



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

**MÁSTER UNIVERSITARIO DE ORTODONCIA Y ORTOPEDIA
DENTOFACIAL**

TITULO.

**“Toxina Botulínica: Su aplicación en la disfunción de la
Articulación Temporomandibular”**

ALUMNO

María Beatriz García Garcés

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Oviedo, 9 de Junio de 2022



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

**MÁSTER UNIVERSITARIO DE ORTODONCIA Y ORTOPEDIA
DENTOFACIAL**

TITULO.

**“Toxina Botulínica: Su aplicación en la disfunción de la
Articulación Temporomandibular”**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

ALUMNO

María Beatriz García Garcés

Tutor: Teresa Cobo Díaz

Juan L. Cobo Díaz

RESUMEN Y ABSTRACT



RESUMEN

La toxina botulínica (BoNT) o comúnmente conocida como Botox (BTX) es una potente neurotoxina sintetizada por la bacteria anaeróbica Gram positiva *Clostridium Botulinum* y especies relacionadas. Existen siete serotipos, ordenados de la A a la G, pero solo el A y el B están aprobados por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) para su uso clínico, siendo el A el más comúnmente utilizado.

Entre sus usos más comunes está la cosmética, siendo ampliamente utilizada para las arrugas y líneas faciales y para el recontorneado de la cara. Pero gracias a su acción miorrelajante, antiinflamatoria y anticolinérgica, también ha ganado importancia como agente terapéutico en la migraña crónica, distonía cervical, blefaroespasmos, estrabismo, hiperhidrosis y espasmos hemifaciales, entre otros. A nivel oral, destaca su utilidad en el bruxismo, trismo, hipertrofia maseterica y en la disfunción temporomandibular, donde siempre que se contemple dolor miofascial además de los signos y síntomas artrogénicos, la Toxina Botulínica A en los músculos Masetero y Temporal es una excelente opción gracias a su acción de relajación muscular y de analgesia. Además, presenta muchas ventajas frente a los fármacos utilizados frecuentemente para estos síntomas, como los antidepresivos y opioides, que terminan creando dependencia y problemas gastrointestinales o hepatotoxicidad. Cuando se inyecta en el músculo Pterigoideo Lateral, disminuye o desaparece el click articular y mejora significativamente la posición del disco articular.

Hay que tener precaución con los efectos secundarios que puedan sufrir los pacientes, que además de las reacciones locales posibles de la inyección, también son de interés la disfagia, debilidad muscular focal, sequedad oral, dificultad para masticar o cambios en la expresión facial, y los cambios histológicos mandibulares y condilares que pueden traer consigo las inyecciones de toxina botulínica en los músculos masticatorios.

Aunque no hay mucha evidencia científica de su efectividad, es una medida conservadora de la que disponemos una vez que han fracasado otros métodos, y que suele ser ampliamente aceptada por los pacientes.



PALABRAS CLAVE

Toxina Botulínica, tipo A, Articulación Temporomandibular, disfunción temporomandibular, dolor miofascial, efectos secundarios



ABSTRACT

Botulinum toxin (BoNT), commonly known as Botox (BTX), is a potent neurotoxin synthesized by the Gram-positive anaerobic bacterium *Clostridium botulinum* and related species. There are seven known serotypes, ordered from A through G, but only A and B are approved by the Food and Drug Administration (FDA) for clinical use, with the A serotype being the most used.

Many of Botox's most common uses are for cosmetic purposes, such as treating wrinkles and facial lines, as well as facial recontouring. However, thanks to its myorelaxant, anti-inflammatory and anticholinergic properties, it has also gained prevalence as a therapeutic agent for treatment of chronic migraines, cervical dystonia, blepharospasm, strabismus, hyperhidrosis and hemifacial spasms, among other conditions. At the oral level, it is particularly useful in treating bruxism, trismus, masseteric hypertrophy, and temporomandibular dysfunction. Whenever myofascial pain is presenting addition to arthrogenic signs and symptoms, application of Botulinum Toxin A to the masseter and temporomandibular muscles is an excellent option due to its muscle relaxing and analgesic effects. In addition, it has many advantages over other drugs frequently used for these symptoms, such as antidepressants and opioids, which can lead to dependence and gastrointestinal problems or hepatotoxicity. When injected into the lateral pterygoid muscle, the articular click decreases or disappears, significantly improving the position of the articular disc.

Caution should be exercised with regard to side effects that patients may experience. In addition to the possible localized reactions at the injection site, other side effects may include dysphagia, focal muscular weakness, oral dryness, difficulty in chewing or changes in facial expression, in addition to any mandibular and condylar histological changes that may result from botulinum toxin injections in the masticatory muscles.

Although there is still insufficient scientific evidence of its effectiveness, it is a conservative measure that can be tried once other methods have failed, and it is usually widely accepted by patients.



KEY WORDS

Botulinum Toxin, type A, Temporomandibular Joint, temporomandibular dysfunction, myofascial pain, side effects.



1	INTRODUCCIÓN.....	17
1.1	TOXINA BOTULÍNICA	17
1.1.1	DEFINICION Y MECANISMO DE ACCIÓN	17
1.1.2	HISTORIA Y EVOLUCIÓN.....	18
1.1.3	INDICACIONES ORALES	20
1.1.4	OTROS USOS	22
1.1.5	VENTAJAS E INCONVENIENTES	22
1.2	ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR	25
1.2.1	TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES	25
1.2.2	LA TOXINA BOTULINICA Y LOS TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES.....	26
2	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	33
2.1	HIPÓTESIS	33
2.2	OBJETIVOS	33
3	MATERIAL Y MÉTODOS	37
3.1	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	37
3.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	37
4	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	41
4.1	DOSIS Y TÉCNICA.....	41
4.2	EFICACIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN LA DISFUNCIÓN TEMPOROMANDIBULAR 47	
4.3	EFFECTOS SECUNDARIOS	49
5	CONSIDERACIONES FINALES	63
6	FUTURA INVESTIGACIÓN.....	67
7	BIBLIOGRAFÍA	71



Tabla de Ilustraciones

FIGURA 1. CLASSICAL AND EMERGING VIEWS OF BoNT-A MECHANISM OF ACTION. TOMADA DE V.R.M. MUÑOZ LORA, 2019.	18
FIGURA 2. ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF INJECTABLE AGENTS FOR TREATMENT OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISLOCATION. TOMADA DE SHRAVAN KUMAR RENAPURKAR, 2018	29
FIGURA 3. INJECTION SITES OF BOTULINUM TOXIN IN MASTICATORY MUSCLES: 3 SITES FOR M. MASSETER AND 2 FOR M. TEMPORALIS. TOMADA DE ALEXIS KAHN, MD, 2020	44
FIGURA 4. RELACIÓN LATERAL Y MEDIAL DE LA ARTERIA MAXILAR CON EL MÚSCULO PTERIGOIDEO LATERAL. IMAGEN REALIZADA POR LA DRA.TERESA COBO. INSTITUTO ASTURIANO DE ODONTOLOGÍA	45
FIGURA 5. ABORDAJE INTRAORAL DEL PTERIGOIDEO LATERAL. IMAGEN REALIZADA POR LA DRA. TERESA COBO. INSTITUTO ASTURIANO DE ODONTOLOGÍA	45
FIGURA 6. THREE-DIMENSIONAL COMPUTED TOMOGRAM SHOWING THE SPACE (ARROW) FORMED BY THE ZYGOMATIC ARCH AND THE SIGMOID NOTCH OF THE MANDIBLE. TOMADA DE KAI-YUANG FU, 2009	46
FIGURA 7. REDUCED BONE VOLUME AND DENSITY IN THE BOTOX-INJECTED SIDE WERE REVERSED BY COMPRESSIVE LOADING. TOMADA DE ELIANE H. DUTRA Y COLS., 2018.	55
FIGURA 8. IMAGEN CEDIDA POR LA DRA.TERESA COBO. INSTITUTO ASTURIANO DE ODONTOLOGÍA	56

INTRODUCCIÓN



1 INTRODUCCIÓN

1.1 TOXINA BOTULÍNICA

1.1.1 DEFINICION Y MECANISMO DE ACCIÓN

La toxina botulínica (BoNT) o comúnmente conocida como Botox (BTX) es una potente neurotoxina sintetizada por la bacteria anaeróbica Gram positiva Clostridium Botulinum y especies relacionadas, como C. Baratii o C. Butyricum(1–3).

Existen siete serotipos, ordenados de la A a la G, dos de los cuales tienen aplicaciones clínicas: el A y el B, siendo el más potente el A (BoNT-A), el cual presenta mejores resultados y menos complicaciones. Está compuesto por dos cadenas; una cadena pesada de 100 kDa y una cadena ligera de 50 kDa (4–8). La primera actúa como un ligando específico para los receptores de la membrana presináptica en las terminaciones nerviosas colinérgicas, es decir, actúa en la internalización de la toxina; Y la última, una vez dentro de la neurona motora, divide la proteína SNAP25 a través de la actividad proteolítica dependiente del zinc; la SNAP25 (proteína asociada al sinaptosoma) es parte del Complejo SNARE (receptores de proteínas de fijación soluble de adhesión al factor N-etilmaleimida), que es necesario para la exocitosis y liberación de neurotransmisores (4). Por lo tanto, se bloquea temporalmente la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas colinérgicas presinápticas, lo que resulta en la relajación de los músculos. Estos efectos son temporales y duran entre tres y seis meses (9). El efecto disminuye a medida que se van creando nuevas conexiones sinápticas (2) y la terminal nerviosa original es finalmente restaurada (2,3,10).

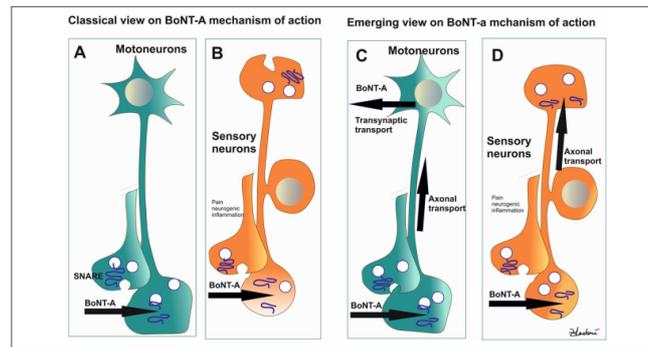


Figura 1. Classical and emerging views of BoNT-A mechanism of action. Tomada de V.R.M. Muñoz Lora, 2019.

Classical view: toxin Cleaves SNARE (SNAP25 protein) and prevents release of acetylcholine in motoneurons (A), causing paralysis. In sensory neurons (B), BoNT-A has the same mechanism preventing the release of neurotransmitters/mediators blocking pain and possibly inflammation. The emerging view is based on recent research report suggesting the existence of axonal transport of BoNT-A in motoneurons (C) and sensory neurons (D) from the periphery to the central nervous system. In motoneurons the dominant effect is classical silencing of the neuromuscular junction; however, part of BoNT-A is transported to the brain, where it is transcytosed to upper neurons. The physiologic significance of that process is not known yet. In sensory neurons, after axonal transport is blocked, the effect of BoNT-A on pain behavior is not found. The most simple hypothesis would be that BoNT-A at cleaves SNAP25 at central nerve ending of the sensory neuron. At the moment, there is not clear evidence of transsynaptic transport of BoNT-A at sensory synapses at the central nervous system. BoNT-A botulinum toxin-type A; SNAP25, synaptosomal nerve-associated protein 25; SNARE, soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor.

1.1.2 HISTORIA Y EVOLUCIÓN

La toxina botulínica (BoNT) fue descubierta de manera casual en 1895 por el bacteriólogo belga Van Ermengem en la carne cruda de cerdo. Impresionó el hecho de que esta bacteria, a la que bautizó con el nombre de *Bacillus Botulinus*, y más tarde se rebautizó como *Clostridium Botulinum*, fabricaba una proteína que producía la mayor



cantidad de sustancia neurotóxica conocida hasta el momento (11,12). Tras varios intentos fallidos por el gobierno americano para usarse como arma letal(13), en los años 20 Sommer aisló el BoNT tipo A (BoNT-A) en una forma purificada. En 1946, los investigadores de Fort Detrick obtuvieron una forma cristalina de la toxina botulínica A y el método fue utilizado posteriormente por el Dr. Edward Schantz para producir el primer lote de la toxina botulínica para su uso en humanos (14,15). Su primera aplicación clínica fue para tratar estrabismo en primates, en la década de los 70 (16), y no fue hasta 1980 que se publicó como agente terapéutico en humanos(17).

