

Trastornos autonómicos

Plascencia Álvarez Noel Isaías,* Rayo Mares Darío**

INTRODUCCIÓN

El uso terapéutico de la toxina botulínica inició en los años 80 con el tratamiento del estrabismo y posteriormente del blefarospasmo y otras distonías focales.¹

En la actualidad, las indicaciones para el uso terapéutico sintomático de la toxina botulínica se han expandido y dentro de éstas se encuentran las manifestaciones autonómicas de diversas enfermedades² que a continuación se enlistan:

- Hiperactividad glandular exocrina:
 - a) Sialorrea: Las inyecciones de toxina botulínica en la glándula parótida son efectivas para controlar la salida de saliva por la boca en enfermedades como la parálisis bulbar y pseudobulbar, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de las neuronas motoras.¹
 - b) Síndrome de Frey (sudor gustatorio): Se caracteriza por sensación de calor y sudoración en la región malar al comer o al pensar en alimentos, el cual puede deberse a una lesión de la parótida o a una reinervación anómala del nervio facial, con más frecuencia posterior a una parotidectomía. La toxina se aplica en las áreas de sudoración anormal.¹
 - c) Síndrome de lágrimas de cocodrilo: Se caracteriza por la secreción de lágrimas al comer o pensar en alimentos; se debe a una reinervación anómala de las fibras secretomotoras del nervio facial. El tratamiento consiste en aplicar toxina botulínica en las glándulas lagrimales.¹
 - d) Hiperhidrosis: La sudoración normal es controlada por las catecolaminas circulantes y la innervación simpática de las glándulas sudoríparas. La hiperhidrosis es un trastorno idiopático que afecta aproximadamente a 1% de la población y se caracteriza por una sudoración espontánea, incontrolable y excesiva, que es mayor a la que requiere el cuerpo para retornar a su temperatura normal.³

SIALORREA

La sialorrea se presenta comúnmente en pacientes con afecciones neurológicas incluyendo entre 10 y 38% los pacientes con parálisis cerebral, 20% de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y 70% de los pacientes con enfermedad de Parkinson.^{4,5} En la mayor parte de los casos es

condicionada por el exceso de salivación, combinado con disfunción en el mecanismo de la deglución. Por esto no sólo afecta el desenvolvimiento social, ya que puede llevar a aspiración con el riesgo de ahogamiento e infecciones pulmonares.

La afectividad del tratamiento con toxina botulínica se ha evaluado en varios estudios, en el caso de niños con parálisis cerebral ésta resultó ser efectiva con dosis escaladas de 10 U a 40 U aplicadas en las glándulas parótidas.^{4,6} Otros estudios han estudiado este tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson y con esclerosis lateral amiotrófica con resultados variables dependiendo de la dosis. En un estudio doble ciego, placebo controlado, en el que se compararon tres dosis de toxina botulínica tipo A (Dysport) (18.75, 37.5 y 75M U por glándula parótida), se encontró un decremento significativo de la salivación con la dosis más alta, sin que se presentaran efectos secundarios.⁷

SÍNDROME DE FREY O SUDOR GUSTATORIO

Existen varios estudios abiertos en los que el uso de toxina botulínica tipo A ha demostrado ser útil. En uno de estos estudios, en el que se incluyeron 45 pacientes usando una dosis media de 21 U de toxina botulínica tipo A, el tratamiento resultó en una reducción significativa del sudor facial. El sudor gustatorio fue abolido por completo en aproximadamente 50% de los pacientes y el efecto terapéutico persistió en los seis meses de seguimiento.⁸

En otro estudio en el cual se trataron 14 pacientes con diabetes y afección autonómica que condicionaron sudor gustatorio, la inyección con toxina botulínica tipo A en las áreas faciales afectadas resultó en el cese de sudoración en los cuatro días siguientes y el efecto persistió en los seis meses siguientes.⁹

LAGRIMACIÓN EXCESIVA O SÍNDROME DE LÁGRIMAS DE COCODRILO

Este problema ocurre generalmente como consecuencia de la reinervación anómala secundaria a una parálisis facial periférica. Se han llevado a cabo algunos estudios abiertos con pocos pacientes, pero los resultados son alentadores. En uno de ellos en el que se trataron a 10 pacientes, inyectando el músculo orbicular de los párpados y la glándula lagrimal, usando dosis ligeramente más altas que las usadas para el tratamiento del espasmo hemifacial, se encontró un excelente resultado en 91% de los pacientes y un moderado resulta-

