

VNIVERSITAT Đ VALÈNCIA

Facultat de Medicina i Odontologia

Departament de Cirurgia



**INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE FREY
DIAGNOSTICADO MEDIANTE TEST DE MINOR Y SU
TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULÍNICA**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

M^aJOSÉ LESMAS NAVARRO

Otorrinolaringóloga

Dirigida por:

Dr. Constantino Morera Pérez

Valencia, 2015

DEPARTAMENT DE CIRURGIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Programa de doctorado: 040-992G

Cirurgía en Otoneurooftalmología

TESIS DOCTORAL

INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE FREY
DIAGNOSTICADO MEDIANTE TEST DE MINOR Y SU
TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULÍNICA

Presentada por:

M^aJOSÉ LESMAS NAVARRO

Otorrinolaringóloga

Dirigida por:

Dr. Constantino Morera Pérez

Valencia, Julio de 2015

Valencia, 22 de Julio de 2015

D. CONSTANTINO MORERA PÉREZ, Profesor Titular de Otorrinolaringología del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia y Jefe del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario y Politécnico “La Fe” de Valencia

CERTIFICA:

Que Dña. **MARIA JOSÉ LESMAS NAVARRO** ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Tesis Doctoral titulado “**INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE FREY DIAGNOSTICADO MEDIANTE TEST DE MINOR Y SU TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULÍNICA**”, con el fin de optar a la obtención del grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, a los efectos académicos oportunos, expido el presente certificado:

Fdo.

Prof. Dr. Constantino Morera Pérez.

A mis padres, porque sin ellos
nada hubiera sido posible

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Constantino Morera Pérez, Director de esta Tesis Doctoral, por su apoyo y motivación, por transmitir su dedicación e inculcar sus valores.

Al Dr. D. José M^a Perolada Valmaña, por su disposición y enorme colaboración, por su inestimable ayuda y generosidad compartiendo sus conocimientos.

A todo el personal del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitari i Politècnica la Fe de Valencia por acogerme desde el primer día permitiendo mi crecimiento tanto profesional como personal, por su amabilidad y por estar siempre dispuestos a ayudar.

A la Dra. M^a Teresa Taberner Bonastre por su paciencia y ayuda para la obtención de los resultados estadísticos.

A mis padres por su amor sin límites y por todo lo que me han enseñado; a mi madre porque cada día te echo más de menos y a mi padre por todo y por siempre.

A mis hijos, porque son la alegría de mi vida, por sacarme una sonrisa todos los días incluso en los peores.

A mis amigas, por estar ahí siempre, en los buenos y en los malos momentos.

A todos aquellos que de una manera u otra han hecho posible el desarrollo de esta Tesis Doctoral, por su gran ayuda y buenos consejos.

A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	I-III
ÍNDICE DE TABLAS	IV
ÍNDICE DE FIGURAS	V-VIII

I. INTRODUCCIÓN 1

1. SÍNDROME DE FREY

1.1. DEFINICIÓN DEL SÍNDROME DE FREY	1
1.2. HISTORIA DEL SÍNDROME DE FREY.....	2
1.3. LUCJA FREY (1889-1942); UNA VIDA DESTROZADA POR EL HOLOCAUSTO	8
1.4. BASES NEUROANATÓMICAS DEL SÍNDROME DE FREY. EL NERVIIO AURICULOTEMPORAL.....	14
1.5. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE FREY	20
1. 6. ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE FREY	26
1.6.1. Tumores de las glándulas salivales.....	28
1.6.2. Etiología de tumores de las glándulas salivales	30
1.6.3. Clasificación de tumores de las glándulas salivales ..	31
1.6.4. Clínica de los tumores parotídeos.....	36
1.6.5. Diagnóstico de los tumores parotídeos	38
1.6.6. Tratamiento de los tumores parotídeos.....	39
1.6.7. Complicaciones de la cirugía parotídea.....	44
1.7. INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE FREY.....	46
1.8. CLÍNICA DEL SÍNDROME DE FREY.	48