En el siglo XXI, la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) ha aprobado el uso los serotipos A y B (BoNT-A y BoNT-B) para muchas patologías, como la distonía cervical en adultos y la alteración postural y dolor que ello conlleva; Las arrugas glaberales moderadas o severas o líneas del ceño en pacientes adultos; La hiperhidrosis axilar primaria grave que no responde adecuadamente a los agentes tópicos; El blefaroespasmó, estrabismo o espasmo hemifacial (18–20). Sin embargo, no están aprobadas las intervenciones en el aparato masticatorio por la gran variabilidad en el resultado de los estudios(19,21–23).

Muchos estudios concluyen que su uso está indicado una vez que han fracasado las medidas más conservadoras (9,19,24–26), tales como la relajación de los músculos masticatorios limitando los movimientos mandibulares, control de hábitos parafuncionales, férulas oclusales, dieta blanda, terapia de calor húmedo y/o hielo, fisioterapia y medicamentos. Se cree que alrededor del 30% de los pacientes no responden bien a estas medidas(27). Además, W.A. Abboud y cols., confirman que para poder usar BoNT-A el dolor debe ser localizado y no deben existir trastornos intraarticulares concomitantes (24).

Actualmente, la BoNT-A está hecha por más de 20 fabricantes en los Estados Unidos, Europa, y otras partes del mundo. Hay tres formas del serotipo A y una forma del serotipo B, todas ellas aprobadas por la FDA:

- OnabotulinumtoxinA (Botox)
- AbobotulinumtoxinA (Dysport)
- IncobotulinumtoxinA (Xeomin)

- RimabotulinumtoxinB (Myobloc)

Bajo el nombre comercial de BOTOX® (1989, EE.UU.; Oculinum® antes de 1992), la BoNT-A se fabrica en los Estados Unidos por Allergan, Inc. El preparado europeo tiene el nombre comercial Dysport® (Ipsen). El Xeomin se fabrica por Merz. La BoNT-B está disponible en los EE.UU. como MYOBLOC® (Elan Corporation) y la misma formulación está disponible en Europa bajo el nombre de NeuroBloc®(28).

1.1.3 INDICACIONES ORALES

En Odontología, el BTX tiene múltiples indicaciones gracias a su acción miorrelajante, siendo las más frecuentes los trastornos musculares orales tales como el bruxismo nocturno (29,30) o condiciones estéticas como la hipertrofia masetérica. Los músculos de la expresión facial son delgados y la atrofia generada por la toxina botulínica es difícil de percibir. Sin embargo, el Masetero, al ser grueso, se nota más la diferencia de volumen. Por lo tanto, utilizando el concepto de atrofia muscular resultante de los efectos secundarios del tratamiento con BoNT-A en el músculo Masetero, es posible la corrección no invasiva de la hipertrofia muscular patológica y el contorneado cosmético (31,32).

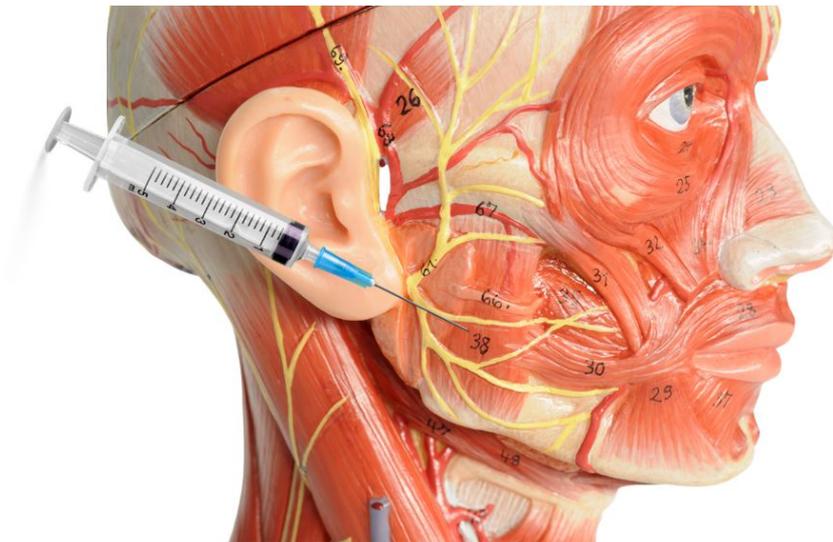


Imagen-Composición del Canva-Pro



El uso más frecuente es del biotipo A, ya que las inyecciones de BoNT-B son más dolorosas, la eficacia es más corta y la inmunogenicidad es mayor. Éste último se suele usar para la sialorrea, la hiperhidrosis y otros síntomas no motores(30).

Las inyecciones de BTX también se utilizan en los músculos de la masticación (Masetero y Temporal) para otras indicaciones como el trismo, mialgia masticatoria o trastornos de la articulación temporomandibular (DTM) (9,19,37,38,21,25,26,30,33–36). Da lugar a una disminución temporal del volumen muscular, dando como resultado una reducción en el hábito parafuncional y una mejora estética en consecuencia (39). Sus efectos analgésicos y su capacidad para reducir los hábitos orales parafuncionales que involucran a los músculos masticatorios significa que los profesionales ven cada vez más beneficios para la gestión del Síndrome de Disfunción Temporomandibular (TMD).

Además, el BTX también bloquea la liberación de mediadores inflamatorios, incluyendo el glutamato y la sustancia P, siendo útil para el tratamiento del dolor miofascial y neuropático (28,30,32,40). Debido a su acción anticolinérgica, también inhibe la liberación de mediadores de las glándulas salivales y las glándulas sudoríparas, siendo útil en condiciones de Sialorrea o Hiperhidrosis (3,30,41,42), y se ha formulado la hipótesis de que reduce tanto la sensibilización al dolor central como el dolor crónico, pero no interfiere con el dolor agudo o anestesia local, ya que no afecta a la sensibilidad de las fibras A-delta (43).

A nivel de cabeza y cuello, con inyecciones que pueden ser subcutáneas, intraglandulares o intramusculares, el BTX también se encuentra actualmente indicado para el manejo de la neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, las migrañas, hipertrofia masiva, síndrome de Frey o auriculotemporal, espasmo hemifacial y blefaroespasma (27,34,42,44–46). Por lo tanto, el BTX-A puede ser usado para casi cualquier condición en la que se desee una reducción de la contracción muscular o secreción glandular.

Así pues, se puede indicar tras una cirugía ortognática para disminuir el riesgo de recidiva por la recuperación del músculo a su posición original(47). En el caso de la mordida abierta, el BTX-A se inyectaría en el vientre anterior del músculo digástrico, que suele estar en tensión. Hyun Seok y cols. reportaron usar 20 U BTX-A y no obtuvieron



recidivas(47). Muy diferente es el caso de las mordidas profundas, donde el BTX debe ir en el músculo milohioideo. También se puede aplicar para evitar las fracturas tempranas de las placas de fijación de la cirugía, que suele ocurrir por fatiga por la acción de los músculos de la masticación(47). Todo ello ha llevado a confirmar su efectividad y ayuda en la corrección de ciertas maloclusiones.

1.1.4 OTROS USOS

Uno de los usos más comunes de la toxina botulínica es su aplicación en el mundo de la cosmética. De hecho, las tres formas del serotipo A se han usado ampliamente en varias zonas del cuerpo humano, como la cara, el escote o las pantorrillas. Además de su indicación habitual en las arrugas y líneas faciales, recientemente ha ganado auge el contorneado facial que combina la liposucción y el estiramiento facial mediante el uso de la atrofia de las glándulas salivales submandibulares como efecto adverso de la BoNT-A.

La FDA ha aprobado su uso en varias circunstancias, como la migraña crónica, distonía cervical, blefaroespasma, estrabismo, hiperhidrosis focal (en la axila, la frente, la mano y el cuero cabelludo), incontinencia urinaria por sobreactividad del detrusor y espasmos hemifaciales.

También tiene algunas indicaciones conocidas, pero que aún no cuentan con la aprobación de la FDA, como son el Síndrome de salida torácica neurogénica, epicondilitis, dolor post-accidente cerebrovascular, neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, neuralgia del trigémino, dolor neuropático, lesión medular, dolor miofascial y dolor de vejiga(48).

1.1.5 VENTAJAS E INCONVENIENTES

Pese a la falta de pruebas de alta calidad que apoyen la eficacia del BTX-A en los trastornos mencionados, las inyecciones de BoNT-A tienen varias **ventajas** sobre los fármacos convencionales y terapias quirúrgicas en el manejo de enfermedades crónicas(28):

- ✓ Los efectos secundarios sistémicos son raros y si aparecen son transitorios. Si el paciente presenta una respuesta exagerada al tratamiento con BoNT A y se produce demasiada debilidad muscular, la fuerza se recupera gradualmente.
- ✓ No se produce una destrucción permanente de los tejidos.
- ✓ Es menos agresiva que una cirugía. En el caso de tener que realizarse una cirugía, por ejemplo, para la hipertrofia masetérica, hay muchos efectos adversos asociados, como la asimetría, fractura condilar, lesión del nervio alveolar inferior, hematoma, lesión del nervio facial, trismo postoperatorio e infección, además de requerir un período de recuperación de dos a tres semanas(49).
- ✓ Se pueden conseguir distintos grados de efecto terapéutico variando la dosis inyectada.
- ✓ Al diluir la BoNT-A con anestesia local en vez de con suero fisiológico, disminuye el dolor del pinchazo y postoperatorio inmediato(21).
- ✓ La aceptación del paciente al tratamiento suele ser alta, y en la mayoría de los casos, se prefiere la terapia con toxina botulínica a la farmacoterapia convencional, aunque los fármacos pueden ser necesarios.

Con respecto a los **inconvenientes**, hay ciertos efectos adversos que puede traer consigo el uso de la Toxina Botulínica A en humanos, aunque suelen ser raros y reversibles. No obstante, son diferentes cuando son por uso cosmético, que suelen ser más leves porque se aplican dosis más pequeñas, que cuando son por uso terapéutico, donde las dosis son mayores y suele haber patologías de base que se pueden complicar (50).

- ✓ Complicaciones en el lugar de la inyección (hematomas, dolor y edema), pudiéndose reducir mejorando la técnica de inyección (51).
- ✓ Náuseas y prurito leve(9).
- ✓ Reacciones alérgicas, pudiendo llegar a la anafilaxia sistémica.
- ✓ Pequeñas cantidades de toxina pueden circular por la sangre, produciendo el llamado “Efecto Remoto” y dando evidencia electromiográfica de la propagación de la toxina a distancia, tanto para dosis bajas como para las más altas usadas en las distonías cervicales. (52–54).

- ✓ No se ha reportado debilidad en los músculos distales, aunque algunos estudios han encontrado una disminución en el tamaño de las fibras tipo IIB de los músculos distales al lugar de la inyección tratados por distonía cervical (55).
- ✓ Disfagia, debilidad muscular focal, sequedad oral, dificultad para masticar o cambios en la expresión facial. Todo ello derivado del uso del BTX en el músculo Masetero.
- ✓ Cambios histológicos mandibulares y condilares tras su inyección en los músculos de la masticación. Siguiendo la Teoría de la Matriz Funcional de Moss, el crecimiento y desarrollo de los huesos dependen de la función muscular(56,57). Así, se debe considerar el efecto secundario que el BTX-A podría tener en el crecimiento mandibular cuando se inyecta en el músculo masetero de los pacientes en crecimiento, ya que paraliza su función(58). Así mismo, la disminución de la fuerza oclusal también puede llevar a una disminución de crecimiento del cartílago y desmineralización del hueso subcondral (27,46,66–71,58–65).
- ✓ Pese a la escasez de datos sobre los posibles riesgos en el embarazo y lactancia, no se recomienda usarlo (72).
- ✓ Debilidad muscular extrema en los pacientes con miastenia grave, Síndrome Eaton-Lambert y la enfermedad de la motoneurona. Se recomienda tratar con cautela a este grupo vulnerable y usar dosis mínimas (73,74).
- ✓ Parálisis de los músculos faciales por difusión de toxinas, pero sin ser estadísticamente significativo.
- ✓ Los efectos graves suelen producirse por la difusión del BTX por la vía sanguínea. Para evitarlo, aspirar siempre antes de inyectar y no diluir demasiado el BTX y usar agujas pequeñas(47).

Pese a ello, el BoNT/A es comúnmente utilizado por los odontólogos y los terapeutas estéticos y esto puede tener graves consecuencias si no se conocen bien sus características, ya que está entre los compuestos más tóxicos del mundo, con una DL50 estimada de aproximadamente 1 ng/kg, capaz de causar parálisis flácida letal (botulismo) en humanos y animales (75). La dosis más comúnmente utilizada para tratar el músculo masetero es entre 25-30 Unidades de BTX-A(39).