* Neurólogo y Neurofisiólogo Clínico. Servicio de Neurología, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

** Depto. Neurología, Hospital Regional Ignacio Zaragoza, ISSSTE.

do en 9% con persistencia el efecto a los seis meses de haber iniciado el tratamiento. Esto se confirmó en otro pequeño estudio que incluyó una serie de casos.^{10,11}

HIPERHIDROSIS

Este problema es secundario a una actividad anormalmente elevada de las glándulas sudoríparas en el área afectada en respuesta a estímulos ambientales, metabólicos, neurológicos o gustatorios y que puede exacerbarse en situaciones de estrés y ansiedad. Típicamente la hiperhidrosis focal es primaria y afecta la axila en 40 a 50% de los casos, palmas o plantas de los pies en 40 a 50% de los casos y la cara en 10% de los casos, usualmente aparece en la segunda o tercera década de la vida, en ocasiones asociada a una historia familiar del problema y frecuentemente se ve empeorada por problemas emocionales.¹² La hiperhidrosis secundaria o generalizada afecta la superficie de todo el cuerpo y es usualmente secundaria a una enfermedad subyacente.¹²

La hiperhidrosis condiciona un estigma social y causa un detrimento importante en el funcionamiento diario, en las relaciones interpersonales y actividades laborales, resultando en una reducción global de la calidad de vida.¹³ Los pacientes severamente afectados pueden sufrir maceración de la piel y tener infecciones microbianas secundarias.

El reconocimiento de la capacidad que tiene la toxina botulínica para bloquear la transmisión colinérgica a nivel de la unión neuromuscular y para la liberación de acetilcolina de las neuronas simpáticas post ganglionares colinérgicas revolucionó el tratamiento de las alteraciones autonómicas hipersecretoras.¹⁴

El tratamiento consiste en aplicar toxina botulínica teniendo como blanco los nervios colinérgicos que inervan las glándulas sudoríparas. Se inyectan de 0.5 a 0.8 U/cm² de toxina botulínica tipo A bajo la piel. Se inyectan entre 30 y 80 U en 15 a 25 sitios. La mejoría se mantiene entre tres y cuatro meses.^{15,16}

En una publicación reciente, la Academia Americana de Neurología emitió una guía con las evidencias y recomendaciones sobre el tratamiento de los trastornos autonómicos con toxina botulínica,¹⁷ las cuales se resumen a continuación.

• Evidencias.

- a) La toxina botulínica es segura y efectiva para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar.
- b) Es probablemente segura y efectiva para la hiperhidrosis palmar.
- c) Es probablemente segura y efectiva en el tratamiento de la hipersalivación en los pacientes con enfermedad de Parkinson.

- d) No existe suficiente evidencia para soportar la efectividad de la toxina botulínica en la hiperlacrimación.

• Recomendaciones.

- a) La toxina botulínica debe ser ofrecida como una opción de tratamiento a los pacientes con hiperhidrosis axilar.
- b) La toxina botulínica debe ser considerada como una opción de tratamiento en la hiperhidrosis palmar.
- c) La toxina botulínica debe ser considerada como una opción de tratamiento para la salivación excesiva en los pacientes con enfermedad de Parkinson.
- d) La toxina botulínica puede ser considerada en el tratamiento del sudor gustatorio.

