los pacientes fueron 208 hombres y 203 mujeres con edades comprendidas entre los 13-92 años (edad media hombres 52 años; edad media mujeres 49 años). El número total de cirugías (incluyendo recidivas y casos de bilateralidad) fue de 429.

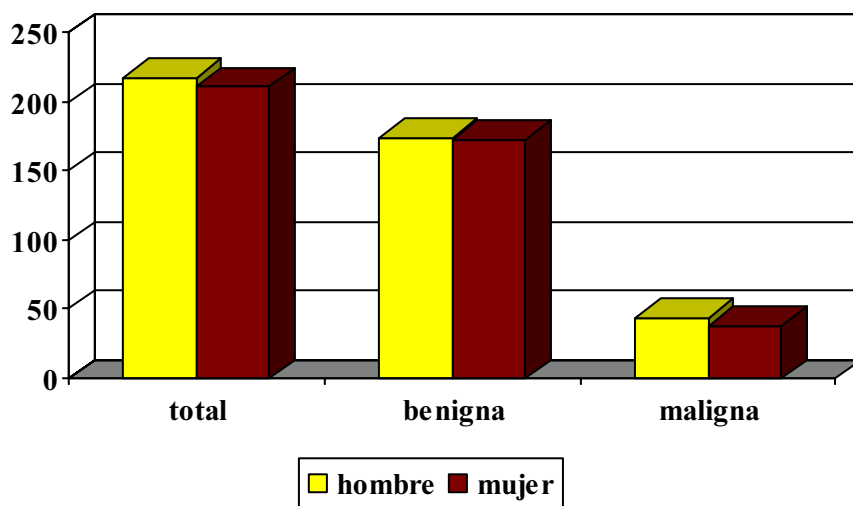


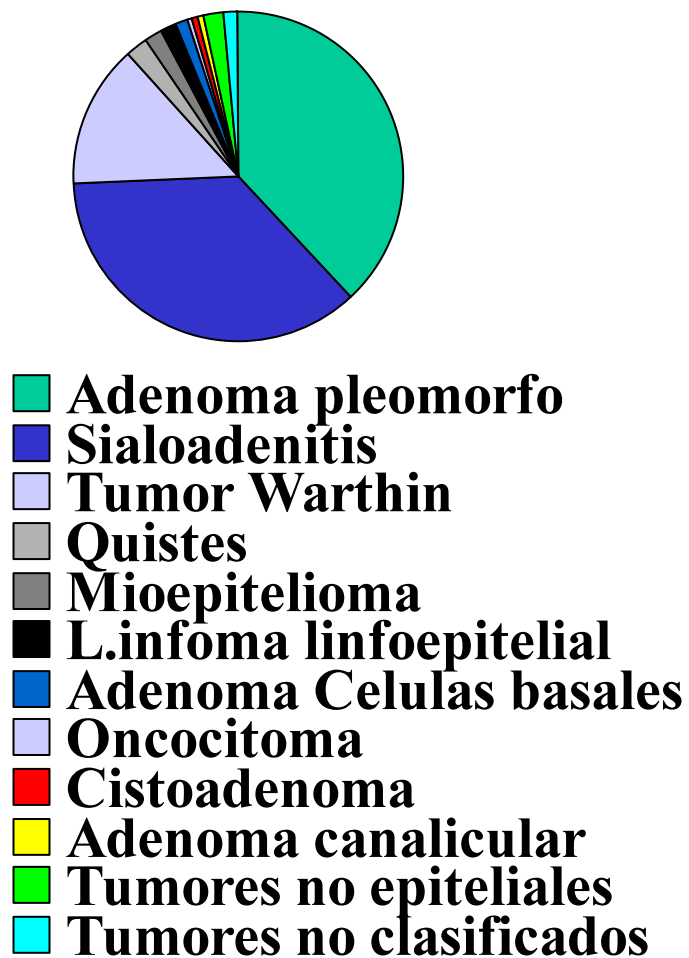
Figura 25: Distribución patología benigna-maligna de las 429 intervenciones:

- Patología benigna **347** (81%), maligna **82** (19%)
- Patología benigna por sexos: Hombres **174** (51%), Mujeres **173** (49%)
- Patología maligna por sexos: Hombres **44** (53.6%), Mujeres **38** (43.4%)

Las lesiones benignas halladas se subdividieron según muestra la figura 26:

	N	H/M	%
- Adenoma pleomorfo	132	(47+86)	(38%)
- Sialoadenitis	125	(66+59)	(36%)
- Tumor de Warthin	49	(42+7)	(14.1%)
- Quistes de glándula Salivar	7	(3+4)	(2%)
- Tumores no epitelioides benignos	7	(3+4)	(2%)
- Mioepitelioma	6	(2+4)	(1.7%)
- Lesión linfoepitelial benigna	6	(4+2)	(1.7%)
- Tumores no clasificados benignos	5	(2+3)	(1.4%)
- Adenoma células basales	4	(3+1)	(1.1%)
- Oncocitoma	2	(0+2)	(0.5%)
- Cistoadenoma	2	(0+2)	(0.5%)
- Adenoma canalicular	1	(1+0)	(0.2%)

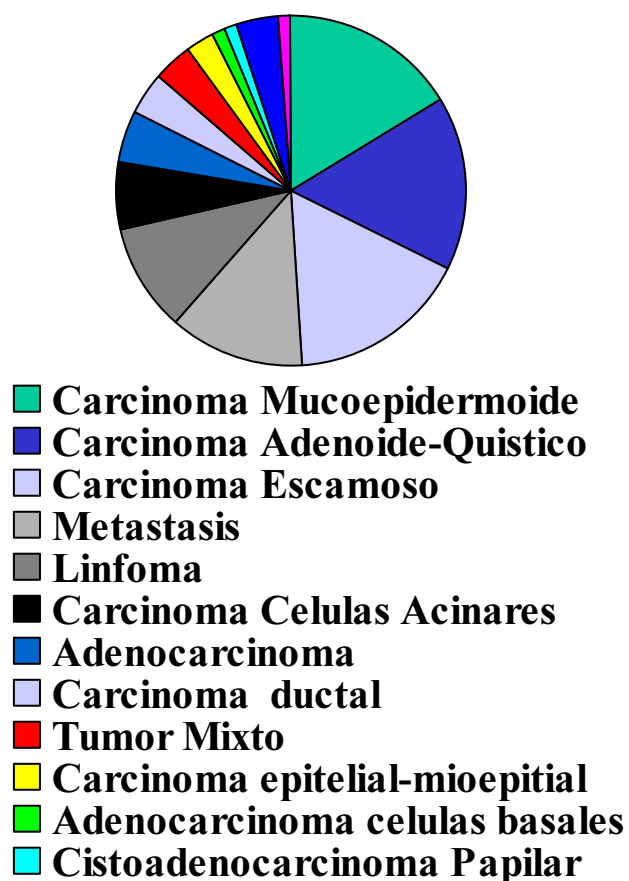
Figura 26: Distribución de la patología salivar benigna.



Las lesiones malignas halladas se subdividieron según muestra la figura 27:

	N	H/M	%
- Carcinoma mucoepidermoide	13	(6+7)	(15.8%)
- Carcinoma adenoide quístico	13	(6+7)	(15.8%)
- Carcinoma escamoso	13	(11+2)	(15.8%)
- Metástasis	10	(7+3)	(12.1%)
- Linfoma	8	(2+6)	(9.7%)
- Carcinoma células acinares	5	(2+3)	(6.1%)
- Adenocarcinoma	4	(2+2)	(4.8%)
- Carcinoma ductal	3	(2+1)	(3.6%)
- Tumor mixto maligno	3	(1+2)	(3.6%)
- Tumores no epiteliales malignos	3	(1+2)	(3.6%)
- Carcinoma epitelial-mioepitelial	2	(1+1)	(2.4%)
- Adenoma células basales	1	(1+0)	(1.2%)
- Cistoadenocarcinoma papilar	1	(0+1)	(1.2%)
- Carcinoma indiferenciado	1	(1+0)	(1.2%)
- Otros (hidroadenoma maligno)	1	(1+0)	(1.2%)

Figura 27: Distribución de la patología salivar maligna.



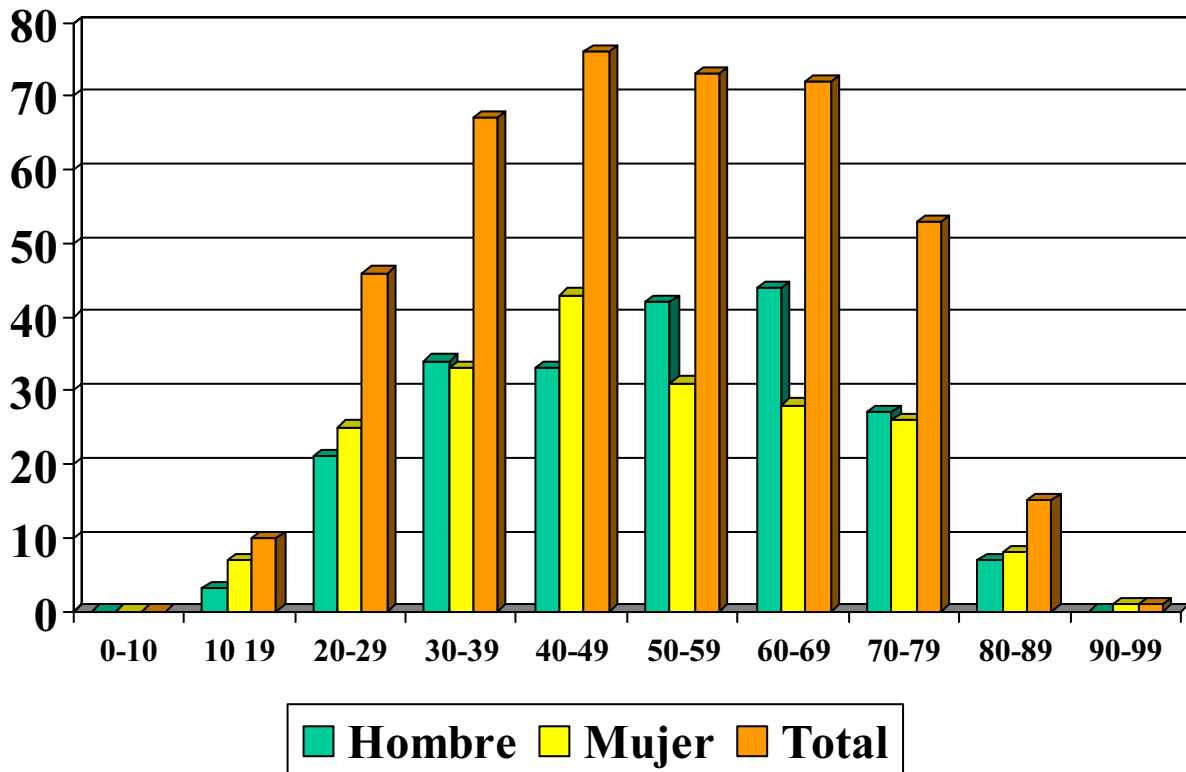


Figura 28: Distribución por edad y sexo de los tumores salivares.

Se encontraron un total de 289 intervenciones sobre la glándula parótida (148 hombres y 141 mujeres). Del total de pacientes tratados 68 correspondían a neoplasias malignas, en 205 casos se trataba de patología tumoral benigna y en 15 de patología salivar benigna (parotiditis, quistes salivares, etc...).