1.9. DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE FREY.	53
1.10. PREVENCIÓN DEL SÍNDROME DE FREY.	62
1.11. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FREY.	70
1.11.1. Hiperhidrosis. Definición y clasificación.	71
1.11.2. Las glándulas sudoríparas.	73
1.11.3. Fisiología del sudor.	76

2. TOXINA BOTULÍNICA

2.1. INTRODUCCIÓN.	89
2.2. CLOSTRIDIUM BOTULINUM.	90
2.3. BOTULISMO.	92
2.4. HISTORIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA.	96
2.5. DESCRIPCIÓN DE LA MOLÉCULA.	107
2.6. MECANISMO DE ACCIÓN.	110
2.7. FARMACOCINÉTICA.	1200
2.8. DURACIÓN DEL EFECTO CLÍNICO.	1211
2.9. POTENCIA, TOXICIDAD y SEGURIDAD.	1255
2.10. CONSIDERACIONES INMUNOLÓGICAS.	129
2.11. PREPARACIONES FARMACÉUTICAS Y NOMENCLATURA.	1333
2.12. MANIPULACIÓN.	1388
2.13. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS.	1400

2.14. CONTRAINDICACIONES.....	1411
2.15. REACCIONES ADVERSAS.....	1433
2.16. PRECAUCIONES EN EL USO DE TOXINA BOTULÍNICA.....	1477
2.17. APLICACIONES CLÍNICAS.....	1488

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO 151

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO.OBJETIVOS DEL ESTUDIO. 157

IV. MATERIAL Y MÉTODOS 161

4.1. MATERIAL.....	1633
4.1.1. Tipo de estudio.....	163
4.1.2. Muestra estudiada.....	163
4.1.3. Criterios de inclusión.....	164
4.1.4. Selección de la muestra.....	165
4.1.5. Consentimiento informado.....	165
4.2. MÉTODOS.....	166
4.2.1. Primera visita. Anamnesis.....	166
4.2.2. Segunda visita. Test de minor.....	168
4.2.3. Infiltración de toxina botulínica.....	172
4.2.4. Preparación de la toxina.....	172
4.2.5. Técnica de inyección.....	174
4.2.6. Seguimiento.....	177
4.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	1788

4.4. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....	183
V. RESULTADOS	185
5.1. INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE FREY.....	187
5.1.1. Factores epidemiológicos.	191
5.1.2. Factores relacionados con el tumor.....	196
5.1.3. Factores relacionados con la cirugía.	202
5.2. TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULÍNICA.....	207
VI. DISCUSIÓN.....	219
6.1. INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE FREY.....	221
6.1.1. Evaluación del Síndrome de Frey mediante métodos subjetivos versus métodos objetivos.....	222
6.1.2. Estudio de factores relacionados con la aparición del Síndrome de Frey.....	229
6.2. TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULÍNICA.....	245
6.2.1. Eficacia del tratamiento	245
6.2.2. Efectos secundarios	251
6.2.3. Afectación de la calidad de vida.	252
VII. CONCLUSIONES	257
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	261
IX. ANEXO	257

ABREVIATURAS

SF: Síndrome de Frey

NAT: Nervio Auriculotemporal

SNA: Sistema Nervioso Autónomo

CAE: Conducto Auditivo Externo

ATM: Articulación Temporomandibular

ACh: Acetilcolina

OMS: Organización Mundial de la Salud

AFIP: Armed Forces Institute of Pathology

TNM: Tumor primario (T), Ganglios linfáticos regionales (N),
Metástasis a distancia (M)