1.2 ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR

1.2.1 TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES

1.2.1.1 DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Los trastornos temporomandibulares (DTM) comprenden un grupo de condiciones de dolor crónico que afectan a la articulación temporomandibular (ATM) y a los músculos de masticación, cuando la homeostasis de la articulación se ve alterada. El síntoma más común es el dolor miofascial, que suele referirse hacia las zonas preauriculares o al cuello, conllevando en muchas ocasiones a cefaleas, trismus, tinnitus y crepitaciones, entre otras patologías, limitando así la calidad de vida del paciente, quien refiere alteraciones funcionales y psicológicas(9,27,43,76).

Su fisiopatología se basa en la ley de Hilton, que establece que los nervios que inervan una articulación, también inervan los músculos que la mueven y la piel que recubre sus fijaciones distales. Para minimizar el daño a la articulación temporomandibular (ATM), los músculos de la masticación se contraen de manera refleja para reducir el movimiento, y esta sobreestimulación causa malestar(77).

Son un importante problema de salud pública que afecta aproximadamente del 5% al 12% de la población(78), aunque varía ampliamente entre la población general. Está registrado que casi el 33% de las personas presentan al menos un síntoma de TMD, que puede incluir sensibilidad o dolor de los músculos de la masticación, sonidos de la ATM, limitación funcional de la apertura de la mandíbula, y/o dolor de la ATM(34).

1.2.1.2 ETIOLOGÍA

La etiología de este trastorno es compleja y multifactorial, y los factores psicológicos y el rechinar, entre otros hábitos parafuncionales, se suelen considerar factores influyentes(27,76). También se suelen incluir a los traumatismos, maloclusiones

dentales, sobrecarga del sistema masticatorio, hipermovilidad, trastornos anatómicos y/o trastornos sistémicos y psicológicos(35). Por ello, es lógico pensar que la inhibición de la actividad muscular podría conducir a la reducción del dolor.

1.2.1.3 CLASIFICACIÓN

Según los criterios diagnósticos de los trastornos temporomandibulares (TMD) desarrollados por la Asociación Internacional del Estudio del Dolor (IASP) y la Asociación Internacional de Investigación Dental (IADR), existen 12 TMD comunes: Artralgia, mialgia, mialgia local, dolor miofascial, dolor miofascial con remisión, cuatro trastornos de desplazamiento de disco, enfermedad degenerativa de la articulación, subluxación y dolor de cabeza atribuido al TMD. Además, clasifica el dolor muscular crónico en general en un patrón localizado y un patrón referido. En el dolor miofascial localizado, el dolor se localiza en el lugar de la palpación o se extiende un poco más allá de éste, pero dentro de los límites del músculo. En el dolor miofascial referido, el paciente refiere que el dolor se extiende más allá de los límites del músculo palpado (78).

1.2.2 LA TOXINA BOTULINICA Y LOS TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES

Gracias a su acción analgésica y relajante, la toxina botulínica ha ganado mucho auge en los últimos años para el tratamiento de los trastornos temporomandibulares.

Ante la presencia de un dolor artrogénico, propio de la articulación, primero están indicadas las medidas conservadoras, tales como dieta blanda, AINEs, férulas oclusales, etc; Cuando éstos últimos no logran mejorar los niveles de dolor y la apertura máxima oral, se suele emplear la artroscopia, cuya eficacia ha sido demostrada(79), con una tasa de éxito del 70-90% en estos desórdenes internos de la ATM(80). Sin embargo, cuando se combinan artralgia y mialgia, no está claro cuál es el protocolo ideal. La artroscopia de la articulación temporomandibular (ATM) es un procedimiento mínimamente invasivo diseñado para lavar el espacio superior de la ATM, eliminar los mediadores inflamatorios, romper las adherencias sinoviales, y permitir el restablecimiento de la



homeostasis del líquido sinovial. Los resultados deseados son una reducción del dolor y una mejora de la movilidad de las articulaciones. El diagnóstico y tratamiento del dolor miofascial ha sido un constante desafío para los profesionales de la salud, ya que es complicado y se basa principalmente en los síntomas y signos que presenta el paciente. Se han utilizado una amplia gama de opciones terapéuticas, incluyendo fisioterapia, corrección de postura, punciones en los puntos gatillo, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), y relajantes musculares y antidepresivos tricíclicos entre otros fármacos. Hoy en día se está utilizando la Toxina Botulínica A para tratar estos desórdenes temporomandibulares que contemplan dolor miofascial, gracias a su acción de relajación muscular y de analgesia (38,79). Ha presentado muchas ventajas, ya que el uso de fármacos como antidepresivos y opioides usados con frecuencia, terminan creando dependencia y problemas gastrointestinales o hepatotoxicidad(34).

Medidas similares a las anteriores se han probado para el desplazamiento anterior del disco (ADD) con reducción, que es uno de los principales hallazgos en los TMD, así como la causa más común de los sonidos articulares. Pero no se han encontrado beneficios significativos aun tratándose con férulas, artroscopia, fisioterapia y cirugía abierta o por laparoscopia. Emara A. y cols, vieron en su estudio que con la inyección de BTX en el músculo Pterigoideo Lateral desaparecía el click articular y mejoraba significativamente la posición del disco según la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (25).

También se ha reportado su uso en la dislocación de la articulación temporomandibular, en la que hay un desplazamiento del cóndilo sin reducción, siendo lo más frecuente hacia delante y superior a la eminencia articular. Si se vuelve recurrente, suele deberse a la existencia de cambios morfológicos, como una eminencia atrófica, hiperlaxitud de la articulación, disarmonía oclusal y cambios funcionales como la hipertonicidad muscular neurogénica o inducida por fármacos(81). Aunque también se han reportado casos de debilidad articular congénita, apertura extrema de la boca durante el bostezo, traumatismos o durante los tratamientos dentales y otorrinolaringológicos prolongados y forzosos. Las causas sistémicas son menos frecuentes (26,82). La dislocación crónica lleva a la fibrosis y al acortamiento de los músculos de la masticación y los ligamentos. También pueden desarrollarse adherencias



fibrosas entre los tejidos retrodiscales, el disco y la fosa glenoidea, lo que dificulta la reducción(82). Cuando la dislocación es bilateral, la gravedad aguda de la situación obliga a la actuación inmediata mediante la maniobra de Nelaton; Pero si se vuelve crónica, la cirugía y la infiltración de agentes inyectables se convierten en el tratamiento de elección. Hay multitud de tratamientos quirúrgicos, útiles cuando existe una alteración anatómica que solucionar. Pero los riesgos suelen ser tan altos, sobre todo en paciente medicamente comprometidos, que se suele recurrir a medidas más conservadoras, como infiltraciones de sangre autóloga o toxina botulínica, ya que los agentes esclerosantes tienen baja tasa de éxito y más efectos secundarios(26). Los primeros en reportar la inyección de toxina botulínica en el músculo pterigoideo lateral para el tratamiento de la dislocación recurrente de la articulación temporomandibular fueron Daelen y cols., que informaron que su uso era seguro, obteniendo altas tasas de éxito(83). Su uso está justificado cuando la dislocación se asocia a una hiperactividad o desequilibrio del músculo pterigoideo lateral, ya que este músculo se une a la cápsula articular y posiblemente al disco articular, por lo que hay que considerar su relación con las disfunciones temporomandibulares(19). Si este método falla, se recomienda intentar el método quirúrgico menos invasivo, como la capsulografía, que tiene menos efectos secundarios. Si esto no funciona, una eminectomía(26,84,85).

La Toxina Botulínica A también muestra beneficios en los procedimientos de artroscopia para reposicionar el disco en las dislocaciones sin reducción. En estos casos se realiza una miotomía del vientre superior del Pterigoideo Lateral, generalmente con electrocauterización, radiofrecuencia, o láser. Para evitar los efectos secundarios de los métodos tradicionales, se ha propuesto la infiltración directa de BoNT-A en el músculo durante la intervención, dando resultados satisfactorios(85).

Box 1 Advantages and disadvantages of injectable agents for treatment of temporomandibular joint dislocation
<i>Advantages</i> <ol style="list-style-type: none">1. Least-invasive procedure2. Can be performed in an outpatient office setting3. Agents easy to obtain4. Low cost compared with surgical interventions5. Little chance of serious morbidity, such as facial nerve injury6. Easy learning curve7. Quick procedure
<i>Disadvantages</i> <ol style="list-style-type: none">1. Repeated injections may be needed2. Off-label use3. Lack of data on long-term follow-up4. Lack of data on long-term effects on articular cartilage

Figura 2. Advantages and disadvantages of injectable agents for treatment of temporomandibular joint dislocation. Tomada de Shравan Kumar Renapurkar, 2018

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

Se ha demostrado que la Toxina Botulínica juega un papel importante en el enfoque multidisciplinar del manejo de la Disfunción de la Articulación Temporomandibular.

2.2 OBJETIVOS

El objetivo general es evaluar, teniendo en cuenta la evidencia científica, la eficacia de la Toxina Botulínica en el manejo de la Disfunción Temporomandibular y sus posibles efectos adversos a corto y largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

3 MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este trabajo sobre la aplicación de la Toxina Botulínica en la disfunción de la Articulación Temporomandibular y sus posibles efectos adversos, se ha realizado una búsqueda bibliográfica sistemática de artículos científicos en múltiples revistas de Odontología, Medicina y Ortodoncia con un alto nivel de impacto, así como de algunos libros de Ortodoncia.

3.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en inglés y español, principalmente a través de las bases de datos PUBMED, COCHRANE Y GOOGLE SCHOLAR. Así mismo, también se buscó directamente en las páginas web de las siguientes revistas: Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Journal of Oral Rehabilitation, The Korean Journal of Orthodontics, The Angle Orthodontist, American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, European Journal of orthodontics.

Además, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar más información útil para esta revisión.

Atendiendo a la información del resumen de cada artículo, se realizó la criba para la selección de la información que fuera adecuada.

3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Como criterio de inclusión principal, se aplicó que fueran artículos publicados en los últimos diez años. Aunque también se incluyeron artículos que no estaban dentro de este rango, pero estaban publicados en revistas de alto índice de impacto, o tenían mucha relevancia en este tema.

Como criterio de exclusión, que fueran publicados con anterioridad a la fecha señalada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cuando se ha usado el BTX-A para reducir los síntomas del dolor miofascial de causa temporomandibular, muchos estudios afirman que funciona en la mayoría de los pacientes(24,33,39,79). Es poco probable que la mejora en la apertura máxima oral sea significativa(9), pero el BTX-A puede tener un papel como parte de un enfoque multifacético, en particular cuando otros métodos conservadores han fracasado.

4.1 DOSIS Y TÉCNICA

La dosis de BTX-A prescrita debe tener en cuenta los factores específicos del paciente y la necesidad clínica. En un estudio retrospectivo en humanos, de Daniel Stonehouse-Smith y colaboradores, publicado en 2020, encontraron que no había diferencias estadísticamente significativas en los efectos si se aplicaban 100 o 200 unidades. Se intenta conseguir el máximo efecto con la menor dosis posible, para evitar posibles resistencias, limitar los efectos secundarios y reducir los costes(33). Así mismo, en otro estudio retrospectivo en humanos en 2017, tampoco encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre las dosis inyectadas a los pacientes que tuvieron una mejoría significativa a los que tuvieron una moderada o ninguna mejora. Usaron una ampolla de 100 MU diluido en 1 mL de suero salino, al igual que Malin Ernberg en 2011 y Alexis Kahn en 2020, entre otros(9,64). Cada punto de inyección recibió 0,1 mL de solución que contiene 10 MU de BTX. Finalmente la cantidad promedio de BTX inyectada fue de 83,2 MU por paciente en el estudio de Abboud y cols., 50 MU en el de Ernberg (un máximo de 100 MU si se inyectan los dos maseteros)(9,24); Y una dosis total de 100 U en el de Alexis Kahn y cols., 30 U en cada masetero y 20 U por cada músculo temporal(64). Hay autores que deciden usar más concentración, como C.S.Chang y cols., que usaron en su estudio 200 MU por cada ml, doblando así la dosis de los otros autores(86). A diferencia de otros, que deciden reducirla a la mitad, 50 MU/ml(26,66). En estudios realizados en ratas la dosis que se suele elegir es un volumen de inyección de 0,2 ml por 1 MU de BTX(46), aunque también hay quien se decanta por ser más conservadores usando la mitad(69,70). Todos ellos afirman que en humanos, la dilución de BTX suele ser de 5 U en 0,2 ml de salino y normalmente se inyectan de 30 a 50 U por cada músculo masticatorio. La cantidad de BTX inyectada en un músculo depende de su



tamaño, masa muscular, ubicación y síntomas(25,37). La difusión de la toxina es de aproximadamente 1 cm en cada punto de inyección, por lo que se ha sugerido el uso de concentraciones más bajas en múltiples sitios con mayor volumen(37).