Dentro de esta revisión se registró la aparición de complicaciones asociadas al procedimiento, se evidenciaron las siguientes complicaciones reflejadas en la figura 26:

- Parálisis facial transitoria **52** (13.3%)
- Síndrome de Frey **31** (7.2%)
- Parálisis facial permanente **14** (3.6%)
- Infecciones locales severas **14** (3.2%)
- Defecto estético severo **7** (1.6%)
- Hemorragia/hematoma severo **6** (1.4%)
- Fístula salival **5** (1.1%)
- Otros **3** (0.7%)

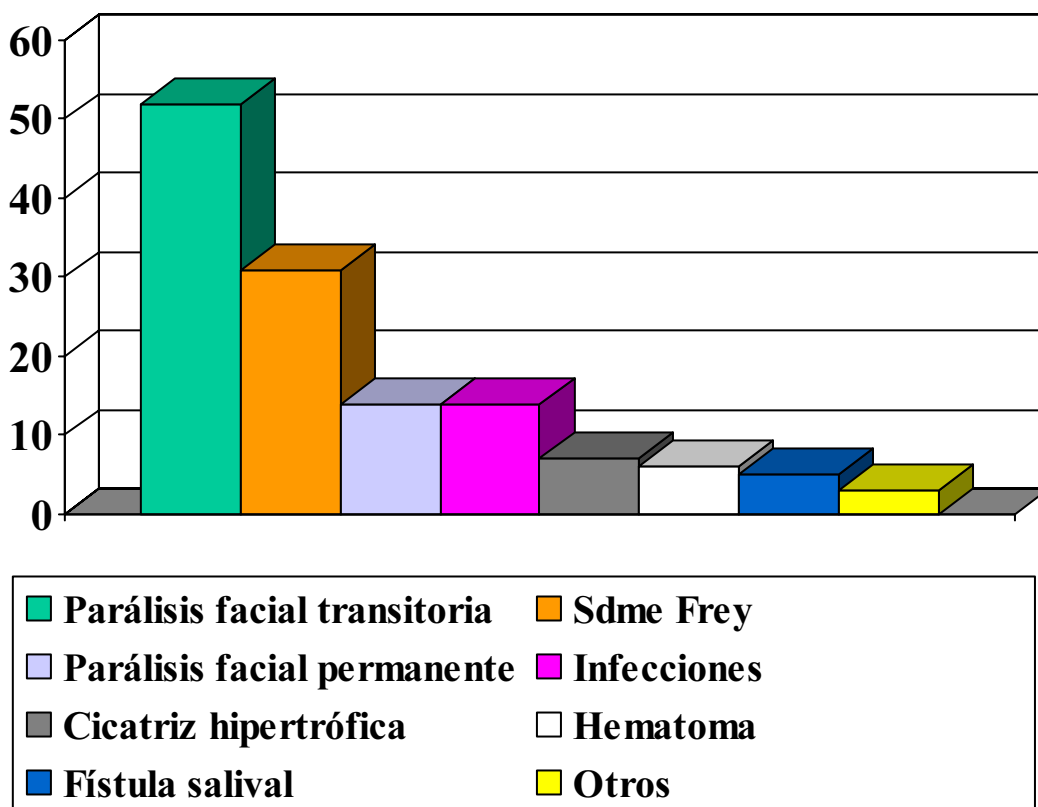


Figura 29: Complicaciones quirúrgicas en la cirugía de la glándula parótida.

El síndrome de Frey apareció como la segunda complicación más frecuente tras la parálisis facial transitoria y antes de la permanente. Apareció clínicamente síndrome aurículo-temporal en 31 casos, lo que supone una frecuencia de aparición de 11'52% sobre la cirugía parotídea.

Hay que puntualizar que este porcentaje representa a los pacientes con manifestaciones clínicas claras y que acudieron a consultas externas del centro meses después de la intervención por la aparición de una sudoración en la región preauricular coincidiendo con las ingestas, lo que clasificamos como síndrome de Frey sintomático; pero la incidencia de síndrome de Frey subclínico es netamente superior, como reflejan en sus estudios(Guntinas-Lichinus et al 2003), pudiendo llegar incluso a cifras que rondan el 100% de los casos.

La distribución de pacientes que presentaron el síndrome, según el tipo de intervención al que fueron sometidos se muestra en la tabla 30:

	Nº de casos con Frey	Porcentaje
Parotidectomía superficial	24 / 31	77%
Parotidectomía total	5 / 31	16%
Parotidectomía radical	2 / 31	7%

Figura 30: Distribución de los síndromes de Frey sintomáticos según la técnica quirúrgica.

Estos resultados podrían hacer pensar que el síndrome es más frecuente cuando el procedimiento realizado es una parotidectomía superficial o subtotal, pero como se muestra en la tabla 31, si analizamos la aparición del síndrome en relación a la frecuencia acumulada de cada una de las técnicas quirúrgicas específicamente (tabla 31) observamos que la técnica quirúrgica que con más frecuencia presenta el síndrome es la parotidectomía total.

	Nº de casos con Frey	Porcentaje
Parotidectomía superficial	24/ 222	10%
Parotidectomía total	5 / 25	25%
Parotidectomía radical	2 / 22	9%

Figura 31: Incidencias de síndrome de Frey según la técnica quirúrgica.

Se eligió de esta muestra de 31 pacientes afectados, se seleccionó a los pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Ser mayor de edad.
- Presentar un síndrome de Frey sintomático.
- Presentar patología benigna (fueron excluidos aquellos pacientes con neoplasias malignas de la glándula parótida).
- No presentar historial de alergias o intolerancias a la toxina botulínica ni a ninguno de los excipientes del preparado.
- No estar en estado de gestación o lactancia.
- No presentar infección cutánea en la zona afectada por la hiperhidrosis.
- No presentar enfermedades neuromusculares: Miastemia gravis, Sd de Eaton-Lambert, Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).
- No presentar enfermedad sistémica descontrolada (Diabetes, nefropatía, cardiopatía, vasculopatías).

Primera visita

Se contactó telefónicamente con los pacientes seleccionados y se les propuso entrar en el estudio, se les informo de los posibles efectos secundarios por la utilización de la toxina botulínica tipo A (BOTOX®).

De un total de 31 pacientes hallados en la revisión de historias clínicas del periodo citado, se descartaron a 7 por tratarse de patologías malignas, se logró contactar con 20 pacientes, de ellos tan solo 10 desearon inicialmente entrar en el estudio.

A los pacientes que aceptaron entrar en el estudio se les hizo responder a un formulario en el que se les preguntaba acerca de la edad, fecha de intervención, fecha de aparición de la clínica y manifestaciones clínicas del síndrome.

- Sudoración
- Gota corredera en la zona
- Enrojecimiento de la zona
- Picor
- Calor
- Hormigueo
- Hinchazón
- Influencia en la calidad de vida: poco(1) / bastante (2) / mucho (3)

Realización del test de Minor

En la segunda visita realizada por la mañana y en ayunas, se lleva a cabo la realización del test de Minor (Minor 1927) para cuantificar en cm². la superficie cutánea afectada. El test se realizó de una manera estandarizada:

- Aplicación de Povidona yodada (Betadine®; Viatris. Madrid), sobre las regiones preauricular, pabellón auricular y región retroauricular (correspondientes a las zonas I, II y III descritas por Laskawy et al 1999)
- Secado al aire de la solución durante 2 minutos.
- Aplicación de almidón puro en polvo suministrado por el laboratorio de química inorgánico del Instituto Químico de Sarria (Barcelona) sobre la povidona yodada.
- Aplicación de estímulo sialogogo consistente en 20 cc de pulco de limón para su bebida.
- Tras una espera de 5 minutos, las zonas afectas tiñen el almidón que se encuentra en la parte más superficial de color violáceo.
- Se delimita la zona con un rotulador indeleble Staedler® permanent lumocolor F.
- Realización de fotografía digital con cámara Sony® DSC F-717, con plantilla analógica en cm².



Figura 32: Fotos piel seca y rasurada. Piel con Povidona yodada en regiones I, II y III.



Figura 33: Fotos almidón, colocación sobre la zona teñida con povidona yodada.

Listado de pacientes del estudio

La siguiente tabla muestra a los pacientes que fueron incluidos en el estudio y que alcanzaron el final de periodo de observación:

	Paciente	Edad	Patología	Cirugía	Fecha cirugía	Latencia (meses)	Dosis MU/cm2	Minor inicial
1	E.R.G.	82	Adenoma pleomorfo	P. Spf Izq	1998	7	10	6
2	J.T.G.	70	Adenoma pleomorfo	P. Spf Izq	2003	3	10	10
3	J.C.A.	70	Linfangioma quístico	P. Spf Izq	1985	6	10	11
4	C.L.M.	67	Adenoma pleomorfo	P. Tot Izq	1998	6	10	8
5	M.C.E.	70	Hemangioma masetero	Exéresis	2002	6	10	20
6	M.J.H.	40	Adenoma pleomorfo	P. Spf der	2000	7	10	2
7	A.P.C.	75	Tumor de Warthin	P. Spf der	2001	6	10	6
8	F.B.V.	50	Adenoma pleomorfo	P. Spf Izq	1985	12	10	10
9	J.G.C	42	Adenoma pleomorfo	P. Spf Izq	1998	6	10	22
10	J.M.H	52	Tumor de Warthin bilat	P. Spf bilat	04 y 05	6	10 y 20	11 y 5

*P Spf – Parotidectomía superficial

*P Tot – Parotidectomía total

izq. - izquierda

Der - derecha

Bilat – bilateral

Figura 34: Tabla de los pacientes del estudio

Del total de 10 pacientes, se observa que el tumor más frecuente intervenido y con Sd de Frey fue el adenoma pleomorfo o tumor mixto con N=6, seguido por el tumor de Warthin o cistoadenolinfoma con N=2 (un paciente de forma bilateral), los otros dos casos corresponden uno a un linfangioma quístico N=1 y otro a un hemangioma en el músculo masetero N=1, lo cual indica que pese a no violar la integridad de la glándula

parótida durante la cirugía se produce esta reinervación aberrante, lo cual nos inclina a pensar que algún factor se escapa a la explicación fisiopatológica del síndrome propuesta hasta el momento en la literatura.

Preparación de la toxina

La reconstitución del vial se llevo a cabo con solución salina 0.9% estéril y sin conservantes de los laboratorios Grifolls®. Se aspira con la jeringa Kendal® de 1ml, esta cantidad de suero de la ampolla, se introduce con suavidad en el vial siguiendo las instrucciones del fabricante ya que se trata de una molécula frágil y se desnatura por agitación violenta o formación de burbujas. Suave movimiento del vial durante 2 minutos y se obtiene una vez reconstituido una solución clara, de incolora a ligeramente amarillenta, libre de partículas. Antes de su utilización ha de comprobarse visualmente la ausencia de partículas y en caso de estar presentes desechar el producto.



Figura 35: Fotografía de la presentación y del vial del preparado comercial de toxina botulínica A utilizado en el estudio Botox® de Allergan Co.



Figura 36: fotografía que muestra: jeringa, aguja, brocha, suero salino al 0.9%, povidona yodada.

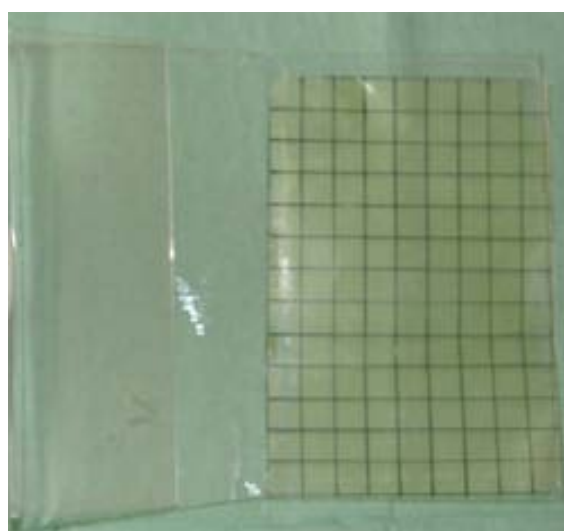


Figura 37: Almidón y plantilla para medir la superficie afectada en cm².

Dosificación

La toxina botulínica 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 aurículo-temporal. Pero hasta la fecha no hay un régimen estandarizado, apreciando múltiples protocolos de utilización en la literatura.

Estudio	Año	Nº pacientes	Preparado	Dilución (MU/0.1 cc)	MU por punto de inyección	MI por punto de inyección
Naumann et al	1997	45	Botox®	2	1-2	0.05-0.1
Bjerkhoel et al	1997	14	Botox®	2.5	2.5	0.1
Laskawi et al	1998	19	Botox®	2.5	2.5	0.1
Laccourreye et al	1998	14	Botox®	2.5	2.5	0.1
Laccourreye et al	1999	33	Botox®	2.5	2.5	0.1
Arad-Cohen et al	2000	7	Botox®	2.5	2.5	0.1
Dulguerov et al	2000	16	Botox®	5	5	0.1
Von Lindern et al	2000	7	Dysport®	20	20	0.1
Küttner et al	2001	8	Botox®	?	0.5	?
Guntinas-Lichius	2001	20	Dysport®	10	10	0.1
Guntinas-Lichius	2001	20	Dysport®	20	20	0.1
Restivo et al	2002	14	Dysport®	20	5	0.25
Guntinas-Lichius	2003	1	Myobloc®	500	500	0.1

Figura 38: Características de los diferentes regímenes de dosificación en la literatura.

Hemos decidido utilizar una dosis de 10 UI de toxina botulínica A (Botox®) por cada cm² de piel inyectado ya que se encuentra dentro de los márgenes terapéuticos y muy lejos del umbral de toxicidad establecido en la literatura.

Técnica de inyección

Una vez delimitada la zona afectada por la hiperhidrosis local se procede a la inyección intradérmica de la toxina botulínica A (Botox®). Procediendo desde la parte más caudal del área afecta y en sentido vertical ascendente se procede a inyectar en el centro de cada cuadrado de 1 cm² del área delimitada, 0,1ml del preparado que contiene 10 Unidades de toxina botulínica.

La técnica para la inyección consiste en la aplicación lo más tangencial posible a la piel para introducir la punta de la aguja BD Plastipack®, una vez ubicada la boca de la aguja en la dermis se infiltra 0,1ml en el centro de cada cuadrado de 1 cm².

En ningún caso se sobrepasaron las zonas de riesgo de alteración de la mímica facial, no sobrepasando el límite anterior constituido por el borde anterior del músculo masetero (para evitar alteraciones en la mímica perioral llevada a cabo por el orbicularis oris), ni el superior constituido por el límite caudal del músculo orbicularis oculi (para no causar alteraciones en la mímica periocular).