CONCLUSIONES

La toxina botulínica constituye una excelente opción terapéutica en la mayoría de los trastornos autonómicos hipersecretorios debido a que bloquea la liberación de acetilcolina de las neuronas simpáticas post ganglionares colinérgicas. Las principales indicaciones son la hiperhidrosis axilar y palmar, así como la salivación excesiva en los pacientes con enfermedad de Parkinson. Aunque no existen estudios que permitan hacer una recomendación de nivel A o B con respecto al sudor gustatorio, los resultados apuntan a que es útil. Se requieren estudios que puedan definir el nivel de evidencia y recomendación para el tratamiento con toxina botulínica de la hiperlacrimación. La mejoría de estos problemas se relaciona en forma directa con una mejor calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Dressler D. *Botulin Toxin therapy*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2000.
2. Muthane UB, Panikar JN. Botulinum toxins: Pharmacology and its current therapeutic evidence for use. *Neurol India* 2003; 51: 455-60.
3. Lowe N, Campanati A, Bodokh I, et al. The place of botulinum toxin type A in the treatment of focal hyperhidrosis. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1115-22.
4. Jongerius PH, van de Hoogen FJ, van Limbeek J, Gabreels FJ, van Huls K, Rotteveel JJ. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: A controlled clinical trial. *Pediatrics* 2004; 164: 620-7.
5. Naumann M, Jost W. Botulinum toxin treatment of secretory disorders. *Mov Disord* 2004; 19(Suppl. 8): S137-S141.
6. Suskin DL, Tilton A. Clinical study of botulinum-A toxin in the treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy. *Laryngoscope* 2002; 112: 73-81.
7. Lipp A, Trottemberg T, Schink T, Kupsch A, Arnold G. A randomized trial of botulinum toxin A treatment for drooling. *Neurology* 2003; 61: 1279-81.
8. Naumann M, Zellner M, Toyka KV, Reiners K. Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin. *Ann Neurol* 1997; 42: 973-5.
9. Restivo DA, Lanza S, Patti F. Improvement of diabetic autonomic gustatory sweating by botulinum toxin type A. *Neurology* 2002; 59: 1971-3.
10. Boroojerdi B, Feber A, Schwarz M, Herath H, Noth J. Botulinum toxin treatment for synkinesia and hyperlacrimation after facial palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 493-502.

11. Montoya JF, Riddell CE, Caesar R, Hague S. Treatment of gustatory hyperlacrimation (crocodile Tears) with injection of botulinum toxin into the lacrimal gland. *Eye* 2002; 16: 705-9.
12. Kreyden OP, Scheidegger EP. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. *Clin Dermatol* 2004; 22: 40-4.
13. Amir M, Arisch A, Weinstein Y, Pfeffer M, Levy Y. Impairment in quality of life among patients seeking surgery for hyperhidrosis (excessive sweating): Preliminary results. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2000; 37: 25-31.
14. Munchau A, Bhatia KP. Uses of Botulinum toxin injection in medicine today. *BMJ* 2000; 320: 161-5.
15. Naumann M, Hamm H, Kinkel I, Reiners K. Botulinum toxin type A in the treatment of focal, axillary and palmar hyperhidrosis and other hyperhidrotic conditions. *Euro J Neurol* 1999; 6: S111-115.
16. Naver H, Anquilonium SM. The treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin. *Euro J Neurol* 1997; 4: S75-79.
17. Assessment: botulinum neurotoxin in the treatment of autonomic disorders and pain (an evidence based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70(19): 1707-14.



Sialorrea

Rayo Mares Darío*

INTRODUCCIÓN

Ya se mencionó este problema en los párrafos previos, pero debido a su importancia, se trata a continuación con mayor detalle.

La sialorrea o babeo es una condición de discapacidad con múltiples efectos adversos sociales y psicológicos incluyendo la autoestima. Se reporta como un problema significativo hasta en 10-37% de los pacientes con parálisis cerebral (PC).¹ La sialorrea influye significativamente en la atención diaria del niño, por ejemplo, los padres desarrollan el hábito de limpiar la boca y mentón del niño repetitivamente. Se les debe proteger la ropa con baberos, chales o toallas que se han de cambiar constantemente para no mantener la ropa húmeda. Hay una condición anti-estética debido a que el babeo produce un rocío al mantener una conversación, estornudar o toser. El babeo grave puede llevar a una excoriación de la epidermis, infección alrededor de la boca o barbilla y, si es significativa la pérdida de líquido, hay deshidratación. El babeo excesivo pudiera traer consecuencias médicas serias que incluyen asfixia, aspiración e infecciones pulmonares.

En la enfermedad de Parkinson avanzada la sialorrea o babeo se da en 70% y es una complicación presuntamente relacionada a trastornos en la deglución.² En la esclerosis lateral amiotrófica en donde se presenta una progresiva de-

bilidad de músculos de la orofaringe (parálisis bulbar) con la consecuente dificultad para deglutir la saliva invariablemente se presenta la sialorrea.