Según Ernberg Malin y cols. la dosis de BTX-A que se debe usar en el músculo masetero para tratar el dolor miofascial es de 25-50 MU. Nick Thomas y cols. para el dolor miofascial, usaron un máximo de 50 MU en los maseteros y de 25 MU en los Temporales, previo a la artroscopia(79). Raphael K.G. y cols., decidieron usar menos dosis para tratar de limitar los efectos secundarios en el complejo temporomandibular(9,87).

Las agujas utilizadas por W.A.Abboud y cols., fueron de 23 G, con longitud de 30 mm para los músculos masetero, la porción anterior del temporal, esternocleidomastoideo y músculos digástricos posteriores; Una de 27 G y 15 mm para la porción media y posterior del temporal; y una de 27G y 37 mm audio-amplificada electromiográfica (EMG) para el pterigoideo medial. La porción anteroinferior del Temporal se inyecta en dos profundidades diferentes: una inyección superficial en la profundidad de la superficie medial del arco zigomático, y una inyección profunda cuando la aguja contacta con el hueso en la superficie exterior de la pared orbital lateral (24). Otros autores prefieren usar calibres mayores, como Hwa-Jin Lee y cols. que usaron agujas de 29G para los maseteros (66).

Con respecto a la técnica de inyección, primero el paciente se palpa la zona dolorosa y luego el profesional palpa la zona sensible o punto gatillo y confirma si hay alguna zona irradiada. Se palpa durante la contracción y relajación muscular, y el BTX-A se inyecta directamente o lo más cerca posible de la zona sensible, con dos-cuatro inyecciones por cada músculo involucrado. Todas las inyecciones se realizan de forma transcutánea e intramuscular y generalmente se les pide a los pacientes que aprieten y abran los dientes cada 10 minutos en las horas siguientes a las inyecciones, ya que la actividad muscular facilita una incorporación más eficiente de la toxina en las placas nerviosas terminales. Suele permitirse el uso de analgésicos. La decisión sobre la ubicación y el número de puntos de inyección depende del dolor que presente cada paciente individual. la duración media del efecto del BTX suele ser poco más de tres meses(24).

Según Alexis Kahn y cols., cuando tratamos músculos masticatorios, los sitios de inyección deben coincidir con las zonas de mayor masa muscular a la hora de la palpación, mientras que para saber a qué profundidad llegar con la aguja, siguen la siguiente técnica: Cuando la aguja entra en contacto con el hueso, se retira o retrocede unos 5 mm, y así se inyecta el BTX directamente en el músculo(64).



Imagen modificada del Atlas de Anatomía Humana Netter

Se suele realizar diez puntos de inyección por paciente si se actúa sobre los músculos maseteros y temporales: 3 por M. Masetero y 2 por M. Temporal. No se usan anestésicos locales ni sedación generalizada(64). En estudios realizados en conejas adultas, inyectaron el masetero también en tres puntos(67,88).

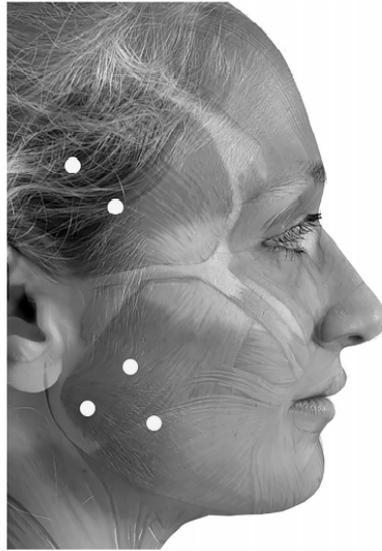


Figura 3. Injection sites of botulinum toxin in masticatory muscles: 3 sites for *M. masseter* and 2 for *M. temporalis*. Tomada de Alexis Kahn, MD, 2020

Si donde se quiere inyectar la toxina botulínica es en el Pterigoideo Lateral (LP), entonces el paciente se coloca sentado, y debe estar erguido 4 horas para que no exista difusión a los músculos faríngeos, ya que podría inducirse regurgitación nasal, por la parálisis temporal del esfínter velofaríngeo. Otros efectos secundarios causados por la difusión del BTX-A en los músculos adyacentes incluyen disfagia transitoria, habla nasal, masticación dolorosa y disartria, todo lo cual se reduce en 2-4 semanas. Sin embargo, en estudios como los de Kai-Yuan Fu, Kazuya Yoshida y Chen, no encontraron efectos como tales a largo plazo(26,36,37). Pese a que la dosis en el masetero o temporal suele ser entre 40-60 MU en varios puntos de inyección, dado que el LP es un músculo pequeño, localizado profundamente y adyacente a varias estructuras que pueden afectarse por la filtración, se requiere una cantidad menor y la inyección se hace en un solo punto. Por ejemplo, en el estudio de A.S.Emara y cols., usaron 35 U de BTX-A, ellos afirman que si se usa más cantidad, pueden aumentar los efectos secundarios como la disfagia(25). Sin embargo, Kazuya Yoshida usó 50 U por paciente, repartiéndola en ambos músculos si era bilateral. Para los pacientes con distonía oromandibular, la dosis de BoNT se determina en función del volumen muscular y la fuerza de la contracción muscular (36).

El enfoque se suele realizar intraoralmente, ya que extraoralmente hay menos aceptación por parte del paciente, puede romper la aguja si muerde con fuerza y hay

mayor riesgo de hemorragia e inyección intravascular debido a la proximidad de la arteria maxilar y el plexo venoso pterigoide. En la población caucásica, la arteria maxilar pasa medialmente al músculo en la mayor parte de la población, pero en los asiáticos generalmente pasa lateralmente. Debido a estas diferencias, el clínico debe estar seguro de la anatomía del paciente y evitar múltiples inyecciones, ya que tiene una relación directa con mayores efectos secundarios subyacentes a la lesión de la arteria, como sangrado, hematomas e hinchazón(25,26,36). La dirección de punción sería a 45ª tras la tuberosidad del maxilar(19,25).

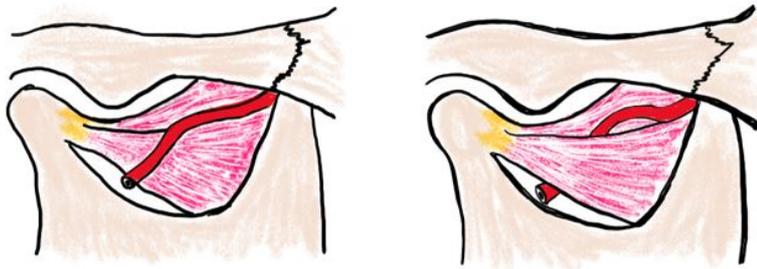


Figura 4. Relación lateral y medial de la Arteria Maxilar con el músculo Pterigoideo Lateral. Imagen realizada por la Dra.Teresa Cobo. Instituto Asturiano de Odontología

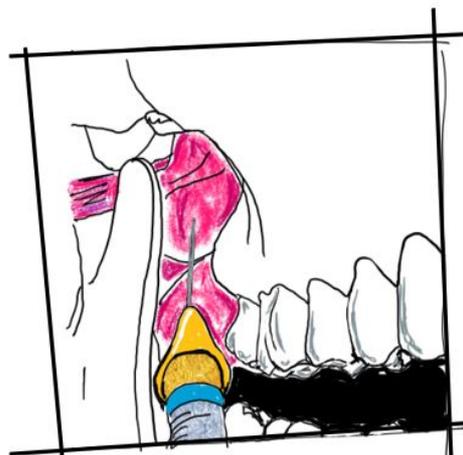


Figura 5. Abordaje intraoral del Pterigoideo Lateral. Imagen realizada por la Dra. Teresa Cobo. Instituto Asturiano de Odontología

Sin embargo, otros autores deciden abordarlo extraoralmente con dos inyecciones en la zona entre el arco cigomático y la escotadura sigmoidea con una aguja de calibre 30, una de ellas a 1 cm por debajo del arco cigomático y la otra 0,5-1 cm posterior al primer punto justo delante del cóndilo de la mandíbula, a una profundidad aproximada de 3-4 cm, medida previamente con CBCT. Siempre se aspira para asegurar que no se está en el interior de un vaso sanguíneo y se confirma que esté bien colocada la aguja asegurándonos de que el paciente puede abrir la boca(26,36). Otra referencia es a 45º anterior al cuello condilar(19,25).

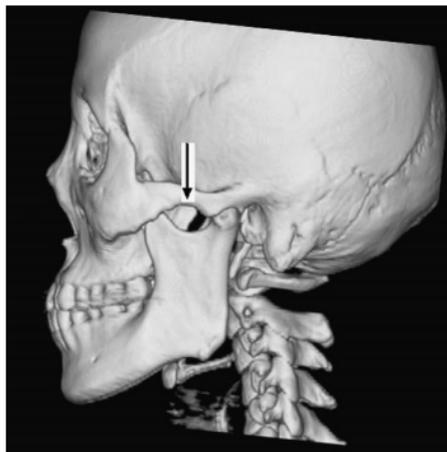


Figura 6. Three-dimensional computed tomogram showing the space (arrow) formed by the zygomatic arch and the sigmoid notch of the mandible. Tomada de Kai-Yuang Fu, 2009

Hay que tener en cuenta que la terapia con BoNT para la distonía oromandibular es más efectiva cuando se administra a los músculos de masticación que en el pterigoideo lateral, por la gran complejidad anatómica de éste y la dificultad resultante de la inserción precisa de la aguja en él(36), por eso se suele usar EMG (Electromiograma)(19).

En 2018, Kazuya Yoshida publicó un método asistido por ordenador, con una férula-guía de inserción para la aguja tras haber examinado al músculo por tomografía computarizada. Así no se necesita habilidad experimental, ya que no es un procedimiento que se realiza con frecuencia(89).

R. Martín Granizo y cols. publicaron un caso de desplazamiento anterior del disco sin reducción, donde la infiltración del BTX-A en el músculo pterigoideo lateral la hacían con

visualización directa, durante el procedimiento de la artroscopia antes de la reposición del disco a su correcta posición o discopexia. Aseguran que es un método seguro para evitar los efectos secundarios de la miotomía tradicional que se suele realizar previo a la artroscopia, con electrocauterización, radiofrecuencia, o láser(85).

4.2 EFICACIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA EN LA DISFUNCIÓN TEMPOROMANDIBULAR

El inicio del efecto analgésico se retrasa poco más de un mes generalmente, ya que el efecto analgésico del músculo por la relajación de las fibras musculares dolorosas, se acumula gradualmente(24). Cuando se ha utilizado en el músculo pterigoideo lateral para evitar dislocaciones de la ATM, se ha retrasado casi una semana(26).

Hay una gran discrepancia en la literatura con respecto a la eficacia de las inyecciones de BTX para tratar el dolor miofascial(24,33). Los diferentes criterios de diagnóstico y de inclusión utilizados en los diferentes estudios podrían ser una de las principales razones para esta discrepancia, junto a las diferencias en el número y ubicación de los puntos de inyección, y la dosis total inyectada. Esto se correlaciona directamente con la ubicación y la extensión de denervación y, en consecuencia, mejora del dolor. Otros factores que podrían influir son la presencia de tratamiento farmacológico en el postoperatorio, posibles defectos en la preparación de la solución, la técnica de inyección, el almacenamiento inadecuado de la solución, los diferentes métodos utilizados para evaluar los resultados, el corto período de seguimiento, diferentes compuestos químicos en la preparación del BTX, y la respuesta que pueda tener cada individuo por separado al tratamiento(24).