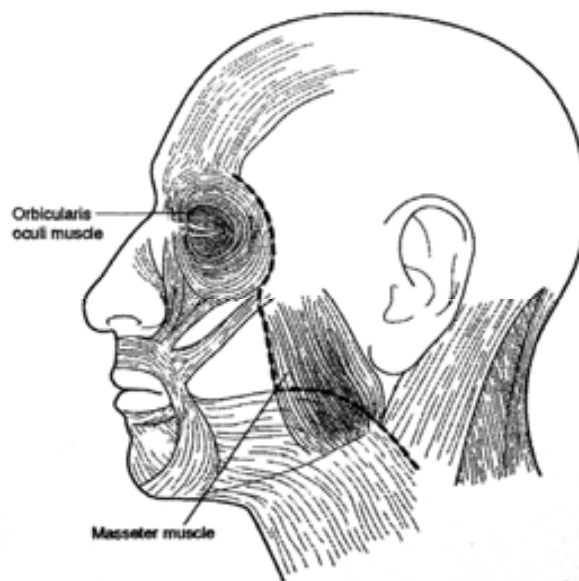


Figura 39: Límites anatómicos de seguridad para evitar afectación de la mímica

Las inyecciones intradérmicas se realizaron sin necesidad de anestesia infiltrativa o tópica, tan solo la aplicación de frío local de forma percutánea fue requerida por un paciente.

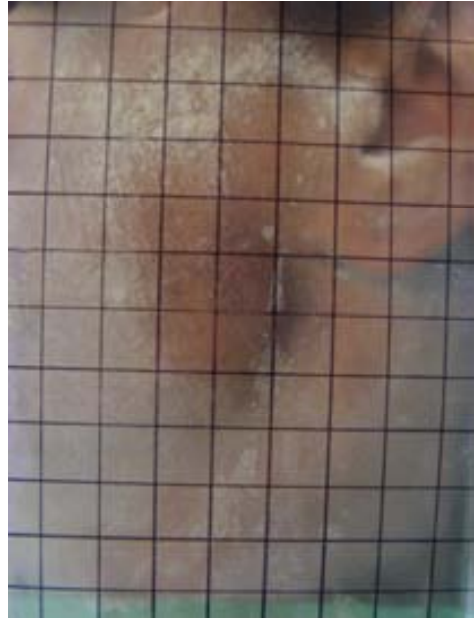


Figura 40: fotografía de la zona teñido de color violáceo. Cuantificación de la superficie afecta.



Figura 41: Delimitación del área afecta y división en cuadrados de 1cm².

Seguimiento

Se realizó un seguimiento continuado de cada paciente realizándosele el test de Minor en cada visita para cuantificar el efecto. Las visitas se realizaron con el siguiente intervalo: a los 15 días de la inyección, al mes, a los tres meses, a los seis meses, a los nueve meses, a los doce meses, a los quince meses y a los dieciocho meses. Se le informo al paciente que si durante el periodo de seguimiento detectaba reaparición de sudoración en la zona que acudiese a control de manera urgente.

Durante las visitas se realizó sistemáticamente en cada visita un cuestionario en búsqueda de efectos indeseables:

- Locales
 1. Dolor
 2. Edema
 3. Equimosis
 4. Cefalea
 5. Boca seca
 6. Alteración de la mímica perioral
 7. Alteración de la mímica periocular
- Sistémicos
 1. Nauseas
 2. Vómitos
 3. Decaimiento

Resultados

Resultados

En la valoración inicial los pacientes respondieron de la manera siguiente al cuestionario:

	SI	NO
Sudoración	100%	0%
Gota corredera en la zona	70%	30%
Enrojecimiento de la zona	70%	30%
Picor	10%	90%
Calor	50%	50%
Hormigueo	10%	90%
Hinchazón	30%	70%

Figura 42: Valoración inicial de la clínica.

La influencia en la calidad de vida fue descrita como:

- Poco 30%
- Bastante 60%
- Mucho 10%

Durante el seguimiento se constató que el efecto comienza a las 48 horas de la inyección de la toxina y que alcanza su máximo efecto a partir de los 10-14 días, con desaparición total de la clínica, no presentando los pacientes sudoración alguna al realizar el test en los controles.

No fue referida por los pacientes ningún efecto secundario local (Dolor, Edema, Equimosis, Cefalea, Boca seca, Alteración de la mímica perioral, Alteración de la mímica periocular) ni sistémicos (Nauseas, Vómitos, Decaimiento).

Estos resultados se vieron acompañados de una mejoría subjetiva en la calidad de la vida de los pacientes como muestra el cuestionario de valoración al que respondieron los pacientes del estudio. La mejoría en la calidad de vida fue señalada como importante en todos los casos.

Duración del efecto

Se analizaron los resultados obtenidos con WIN QSB 14.0 Microsoft© obteniendo los siguientes datos:

Duración

N	Valid	10
	Missing	0
Mean		16,00
Std. Error of Mean		,830
Median		16,00
Mode		16
Std. Deviation		2,625
Variance		6,889
Skewness		1,060
Std. Error of Skewness		,687
Kurtosis		2,955
Std. Error of Kurtosis		1,334
Range		10
Minimum		12
Maximum		22
Sum		160

La duración del efecto ha estado entorno a los 16 meses, siendo la media y la moda de 16 meses; se ha observado cierta variabilidad de unos individuos a otros, siendo la desviación Standard de 2,6 meses y la varianza de 6,8 meses.

Los valores estan contenidos en el rango de 10 meses, con un valor mínimo de 12 meses y un maximo de 22 meses, la suma total de meses sin sudoración en los 10 pacientes es de 160 meses.

El valor más frecuente es el de 16 meses con 4 observaciones

Duración

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	12	1	10,0	10,0	10,0
	14	2	20,0	20,0	30,0
	16	4	40,0	40,0	70,0
	17	2	20,0	20,0	90,0
	22	1	10,0	10,0	100,0
	Total	10	100,0	100,0	

Discusión

Discusión

En los últimos años se han publicado múltiples artículos proponiendo diversos tratamientos quirúrgicos y no quirúrgicos para solventar la clínica de estos pacientes. No parecen existir a tenor de los resultados obtenidos, ni en base a lo presente en la literatura diferencias de incidencia en el síndrome aurículo-temporal entre lesiones benignas o malignas, ni entre sexos o edades. Si podría guardar relación con la agresividad de la técnica quirúrgica ya que el síndrome se presentó porcentualmente en más casos de los pacientes sometidos a parotidectomías totales, respecto a las superficiales.

Asimismo en base a lo publicado, parece que la duración del efecto es dosis dependiente, lo cual es objeto de la segunda fase de este estudio que se está llevando a cabo en esta misma unidad comparando un segundo grupo de 10 pacientes a los que se les ha inyectado la toxina botulínica A pero al doble de dosis que la utilizada en este estudio, con la finalidad de evaluar la duración del intervalo libre de clínica.

Cabe destacar la relevancia clínica del paciente número 10 el cual ha sido inyectado a diferentes dosis en cada uno de los lados, esperando obtener datos relevantes del seguimiento de este paciente que nos puedan orientar acerca de la duración dosis-dependiente.

Técnicas alternativas

Se han intentado multitud de terapias para paliar la clínica producida por esta reinervación aberrante, tales como: simpatectomía, radioterapia, anticolinérgicos tópicos, colgajos musculares de interposición, materiales aloplásticos, dermis acelular, etc... con resultados muy variables.

Se pueden dividir estas modalidades terapéuticas y preventivas para el síndrome de Frey en quirúrgicas y no quirúrgicas.

1. Técnicas no quirúrgicas

- Tratamientos tópicos:
 - Glicopilorato o escopolamina (sustancias con propiedades anticolinérgicas): durante mucho tiempo han sido intuitivamente el tratamiento de elección para los casos de hiperhidrosis focal ya que las glándulas ecrinas son estimuladas por acetilcolina. Su uso conlleva principalmente dos problemas. Primero, su absorción cutánea es insuficiente generalmente, y segundo, incrementando las dosis tópicas para solventar este problema de absorción pueden aparecer efectos secundarios sistémicos de bloqueo colinérgico. También se han descrito casos de sensibilización frente a estos agentes (Kim Won-Oak et al 2003).
 - Aldehídos: el formaldehído y el glutaraldehído se han utilizado para el tratamiento de la hiperhidrosis. Su mecanismo de acción para ser el bloqueo del conducto de la glándula sudorípara mediante la desnaturalización de la queratina de la parte superior del poro de la glándula ecrina (Sato 1999). El taponamiento producido parece

limitarse a la parte superficial del estrato corneo, y por consiguiente la regeneración de la epidermis reabre la luz del conducto en pocos días lo cual hace que la aplicación tenga que ser casi diaria. Su uso tópico lleva consigo asociados importantes efectos secundarios de irritación y de sensibilización contra el agente de hasta en el 20% de los casos.

- Anestésicos: Los anestésicos locales han sido utilizados para disminuir la sintomatología en casos de hiperhidrosis focal, estos ejercen su efecto mediante bloqueo nervioso de las ramas responsables del territorio afecto (Guntinas-Lichinus 2003). Dada la falta de un patrón claro de inervación en el caso del síndrome aurículo-temporal su uso no ha dado buenos resultados.
- Clorato de aluminio: se trata de un ingrediente activo en la mayoría de agentes antitranspirantes tópicos, al igual que otras sales metálicas, tiene un efecto anhidrótico obstruyendo la parte distal de los conductos de la glándula sudorípara ecrina, facilitando la formación de un precipitado, pueden notar mejoría clínica a las 3 semanas de empezar el tratamiento (Huttenbrink et al 1986). Como efecto secundario suelen presentar quemazón e irritación.
- Iontoforesis: consiste en la introducción directa de partículas ionizadas en la piel gracias a la aplicación de una corriente eléctrica directa. El mecanismo de acción exacto no está demasiado claro, pero se ha postulado que se basa en la acción de una partícula cargada taponando el conducto o que la alteración producida por el cambio eléctrico altere la función excretora de la glándula ecrina. Su uso se popularizó en 1968 (Levit). Como contrapartida la Iontoforesis produce importantes

irritaciones, sequedad, caída del vello y piel quebradiza en la zona tratada. Además su aplicación es muy laboriosa precisando de unos treinta minutos por zona a tratar al día, y al menos cuatro días a la semana.

- Agentes sistémicos: Se han utilizado agentes anticolinérgicos orales (Guntinas-Lichius 2003) para diversos cuadros de hiperhidrosis en múltiples localizaciones. Funcionan como competidores inhibidores de la acetilcolina a nivel de las sinapsis. Su problema es la falta de especificidad por las glándulas sudoríparas ecricas, con lo que producen un bloqueo colinérgico generalizado, teniendo como consecuencias: visión borrosa, boca seca, taquicardias y retención urinaria.

También en la literatura (Clayman et al 2006) aparecen descritos casos aislados tratados con otros fármacos de acción sistémica como son: tranquilizantes (diazepam), beta bloqueantes (propranolol), espasmolíticos (belladona), antiinflamatorios no esteroideos (indometacina), y bloqueadores de los canales de Ca (diltiazem).

- Radioterapia: sin mucho éxito y con severos efectos secundarios (Dulguerov et al 2000).

2. Técnicas quirúrgicas

El tratamiento quirúrgico se basa en la presunta reinervación aberrante de las fibras parasimpáticas y su sinapsis con los vasos cutáneos y las glándulas sudoríparas suprayacentes provocando el enrojecimiento y la sudoración durante las comidas. Las

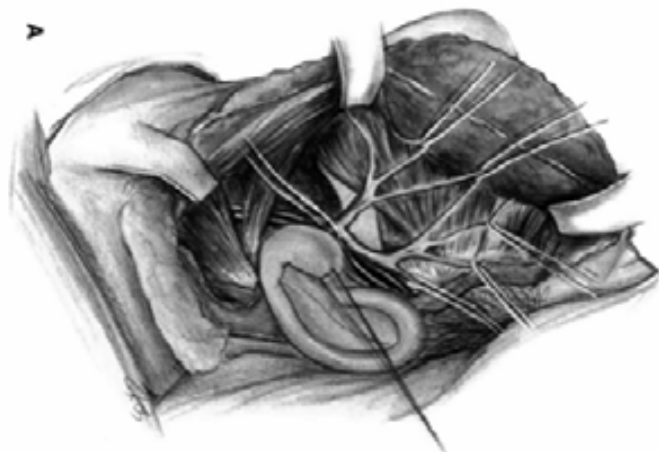
técnicas quirúrgicas descritas en la literatura, bien evitan la estimulación de las glándulas sudoríparas mediante la neurectomía de la cuerda del tímpano (Golding-Wood 1962), o bien producen una sección de estas fibras reinervadas y la interposición de materiales entre la piel y la glándula parótida como: colgajos de fascia temporal o de fascia lata (Wallis et al 1978), colgajos de platísma (Kim et al 1999), colgajos de la fascia temporal (Cesteleyn et al 2002), del músculo esternocleidomastoideo (Gooden et al 2001), (Kerawala et al 2002) colgajos de sistema músculo aponeurótico superficial (SMAS) (Hönig 2004.), (Allison y Rappaport 1993), (Angspatt et al 2004), (Bonanno et al 2000) injertos de dermis (Harada et al 1993), injertos de grasa (Hönig et al 2004.), materiales aloplásticos como el polytef® expandido (Dulguerov et al 1991 y Shemen et al 1995) y dermis acelular (Alloderm®) (Sinha et al 2003). y otras técnicas (Prokopakis et al 2005).