El impacto que tiene el babeo sobre la interacción social y la autoestima justifica la intervención médica, quirúrgica y de comportamiento. Las alternativas de manejos para la sialorrea incluyen programas de alimentación para optimizar la masticación y la deglución, modificación de conductas (mejorar la posición corporal, manipulación oro-motora, técnicas de desensibilización y uso de aparatos intraorales), manejo quirúrgico (denervación de la glándula parótida, ligación del conducto salival o fotocoagulación de glándulas parótidas con láser) y medicamentos.

El tratamiento médico para la sialorrea es factible con aticolinérgicos. Sin embargo, suele ser ineficaz debido a que se asocia a numerosos efectos secundarios que incluyen la inquietud, irritabilidad, somnolencia, hipotensión ortostática, mareos, bradicardia, disminución de la secreción bronquial, retención urinaria, dilatación pupilar, pérdida de la acomodación, fotofobia, sequedad de boca, rubicundez, sequedad de la piel y estreñimiento severo.³

En ensayos clínicos controlados el tratamiento con escopolamina o toxina botulínica ha demostrado una reducción significativa del flujo de saliva de las glándulas submandibulares.

La reducción del flujo salival se vio para ambos agentes anticolinérgicos dando como resultado una reducción del babeo.^{4,5}

FISIOLOGÍA DE LA SALIVA

Se produce aproximadamente 1.5 L de saliva por día, en su mayoría por las glándulas salivales mayores. Las glándulas parótidas producen 25% y las glándulas submandibulares 70%. Las glándulas sublinguales producen sólo alrededor de 5% de la secreción salival. Las glándulas submandibulares y sublinguales secretan una tasa basal constante, mientras que las glándulas parótidas responden a estímulos olfatorios y gustativos. A mayor tasa de flujo, la glándula parótida es más dominante. Las glándulas salivales están inervadas por terminaciones nerviosas parasimpáticas que liberan acetilcolina para estimular la secreción de saliva.

La glándula submandibular y sublingual producen una secreción mucoide, la saliva es espesa y viscosa, lo cual es problemático en el babeo. En contraste, la secreción de las parótidas es delgada y serosa.

La saliva lubrica la mucosa oral y ejerce un efecto de limpieza mecánica. Tiene un pH entre 6.0 y 7.4. La amilasa salival ayuda a la digestión. La saliva mantiene una integridad en los dientes y su mineralización, reduciendo el daño dental. La saliva tiene lisosomas y sus inmunoglobulinas son antibacterianas.⁶

* Dept. Neurología, Hospital Regional Ignacio Zaragoza ISSSTE.

FISIOLOGÍA DE LA DEGLUCIÓN

La deglución tiene un inicio voluntario. Después de la fase oral, la deglución se convierte en reflejo. Los receptores faríngeos envían impulsos aferentes a los centros de la deglución, cuyo resultado hace que se coordinen impulsos eferentes para las contracciones de los músculos orofaciales, faringe y esófago.

ETIOLOGÍA DE LA SIALORREA

El babeo se considera normal en los niños menores de dos años. Ocasionalmente los niños hasta la edad de 4-6 años babean, especialmente durante la dentición. El babeo se resuelve con la maduración de los movimientos oro-faciales y la deglución. La sialorrea después de los seis años se ve generalmente en pacientes con enfermedades neuromusculares, trastornos como la parálisis cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, traumas craneales, enfermedad vascular cerebral, parálisis facial, retraso mental severo y encefalitis. Este trastorno causa incoordinación en la fase oral de la deglución resultando un acumulo de saliva en la cavidad oral que posteriormente es vertida hacia afuera. El babeo no se debe a una producción excesiva de saliva, se da como resultado de una condición neurológica común: alteraciones en la deglución y/o disminución de la sensación de derrame de la saliva. La mala oclusión, la pérdida de movimientos de la lengua, una boca abierta constantemente y la anestesia oral empeoran el babeo. Fármacos como la closapina, litio y parasimpáticos (colinérgicos y anticolinesterásicos) pueden causar babeo.

ESCALA DE FRECUENCIA Y SEVERIDAD DE LA SIALORREA

De acuerdo con Crydale,⁷ la frecuencia y severidad de la sialorrea se clasifica de la siguiente manera:

- **Frecuencia.**
 - a) Nunca.
 - b) Ocasionalmente (no a diario).
 - c) Frecuentemente (a momentos durante el día).
 - d) Constantemente.
- **Severidad.**
 - a) Seco (nunca babea).
 - b) Leve (sólo moja los labios).
 - c) Moderada (moja los labios y la barbilla).
 - d) Severa (babea ampliamente y moja la ropa).
 - e) Profusa (babea en exceso y moja las manos, el babeo y objetos).