Hay quienes incluso se oponen al uso del BTX-A para el tratamiento del dolor miofascial, basándose en los resultados de un estudio que indicaba que la actividad de los músculos dolorosos encontrada en el EMG durante el periodo de reposo era igual al de los músculos sin dolor, y que durante la contracción concéntrica, e incluso la actividad de los músculos afectados era menor que en los controles. Si esto fuera cierto, es obvio que no tendría sentido usar la Toxina Botulínica para producir la relajación de los

músculos sensibles(90). Malin Ernberg y cols. no encontraron diferencias estadísticamente significativas tras inyectar BTX-A o solución salina en los músculos maseteros, encontrando un gran efecto placebo y también encontrando beneficios de la propia punción seca; Pese que al mes se redujo algo el dolor en el grupo del BTX, concluyeron que la baja eficacia del BTX-A, además de su alto costo y su efecto reducido con inyecciones repetidas, limita su utilidad, incluso para los pacientes con síndrome miofascial temporomandibular con dolor persistente(9). Sin embargo, estos estudios han tenido tamaños de muestra pequeña, altas tasas de abandono, inyecciones en sitios estándar y no en los puntos sensibles, lo que podría alterar los resultados y no ser fiables(79).

Cuando se ha estudiado si el dolor miofascial local y referido responden igual al tratamiento con Toxina Botulínica de tipo A, afirman que mientras que los pacientes con dolor localizado responden muy bien, e incluso toman menos analgésicos, los que tienen dolor referido no. Por lo que concluyen que el BTX-A no es efectivo para el dolor miofascial referido(24).

Si el dolor que presenta el paciente es tanto artrogénico como miogénico, entonces un tratamiento combinado de artroscopia con BTX-A en los músculos maseteros y temporales parece ser efectivo(79).

El papel del BTX-A en el chasquido articular o click ha sido poco estudiado. A.S.Emara y cols., estudiaron a un grupo reducido de personas que referían chasquido indoloro, tanto recíproco como solo en apertura, sin sensibilidad muscular. Tras inyectar BoNT-A en el músculo Pterigoideo Lateral y analizar los resultados con Resonancia Magnética Nuclear, encontraron que el chasquido desaparecía apenas en la primera semana en la mayoría de los pacientes y tenían mayores rangos de movilidad en las lateralidades, aunque habían recuperado su rango normal de función a los 4 meses que hicieron la revisión postoperatoria, manteniéndose ausente el click. Estos resultados apoyan la teoría del músculo pterigoideo lateral y su efecto en la posición del disco. Además, la desaparición del click después de la inyección del músculo en la inserción de la cabeza inferior del pterigoideo lateral confirma que ambas cabezas del músculo funcionan como una única unidad y que el BTX-A puede resultar exitoso para los chasquidos de la



articulación temporomandibular. La apertura máxima interincisal postoperatoria fue ligeramente más pequeña que al inicio del tratamiento, hallazgo al que no supieron atribuir una causa específica (25).

Las dislocaciones en la ATM son frecuentes en la consulta. En un estudio donde se usó el BTX-A en el pterigoideo lateral en 5 pacientes mayores con dislocaciones recurrentes, se comprobó el éxito de este tipo de tratamiento en esta patología a largo plazo. No tuvieron más dislocaciones en un periodo de revisión de 2 años, y solo hizo falta una dosis. No obstante, los efectos no fueron inmediatos, ya que requirieron bandas elásticas durante 4-5 días. Su resultado apoyó su suposición de que la dislocación es causada por un desequilibrio de la actividad muscular en la apertura y cierre de la boca, y no por una excesiva actividad muscular(26). La gran limitación de este estudio fue el reducido número de pacientes. Kazuya Yoshida estudió a 32 pacientes con dislocación, divididos en dos grupos: con y sin hiperactividad muscular neurogénica. Concluyó que se requiere mayor número de inyecciones cuando la dislocación es causada por disfunción neurológica(36). Ambos estudios confirman la gran efectividad del BTX-A en las dislocaciones de la ATM a largo plazo, mostrando una gran alternativa a los procedimientos quirúrgicos más agresivos.

Lo que parece estar claro es que el BTX-A ofrece beneficios además de la relajación muscular. El BTX inyectado en los puntos sensibles reduce el exceso de acetilcolina que se filtra de las placas finales hiperirritables y disfuncionales, causando relajación muscular y reduciendo el dolor. Pero también libera a los capilares vecinos comprimidos mejorando el flujo sanguíneo, mejora el metabolismo muscular aeróbico con respecto al suministro de oxígeno mediante la reducción de hipoxemia local, libera las fibras nerviosas sensoriales adyacentes disminuyendo la liberación de sustancias neurovasoactivas y neurotransmisores, y disminuye los procesos inflamatorios dentro del músculo(24).

4.3 EFECTOS SECUNDARIOS

En los últimos años se ha estudiado mucho los efectos subyacentes que tiene el uso del BTX-A inyectado en los músculos masetero y temporal, sobre el hueso mandibular, tanto alveolar como condilar. En varios estudios realizados, se ha encontrado que



efectivamente existe una pérdida de hueso asociada a la toxina botulínica tipo A, tanto en el área condilar, como en la alveolar, dando como resultado una zona de hueso con menos densidad, menos trabeculada y con cavidades medulares más amplias, siendo más poroso, y siendo más susceptible a fracturarse. Este hecho parece ser descrito consistentemente (27,46,61,64,65,67,68,70,71,88). Además, se ha visto que los porcentajes de pérdida de hueso suelen ser más altos en el hueso condilar que en el alveolar. Así lo afirman autores como Julián Balanta -Melo y cols., en cuyo estudio no vieron una reducción en el volumen del hueso alveolar, aunque sí cambios en su microestructura. Su explicación es que la disminución de la carga muscular tras la intervención unilateral de la BoNTA puede resultar en una red compleja de vectores asimétricos de fuerzas de compresión/tensión que tienen un efecto más fuerte en el cóndilo mandibular que en la apófisis alveolar, además que la carga oclusal en el proceso alveolar es amortiguada por el ligamento periodontal(62). Alexis Kahn y cols., han publicado el primer estudio que muestra cambios en 3-D en el hueso condilar 1 año después de la inyección de BTX en los músculos masticatorios en humanos. La pérdida de hueso fue más acentuada en un cóndilo que en el otro, a pesar de ser inyecciones bilaterales. Ellos concluyen que es porque los pacientes con TMD suelen tener masticación unilateral, masticando generalmente en el lado afectado, creándose una asimetría en carga muscular y , por lo tanto, en el hueso(64). El primero en hacer un estudio en humanos, que en este caso fueron mujeres con TMD, para comprobar los efectos secundarios a nivel óseo del BTX en los músculos de la masticación fue K. G. Raphael y cols., ya que antes habían sido con animales. Tanto en su estudio de 2014 como de 2020, encontró una osteopenia en la zona trabecular del cóndilo con dos o más inyecciones de BTX-A(68,87). Eliane H. Dutra y cols., encontraron una disminución en la anchura condilar pero sin cambios en la longitud tanto mandibular como condilar(27). Kim y cols. observaron dimensiones mandibulares más pequeñas después de la inyección unilateral en el masetero de ratas en crecimiento, concluyendo que el BTX inhibe el desarrollo mandibular por la apoptosis en la etapa de proliferación en la zona del cartílago de la mandíbula que está en crecimiento (58). J.Aziz y cols., publicaron un caso de una mujer de 55 años con 13 años de historia de TMD, que tras las inyecciones trimestrales con una dosis masiva de 140 U de BTX-A en el masetero se produjo una

degeneración agresiva y rápida del cóndilo de ese lado, visto y analizado por Resonancia Magnética dinámica(59).

En un estudio en conejas adultas, Tori Matthys y cols., encontraron una gran pérdida de hueso tanto trabecular como cortical a nivel del cóndilo mandibular del lado del masetero inyectado, resultados similares a Zhan Shi y Tsai CY y cols(67,69,71). Empezaron con la hipótesis de que la región subcondral del cóndilo sufre más que la región del medio, ya que la región subcondral se encuentra directamente debajo del cartílago que recibe la carga, mientras que la región media está relativamente distante de él. Con sus resultados se percataron de que estaban equivocados. La región media del cóndilo mostró más reducción y menos recuperación que la región subcondral. La explicación más probable a este hecho es que la red trabecular es más densa en la región subcondral, por lo que aunque las trabéculas perdieran continuidad, todavía soportarían una carga a través de otras conexiones, pudiendo recuperar su tamaño cuando la carga se incrementa de nuevo a niveles normales. La región del medio condilar, por el contrario, no tiene suficientes interconexiones para soportar la carga(67).

Parece ser que las inyecciones repetidas de toxina botulínica en el músculo masetero en comparación con una sola inyección, potencia los efectos subyacentes, llevando a una mayor disminución del contorno de la mandíbula, de la proliferación de los condrocitos y de la capacidad de diferenciación en el cartílago condilar, así como de la disminución de la mineralización en el hueso subcondral(70). También conlleva una mayor reducción del volumen y área de sección transversal del músculo, concluyendo Lee y cols. que las inyecciones repetidas de BoNT-A resultan más efectivas para mejorar la hipertrofia masetérica, pero podrían producir más cambios óseos subyacentes(66). Raphael K.G. y cols. observaron una osteopenia en la zona trabecular del cóndilo acentuada cuando se inyectaba dos o más veces el BoNT-A. Por consiguiente, la regulación del crecimiento condilar y mandibular es susceptible a la frecuencia de las inyecciones de BTX. Lo que sugiere que inyecciones de BTX-A tempranas y repetidas en el masetero pueden aliviar la severidad de la deformidad mandibular. Sin embargo, la viabilidad de utilizar la BTX para tratar las deformidades mandibulares necesita más investigación básica y clínica (63,66,70). Hay autores que comentan que la inyección

unilateral de BTX en el músculo masetero induce el retardo del crecimiento de la mandíbula. Y las inyecciones en el músculo Temporal también alteran el desarrollo craneofacial que está en crecimiento(47,58).

La pérdida ósea condilar tras la inyección del BTX-A en los músculos de masticación la han detectado múltiples autores. Sin embargo, hay mucha discrepancia en cuanto al tiempo que tarda en aparecer este fenómeno secundario tras la atrofia producida en el músculo. Autores como Julián Balanta -Melo, o Raphael K. G., Lee Hwa Jin y Aziz J., en sus estudios realizados en humanos, encontraron que la pérdida ósea condilar se producía a partir de la segunda semana tras la inyección(59,62,66,68), antes que en estudios realizados en ratones hembra(91), ratones macho(46) y ratas hembra(69), donde se empezó a evaluar los efectos pasadas cuatro semanas. Zhan Shi y cols. en su estudio vieron que la osteopenia no se produce hasta que la atrofia muscular es suficientemente alta como para alterar el equilibrio metabólico. A corto plazo los efectos se localizan más en el cartílago no mineralizado(69).

Los efectos a largo plazo de la inyección de Botox en el masetero en el cóndilo mandibular han sido estudiados por diferentes autores. En un estudio con ratones, Eliane H. Dutra y cols. sugieren que el cartílago articular no se adapta al cambio en la demanda de carga causado por la parálisis del masetero, ya que la mayoría de los efectos se mantienen con el tiempo, no siendo tan transitorios como pensaban. Sus resultados mostraron que tanto la reducción en el volumen y en la remodelación del hueso subcondral y del cóndilo, como la disminución de la proliferación celular y grosor del cartílago, persisten a las 8 semanas tras la inyección del BTX en el masetero. También hay que tener en cuenta que el periodo de recuperación en los roedores es más rápido que en los humanos(63). Estos resultados son concordantes con los de Rafferty y Tori Matthys y cols., que en sus estudio en conejas también encontraron una reducción del volumen óseo subcondral a las 12 semanas, pero no vieron disminución de grosor del cartílago(67,88). Rafferty y cols., postulan que aunque los pacientes recuperen relativamente rápido la fuerza muscular, la recuperación de la atrofia del masetero es lenta y los pacientes que reciben el tratamiento con BTX para los maseteros hipertróficos necesitan otra dosis a intervalos de 5-9 meses, no 3-4. Las inyecciones

repetidas tienen un carácter acumulativo(88). Otros estudios en humanos han dado como resultado que tras 6 meses de la inyección, aún había disminución del volumen óseo en el área del ángulo mandibular(66). Esto sugiere que el uso de BoNT-A puede conllevar pérdida ósea en el cóndilo mandibular a largo plazo, lo que podría llevar a problemas futuros si el paciente desarrolla más tarde osteoporosis o un desorden de la ATM que requiera cirugía(67).

No hay estudios en humanos que examinen los posibles efectos adversos a nivel del propio músculo inyectado a largo plazo. En un estudio con conejos, infiltraciones repetidas de BTX-B se acompañaron de la pérdida de músculo contráctil y reemplazo con infiltrados de grasa, reflejando cambios permanentes en la capacidad de los músculos masticatorios para ejercer la fuerza necesaria para la función necesaria. Si esos efectos se produjeran también en los humanos queda por estudiarse. Hace falta más estudios que valoren los efectos tanto a nivel muscular como óseo a largo plazo, ya que si no muchos efectos adversos pasarán inadvertidos(87).