Desde que Gutiérrez en 1903 propusiese su incisión para reseca los tumores parotídeos, se han realizado múltiples proposiciones para modificar la incisión evitando una cicatriz inestética. La ventaja de la incisión propuesta por el autor es que no deja cicatrices visibles, a la vez que permite un buen acceso a la glándula parótida para la resección, similar al descrito por Ferreria et al (1990), la cual permitía una buena exposición de las cinco ramas. Las diferencias obtenidas en color y textura son menos obvias. A pesar de que fue propuesta en primera instancia por Appiani et al (1967), y de que fuera defendida por otros autores en la literatura por parte de cirujanos plásticos, cirujanos maxilofaciales y oto-rino-laringólogos, sin maniobras añadidas por si sola esta incisión no previene la aparición de depresión postoperatoria en la zona. Durante décadas la aparición del síndrome aurículo-temporal ha sido descrita como una complicación común e inevitable de la parotidectomía. A pesar de que parece ser

prevenible su aparición levantando el colgajo superficialmente al SMAS, generalmente el síndrome aurículo-temporal se presenta de manera imprevisible.

Hönig (2004) propone la realización de la parotidectomía con un abordaje de ritidectomía con un colgajo de rotación y avance de musculatura del sistema músculo aponeurótico superficial (SMAS), para mejorar las secuelas estéticas de la cicatriz, la depresión del tejido cutáneo sobre el lecho quirúrgico en el postoperatorio y con la intención de disminuir la aparición de síndrome aurícula-temporal.

Mediante la técnica descrita la aparición del síndrome de Frey es casi inexistente, evitando la necesidad de tratamientos tópicos o de una segunda cirugía con la morbilidad que esto conlleva. Mediante la interposición de una capa híbrida de interposición biocompatible de malla de Vicryl y SMAS, el autor propone que se evita esta reinervación aberrante y como consecuencia la no aparición del cuadro. De esta manera a la vez que se previene la aparición del síndrome se está corrigiendo el problema estético de la depresión en la región del ángulo mandibular.



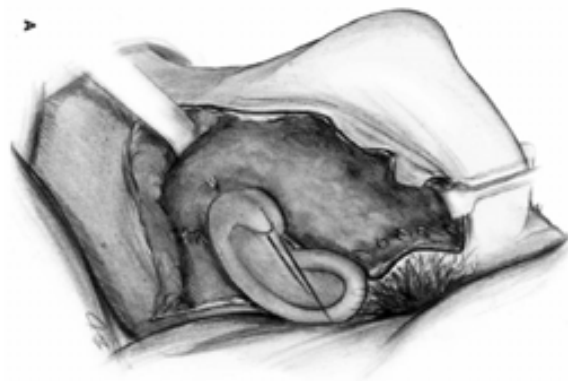
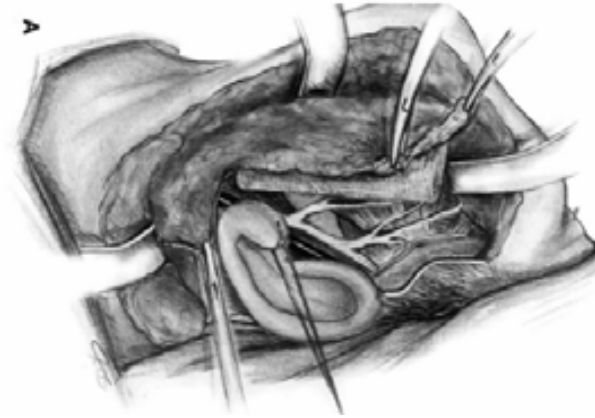


Figura 43: Movilización del colgajo de SMAS, colocación alrededor de malla de Vicryl (tomada de Honig)

Prokopakis (2005), propone la utilización de “Ligasure vessel sealing system “ (LVSS®; Valleylab, Boulder, CO). Se trata de un dispositivo similar a un bisturí eléctrico bipolar con finalidades hemostáticas, aprobado por la FDA para vasos de hasta 7 mm. Proporciona hemostasia mediante la desnaturalización del colágeno y elastina de las paredes de los vasos y del tejido conectivo de alrededor. El LVSS ha mostrado eficacia en la prevención de síndrome de Frey en la serie presentada por el autor de un total de doce casos, ninguno desarrolló el cuadro. El tamaño de la muestra no permite extraer conclusiones validas estadísticamente pero abre la puerta a otra nueva vía en la prevención del síndrome aurículo-temporal.

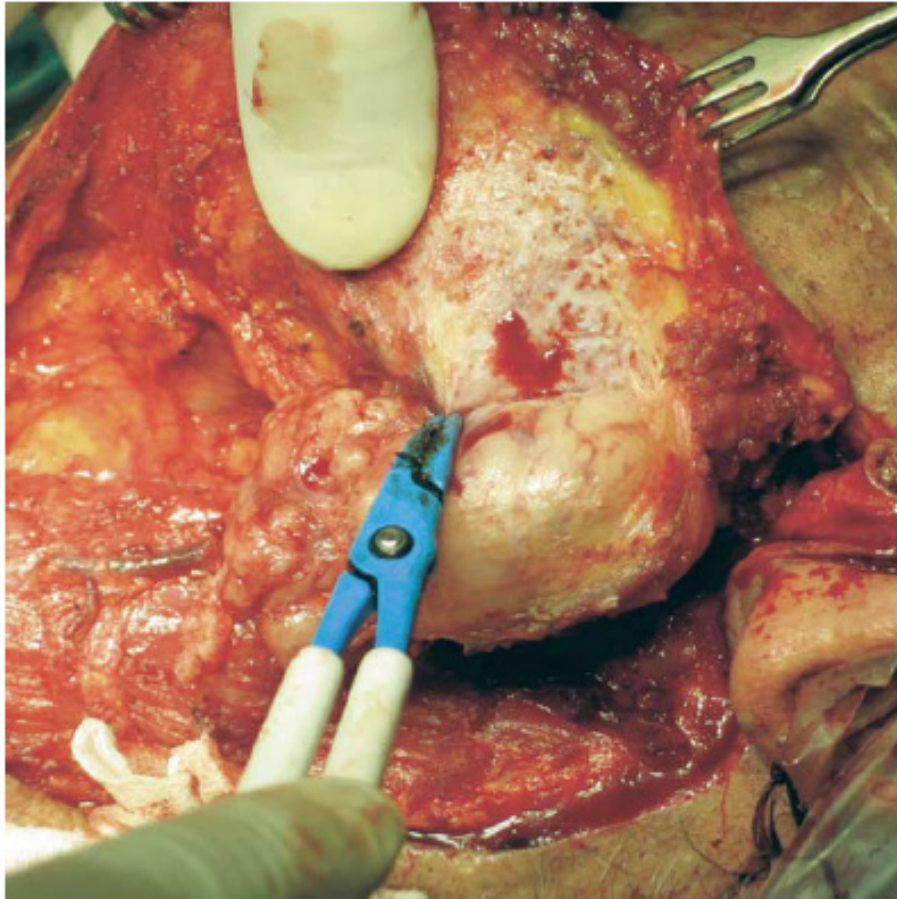


Figura 44: Elevación del colgajo cutáneo con el LVSS®. (tomada de Prokopakis)

Otros autores (Cesteleyn et al 2002) proponen el uso de colgajos músculo-aponeuróticos de fascia témporo-parietal (FTP) como método efectivo para prevenir el síndrome de Frey, mostrando un resultado concluyente con un descenso en la aparición de sudoración del 33% al 4% de los casos operados con esta modificación técnica de interposición de colgajos musculares, ya sea de FTP, músculo esternocleidomastoideo (ECM) o SMAS-platísmo, entre el nervio facial y la piel, respecto a la técnica clásica. Asimismo autores como Casler (1991), Bonanno et al (2000) y Alisson (1993) obtuvieron resultados similares de entre el 0 y el 1% con esta técnica.

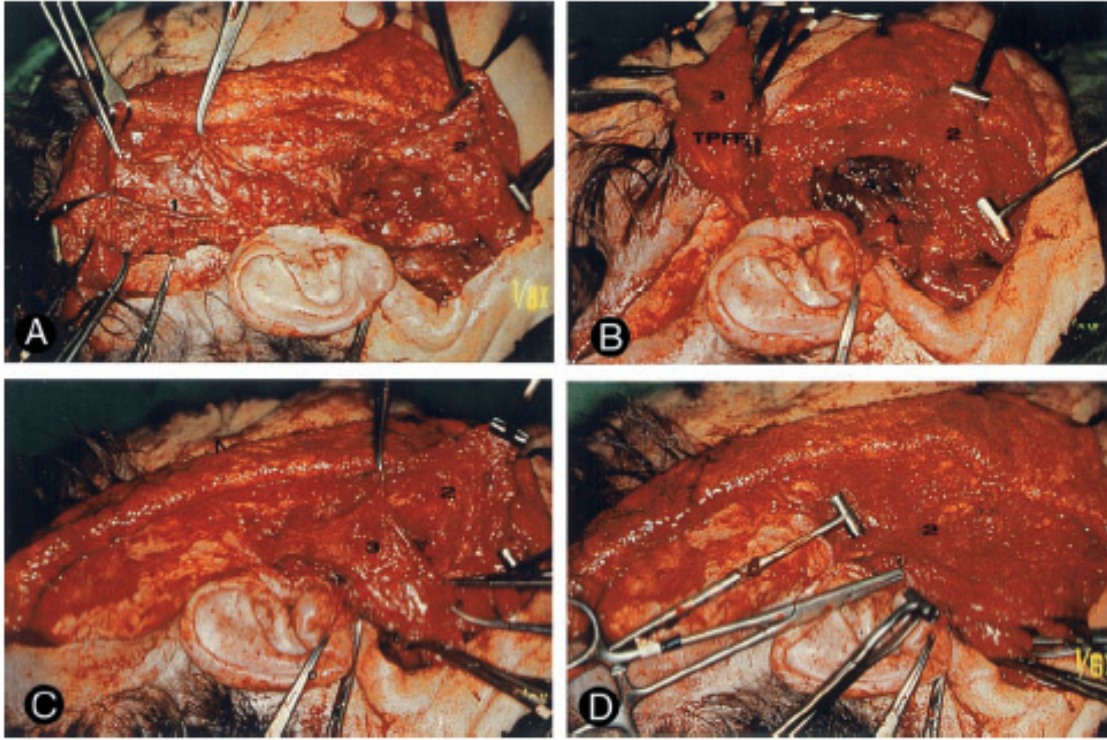


Figura 45: Parotidectomía y reconstrucción con colgajo de músculo ECM, FTP y SMAS-platísma (tomado de Cesteleyn et al 2002).

Meningaud et al (2006) obtuvieron resultados muy buenos con el uso de colgajos de SMAS junto con el abordaje de ritidectomía, no solo en lo referente al relleno de la depresión de la zona submandibular sino también en cuanto a prevención de aparición de sudoración, coincidiendo en sus resultados con Cesteleyn et al. (2002) que mostraron una caída en la aparición de Frey del 33% al 4%. Allison y Rappaport (1993) encontraron tan solo dos casos de Frey en 112 pacientes intervenidos con la interposición del colgajo de SMAS.

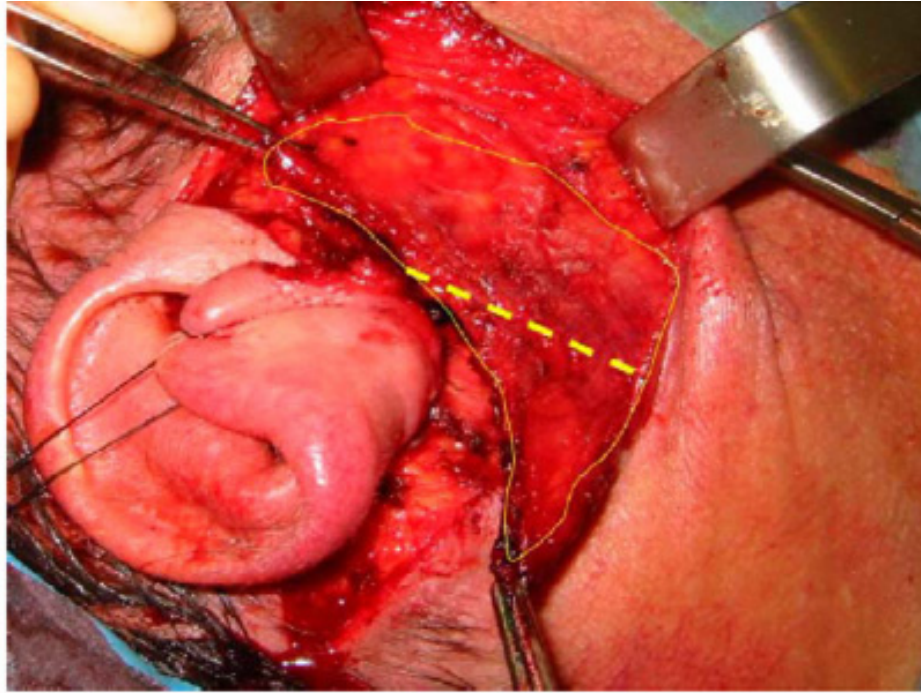


Figura 46: Fotografía quirúrgica mostrando el posicionamiento del colgajo de SMAS. (tomado de Allison y Rappaport 1993).