TOXINA BOTULÍNICA A (TB-A)

Como ya se ha mencionado, la toxina botulínica A bloquea la unión neuromuscular inhibiendo la liberación presináptica de la acetilcolina. La TB-A ejerce un efecto en la unión neuroglandular que reduce la liberación de la acetilcolina en las terminaciones nerviosas presinápticas con un efecto totalmente reversible.

Un trabajo representativo es el de Lipp y cols.⁸, que realiza un estudio prospectivo, doble ciego, placebo-control en 32 pacientes con trastornos neuromusculares con babeo grave. Los pacientes fueron aleatorizados en cuatro grupos: Placebo, TB-A 18.75, 37.5 o 75 UM para cada glándula parótida. Las inyecciones se repitieron en tres meses. Aunque 12 de 18 pacientes tratados con TB-A reportaron menor babeo, sólo los pacientes tratados con dosis altas (75 UM TB-A TB-A TB-A) mostró una mejoría estadísticamente significativa con respecto a los tratados con placebo. No se observaron efectos adversos.

Ondo y cols.⁹ realizaron un estudio doble ciego controlado con placebo de grupos paralelos con inyección de TB-A (2,500 UM) en las glándulas submandibulares y parótidas, utilizando gammagrafía en 16 adultos con sialorrea y enfermedad de Parkinson. Comparado con el placebo, el grupo de la TB-A reportó una mejoría significativa entre 12 a 20 semanas; sin embargo, tres pacientes presentaron sequedad de boca y uno dolor en la nuca.

La toxina botulínica se administra mediante inyecciones subcutáneas en los siguientes puntos anatómicos (usando una jeringa con aguja de calibre 27G que penetra a 1-1.5 cm de profundidad): En la parte periauricular de la glándula parótida, detrás del ángulo de la rama mandibular ascendente y a continuación en la parte ínfero-posterior de la glándula, situada justo antes del proceso mastoideo (Figura 1). Con el fin de evitar dificultades para la masticación se inyecta la TB-A sólo después de la detección clínica del músculo masetero, que se determina pidiendo al paciente que apriete los dientes. Otra forma consiste en palpar directamente la glándula parótida y localizar un punto a unos 2 cm por debajo de la articulación temporomandibular.

Para inyectar la glándula submandibular se puede apoyar mediante la guía ultrasonográfica. Si no se cuenta con esta ayuda, en nuestra experiencia y de manera práctica solicitamos al paciente que apriete los dientes y se palpa el borde anterior del masetero, procuramos identificar la arteria facial. A partir de este punto de referencia se introduce la aguja un centímetro hacia la línea media (procurando evitar la arteria) y por el borde interno de la rama de la mandíbula. La aguja debe entrar 1.5 a 2.5 cm tomando en cuenta el panículo adiposo del paciente.

Actualmente la práctica común incluye la inyección de las glándulas submandibulares y las glándulas parótidas. Las