Tsai y cols. informaron de cambios morfológicos en las mandíbulas de las ratas tras la inyección de BTX-A, que conllevaron a un patrón de crecimiento vertical, como la reducción de la altura de la rama mandibular, un aumento del ángulo goniaco y la extrusión de los dientes posteriores, lo que puede conllevar a una mordida abierta(71). Lee y cols., encontraron diferencias significativas en el volumen total, no del ancho, del área del ángulo mandibular 6 meses después de la inyección del BTX, pero sólo en pacientes que recibieron 2 inyecciones en un intervalo de 4 meses(66), al contrario de Alexis Kahn y cols., donde no hubo ninguna modificación significativa en la región angular mandibular, pero sus resultados se tomaron a partir de un año del tratamiento(64). En el estudio de Lee y cols., usaron la mitad de dosis de BTX que generalmente se suele usar, por lo que puede ser una causa de que hagan falta inyecciones múltiples para conseguir mayores efectos(66).

Jean-Daniel Kün-Darbois y cols., en 2015, también observaron una amiotrofia significativa, y en su muestra también se produjo una proliferación de hueso hipertrófico en la unión del músculo digástrico del lado donde se inyectó el BTX-A. Esto evocó una metaplasia ósea con tejido óseo en remodelación activa, relacionada con el aumento de

actividad del músculo Digástrico, compensando la pérdida de actividad de los Maseteros y Temporales(46). Resultados similares obtuvieron Alexis Kahn y cols.(64). Esto es sorprendente porque la compensación de la pérdida de actividad muscular se suele proporcionar por los músculos agonistas, que en este caso, para los músculos temporal y masetero debería proveerse por el pterigoideo medial. La entesis del masetero es más grande que la del digástrico, así que es probable que las tensiones musculares sean menos intensas y se distribuyan de manera más difusa con menos consecuencias en el volumen de los huesos(64).

Jean-Daniel Kün-Darbois y cols. no encontraron una disminución en el grosor del hueso cortical en vestibular ni lingual(46), a diferencia de Tsai CY y cols., que sí la encontraron. Una posible explicación es que esto solo ocurra en animales en crecimiento, o por las diferencias con otros estudios en la localización y el número de sitios de medición del hueso cortical. Otra posible explicación es que un periodo de tan solo 4 semanas quizás es insuficiente para desarrollar una pérdida de hueso cortical(71). Jean-Daniel Kün-Darbois, Eliane H. Dutra, J-Y Kim, Tsai CY y Julian Balanta-Melo y cols., vieron también una pérdida de peso y volumen muscular tras la inyección, pero lo asociaron como efecto secundario a la disminución de la actividad muscular, y no como efecto directo del BTX-A. (46,58,61,63,71,88). En humanos, se ha demostrado que el músculo masetero pierde el 30% de su volumen 3 meses después de una inyección de BTX (86). Hwa-Jin Lee y cols., encontraron que tras 6 meses de la aplicación del BTX-A en el masetero, había disminución en el grosor y área de la sección transversal del mismo, y era más acentuada en el grupo de dos inyecciones con respecto al de una(66).

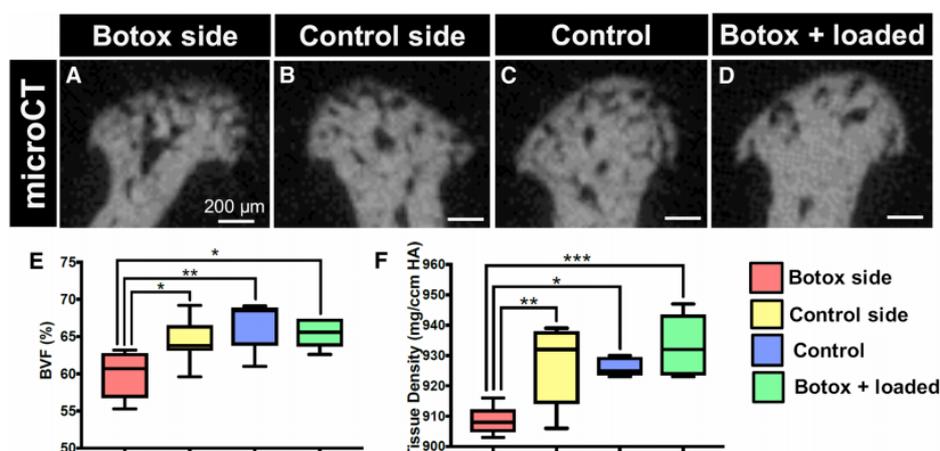


Figura 7. *Reduced bone volume and density in the Botox-injected side were reversed by compressive loading.* Tomada de Eliane H. Dutra y cols., 2018.

*Coronal micro-CT images of condyles of Botox-injected side masseter (a), control side (b), control (c), and Botox + loaded (d) 4 weeks after unilateral Botox injection. Quantification of bone parameters: e BVF-bone volume fraction, f tissue density. Histograms (e,f) represent means \pm SD for n=8 (Botox side, control, and control group) and n=8 (Botox + loaded group) per group. Statistically significant difference between groups: * $p < 0,05$, ** $p < 0,005$, *** $p < 0,0005$. Scale bar= 200 μ m*

Cuando existe una combinación de hipertrofia del masetero y ensanchamiento óseo (caras cuadradas) probablemente necesite cirugía, ya que la protuberancia ósea no se resolverá con la parálisis muscular que se consigue con el BTX. A esta conclusión llegó C.S.Chang y cols. en su estudio de 2010 en mujeres asiáticas con cara cuadrada, donde no obtuvo remodelación ósea después de la inyección de BoNT-A(86).

La función masticatoria se reduce significativamente en el humano después de la inyección de BTX en los músculos de la masticación; la eficiencia de la masticación se recupera completamente después de 12 semanas (92). Según estos resultados se aprecia la importancia de la función masticatoria en la remodelación de los huesos alveolar y condilar y su microestructura. Zhuo y Zhan Shi y cols. , afirman que la reducción en la carga mecánica condilar se debe posiblemente a la atrofia muscular inducida por la inyección de BTX (69,70). Es más, la pérdida de hueso subcondral, cortical, alveolar y el crecimiento mandibular, sostienen que está influenciada por la carga también. No tienen claro cuánta disminución de carga hace falta para que se produzca el defecto óseo(69). En estudio en conejas, afirman que disminuye la fuerza muscular tras la inyección de BoNT-A en el músculo masetero, y 12 semanas después aún sigue habiendo efectos(67). Tsai CY y cols., llegaron a la conclusión de que la reducción de la función masticatoria en ratas adultas afectaba tanto a nivel muscular, óseo como a la dentadura, extendiéndose a las estructuras craneofaciales que estuvieran próximas a la inserción del músculo inyectado(71).

El cóndilo mandibular está compuesto por fibrocartílago, que juega un papel muy importante en la absorción de las fuerzas mecánicas durante las funciones mandibulares. Con el fin de adaptarse a las diversas demandas de carga, se inducen cambios celulares y remodelación de la matriz. Cuando se inyecta Botox en el músculo masetero hay una reducción de la carga, dando lugar a cambios macro y microscópicos

en el cartílago. Los estudios de Eliane H.Dutra y cols. demostraron que el tejido mineralizado del cóndilo mandibular es muy sensible a la alteración del entorno mecánico y responde de forma inmediata y no transitoria a la parálisis muscular aguda producida por el BTX(63,91).

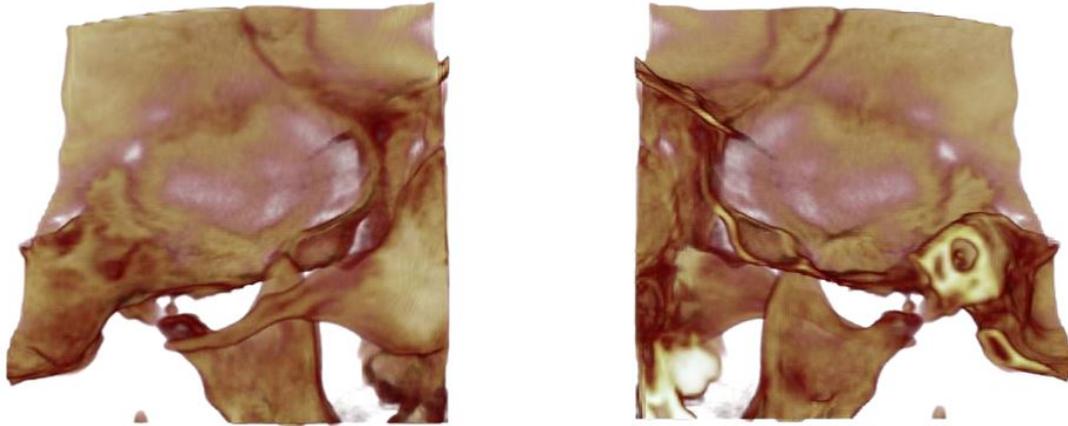


Figura 8. Imagen cedida por la Dra.Teresa Cobo. Instituto Asturiano de Odontología

Cuando se ha querido estudiar el efecto de la Toxina Botulínica A en el cartílago articular, surge el desafío de que es un tejido blando no sensible a los rayos X. En el siglo XXI, La tomografía microcomputarizada (microCT) ha permitido una alta resolución de imágenes en 3D haciendo posible mediciones precisas, y valorar la microestructura ósea y su porosidad (65,93). Pero tampoco es sensible a los tejidos blandos, como el cartílago, donde se recomienda el uso de contrastes (58,65,70). Jean-Daniel Kün-Darbois y cols. en su estudio de 2017, reportaron la baja efectividad de los agentes usados hasta esa fecha. Entre ellos se encontraban el ácido ioxágico, tetraóxido de osmio, IKI, PTA, PMA, gadolinio o agentes de contraste yodados. El acetato de Uranilo ha resultado ser eficaz y permite una evaluación simple y no destructiva de la morfología del cartílago articular; Pero deben tomarse precauciones con su manipulación por la alta toxicidad del Uranilo.

En este estudio con ratas adultas, no se encontró diferencias en el grosor o tamaño del cartílago articular entre casos y controles, en concordante con otro estudio realizados en conejas jóvenes(65,67), pero en otros estudios sí se ha encontrado una reducción en su grosor(27,58,69), aunque cabe destacar que eran ratas en crecimiento. En otros



estudios se han usado otro tipo de contrastes, como el azul de toluidina, con el que apreciaron una disminución en el grosor y ancho del cartílago, y la tinción de Safranina O para la detección de los proteoglicanos y glicosaminoglicanos del cartílago articular, que disminuyeron en un 15% en el grupo del BTX(27,63,91). J-Y Kim y cols. y Eliane H. Dutra y cols. usaron el TUNEL para detectar la apoptosis en la zona de proliferación de los condilos(58,91). Zhuo Wang y cols., se ayudaron de una tinción de hematoxilina y eosina para poder valorar el cartílago condilar(70), como Zhan Shi y cols(69).

La mayoría de los estudios solo se centran en los efectos adversos en el hueso subcondral y el cartílago a nivel macroscópico, sin prestar atención a los efectos celulares y de la matriz, así como del mecanismo molecular. Eliane H. Dutra y cols., encontraron que en el lado donde se inyectaba el BTX-A en el músculo masetero, había una disminución de la mineralización de la matriz, así como una reducción de la proliferación y diferenciación de los condrocitos y un aumento de la apoptosis celular, tanto en el cartílago condilar como en el hueso subcondral. También encontraron que se secretaba menos cantidad de proteoglicanos en el cartílago de ese lado, y en general había menos remodelación ósea. La expresión de los marcadores pSMAD1/5/8, VEGF y RUNX2 en el cartílago articular disminuyen. Estos factores están implicados en la condrogénesis, angiogénesis y osificación endocondral, por lo que su disminución produce un impacto directo en la remodelación ósea.(27,91). J-Y Kim también encontró un aumento de la apoptosis en la zona de proliferación del cóndilo mandibular(58).