Este colgajo de SMAS podría sustituirse por uno del músculo ECM, pero Gooden et al. (2001) han demostrado que la reconstrucción con este colgajo no disminuye la incidencia de síndrome de Frey y no modifica significativamente el resultado estético de la depresión. Un estudio prospectivo randomizado confirmó estos resultados (Kerawala et al 2002). Jost et al. (1999) proponen un procedimiento que combina el desplazamiento del vientre posterior del músculo digástrico. Se trata de un colgajo con pedículo superior tomado del ECM y una capa doble de injerto libre tomados de la fascia temporal superficial y profunda. Este procedimiento parece complicado y prolonga en demasía la cirugía comparado con la técnica de colgajo de rotación y avance de SMAS. El colgajo rotacional de fascia ténporo-parietal es otra barrera de interposición descrita para prevenir el Frey para actuar como relleno de los tejidos blandos (Zaoli, 1989). Ahmed and Kolhe (1999) encontraron una incidencia

significativamente menor de síndrome aurículo-temporal y una menor depresión en la zona del ángulo. Pero este procedimiento sin embargo prolonga excesivamente la incisión en sentido vertical, para evitar la morbilidad de la zona donante algunos autores proponen usar materiales sintéticos o membranas de cadáver, lo cual puede encarecer aun más el procedimiento (Sinha et al., 2003). El colgajo de avance de SMAS sin embargo parece ofrecer las mismas ventajas sin ninguna contrapartida.

Otros autores como Wallis et al (1978) han usado colgajos de fascia lata, Harada et al (1993) proponen la utilización de un injerto de grasa dérmica, Dulguerov et al y Shemen et al abogan por el uso de polytef® expandido. Estas técnicas presentan como desventaja frente a las anteriormente propuestas su carácter avascular y su incapacidad para dar el volumen necesario para enmascarar el defecto estético. Estas técnicas también muestran resultados prometedores.

En los últimos tiempos la inyección intradérmica de toxina botulínica A se ha mostrado como un método útil y seguro para controlar los síntomas de los cuadros de hiperhidrosis focal del síndrome aurículo-temporal ya establecido.

En noviembre de 1995 Drobik publica su serie con 14 pacientes tratados con toxina botulínica A, se realizaron inyecciones intradérmicas a dosis de 0'5 U/cm² sobre la zona que se positivizó al realizar el test de Minor, desapareciendo los efectos a los 2 días y sin evidenciar efectos secundarios.

Schulze-Bonhage en 1996 trató con toxina botulínica A a tres pacientes afectados de síndrome de Frey en la región preauricular por heridas por arma de fuego o cirugía parotídea, su efecto se estableció en 2 semanas desapareciendo la clínica y con una duración de 8 meses, sin describir ningún efecto secundario.

Al año siguiente Bjerkhoel llevo a cabo un estudio sobre 102 pacientes, de ellos 31 habían notificado sudoración en la región preauricular en los meses siguientes a la

cirugía, a 15 de ellos se le realizó el test de Minor y se les inyectó toxina botulínica A (Botox®), en 12 de los 15 pacientes la desaparición de la clínica fue total y en el resto parcial, con una duración de 13 meses. Describió una complicación local que fue la afectación transitoria del orbicularis oris.

Laskawi en el 1998 en una serie de 19 pacientes tratados del síndrome aurículo-temporal con inyección intradérmica de toxina botulínica A, obteniendo desaparición total de los síntomas entorno al segundo día con una duración de 17,3 meses según la valoración subjetiva de los pacientes. No se manifestaron efectos secundarios. En 12 de los pacientes no reapareció clínica.

Laccourreye en 1999 llevó a cabo un estudio con 33 pacientes afectados de síndrome de Frey severo, se inyectó en la región preauricular entre 25 y 175 unidades de toxina botulínica A (media de 86 unidades). Demostró una relación de regresión lineal en la efectividad de inyecciones intradérmicas de toxina botulínica A en pacientes afectados de síndrome de Frey, estudio diversos factores como son: edad, sexo, causa del síndrome, superficie cutánea afectada y dosis de toxina botulínica A empleada. No se halló ningún factor estadísticamente relacionado a la duración del efecto y o a la incidencia de recurrencia, pero al disminuir la severidad de la clínica con respecto al valor del test de Minor inicial, y además la zona sigue siendo sensible a nuevas inyecciones.

Cavalot en el 2000 sobre un total de 86 pacientes (41 varones y 45 mujeres) con rangos de edad de entre 25 y 77 años (media 51 años), 18 referían un síndrome de Frey florido, se infiltró con toxina botulínica A 0.1 ml conteniendo 2.5 UI/cm², presentando beneficios inmediatos en los días sucesivos a la inyección en todos los casos con una recurrencia del 50%, los pacientes en los que persistió la clínica fueron reinfiltrados. No

encontraron efectos secundarios en la serie, es económico, ambulatorio y fue valorado positivamente por los pacientes.

Kuttner en el 2001 sobre 19 pacientes con síndrome aurícula-temporal severo tras parotidectomía superficial, inyectó intradérmicamente toxina botulínica A a dosis de 1 UI/cm² sobre la zona afectada según el test de Minor. Los resultados fueron que en 8 pacientes desapareció la clínica, en otros 7 pacientes la desaparición de la clínica no fue total por extensión de la zona afecta dentro de la zona del cuero cabelludo. La media de superficie afecta se redujo de 31 cm² a 4cm². Tampoco se hallaron efectos secundarios, no se habla del seguimiento a largo plazo por lo que desconocemos la duración del efecto.

Orlando Guntinas-Lichius en el 2002 publicó un artículo comparando dos regímenes de aplicación en 2 grupos de 20 pacientes asignados aleatoriamente a cada grupo, se delimitó la zona afecta con el test de Minor. En el primer grupo se inyectó de forma intradérmica toxina botulínica A (Dysport®, Ipsen Pharma, Ettlingen, Germany) a 10 UI/cm² y en el segundo grupo el mismo preparado a una dosis de 20 UI/cm², en ambos casos con el mismo preparado salino para la dilución y la dosis de cada caso fue aplicada en 0.1 ml. Con la concentración baja la media de duración del efecto fue de 8.3 +/- 2 meses y con la dosis alta la duración media fue de 16.5 +/- 6 meses. En el primer grupo el 85 % de los pacientes dio positivo en el test realizado a los 10 meses, siendo tan solo del 5 % en los pacientes del segundo grupo; a los 20 meses el test persistía negativo en el test realizado en el mes 20. En ambos grupos en el momento de la reaparición de la clínica se reinfiltró a la dosis inicial. Como conclusión obtuvo que a dosis mayores el efecto es más duradero.

En el 2003 Eckardt y Kuttner sobre una muestra de 69 pacientes sometidos a parotidectomías superficiales por adenomas pleomorfos, estudiaron la incidencia de

síndrome de Frey y los requerimientos de tratamiento por parte de los pacientes. Obtuvieron una incidencia del 62%, inyectaron toxina botulínica A en 33 pacientes en superficies de entre 16 y 81 cm², a dosis de 1 UI/cm². Tras una semana desapareció la clínica sin aparecer efectos secundarios. No describe los resultados a largo plazo.

En el 2004 Nolte realizó un estudio en busca de la dosis ideal para maximizar el efecto libre de clínica. Sobre 20 pacientes inyectó toxina botulínica A dividiéndolos en 2 grupos de 10 pacientes aleatoriamente, en el primero a una dosis de 2 MU/cm², y en el segundo a 3 MU/cm². Realizaron un seguimiento de un año con el test de Minor. La superficie media afectada y su desviación estándar fueron respectivamente de 39+/-9 cm² y 32+/-12 cm². El grupo de 3 MU permaneció asintomático al año de la inyección, en el grupo de 2 MU un 44 % habían vuelto a desarrollar la clínica y requirieron reinyección. Apuntaba en sus conclusiones que la dosis de 3 MU podía ser la dosis ideal para el tratamiento del síndrome.

En el 2005 Wang trató con inyecciones intradérmicas de toxina botulínica A 10 pacientes con síndrome de Frey con clínica significativa. Las inyecciones se realizaron a una dosis de 2.5 UI/cm². La totalidad de pacientes presentaron mejoría significativa en los días posteriores a las inyecciones, la duración media del efecto fue de 9.3 meses, con unos resultados entre 2 y 28 meses. No obtuvieron mejoría en el enrojecimiento de la región afectada.

Bakke en el 2006 intenta cuantificar el efecto de dosis bajas 0.5 UI/cm² en un caso de síndrome de Frey de una mujer de 56 años que había sido intervenida de un adenoma pleomorfo realizándose una parotidectomía superficial, el test de Minor mostró un área afectada de 20 cm². Se redujo en los primeros días postinyección la superficie afectada pero no se logró la total desaparición del área de 20 cm² se pasó a 5 cm². Tras 6 meses la superficie afectada se fue incrementando y requirió nuevas infiltraciones.

En la opinión del autor los resultados son comparables con lo descrito por los anteriores autores.

A tenor de los resultados obtenidos en nuestro estudio y en base a lo previamente constatado en la literatura, parece que la inyección intradérmica de toxina botulínica A es el tratamiento de elección en los pacientes con síndrome aurículo-temporal establecido.

Si bien parece que las técnicas quirúrgicas de interposición de colgajos o materiales de diversa naturaleza podrían también resolver algunos de los casos, su mayor morbilidad, mortalidad y coste, junto con su menor efectividad frente al tratamiento con toxina botulínica A, parecen desterrar a estas técnicas hacia la indicación de la prevención de la aparición del cuadro en el momento de la cirugía, ya que además de prevenir algunos de los casos, tiene un efecto en la mejora del resultado estético.

A pesar de que en los últimos años se ha ido extendiendo el uso de la toxina botulínica A para paliar los síntomas del síndrome aurículo-temporal, seguimos sin conocer la dosis óptima para su utilización, en nuestro estudio usamos una dosis mayor a los estudios previos sin presenciar ningún efecto secundario y situándonos todavía muy lejos del umbral de toxicidad sistémica.

Viendo los últimos resultados publicados (Guntinas-Lichius 2002) parece obvio pensar que a mayor dosis empleada, mayor intervalo libre de clínica, es lógico pensar en aumentar la dosis siempre que no nos acerquemos al umbral donde podrían aparecer efectos secundarios. Con algunos de los regímenes terapéuticos expuestos anteriormente se han obtenido periodos libres de clínica de hasta 2 años, Blitzer (2000) sugiere que en el caso del síndrome de Frey la utilización de la toxina botulínica podía llegar a ser

curativa mediante la atrofia de la glándula sudorípara y la denervación crónica, porque esto sucede solo en algunos pacientes es desconocido.

Conclusiones

Conclusiones

1. La inyección intradérmica de toxina botulínica A es un método efectivo para controlar los síntomas de sudoración y enrojecimiento presentes en el síndrome aurícula-temporal establecido.
2. La inyección a altas dosis de toxina botulínica A en la región afectada no ha desencadenado, ni a nivel local, ni a nivel sistémico, efectos secundarios.
3. Se trata de un procedimiento de fácil aplicación en la consulta médica sin necesidad de ingreso, ni de hacer uso de las instalaciones quirúrgicas, ya que posee un carácter claramente ambulatorio.
4. La técnica presenta una baja morbilidad, ya que en ningún caso se produjeron efectos adversos durante, ni como consecuencia de la inyección.
5. Se trata de una técnica reproducible y protocolizable, y además una vez finalizado el efecto puede repetirse.
6. La duración del efecto libre de sudoración aplicando una dosis de 10 U/cm² fue de 16 meses de media.