AJCC: American Joint Committee on Cancer

TC: Tomografía Computarizada

RM: Resonancia Magnética

PAAF: Punción-Aspiración con Aguja Fina

PS: Parotidectomía Superficial

PT: Parotidectomía Total

PSP: Parotidectomía Superficial Parcial

ECD: Disección Extracapsular

GSR: Galvanic Skin Response

FQC: Frey Questionnaire Card

ECM: Músculo Esternocleidomastoideo

SMAS: Sistema Músculo Aponeurótico Superficial

ADM: Acellular Dermal Matrix

BPM: Bovine Pericardial Matrix

PTFE: Politetrafluoroetileno

Ca⁺⁺: Ion de Calcio

K⁺: Ion de Potasio

Cl⁻: Ion de Cloro

Na⁺: Ion de Sodio

NaCl: Cloruro sódico

Enf: Enfermedad

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Sistema Nervioso Periférico

BoNT: Toxina Botulínica

C: Clostridium

CB: Clostridium Botulinum

FDA: Food and Drug Administration

BoNT-A: Toxina Botulínica tipo A

BoNT-B: Toxina Botulínica tipo B

PAN: Proteínas Asociadas a Neurotoxinas

kDa: Kilodalton

Zn: Zinc

CAT: Acetil-Colin-Transferasa

AChE: Acetil-Colinesterasa

SNARE: Soluble N-ethyl-maleimide-sensitive Factor Attachment Protein Receptor

SNAP-25: Synaptosomal Associated Protein 25 kDa

VAMP: Vesicle Associated Membrane Protein

CGRP: Calcitonin Gene Related Peptide

TRPV1: Transient Receptor Potential Vanilloid

MU: Mouse Unit

UI: Unidad Internacional

DL50: Dosis Letal 50

ng: Nanogramos

ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

PhVWP: Grupo de trabajo de Farmacovigilancia

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Tests farmacológicos y tratamientos utilizados por Lucja Frey ¹⁷	7
Tabla II. Clasificación de la OMS ⁸¹ de tumores de glándulas salivales (2005).	32
Tabla III. Clasificación TNM (AJCC, 2010) ⁸³	34
Tabla IV. Criterios de Rankow ⁸⁴	36
Tabla V. Frey Questionnaire card ¹⁴²	60
Tabla VI. Sistema de evaluación propuesto por Luna-Ortiz et al ⁷⁵	61
Tabla VII. Características de los distintos preparados comerciales de BoNT	135
Tabla VIII. Distribución de la patología parotídea en función del tipo histológico	198
Tabla IX. Aparición de SF en relación con el tipo histológico de tumor	200

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama usado para ilustrar la inervación autónoma de la glándula parótida utilizado por Lucja Frey ¹⁷	6
Figura 2. Fotografía de la primera página del “Index Lectionum” de la Universidad de Lwów ²³	9
Figura 3. The Jacob Rappaport Jewish Hospital ²⁵	10
Figura 4. Parte de la plantilla del hospital del gueto. Archivo fotográfico de Yad Vashem ²⁶	11
Figura 5. Anatomía del nervio auriculotemporal ²⁹ . Imagen modificada.	15
Figura 6. Inervación autónoma de la glándula parótida ²⁹ . Imagen modificada.	17
Figura 7. Teoría de la regeneración aberrante parasimpática ³⁹	21
Figura 8. Diagrama de incisiones utilizadas para el acceso de la glándula parótida ⁹⁷	42
Figura 9. Representación esquemática de la distribución de la inervación sensitiva de la región periauricular ⁵⁶ . Imagen modificada.	49
Figura 10. Áreas ordenadas por frecuencia de aparición del Síndrome de Frey ³⁹	50
Figura 11. Tipos de glándulas sudoríparas.	73

Figura 12. Mecanismo de secreción de la glándula ecrina ¹⁷²	77
Figura 13. Imagen de microscopía electrónica de barrido de CB. Science Photo Library.	90
Figura 14. Justinus Kerner (1786–1862). Lienzo pintado por Alexander Bruckmann (1844) ¹⁹⁰	97
Figura 15. Emile Pierre van Ermengem (1851–1922) ¹⁹⁰	99
Figura 16. Estructura molecular de la BoNT.	109
Figura 17. Síntesis, acción y degradación de ACh ²⁰¹ ...	111
Figura 18. Complejo de fusión sináptico. SNARE Complex ²⁰² . Imagen modificada	112
Figura 19. Liberación de ACh ¹⁸⁹	113
Figura 20. Mecanismo de acción de la BoNT ²⁰² . Imagen modificada.	115
Figura 21. Elementos necesarios para realización del Test de Minor.....	169
Figura 22. Realización del test de Minor.....	170
Figura 23. Técnica de infiltración de BoNT-A.....	175
Figura 24. Límites de la infiltración.	176
Figura 25. Incisión de Blair modificada.....	179
Figura 26. Referencias anatómicas para la identificación del nervio facial ²⁵⁵ . Imagen modificada.	181