Wang y cols., en un estudio en ratas muy reciente de 2020, explicaron las cuatro capas celulares que podemos encontrar en el cartílago condilar de fuera a dentro: Zona superficial o articular; Zona proliferativa, donde la mayoría de la proliferación celular se produce a diferentes demandas de carga; Zona prehipertrófica; Y la zona hipertrófica(63,70); Sus resultados mostraron que en el grupo del BTX estaban menos definidas y más delgadas que en el grupo control, y en el grupo en que inyectaron BTX 3 veces en vez de una, la zona proliferativa tenía aún menos grosor, en concordancia con Zhan Shi y cols., quien también vieron disminución de grosor en la capa hipertrófica(69). Además, las superficies condilares eran más ásperas tras las inyecciones, y en el grupo de triple inyección había cráteres de reabsorción. Esto puede



ser debido a que el músculo masetero de las ratas es más oblicuo y se inserta en la parte posterior del cóndilo(70). Por el contrario, otros autores como Tori Matthys y cols., estudiaron la proliferación celular en el cartílago condilar de conejas tras recibir una inyección unilateral de Botox, no encontrando ninguna diferencia. La discrepancia entre los resultados de ambos estudios podría deberse a diferencias en la edad de los animales de experimentación, ya que el primero eran ratones en crecimiento y los otros conejos maduros; Los animales de experimentación más jóvenes podrían ser más sensibles a los cambios en la proliferación celular que los animales más viejos. Estos resultados también difieren con los encontrados en los estudios en ratones y ratas comentados anteriormente. Se puede deber a que en este caso los cóndilos sí estaban en una posición y movimientos en límites normales en la alimentación, a diferencia de muchos estudios en las ratas que eliminan la protrusiva cortando los incisivos y suavizando la dieta. Matthys y cols. terminan concluyendo que la subcarga del músculo no siempre es necesariamente perjudicial para el cartílago condilar(67).

En un estudio de 2017 en ratones machos adultos, donde se les inyectó BoNT-A en el masetero unilateral, encontraron que tan solo a los 2 días tras la inyección, se producían incrementos en los niveles de ARNm de RANKL (promotor de la resorción ósea) en el hueso, y de Atrogin-1/MAFbx, MuRF-1 (marcadores de atrofia) y miogenina (marcador de regeneración del músculo) en el músculo inyectado a los 7 días. Estos cambios precedían a los cambios microanatómicos que ocurren en el cóndilo mandibular, por lo que estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la respuesta molecular precede a la pérdida ósea subcondral detectable en el cóndilo mandibular y que la atrofia del masetero se produce tras solo una inyección de BoNT-A(61). Mostraron una pérdida de hueso condilar del 30% a los 15 días; Este efecto es consistente con los encontrados en ratas macho adultas (-35%), y más grande que el 21,4% reportado en los ratones hembras en crecimiento después de 4 semanas. Esta diferencia entre hembras y machos puede sugerir una contribución sexual al resultado(27,46).

Eliane H. Dutra y cols. en 2018, probaron el efecto de la carga compresiva en la ATM tras la inyección de la toxina botulínica en el músculo masetero en ratonas hembra. Sus resultados afirman que la carga rescata los efectos negativos producidos por el BTX en



el cartílago condilar mandibular y en el hueso subcondral, mejorando así la calidad ósea y cartilaginosa. Así, la reducción en el volumen óseo y en su densidad, en la remodelación ósea y mineralización, fueron revertidos completamente, mientras que la disminución del grosor del cartílago fue rescatada solo parcialmente, llegando a la conclusión de que quizás hacía falta más tiempo con la carga compresiva, ya que solo estuvieron sometido a ella una hora durante 5 días. También se revierte la disminución de la proliferación y diferenciación celular, así como de la mineralización endocondral. La carga compresiva también rescató completamente la disminución de la expresión del pSMAD 1/5/8 y parcialmente la expresión del VEGF y RUNX2 encontrada en su estudio. Por lo que concluyen que la mayoría de los efectos de la inyección del Botox en el músculo masetero del cartílago condilar y del hueso subcondral podrían ser revertidos por una carga compresiva, indicando que los efectos son secundarios a la atrofia muscular, y el Botox no parece ejercer un efecto negativo directo en la ATM(91).

CONSIDERACIONES FINALES

5 CONSIDERACIONES FINALES

Tras haber revisado la literatura, se puede afirmar que existe una gran variabilidad en los resultados obtenidos, tanto con respecto a la efectividad de la aplicación de la Toxina Botulínica de tipo A en las alteraciones del Sistema Estomatognático, como a los efectos secundarios producidos a nivel óseo y muscular; Careciendo de las pruebas de calidad necesarias para que pueda ser oficialmente aprobada para su aplicación en el Aparato Masticatorio.

1. La dosis utilizada depende del tamaño del músculo, masa muscular, ubicación y síntomas. La más frecuente 100 MU.
2. La efectividad de la BoNT-A en el dolor miofascial, es mayor y más predecible cuando se trata de un dolor localizado vs referido.
3. Sus efectos empiezan al mes (analgésico) y a la semana (dislocaciones) y duran entre 3 y 6 meses.
4. La viabilidad del uso de la BoNT-A para tratar deformidades dentofaciales necesita más investigación y evidencia clínica.
5. Su aplicación en el músculo Pterigoideo Lateral para reducir las dislocaciones del disco con o sin reducción, solo está indicada si la causa es una hiperactividad de dicho músculo.
6. La gravedad y cuantía de los efectos secundarios son directamente proporcionales a la cantidad de BoNT aplicada, por lo que en el uso cosmético se registran menos efectos indeseados que en el uso terapéutico.
7. Se ha demostrado que las inyecciones repetidas en los músculos masticatorios potencian los efectos secundarios más que la unitaria.
8. Dentro de los efectos secundarios producidos por la BoNT-A en su aplicación en los músculos de la masticación, el más importante es la pérdida ósea a nivel condilar en mayor medida que en el alveolar. Se ha registrado una disminución en la trabeculación y la densidad ósea, con cavidades medulares mayores y un aumento en la porosidad, haciéndolo más susceptible a la fractura.
9. Con respecto al tiempo de aparición de los efectos secundarios, la osteopenia se registra a partir de la segunda semana, siendo el cartílago no mineralizado el



afectado a primera instancia. Pueden durar meses en el tiempo, siendo reversibles si se les aplica carga.

10. A estos efectos secundarios siempre precede cambios microscópicos y moleculares, apreciándose la atrofia muscular y la disminución de la eficacia masticatoria inmediatamente tras la primera inyección. La función muscular se va recuperando a partir de las 12 semanas aproximadamente.
11. La evidencia presentada hasta ahora apunta a que los efectos secundarios son causados por la atrofia muscular, y en consecuencia la disminución en su función, y no como efecto directo de la aplicación de la BoNT.

FUTURA INVESTIGACIÓN



6 FUTURA INVESTIGACIÓN

Debido a la inconsistencia encontrada en todas las publicaciones revisadas, hace falta más estudios que valoren los efectos, tanto a nivel óseo como muscular, más a largo plazo, ya que si no muchos de estos efectos adversos pasarán inadvertidos en el tiempo.

Así mismo, se requiere la realización de más Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) con bajo riesgo de sesgo. Para ello se precisa tamaños muestrales mayores, métodos diagnósticos estandarizados, registros tridimensionales de calidad, métodos de medición validados, para que aporten fiabilidad y eficacia, así como un seguimiento riguroso de todos los pacientes a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA



7 BIBLIOGRAFÍA

1. Brin MF. Interventional neurology: treatment of neurological conditions with local injection of botulinum toxin. *Arch Neurobiol (Madr)*. 1991;54:7–23.
2. Sellin BYLC, Thesleff S. S. thesleff. 1981;487–95.
3. Walker TJ, Dayan SH. Comparison and overview of currently available neurotoxins. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7(2):31–9.
4. Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(8):535–49.
5. Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: biology, pharmacology, and toxicology. *Pharmacol Rev*. 2017;69(2):200–35.
6. Simpson L. Botulinum neurotoxin and tetanus toxin. Elsevier; 2012.
7. Montecucco C, Schiavo G, Rossetto O. The mechanism of action of tetanus and botulinum neurotoxins. *Arch Toxicol Suppl*. 1996;18:342–54.
8. Tighe AP, Schiavo G. Botulinum neurotoxins: Mechanism of action. *Toxicon* [Internet]. 2013;67:87–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.11.011>
9. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, List T, Svensson P. Efficacy of botulinum toxin type A for treatment of persistent myofascial TMD pain: A randomized, controlled, double-blind multicenter study. *Pain* [Internet]. 2011;152(9):1988–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2011.03.036>
10. Brin MF. Botulinum toxin therapy: basic science and overview of other therapeutic applications. *Manag facial lines wrinkles Philadelphia Lippincott Williams Wilkins*. 2000;279–302.
11. Van Ermengem E. A new anaerobic bacillus and its relation to botulism. *Rev Infect Dis*. 1979;701–19.



12. Gunn RA. Botulism: from van Ermengem to the present. *Rev Infect Dis.* 1979;1(4):720–1.
13. Sotos JG. Botulinum toxin in biowarfare. *Jama.* 2001;285(21):2716.
14. Klein AW. *Cosmetic Therapy with Botulinum Toxin Anecdotal Memoirs.* LWW; 1996.
15. Schantz EJ, Johnson EA. Botulinum toxin: the story of its development for the treatment of human disease. *Perspect Biol Med.* 1997;40(3):317–27.
16. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:734.
17. Scott AB, Kennedy RA, Stubbs HA. Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol.* 1985;103(3):347–50.
18. del Val LJL, García AC. *Toxina botulínica: aplicaciones terapéuticas.* Masson; 2002.
19. Ataran R, Bahramian A, Jamali Z, Pishahang V, Sadeghi Barzegani H, Sarbakhsh P, et al. The Role of Botulinum Toxin A in Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: A Review. *J Dent (Shiraz, Iran)* [Internet]. 2017;18(3):157–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29034269><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5634354>
20. Clark GT, Stiles A, Lockerman LZ, Gross SG. A Critical Review of the Use of Botulinum Toxin in Orofacial Pain Disorders. *Dent Clin North Am.* 2007;51(1):245–61.
21. Thambar S, Kulkarni S, Armstrong S, Nikolarakos D. Botulinum toxin in the management of temporomandibular disorders: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2020;58(5):508–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.02.007>
22. Kane CD, Nuss JE, Bavari S. Novel therapeutic uses and formulations of botulinum neurotoxins: A patent review (2012–2014). *Expert Opin Ther Pat.* 2015;25(6):675–90.



23. Brin MF, James C, Maltman J. Botulinum toxin type A products are not interchangeable: a review of the evidence. *Biol targets Ther.* 2014;8:227.
24. Abboud WA, Hassin-Baer S, Joachim M, Givol N, Yahalom R. Localized myofascial pain responds better than referring myofascial pain to botulinum toxin injections. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;46(11):1417–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2017.04.020>
25. Emara AS, Faramawey MI, Hassaan MA, Hakam MM. Botulinum toxin injection for management of temporomandibular joint clicking. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2013;42(6):759–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2013.02.009>
26. Fu KY, Chen HM, Sun ZP, Zhang ZK, Ma XC. Long-term efficacy of botulinum toxin type A for the treatment of habitual dislocation of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2010;48(4):281–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2009.07.014>
27. Dutra EH, O'Brien MH, Lima A, Kalajzic Z, Tadinada A, Nanda R, et al. Cellular and matrix response of the mandibular condylar cartilage to botulinum toxin. *PLoS One.* 2016;11(10):1–15.
28. Wheeler A, Smith HS. Botulinum toxins: mechanisms of action, antinociception and clinical applications. *Toxicology.* 2013;306:124–46.
29. De la Torre Canales G, Câmara-Souza MB, Do Amaral CF, Garcia RCMR, Manfredini D. Is there enough evidence to use botulinum toxin injections for bruxism management? A systematic literature review. *Clin Oral Investig.* 2017;21(3):727–34.
30. Serrera-Figallo MA, Ruiz-De-León-Hernández G, Torres-Lagares D, Castro-Araya A, Torres-Ferreros O, Hernández-Pacheco E, et al. Use of botulinum toxin in orofacial clinical practice. *Toxins (Basel).* 2020;12(2):1–16.
31. Fedorowicz Z, van Zuuren EJ, Schoones J. Botulinum toxin for masseter hypertrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(9).