Bibliografía

Bibliografia

- Abbott JA, Jarvis SK, Lyons SD, Thomson A, Vancaille TG. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006 Oct;108(4):915-23.
- Adson AW, Ott WO. Preservation of the fascial nerve in the radical excision of the parotid tumors. *Arch Surg* 1923;6:739–746.
- Ahmed OA, Kolhe PS: Prevention of Frey’s syndrome and volume deficit after parotidectomy using the superficial temporal artery fascial flap. *Br J Plast Surg* 1999;52: 256–260.
- Ahsan SF, Meleca RJ, Dworkin JP. Botulinum toxin injection of the cricopharyngeus muscle for the treatment of dysphagia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:691–695.
- Allisson GR, Rappaport I: Prevention of Frey’s syndrome with superficial musculoaponeurotic system interposition. *Am J Surg* 1993;166:407.
- Angspatt A, Yangyuen T, Jindarak S. The role of SMAS flap in preventing Frey’s syndrome following standard superficial parotidectomy. *J Med Assoc Thai* 2004;87(6):524-7.
- Ansved T, Odergren T, Brog K. Muscle fiber atrophy in leg muscles after botulinum toxin type A treatment of cervical dystonia. *Neurology* 1997;48:1440–1442.
- Appiani A. Plastic incisions for facial and neck tumors. *Ann Plast Surg* 1984;13:335–352.

- Appiani A. Surgical management of parotid tumors. *Revista Argentina de Cirugia* 1967;21:236–239.
- Appiani E, Delfino MC: Plastic incisions for facial and neck tumors. *Ann Plast Surg* 1984;13: 335–352.
- Aquilina P, Vickers R, McKellar G. Reduction of a chronic bilateral temporomandibular joint dislocation with intermaxillary fixation and botulinum toxin A. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Jun;42(3):272-3.
- Arad-Cohen A, Blitzer A. Botulinum toxin treatment for symptomatic Frey’s syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:237–240.
- Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, Fine AD, Hauer J, Layton M, Lillibridge S, Osterholm MT, O’Toole T, Parker G, Perl TM, Russell PK, Swerdlow DL, Tonat K; Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*. 2001 Feb 28;285(8):1059-70.
- Arnon SS. Clinical Botulism. In: Brin MF, Jankovic J, Hallett M editors. *Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p. 145-150.
- Bakheit AM, Ward CD, McLellan DL. Generalized botulismlike syndrome after intramuscular injection of botulinum toxin type A: a report of 2 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:198.

- Bakke M. Treatment of gustatory sweating with low-dose botulinum toxin A: a case report. *Acta Odontol Scand.* 2006 Jun;64(3):129-33.
- Bassoe PN. The auriculotemporal syndrome and other vasomotor disturbances about the head. *Med North Am* 1932;16:405–412.
- Batniji RK, Falk AN. Update on botulinum toxin use in facial plastic and head and neck surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Aug;12(4):317-22. Review.
- Belli E, Valentini V, Matteini C: The role of SMAS in the prevention of Frey's syndrome. *Minerva Stomatol* 1996;45:569.
- Benjamin E. The lady and her syndrome: Lucja Frey (1889–1943). *Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2001;5:111.
- Bennett JD. Frey's syndrome: the untold story. *J Med Biogr* 1993;1:125–127.
- Binder W, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock L, Diamond B. Botulinum toxin type A (BTX-A) for migraine: an open-label assessment. *Mov Disord* 1998;13(Suppl 2):241.
- Bjerkhoel A. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *J Laryngol Otol.* 1997 Sep;111(9):839-44.
- Blitzer A, Binder WJ, Brin MF. Botulinum toxin injection for facial lines and wrinkles: technique. In: Blitzer A, Binder WJ, Boyd JB, Carruthers A, eds. *Management of Facial Lines and Wrinkles.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:303–313.
- Blitzer A, Brin MF, Fahn S, Lange D, Lovelace RE. Botulinum toxin (BOTOX) for the treatment of 'spastic dysphonia' as part of a

trial of toxin injections for the treatment of other cranial dystonias. *Laryngoscope* 1986;96:1300–1301.

- Blitzer A, Brin MF, Greene PE, Fahn S. Botulinum toxin injection for the treatment of oromandibular dystonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:93–97.
- Blitzer A, Brin MF, Keen MS, Aviv JE. Botulinum toxin for the treatment of hyperfunctional lines of the face. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:1018–1023.
- Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. *Laryngoscope* 1998;108:1435–1441.
- Blitzer A, Brin MF. Use of botulinum toxin for diagnosis and management of cricopharyngeal achalasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116:328–330.
- Blitzer A, Komisar A, Baredes S, Brin MF, Stewart C. Voice failure after tracheoesophageal puncture: management with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113:668–670.
- Blitzer AB, Binder WJ, Aviv JE, Keen MS, Brin MF. The management of hyperfunctional facial lines with botulinum toxin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123: 389–392.
- Blitzer and Sulica: Botulinum Toxin for blepharospasm: single-fiber EMG studies. *Neurology* 1986; 36:545–547.
- Boghen D, Flanders M. Effectiveness of botulinum toxin in the treatment of spasmodic torticollis. *Eur Neurol* 1993;33: 199–203.

- Bonanno PC, Casson PR: Frey's syndrome: a preventable phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 1992;89: 452–456, discussion 457–458
- Bonanno PC, Palaia D, Rosenberg M, Casson P: Prophylaxis against Frey's syndrome in parotid surgery. *Ann Plast Surg* 2000; 44: 498–501.
- Borodic GE, Ferrante R. Effects of repeated botulinum toxin injections on orbicularis oculi muscle. *Journal of Clinical Neuro-Ophthalmology* 1992;12:121–127.
- Borodic GE, Pearce LB, Cheney M. Botulinum toxin A for treatment of aberrant facial nerve regeneration. *Plast Reconstr Surg* 1993;91:1042–1045.
- Borodic GE, Pearce LB, Smith K, Joseph M. Botulinum A toxin for spasmodic torticollis: multiple vs. single injection points per muscle. *Head Neck* 1992;14:33–37.
- Borodic GE. Hemifacial spasm: evaluation and management, with emphasis on botulinum toxin therapy. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1994:331–351.
- BOTOX (Botulinum toxin type A) purified neurotoxin complex. Package insert, 1995. American Academy of Otolaryngology—Head & Neck Surgery. Policy statement: Botulinum toxin. Revised April 9, 1997; reaffirmed March 1998:1.

- Boyd R, Graham HK. Botulinum toxin in the management of children with cerebral palsy: indications and outcomes. *Eur Journal of Neurology*, 1997;4(suppl 2);15-22.
- Breuer T, Ferrazzini A, Grossenbacher R. Botulinum toxin A as a treatment of traumatic salivary gland fistulas. *HNO*. 2006 May;54(5):385-393.
- Brin MF, Blitzer A, Herman S, Stewart C. Orofaciomandibular and lingual dystonia (Meige syndrome). In: Moore P, ed. *Handbook of Botulinum Toxin Treatment*. London: Blackwell Science, 1995:151–163.
- Brin MF, Fahn S, Moskowitz C, et al. Localized injections of botulinum toxin for the treatment of focal dystonia and hemifacial spasm. *Mov Disord* 1987;2:237–254.
- Brin MF, Stewart C, Blitzer A, Diamond B. Laryngeal botulinum toxin injections for disabling stuttering in adults. *Neurology* 1994;44:2262–2266.
- Brin MF. Botulinum toxin therapy: basic science and overview of other therapeutic applications. In: Blitzer A, Binder WJ, Boyd JB, Carruthers A, eds. *Management of Facial Lines and Wrinkles*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:279–302.
- Brin MF. Botulinum toxin: chemistry, pharmacology, toxicity, and immunology. *Muscle Nerve* 1997;Suppl 6:S146–168.
- Brown JS, Ord RA: Preserving the great auricular nerve in parotid surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 27: 459–466, 1989.

- Bryce GE, Morrison MD. Botulinum toxin treatment of essential palatal myoclonus tinnitus. *J Otolaryngol* 1998;27: 213–216.
- Burton MJ, Brochwicz-Lewineski M. Lucja Frey and the auriculotemporal nerve syndrome. *J R Soc Med* 1991;84: 619–620.
- Bushara KO, Park DM, Jones JC, Schutta HS. Botulinum toxin--a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol*. 1996 Jul;21(4):276-8.
- Bushara. Botulinum toxin and sweating. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Nov;57(11):1437-8.
- Byrnes ML, Thickbroom GW, Wilson SA, et al. The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection. *Brain* 1998;121:977–988.
- Carruthers J, Carruthers A. Aesthetic botulinum A toxin in the mid and lower face and neck. *Dermatol Surg*. 2003 May;29(5):468-76.
- Casler JD, Conley J. Sternocleidomastoid muscle transfer and superficial musculoaponeurotic placcation in the prevention of Freys syndrome. *Laryngoscope* 1991;101:95–100.
- Castro WH, Gomez RS, Da Silva Oliveira J, Moura MD, Gomez RS. Botulinum toxin type A in the management of masseter muscle hypertrophy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Jan;63(1):20-4.
- Cavalot AL et al. Post-parotidectomy Frey's syndrome. Treatment with botulinum toxin type A. 2000 *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2000 Jun;20(3):187-91.

- Cesteleyn L, Delahaye R, Dieckmann J: Das Frey'sche Syndrom, Häufigkeit und Ergebnisse nach 161 Parotidektomien. *Oesterr Z Stomatol* 1981;7:459.
- Cesteleyn L, Helman J, King S, Van de Vyvere G: Temporoparietal fascia flaps and superficial musculoaponeurotic system plication in parotid surgery reduces Frey's syndrome. *J Oral Maxillofac Surg*, 2002;60: 1284–1297discussion 1297–1298.
- Cesteleyn L, Smith RG, Akuamo-Boateng E, et al: Current diagnosis and therapy of parotid tumours. *Acta Stomatol Belg* 1991;4:157.
- Chang H. Botulism toxin: use in disorders of the temporomandibular joint. *Dent Today*. 2005 Dec;24(12):48, 50-1; quiz 51.
- Chow TL, Lam CYW, Chiu PWY, et al. Sternomastoid-muscle transposition improves the cosmetic outcome of superficial parotidectomy. *Br J Plast Surg* 2001;54:409–411.
- Clayman MA, Clayman SM, Seagle MB. A Review of the Surgical and Medical Treatment of Frey Syndrome. *Ann Plast Surg*. 2006 Nov;57(5):581-584.
- Cohen S. Personal experience with an alternative incision for parotidectomy. *J Otolaryngol* 1988;17:382–384.
- Cohen SR, Thompson JW, Camilon FS. Botulinum toxin for relief of bilateral abductor paralysis of the larynx: histologic study in an animal model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:213–216.

- Collins A, Jankovic J. Botulinum toxin injection for congenital muscular torticollis presenting in children and adults. *Neurology*. 2006 Sep 26;67(6):1083-5.
- Constantinidis J, Kyriafinis G, Erelidis S, Daniilidis J. Frey's syndrome of the external auditory canal. *HNO*. 2004; 52(10):917-20.
- Costa J, Espirito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type B for cervical dystonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD004315. Review.
- Dedo HH. Recurrent laryngeal nerve section for spastic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;85:451–459.
- Denislic M, Meh D. Botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1995;26:249–252.
- dePaiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3200–3205.
- Deuschl G, Lohle E, Toro C, Hallett M, Lebovics RS. Botulinum treatment of palatal tremor (myoclonus). In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1994:567–576.
- Dolly JO. Therapeutic and research exploitation of botulinum neurotoxins. *Eur J Neurolo* 1997;4 (suppl 2):S5-S10.

- Donovan DT, Conley JJ: Capsular significance in parotid tumor surgery: reality and myths of lateral lobectomy. *Laryngoscope* 1984; 94: 324–329.
- Drobik C, Laskawi R. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *Acta Otolaryngol Stockh* 1995;115: 459–461.
- Drobik C. Therapy of Frey syndrome with botulinum toxin A. Experiences with a new method of treatment. *HNO*. 1995 Nov;43(11):644-8.
- Dulguerov P, Marchal F, Cosendai C, Piletta P, Lehmann W. Frey syndrome treatment with botulinum toxin. *OHNS* 2000;122(6):821-7.
- Dulguerov P, Marchal F, Gysin C. Frey syndrome before Frey: the correct history. *Laryngoscope* 1999;109(9):1471-3.
- Dulguerov P, Quinodoz D, Cosendai G, et al: Prevention of Frey's syndrome during parotidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:833, 1991.
- Duphenix M. Observations sur les Fistules du Canal Salivaire de Stenon. Sur une plague compliquée a la lèvre ou le canal fut de 'chine'. *Mem Acad R Chir* 1757;3:431–439.
- Eckardt A, Kuettner Ch. Treatment of gustatory sweating (Frey's syndrome) with botulinum toxin A. *Head Neck*. 2003 Aug;25(8):624-8.
- Elkind AH, O'carroll P, Blumenfeld A, Degryse R, Dimitrova R; BoNTA-024-026-036 Study Group. A series of three sequential, randomized, controlled studies of repeated treatments with

botulinum toxin type a for migraine prophylaxis. *J Pain*. 2006 Oct;7(10):688-96.