Figura 27. Complicaciones en nuestro estudio	188
Figura 28. Ejemplos de áreas afectadas por SF	190
Figura 29. Relación del SF con el sexo	191
Figura 30. Distribución de la muestra por grupos de edad	192
Figura 31. Relación del SF con la edad	193
Figura 32. Distribución de la muestra según el lado afectado	194
Figura 33. Relación del SF con el lado afecto.....	195
Figura 34. Relación de criterios benignidad-malignidad en nuestra muestra	196
Figura 35. Relación del SF con criterios de benignidad-malignidad.....	197
Figura 36. Distribución de patología parotídea según tipo histológico	199
Figura 37. Patología parotídea benigna	201
Figura 38. Patología parotídea maligna	201
Figura 39. Técnicas quirúrgicas realizadas en nuestra muestra	202
Figura 40. Aparición de SF en relación con el tipo de técnica quirúrgica utilizada.....	204
Figura 41. Utilización de colgajos de interposición en nuestra muestra	205

Figura 42. Aparición de SF en relación con la utilización de colgajos de interposición	206
Figura 43. Sintomatología clínica del SF	208
Figura 44. Frecuencia de localización del SF	210
Figura 45. Imagen del Test de Minor. A: antes del tratamiento con BoNT-A, B: 18 meses después del tratamiento con BoNT-A	212
Figura 46. Resultados de FQC pre y post-inyección de BoNT-A	214
Figura 47. Resultados de la escala de Luna-Ortiz et al pre y post-inyección con BoNT-A	215
Figura 48. Resultados de escalas de afectación de calidad de vida pre y post-inyección con BoNT-A	217
Figura 49. Aparición de SF en relación con el tiempo tras infiltración con BoNT-A	218

I. INTRODUCCIÓN

1. SÍNDROME DE FREY

1.1. DEFINICIÓN DE SÍNDROME DE FREY O AURÍCULO-TEMPORAL

El Síndrome de Frey (SF), también conocido como síndrome aurículo-temporal o sudoración gustativa, se caracteriza por la aparición durante la masticación de episodios recurrentes de enrojecimiento facial y sudoración en la piel inervada por el nervio aurículo-temporal (NAT), es decir, en la región preauricular y temporal.

El epónimo "Síndrome de Frey" se introdujo en la literatura médica en 1926 por Henryk Higiér¹. Bassoe publicó en 1932 el primer caso de SF tras parotidectomía y lo llamó síndrome aurículo-temporal, siendo reconocido por primera vez como secuela de la parotidectomía².

Actualmente, este síndrome también es conocido como hiperhidrosis gustatoria, sudoración salivatoria, Síndrome de Baillarger, Síndrome de Frey-Baillarger o Síndrome de Dupuy, en reconocimiento de las primeras descripciones del síndrome³.

1.2. HISTORIA DEL SÍNDROME DE FREY

La historia de este síndrome está envuelta en una gran polémica, porque a pesar de que muchos artículos atribuyen la primera referencia del síndrome aurículo-temporal al cirujano francés M. Duphenix⁴ en 1757, Dulguerov et al⁵ en la revisión de la historia de este síndrome argumentan que el caso descrito por Duphenix se trataba de una fistula salivar parotídea y no del SF.