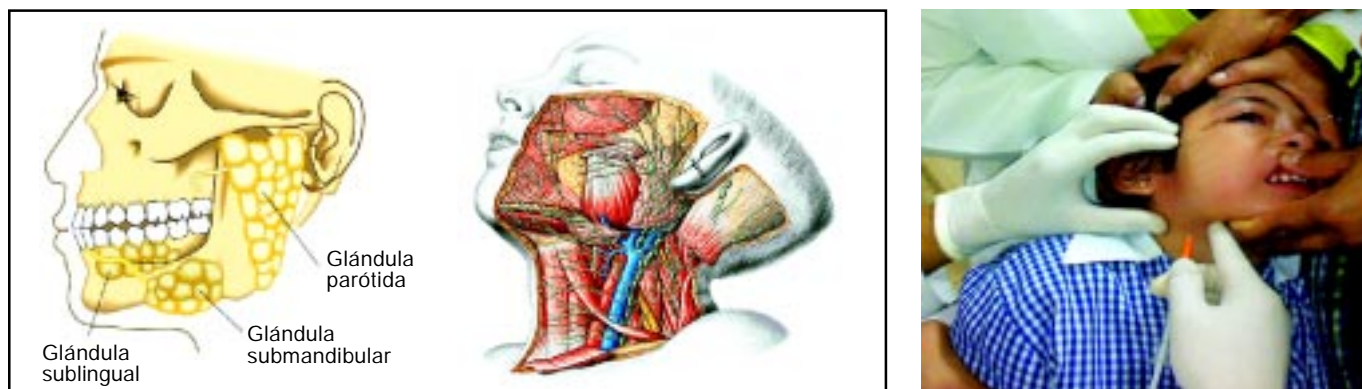


Figura 1. Administración de toxina botulínica en la parte periauricular de la glándula parótida.

glándulas submandibulares producen 60-70% de la saliva secretada cuando no se está comiendo o bebiendo. En el estudio de Jongerius y cols.⁴ con la inyección en las glándulas submandibulares 64% de los niños mostraron buena respuesta en dos semanas y disminuyó a 49% en la semana 24. Las glándulas parótidas son más superficiales y, por tanto, más fáciles de inyectar. Savarese y cols.¹⁰ encontraron que 53% de sus pacientes mostraban una marcada respuesta a la inyección. La mayoría de los pacientes experimentan un beneficio sustancial que varía entre siete semanas a siete meses después de inyectar las glándulas parótidas, las submandibulares o ambas. Se reconoce una variación interindividual en donde influye además la experiencia y la técnica de quien aplica la toxina. Algunos estudios plantean la posibilidad de que exista un efecto más largo en la unión neuroglandular (comparada con la inyección intramuscular). Las dosis propuestas de la TB-A no han sido claras, pero suelen utilizarse dosis pequeñas y pueden ser necesarias dosis de refuerzo.¹¹

Los estudios no reportan efectos adversos significativos que incluyen dolor local, boca seca, disfagia, hematomas en el sitio de punción y extremadamente raro lesión del nervio facial.

DOSIS

Las dosis son calculadas de manera individual:

- 0.3 U/Kg para las glándulas submandibulares.
- 0.35 U/Kg para las glándulas parótidas.

Dosis máxima de 70-100 U de TB-A en su presentación comercial Botox® o Xeomeen®, diluyendo el vial en 2 mL de solución salina.

RECOMENDACIÓN

La toxina botulínica puede ser considerada para el tratamiento de la sialorrea. (Nivel de evidencia B).¹²

REFERENCIAS

1. Van de Heyning PH, Marquet JF, Cretien WL. Drooling in children with cerebral palsy. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1980; 34: 691-705.
2. Bateson MC, Gibberd FB, Wilson RSE. Salivary symptoms in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1973; 14: 13-22.
3. Mier RJ, Bachrach SJ, Lakin RC, Barker T, Childs J, Moran M. Treatment of sialorrhea with glycopyrrolate: a double-blind, dose ranging study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 1214-8.
4. Jongerius PH, Rotteveel JJ, van Limbeek J, Gabreels FJ, van Hulst K, van den Hoogen FJ. Botulinum toxin effect on salivary flow rate in children with cerebral palsy. *Neurology* 2004; 63: 1371-5.
5. Jongerius PH, van den Hoogen FJ, van Limbeek J, Gabreels FJ, vanHulst K, Rotteveel JJ. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 2004; 114: 620-7.
6. Lal D, Hotelling A. Drooling. *Curr Op Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14(6): 381-6.
7. Crydale WS, White A. Submandibular duct relation for drooling: a 10 year experience with 194 patients. *Otolaryngol Head Surg* 1989; 101: 87-92.
8. Lipp A, Trottenberg T, Schink T, et al. A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology* 2003; 61: 1279-81.
9. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: 37-40.
10. Savarese R, Diamond M, Elovic E, Millis SR. Intraparotid injection of botulinum toxin A as a treatment to control sialorrhoea in children with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 3: 304-11.
11. Hassin-Baer S, Scheuer E, Buchman AS, Jacobson I, Ben-Zeev B. Botulinum toxin injections for children with excessive drooling. *J Child Neurol* 2005; 20: 120-3.
12. Nauman M, Gronseth GS, So Y, Argoff CE, Childers MK, Dykstra DD, Jabbari B, Kaufmann HC, Schurch B, Silberstein SD, Simpson MD. *Neurology* 2008; 70: 1707-14.