- Elston JS. Botulinum toxin for blepharospasm. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1994:191–197.
- Elston JS. Idiopathic blepharospasm, hemifacial spasm and therapeutic ptosis induction. In: Moore P, ed. *Handbook of Botulinum Toxin Treatment*. London: Blackwell Science, 1995:90–100.
- Emmerson J. Botulinum toxin for spasmodic torticollis in a patient with myasthenia gravis. *Mov Disord* 1994;9:367.
- Erbguth F, Claus D, Englehardt A, Dressler D. Systemic effect of local botulinum toxin injections unmasks subclinical Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1235–1236.
- Erbguth FJ, Naumann M: Historical aspects of botulinum toxin: Justinus Kerner (1786-1862) and the sausage poison. *Neurology* 1999, 53:1850–1853.
- Farrell ML, Kalnins IK: Frey’s syndrome following parotid surgery. *Aust N Z J Surg* 61:295, 1991.
- Ferreria JL, Maurino N, Michael E, Ratinoff M, Rubio E: Surgery of the parotid region: a new approach. *J Oral Maxillofac Surg* 48: 803–807, 1990.

- Ford CN, Bless DM, Lowery JD. Indirect laryngoscopic approach for injection of botulinum toxin in spasmodic dysphonia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103:752–758.
- Frankel AS, Kamer FM. Chemical browlift. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:321–323.
- Freund B, Schwartz M, Symington JM. The use of botulinum toxin for the treatment of temporomandibular disorders: preliminary findings. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57: 916–921.
- Frey L. Le syndrome du nerf auriculo-temporal. *Rev Neurol* 1923;II:97–104.
- Frey L. Przypadek zespoulu nerwu usznoskroniowego. *Pol Gaz Lek* 1923;41:708–710.
- Garcia-Garcia A, Gandara-Rey JM, Crespo-Abelleira A, Jorge-Barreiro J. Botulinum toxin A for treating muscular contractures in cephalic tetanus. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Oct 3.
- Gilio F, Curra A, Lorenzano C, Modugno N, Manfredi M, Berardelli A. Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia. *Ann Neurol* 2000;48:20–26.
- Girlanda P, Vita G, Nicolosi C. Botulinum toxin therapy: distant effects on neuromuscular transmission and autonomic nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:844–845.
- Golding-Wood PH. Tympanic neurectomy. *J Laryngol Otol* 1962;76:683-93.
- Gooden EA, Gullane PJ, Irish J, Katz M, Carroll C: Role of the sternocleidomastoid muscle flap preventing Frey’s syndrome and

maintaining facial contour following superficial parotidectomy. *J Otolaryngol* 30: 98–101, 2001.

- Green DC, Berke GS, Ward PH, Gerratt BR. Point-touch technique of botulinum toxin injection for the treatment of spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:883–887.
- Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord* 1994;9:213–217.
- Grillone GA, Blitzer A, Brin MF, Annino DJ, Saint-Hilaire MH. Treatment of adductor laryngeal breathing dystonia with botulinum type A. *Laryngoscope* 1994;104:30–32.
- Gui D, Rossi S, Runfola M, Magalini SC. Review article: botulinum toxin in the therapy of gastrointestinal motility disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jul 1;18(1):1-16.
- Guntinas-Lichius O. *Facial Plastic clinics of North America* 11 (2003) 503-513.
- Guntinas-Lichius O. Increased botulinum toxin type A dosage is more effective in patients with Frey's syndrome. *Laryngoscope.* 2002 Apr;112(4):746-9.
- Guntinas-Lichius O: Injection of botulinum toxin type B for the treatment of Otolaryngology patients with secondary treatment failure of botulinum toxin type A. *Laryngoscope* 2003, 113:743–745.

- Gurerreo Santos J, Dicksheet S, Guillen C, et al. Hidden incision in surgery of the parotid, submandibular, cervical, and cheek benign tumors. *Ann Plast Surg* 1982;9:402–408.
- Gutierrez A. Tumores de la glandula parotida. Su extripacion. *Rev Cirugia* 1923;3:23–27.
- Hagan WE, Anderson JR. Rhytidectomy techniques used for benign parotid surgery. *Laryngoscope* 1980;98:711–715.
- Hanlon L, Cahill R, Barry MC. Prospective evaluation of the efficacy of dermal botulinum toxin for primary axillary hyperhidrosis. *Ir J Med Sci*. 2006 Jan-Mar;175(1):57-8.
- Harada T, Inoue T, Harashina T, et al: Dermis-fat graft after parotidectomy to prevent Frey's syndrome and the concave deformity (see comments). *Ann Plast Surg* 31:450, 1993.
- Hays LL, Novack AJ, Worsham JC: The Frey syndrome: A simple, effective treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 90:419, 1982.
- Herman E. *Neurologdy Polscy*. Warszawa: Panstwowy Zaklad Wydawnictw Lekarskich, 1958.
- Herman E. Wspomnienia posmiertne. *Neurol Pol* 1950;XXIV: 27–28.
- Herman EJ. *Historia Neurologii Polskiej*. Wroclaw: Zaklad Narodowy Imienia Ossolinskich, Wydawnictwo Polskiej Akademii Nauk, 1975.
- Hermanowicz N, Truong DD. Treatment of oromandibular dystonia with botulinum toxin. *Laryngoscope* 1991;101: 1216–1218.

- Hermanowicz N, Truong DD. Treatment of oromandibular dystonia with botulinum toxin. *Laryngoscope* 1991;101: 1216–1218.
- Hertegard S, Granqvist S, Lindestad P. Botulinum toxin injections for essential voice tremor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:204–220.
- Higier S. Das auriculo-temporale syndrom und seine pathogenese. *Z Ges Neur Psych* 1926;106:114–119.
- Hinderer UT. Prevention of unsatisfactory scarring. *Clin Plast Surg* 1977;4:199–205.
- Hoffman HT, Fischer H, VanDenmark D, et al. Botulinum toxin injection after total laryngectomy. *Head Neck* 1997; 17:92–97.
- Hönig JF. Facelift approach with a Irbid SMAS rotation advancement flap in parotidectomy for prevention of scars and contou deficiency affecting the neck and sweat secretion of the cheek. *J Craniofac Surg* 2004;15(5):797-803.
- Hugo NE: Frey's syndrome: Prevention with temporoparietal fascial flap interposition. *Ann Plast Surg* 34:292, 1995.
- Hui Y, Wong DS, Wong LY, Ho WK, Wei WI: A prospective controlled double-blind trial of great auricular nerve preservation at parotidectomy. *Am J Surg* 185: 574–579, 2003.
- Huttenbrink KB. Therapy of gustatory sweating following parotidectomy. Frey's syndrome. *Laryngol Rhinol Otol.* 1986 Mar;65(3):135-7.
- Janetta PJ, Abbasy M, Maroon JC, Ramos FM, Albin MS. Etiology and definitive microsurgical treatment of hemifacial spasm:

- operative techniques and results in 47 patients. *J Neurosurg* 1987;47:321–328.
- Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1994.
 - Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995;45:1743–1746.
 - Jankovic J. Blepharospasm and oromandibular–laryngeal–cervical dystonia: a controlled trial of botulinum toxin therapy. *Adv Neurol* 1988;50:583–591.
 - Jeng SF, Chien CS. Adipofacial turnover flap for facial contour deformity parotidectomy. *Ann Plast Surg* 1994;33:439–441.
 - Jost G, Guenon P, Gentil S: Parotidectomy: a plastic approach. *Aesthetic Plast Surg* 23: 1–4, 1999.
 - Jost WH. Botulinum toxin in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006 Feb;253 Suppl 1:I16-20.
 - Kane MA. Nonsurgical treatment of platysmal bands with injection of botulinum toxin A. *Plast Reconstr Surg* 1999; 103:656–663.
 - Karsenty G, Baazeem A, Elzayat E, Corcos J. Injection of botulinum toxin type A in the urethral sphincter to treat lower urinary tract dysfunction: a review of indications, techniques and results. *Can J Urol*. 2006 Apr;13(2):3027-33.
 - Keen MS, Blitzler A, Aviv JE, et al. Botulinum toxin A for hyperkinetic facial lines: results of a double-blind, placebocontrolled study. *Plast Reconstr Surg* 1994;94:94–99.

- Kendall KA, Leonard RJ. Treatment of ventricular dysphonia with botulinum toxin. *Laryngoscope* 1997;107:948–953.
- Kerawala CJ, McAloney N, Stassen LF: Prospective randomised trial of the benefits of a sternocleidomastoid flap after superficial parotidectomy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 40: 468–472, 2002.
- Kim DY, Park CI, Ohn SH, Moon JY, Chang WH, Park SW. Botulinum toxin type a for poststroke cricopharyngeal muscle dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 oct;87(10):1346-51.
- Kim SY, Mathog RH. Platysma muscle-cervical fascialsternocleidomastoid muscle (PCS) flap for parotidectomy. *Head Neck* 1999;21:428–433.
- Kim WO, Kil HK, Yoon DM, Cho MJ. Treatment of compensatory gustatory hyperhidrosis with topical glycopyrrolate. *Yonsei Med J*. 2003 Aug 30;44(4):579-82.
- Kizkin S, Doganay S, Ozisik HI, Ozcan C. Crocodile tears syndrome: botulinum toxin treatment under EMG guidance. *Funct Neurol*. 2005 Jan-Mar;20(1):35-7.
- Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Goodman A, Mulvaney T. Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum A toxin: report of a preliminary, double-blind trial. *J Pediatr Orthop* 1994;14:299–303.
- Kraft SP and Lang AE. Botulinum toxin in the treatment of blefarospasm, and eyelid fasciculations. *Can J Neurol Science* 1988;15(3): 276-280.

- Kuttner C, Berens A, Swennen G, Eckardt A. Prävalenz des Frey-Syndroms nach Parotidektomie. *DZZ* 2001;56: 53–56.
- Kuttner C. Effectiveness of botulinum toxin A in the treatment of gustatory sweating. *Nervenarzt*. 2001 Oct;72(10):787-90.
- Laage-Hellmann L. Gustatory sweating and flushing after conservative parotidectomy. *Acta Otolaryngol* 1957; 48:234.
- Laccourreye O, Aki E, Gutierrez-Fonseca R, Garcia D, Brasnu D, Bonan B. Recurrent gustatory sweating (Frey syndrome) after intracutaneous injection of botulinum toxin type A: incidence, management, and outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:283–286.
- Laccourreye O, Muscatello L, Gutierrez-Fonseca R, et al: Severe Frey syndrome after parotidectomy: Treatment with botulinum neurotoxin type A. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 116:137, 1999.
- Lamanna C, El Hage AN, Vick JA. Cardiac effects of botulinum toxin. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1988;293:69–83.
- Lange DJ, Rubin M, Greene PE, et al. Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double-blind study of single fiber EMG changes. *Muscle Nerve* 1991;14:672–675.
- Laskawi R, Drobik C, Schonebeck C. Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome). *Laryngoscope* 1998;108: 381–384.

- Laskawi R, Ellies M, Rodel R, Schoenebeck C: Gustatory sweating: clinical implications and etiologic aspects. *J Oral Maxillofac Surg* 1999 ;57:642–648, discussion 648–649.
- Laskawi R, Schott T, Mirzaie-Petri M, et al. Surgical management of pleomorphic adenomas of the parotid gland: a follow up study of three methods. *J Oral Maxfac Surg* 1996;54:1176– 1179.
- Lim M, Mace A, Reza Nouraei SA, Sandhu G. Botulinum toxin in the management of sialorrhoea: a systematic review. *Clin Otolaryngol*. 2006 Aug;31(4):267-72.
- Lowe NJ. Botulinum toxin type A for facial rejuvenation. United States and United Kingdom perspectives. *Dermatol Surg*. 1998 Nov;24(11):1216-8.
- Malatskey S, Rabinovich I, Fradis M, Peled M. Frey syndrome. Delayed clinical onset: A case report. *Oral surg, Oral med, Oral pathol, Oral radiol endod* 2002;94:338-40.
- Marchese-Ragona R, De Filippis C, Marioni G, Staffieri A. Treatment of complications of parotid gland surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005 Jun;25(3):174-8.
- Martin H. Operative removal of tumors of the parotid salivary gland. *Surgery* 1952;31:670–677.
- Martis C, Athanassiades S. Ariculo-temporal syndrome secondary to the fracture of the mandibular condyle. *Plastic and reconstructive surgery* 1969; 44:602-3.

- Matarasso A, Matarasso SL, Brandt FS, Bellman B. Botulinum A exotoxin for the management of platysma bands. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:645–652.
- Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, et al. A multi-center, double-blind, placebo-controlled trial of two dosages of botulinum toxin type A (BOTOX) in the prophylactic treatment of migraine. *Neurology* 1999;52(Suppl 2):A256.
- Meningaud JP, Bertolus C, Bertrand JC. Parotidectomy: assessment of a surgical technique including facelift incision and SMAS advancement. *J Craniomaxillofac Surg*. 2006 Jan;34(1):34-7.
- Mezaki T, Kaji R, Kohara N, Kimura J. Development of general weakness in a patient with amyotrophic lateral sclerosis after focal botulinum toxin injection. *Neurology* 1996;46:845–846.
- Minor V. Ein neues verfahren zu der klinischen untersuchung der schweissabsonderung. *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1927;101:302.
- Moguel-Ancheita S, Dixon-Olvera S, Martinez-Oropeza S, Orozco-Gomez LP. Botulinum toxin as a treatment for strabismus in systemic diseases. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2003 Jan;78(1):9-14.
- Monnier G, Tatu L, Michel F. New indications for botulinum toxin in rheumatology. *Joint Bone Spine*. 2006 Aug 30.
- Montadon D, Gumener R, Marty F, et al: Use of the galea in reconstructive craniofacial surgery, in Marchac D (ed): *Craniofacial Surgery*. Berlin, Germany/Heidelberg, Germany/New York, NY, Springer, 1985, pp 434-440.