32. Miller J, Clarkson E. Botulinum toxin type A: Review and its role in the dental office. *Dent Clin*. 2016;60(2):509–21.
33. Chen YW, Chiu YW, Chen CY, Chuang SK. Botulinum toxin therapy for temporomandibular joint disorders: A systematic review of randomized controlled trials. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015;44(8):1018–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2015.04.003>
34. Awan KH, Patil S, Alamir AWH, Maddur N, Arakeri G, Carrozzo M, et al. Botulinum toxin in the management of myofascial pain associated with temporomandibular dysfunction. *J Oral Pathol Med*. 2019;48(3):192–200.
35. Stonehouse-Smith D, Begley A, Dodd M. Clinical evaluation of botulinum toxin A in the management of temporomandibular myofascial pain. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2020;58(2):190–3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.11.010>
36. Muñoz Lora VRM, Del Bel Cury AA, Jabbari B, Lacković Z. Botulinum Toxin Type A in Dental Medicine. *J Dent Res*. 2019;98(13):1450–7.
37. Machado D, Martimbianco ALC, Bussadori SK, Pacheco RL, Riera R, Santos EM. Botulinum Toxin Type A for Painful Temporomandibular Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2020;21(3–4):281–93.
38. Yoshida K. Botulinum neurotoxin injection for the treatment of recurrent temporomandibular joint dislocation with and without neurogenic muscular hyperactivity. *Toxins (Basel)*. 2018;10(5).
39. von Lindern JJ, Niederhagen B, Appel T, Bergé S, Reich RH. Type A botulinum toxin for the treatment of hypertrophy of the masseter and temporal muscles: an alternative treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107(2):327–32.
40. Pihut M, Ferendiuk E, Szewczyk M, Kasprzyk K, Wieckiewicz M. The efficiency of botulinum toxin type A for the treatment of masseter muscle pain in patients with temporomandibular joint dysfunction and tension-type headache. *J Headache Pain*. 2016;17(1):29.



41. Ellies M, Gottstein U, Rohrbach-Volland S, Arglebe C, Laskawi R. Reduction of salivary flow with botulinum toxin: extended report on 33 patients with drooling, salivary fistulas, and sialadenitis. *Laryngoscope*. 2004;114(10):1856–60.
42. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793–803.
43. Connelly ST, Myung J, Gupta R, Tartaglia GM, Gizdulich A, Yang J, et al. Clinical outcomes of Botox injections for chronic temporomandibular disorders: do we understand how Botox works on muscle, pain, and the brain? *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(3):322–7.
44. Bhogal PS, Hutton A, Monaghan A. A review of the current uses of Botox for dentally-related procedures. *Dent Update*. 2006;33(3):165–8.
45. Gart MS, Gutowski KA. Overview of Botulinum Toxins for Aesthetic Uses. *Clin Plast Surg*. 2016;43(3):459–71.
46. Kün-Darbois JD, Libouban H, Chappard D. Botulinum toxin in masticatory muscles of the adult rat induces bone loss at the condyle and alveolar regions of the mandible associated with a bone proliferation at a muscle enthesis. *Bone* [Internet]. 2015;77:75–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.03.023>
47. Seok H, Kim SG. Correction of malocclusion by botulinum neurotoxin injection into masticatory muscles. *Toxins (Basel)*. 2018;10(1):20–30.
48. Padda IS, Tadi P. Botulinum Toxin. *StatPearls* [Internet]. 2021;
49. To EWH, Ho WS, Wong WK, Pang PCW, Ahuja AT, Hui ACF, et al. A prospective study of the effect of botulinum toxin A on masseteric muscle hypertrophy with ultrasonographic and electromyographic measurement. *Br J Plast Surg*. 2001;54(3):197–200.



50. Coté TR, Mohan AK, Polder JA, Walton MK, Braun MM. Botulinum toxin type A injections: Adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(3):407–15.
51. Carruthers JDA, Glogau RG, Blitzer A. Advances in Facial Rejuvenation: Botulinum Toxin Type A, Hyaluronic Acid Dermal Fillers, and Combination Therapies—Consensus Recommendations. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121(5):5S-30S.
52. Lange DJ, Rubin M, Greene PE, Kang UJ, Moskowitz CB, Brin MF, et al. Distant effects of locally injected botulinum toxin: a double-blind study of single fiber EMG changes. *Muscle Nerve Off J Am Assoc Electrodiagn Med.* 1991;14(7):672–5.
53. Lange DJ, Brin MF, Warner CL, Fahn S, Lovelace RE. Distant effects of local injection of botulinum toxin. *Muscle Nerve Off J Am Assoc Electrodiagn Med.* 1987;10(6):552–5.
54. Lange DJ, Brin MF, Greene P, Lovelace RE, Fahn S. DISTANT EFFECTS OF LOCALLY INJECTED BOTULINUM TOXIN-A DOUBLE-BLIND-STUDY OF SINGLE-FIBER EMG CHANGES-A REPLY. *Muscle Nerve.* 1993;16(6):677.
55. Ansved T, Odergren T, Borg K. Muscle fiber atrophy in leg muscles after botulinum toxin type A treatment of cervical dystonia. *Neurology.* 1997;48(5):1440–2.
56. Nakata S. Relationship between the development and growth of cranial bones and masticatory muscles in postnatal mice. *J Dent Res.* 1981;60(8):1440–50.
57. Moss ML, Rankow RM. The role of the functional matrix in mandibular growth. *Angle Orthod.* 1968;38(2):95–103.
58. Kim JY, Kim ST, Cho SW, Jung HS, Park KT, Son HK. Growth effects of botulinum toxin type A injected into masseter muscle on a developing rat mandible. *Oral Dis.* 2008;14(7):626–32.
59. Lee HJ, Kim SJ, Lee KJ, Yu HS, Baik HS. Repeated injections of botulinum toxin into the masseter muscle induce bony changes in human adults: A longitudinal study. *Korean J Orthod.* 2017;47(4):222–8.

60. Matthys T, Ho Dang HA, Rafferty KL, Herring SW. Bone and cartilage changes in rabbit mandibular condyles after 1 injection of botulinum toxin. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2015;148(6):999–1009. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.05.034>
61. Raphael KG, Tadinada A, Bradshaw JM, Janal MN, Sirois DA, Chan KC, et al. Osteopenic consequences of botulinum toxin injections in the masticatory muscles: A pilot study. *J Oral Rehabil*. 2014;41(8):555–63.
62. Shi Z, Lv J, Xiaoyu L, Zheng LW, Yang XW. Condylar Degradation from Decreased Occlusal Loading following Masticatory Muscle Atrophy. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
63. Wang Z, Sa G, Wei Z, Dai X, Wan Q, Yang X. Obvious morphologic changes in the mandible and condylar cartilage after triple botulinum toxin injections into the bilateral masseter. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2020;158(4):e43–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2020.01.017>
64. Tsai CY, Huang RY, Lee CM, Hsiao WT, Yang LY. Morphologic and Bony Structural Changes in the Mandible After a Unilateral Injection of Botulinum Neurotoxin in Adult Rats. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2010;68(5):1081–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.12.009>
65. Aziz J, Awal D, Ayliffe P. Resorption of the mandibular condyle after injections of botulinum toxin A. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;55(9):987–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.09.010>
66. Balanta-Melo J, Toro-Ibacache V, Kupczik K, Buvinic S. Mandibular bone loss after masticatory muscles intervention with botulinum toxin: An approach from basic research to clinical findings. *Toxins (Basel)*. 2019;11(2).
67. Balanta-Melo J, Toro-Ibacache V, Torres-Quintana MA, Kupczik K, Vega C, Morales C, et al. Early molecular response and microanatomical changes in the masseter muscle and mandibular head after botulinum toxin intervention in adult mice. *Ann Anat* [Internet]. 2018;216:112–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aanat.2017.11.009>



68. Balanta-Melo J, Torres-Quintana MA, Bemann M, Vega C, González C, Kupczik K, et al. Masseter muscle atrophy impairs bone quality of the mandibular condyle but not the alveolar process early after induction. *J Oral Rehabil.* 2019;46(3):233–41.
69. Dutra EH, Yadav S. The effects on the mandibular condyle of Botox injection into the masseter are not transient. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2019;156(2):193–202. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2018.08.023>
70. Kahn A, Kün-Darbois JD, Bertin H, Corre P, Chappard D. Mandibular bone effects of botulinum toxin injections in masticatory muscles in adult. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;129(2):100–8.
71. Kün-Darbois JD, Manero F, Rony L, Chappard D. Contrast enhancement with uranyl acetate allows quantitative analysis of the articular cartilage by microCT: Application to mandibular condyles in the BTX rat model of disuse. *Micron* [Internet]. 2017;97:35–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micron.2017.03.008>
72. Scott AB. as Therapeutic Agents. Botulinum neurotoxin and tetanus toxin. 1989;399.
73. Mezaki T, Kaji R, Kohara N, Kimura J. Development of general weakness in a patient with amyotrophic lateral sclerosis after local botulinum toxin injection. *Neurology.* 1996;46(3):845–6.
74. Bushara KO. Sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: a hypothesis of a new treatment-botulinum toxin A injections of the parotid glands. *Med Hypotheses.* 1997;48(4):337–9.
75. Matak I, Lacković Z. Botulinum toxin A, brain and pain. *Prog Neurobiol.* 2014;119:39–59.
76. Sessle BJ. Neural mechanisms and pathways in craniofacial pain. *Can J Neurol Sci.* 1999;26(3):7–11.
77. Hébert-Blouin M, Shane Tubbs R, Carmichael SW, Spinner RJ. Hilton's law revisited. *Clin Anat.* 2014;27(4):548–55.



78. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E, Look J, Anderson G, Goulet J-P, et al. Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: Recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network* and Orofacial Pain Special Interest Group†. *J Oral Facial Pain Headache*. 2014;28(1):6–27.
79. Thomas NJ, Aronovich S. Does Adjunctive Botulinum Toxin A Reduce Pain Scores When Combined With Temporomandibular Joint Arthroscopy for the Treatment of Concomitant Temporomandibular Joint Arthralgia and Myofascial Pain? *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;75(12):2521–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2017.04.011>
80. Al-Belasy FA, Dolwick MF. Arthrocentesis for the treatment of temporomandibular joint closed lock: a review article. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36(9):773–82.
81. Undt G. Temporomandibular joint eminectomy for recurrent dislocation. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2011;19(2):189–206.
82. Levy J, Bouloux G. Chronic Temporomandibular Joint Dislocation. *Dislocation Temporomandibular Jt*. 2018;53–62.
83. Daelen B, Thorwirth V, Koch A. Botulinumtoxin bei habituellen Luxationen Behandlung einer rezidivierenden Kiefergelenksluxation mit Botulinumtoxin A. *Mund Kiefer Gesichtschirurgie Mag*. 1995;22:11–2.
84. Renapurkar SK, Laskin DM. Injectable Agents Versus Surgery for Recurrent Temporomandibular Joint Dislocation. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* [Internet]. 2018;30(3):343–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.04.009>
85. Martín-Granizo R, Maniegas L, Colorado L, Millon-Cruz A, de Pedro M. Direct infiltration of botulinum toxin into the pterygoid lateral muscle for repositioning of the disc during arthroscopy of the temporomandibular joint. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2018;56(8):769–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2018.07.014>



86. Chang CS, Bergeron L, Yu CC, Chen PKT, Chen YR. Mandible changes evaluated by computed tomography following Botulinum toxin a injections in square-faced patients. *Aesthetic Plast Surg.* 2011;35(4):452–5.
87. Raphael KG, Janal MN, Tadinada A, Santiago V, Sirois DA, Lurie AG. Effect of multiple injections of botulinum toxin into painful masticatory muscles on bone density in the temporomandibular complex. *J Oral Rehabil.* 2020;47(11):1319–29.
88. Rafferty KL, Liu ZJ, Ye W, Navarrete AL, Nguyen TT, Salamati A, et al. Botulinum toxin in masticatory muscles: Short- and long-term effects on muscle, bone, and craniofacial function in adult rabbits. *Bone* [Internet]. 2012;50(3):651–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2011.11.015>
89. Yoshida K. Computer-Aided Design/Computer-Assisted Manufacture--Derived Needle Guide for Injection of Botulinum Toxin into the Lateral Pterygoid Muscle in Patients with Oromandibular Dystonia. *J Oral Facial Pain Headache.* 2018;32(2).
90. Laskin DM, Greene CS, Hylander WL. Temporomandibular disorders: an evidence-based approach to diagnosis and treatment. Quintessence Publishing Company; 2006.
91. Dutra EH, O'Brien MH, Logan C, Tadinada A, Nanda R, Yadav S. Loading of the Condylar Cartilage Can Rescue the Effects of Botox on TMJ. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2018;103(1):71–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-017-0385-x>
92. Park HU, Kim BI, Kang SM, Kim ST, Choi JH, Ahn HJ. Changes in masticatory function after injection of botulinum toxin type A to masticatory muscles. *J Oral Rehabil.* 2013;40(12):916–22.
93. Dyck V. Desktop X-ray microscopy and microtomography. *J Microsc.* 1998;191(2):151–8.