- Moore AP, Wood GD. Medical treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation using botulinum A. *Br Dent J* 1997;183:415–417.
- Moreno-Arias et al. Congenital Frey's syndrome. *J Pediatr* 2001; 138:294.
- Murthy P, Hussian A, McLay KA. Parotidectomy through a rhytidectomy incision. *Clin Otolaryngol* 1997;22:206–208.
- Nasri S, Sercarz JA, McAlpin T, Berke GS. Treatment of vocal fold granuloma using botulinum toxin type A. *Laryngoscope* 1995;105:585–588.
- Nathan CO, Yin S, Stucker FJ. Botulinum toxin: adjunctive treatment for posterior glottic synechiae. *Laryngoscope* 1999;109:855–857.
- Niamtu Jr 3rd. More on Botox treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2005 Jun;127(6):645-6.
- Nolte D, Gollmitzer I, Loeffelbein DJ, Holzle F, Wolff KD. Botulinum toxin for treatment of gustatory sweating. A prospective randomized study . *Mund Kiefer Gesichtschir.* 2004 Nov;8(6):369-75. Epub 2004 Oct 29.
- Obwegeser H, Sailer H: Erfahrungen mit der freien Fetttransplantationen zur Korrektur im Gesichtsbereich, in Schwenzler N, Pfeifer G (eds): *Fortschr Kiefer-Gesichtshir (XXIV)*. Stuttgart, Germany, Thieme, 1979, pp 51-53.
- Ord RA: Surgical management of parotid tumors. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 7:519, 1995.

- Orloff LA, Goldman SN. Vocal fold granuloma: successful treatment with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:410–413.
- Owsley JQ. Freys syndrome: a preventable phenomenon [discussion]. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:457–458.
- Owsley JQ. SMAS-plastysma face lift. *Clin Plast Surg* 1983;10: 429–440.
- Pang AL, O'Day J. Use of high-dose botulinum A toxin in benign essential blepharospasm: is too high too much? *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006 Jul;34(5):441-4.
- Paris J, Facon F, Chrestian MA, Giovanni A, Zanaret M: Re' cidives d'ade' nomes ple' iomorphes parotidiens, e' volution et concepts. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 125: 75–80, 2004.
- Pellizzari R, Rossetto O, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins: mechanism of action and therapeutic uses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354: 259–268.
- Persaud NA, Myer CM 3rd, Rutter MJ. Gustatory sweating syndrome of the submandibular gland. *ENT journal* 200; 79(2): 111-2.
- Porter MJ, Wood SJ: Preservation of the great auricular nerve during parotidectomy. *Clin Otolaryngol* 22: 251–253, 1997.
- Prokopakis Emmanuel P., Vassilios A. Lachanas, Emmanuel S. Helidonis, George A. Velegrakis. The Use of the Ligasure Vessel Sealing System in Parotid Gland Surgery. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* (2005) 133, 725-728.

- Raspall Martin G. Cirugía Maxilofacial. 1997. Editorial Panamericana. 439-466.
- Rhew K, Fiedler DA, Ludlow CL. Technique for injection of botulinum toxin through the flexible nasolaryngoscope. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;114:787–794.
- Rontal E, Rontal M. Laryngeal rebalancing for the treatment of arytenoid dislocation. *J Voice* 1998;12:383–388.
- Roscic Z, Beck-Mannagetta J, Falkensammer G: Einfluß der operativen Technik auf die Entstehung der postoperativen Fazialispareesen und des aurikulotemporalen Syndroms in der Parotischirurgie, in Pfeifer G, Schwenzler N (eds): *Fortschr Kiefer-Gesichtschir (XXX)* Stuttgart, Germany/New York, NY, Thieme, 1985, pp 61-64.
- Roscic Z: Conservative parotidectomy: A new surgical concept. *J Maxillofac Surg* 8:234, 1980.
- Rossetto O, Seveso M, Caccin P, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research. *Toxicon*. 2001 Jan;39(1):27-41.
- Rouvière H. Anatomía humana descriptiva, topográfica y funcional. Tomo 1. p.255-258. 10^a edición. 1999. Ed Masson.
- Saeed SR, Brooks GB. The use of clostridium botulinum toxin in palatal myoclonus: a preliminary report. *J Laryngol Otol* 1993;107:208–210.
- Salloway S, Stewart CF, Israeli L, et al. Botulinum toxin for refractory vocal tics. *Mov Disord* 1996;11:746–748.

- Sanders DB, Massey EW, Buckley EG. Botulinum toxin for Laryngoscope 111: February 2001.
- Santa Cruz Ruiz et al. Idiopathic Frey's syndrome under the appearance of a recurrent otitis externa. Acta otorrinolaringológica Española 2005;56(2):83-5.
- Sato K, Kang WH, Saga K, Sato KT. Biology of sweat glands and their disorders. II. Disorders of sweat gland function. J Am Acad Dermatol. 1989 May;20(5 Pt 1):713-26.
- Savino PJ, Sergott RC, Bosley TM, Schatz NT. Hemifacial spasm treated with botulinum toxin injections. Arch Ophthalmol 1985;103:1305–1306.
- Schantz EJ. Historical perspectives. In: Jankovic J, Hallett M, eds. Therapy With Botulinum Toxin. New York: Marcel Dekker, 1994:xxiii–xxvi.
- Schmelzer A, Rosin V, Steinbach E: Zur Therapie des Freyschen Syndroms durch ein Anhidrotisches Gel. Laryngorhino-otologie 71:59, 1992.
- Schneider I, Thumfart WF, Pototschnig C, Eckel HE. Treatment of dysfunction of the cricopharyngeal muscle with botulinum A toxin: introduction of a new, non-invasive method. Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;103:31–35.
- Schnider P, Brichta A, Schmeid M, Auff E. Gallbladder dysfunction induced by botulinum toxin A [Letter]. Lance 1993;342:811–812.

- Schulte-Mattler WJ, Martinez-Castrillo JC. Botulinum toxin therapy of migraine and tension-type headache: comparing different botulinum toxin preparations. *Eur J Neurol*. 2006 Feb;13 Suppl 1:51-4.
- Schulte-Mtter WJ, Weiser T, Zierz S. Treatment of tensiontype headache with botulinum toxin: a pilot study. *Eur J Med Res* 1999;26:183–186.
- Schulze-Bonhage A. Botulinum toxin in the therapy of gustatory sweating. *J Neurol*. 1996 Feb;243(2):143-6.
- Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum toxin A injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 1985;103:350–374.
- Scott AB, Suzuki D. Systemic toxicity of botulinum toxin by intramuscular injection in the monkey. *Mov Disord* 1988; 3:333–335.
- Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980;87:1044–1049.
- Scott AB. Foreword. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker, 1994: vii–ix.
- Scott AB: Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1980, 17:21.

- Scott BL, Jankovic J, Donovan DT. Botulinum toxin injection into vocal cord in the treatment of malignant coprolalia associated with Tourette's syndrome. *Mov Disord* 1996;11: 431–433.
- Semchyshyn N, Sengelmann RD. Botulinum toxin A treatment of perioral rhytides. *Dermatol Surg*. 2003 May;29(5):490-5; discussion 495.
- Shaari CM, Sanders I, Wu BL, Biller HF. Rhinorrhea is decreased in dogs after nasal application of botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:566–571.
- Shaari CM, Sanders I. Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle paralysis. *Muscle Nerve* 1993;16:964–969.
- Shemen LJ: Expanded polytef for reconstructing postparotidectomy defects and preventing Frey's syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121: 1297-1307
- Sinha UK, Saadat D, Doherty CM, Rice DH: Use of AlloDerm implant to prevent Frey's syndrome after parotidectomy. *Arch Facial Plast Surg* 5: 109–112, 2003.
- Siu LP. Prevention of Freys syndrome following parotidectomy. *Clin J Stomatol* 1988;4:173–174.
- Smith RG, Cesteleyn L, Hupp JE: Esthetic maxillo-facial surgery: Face lifting and SMAS. *Acta Stomatol Belg* 1:15, 1992.
- Snell R. *Neuroanatomía clínica*. P 408-411. 3ª edición. 1994. Ed Panamericama.

- Stager SV, Ludlow CL. Responses of stutterers and vocal tremor patients to treatment with botulinum toxin. In: Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy With Botulinum Toxin*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1994:481–490.
- Stennert E, Wittekindt C, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O: New aspects in parotid gland surgery. *Otolaryngol Pol* 58: 109–114, 2004.
- Sverzut CE, Trivellato AE, Serra EC, Ferraz EP, Sverzut AT. Frey's syndrome after condylar fracture: case report. *Braz Dent J*. 2004;15(2):159-62.
- Swanson KS, Laskin DM, Campbell RL. Auriculotemporal syndrome following the preauricular approach to the temporomandibular joint surgery. *JOMS* 1991;49:680-2.
- Terris D, Tuffo KM, Fee WE. Modified facelift incision for parotidectomy. *J Laryng Otolaryng* 1994;108:574–578.
- Thomas JP, Siupsinskiene N. Frozen versus fresh reconstituted botox for laryngeal dystonia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Aug;135(2):204-8.
- Timosca GC: Sternocleidomastoid muscle flaps following parotidectomy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 32:262, 1994.
- Trimble MR, Whurr R, Brookes G, Robertson MM. Vocal tics in Gilles de la Tourette syndrome treated with botulinum toxin injections. *Mov Disord* 1998;13:617–619.

- Tuinzing DB, Van Der Kwast WAM. Frey's syndrome: a complication after sagittal splitting of the mandibular ramus. *Int Journal Oral surg* 1982;11:197-200.
- Tuite PJ, Lang AE. Severe and prolonged dysphagia complicating botulinum toxin A injections for dystonia in Machado-Joseph disease. *Neurology* 1996;46:846.
- van Ermengem E. Ueber einen neuen anaeroben Bacillus und seine Beziehungen zum Botulismus. *Zeitschrift für Higiene und Infektionskrankheiten* 1897;26:1–56 (translation reprinted in *Rev Infect Dis* 1979;1:701–719).
- Von Lindern, Niederhagen B, Berge S, Hagler G, Reich RH. Frey syndrome: treatment with type A botulinum toxin. *Cancer*. 2000 Oct 15;89(8):1659-63.
- Wallis KA, Gibson T: Gustatory sweating following parotidectomy: Correction by a fascia lata graft. *Br J Plast Surg* 31:68, 1978.
- Wang CC, Wang CP. Preliminary experience with botulinum toxin type A intracutaneous injection for Frey's syndrome. *J Chin Med Assoc*. 2005 Oct;68(10):463-7.
- Warrick P, Dromey C, Irish JC, et al. Botulinum toxin for essential tremor of the voice with multiple anatomical sites of tremor: a crossover design study of unilateral versus bilateral injection. *Laryngoscope* 2000;110:1366–1374.

- Webster K. Early results using porcine dermal collagen implants as an interpositional barrier to prevent recurrent Freys syndrome. *Br J Oral Maxfac Surg* 1997;35:104–106.
- Wenzel GI, Draf W. Unusual long latency before the appearance of Frey's syndrome after parotidectomy. *HNO* 2004; 52 (6): 554-6.
- Wessberg G. Management of oromandibular dystonia. *Hawaii Dent J*. 2003 Nov-Dec;34(6):15-6.
- Whurr R, Nye C, Lorch M. Meta-analysis of botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia: a review of 22 studies. *International Journal of Language and Communication Disorders* 1998;33(Suppl):327–329.
- Yamashita T, Tomoda K, Kumazawa T: The usefulness of partial parotidectomy for benign parotid gland tumors: A retrospective study of 306 cases. *Acta Otolaryngol Suppl Stockh* 1993 500:113.
- Yu LT, Hamilton R: Frey's syndrome: Prevention with conservative parotidectomy and superficial musculoaponeurotic system observation. *Ann Plast Surg* 1992;29:217.
- Zaoli G: Le comblement des dépressions résiduelles après parotidectomie par un lambeau composé artériel sous-cutané. *Ann Chir Plast Esthet* 1989;34: 123–127.
- Zhao K, Qi DY, Wang LM: Functional superficial parotidectomy. *J Oral Maxillofac Surg* 1994;52:1038.
- Zormeier MM, Meleca RJ, Simpson ML, et al. Botulinum toxin injection to improve tracheoesophageal speech after total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120: 314–319.

- Zwart JA, Bovim G, Sand T, Sjaastad O. Tension headache: botulinum toxin paralysis of temporal muscles. *Headache*1994;34:458–462.