Duphenix describe un trágico accidente de caza en el que un niño fue herido por un ciervo produciéndole una profunda herida penetrante en la mejilla izquierda, y describe así los peculiares síntomas:

"Cada vez que mastica su comida, una trasudación de gotas claras comienzan a surgir en la piel que cubre la cara...es evidente que el líquido es saliva que llega a través de la piel ya que su vía natural (Conducto de Stenon) ha sido dañado por la lesión⁴."

La herida permaneció abierta más de cuatro meses y el episodio terminó con el cierre quirúrgico de la herida con lo que cedieron los síntomas. Es evidente que este caso fue de una fistula parotídea post-traumática consecuencia de una lesión del conducto de Stenon.

El pequeño retraso entre el accidente y la complicación, la presencia de una herida abierta en la mejilla, la completa resolución de los síntomas después de la cirugía, y la abundante cantidad de líquido que goteaba son incompatibles con el SF⁵.

Tal vez, el primer caso de sudoración gustativa fue narrado por Paul Raymond⁶ en 1888 que señaló que ya en 1740 Kastremsky⁷ había observado una intensa sudoración en el territorio cutáneo del NAT como consecuencia de estímulos gustativos, describiendo un paciente con una peculiar transpiración al comer alimentos salados.

Barthez⁸, en 1806 publica otro caso siendo capaz de reproducir los síntomas observados con un sencillo experimento.

En 1816, Dupuy⁹ también describe “sudoración gustativa” en sus trabajos experimentales con caballos en el área de la mejilla, aunque resultó no ser sudoración gustativa. Sus resultados y experimentos posteriores ayudaron a definir otras causas de sudoración como resultado de seccionar nervios simpáticos cervicales⁵.

En 1850, Brown-Séquard¹⁰ analizó la posibilidad de la producción de sudoración facial fisiológica

exagerada al comer determinados tipos de alimentos, como por ejemplo comidas demasiado picantes, saladas o dulces, es decir, sabores intensos. Relató sus propios síntomas, que consistían en la aparición de sudoración facial tras la ingesta de chocolate y comidas picantes, una interesante nota histórica de la que se hizo eco la literatura⁷.

Poco después, Baillarger¹¹ en 1853 publica dos casos completos de sudoración gustativa, es decir, sudoración y rubor facial, después del drenaje quirúrgico de abscesos parotídeos.

En los años siguientes aparecen múltiples relatos compatibles con sudoración gustativa.

En 1855, Bérard¹² describió un absceso de parótida asociado a sudoración gustativa observado en su propio padre. También en ese mismo año, Henle¹³ explicó que a los cinco años de edad tuvo un episodio de parotiditis seguido por enrojecimiento y sudoración gustativa. Es interesante destacar que tanto Henle como Brown-Séguard describieron sus propios síntomas.

Bergounhioux¹⁴ fue el primero en plantear que la masticación podía desencadenar el estímulo para la salivación y como consecuencia el SF. Además, demostró

satisfactoriamente que el fluido secretado era sudor basándose en una “reacción ácida”.

En 1898 cuando Langley introduce en la literatura científica el término sistema nervioso autónomo (SNA), Paul Raymond⁶ revisó los anteriores experimentos de secreción de Dupuy⁹ y Berard¹² y sugiere la hipótesis de que el SNA simpático es el responsable del SF.

Entre 1901 y 1905 Langley desarrolla el concepto de SNA parasimpático, el cual permitiría consolidar posteriormente la etiopatogenia del síndrome⁷.

El primer caso de SF en la literatura inglesa fue publicado por Weber en 1897, siendo además el primer caso descrito de SF bilateral¹⁵. Describe con precisión un caso de SF a raíz de un episodio de parotiditis que requirió incisión y drenaje, explicando su aparición debido a la afectación de fibras nerviosas.

En 1922, un año antes de la descripción del SF por Lucja Frey, New and Bozer¹⁶ describen tres casos de hiperhidrosis de la mejilla asociadas a lesiones en el área parotídea; dos de los pacientes fueron sometidos a drenajes de abscesos parotídeos y el tercero fue consecuencia de una lesión traumática en el área preauricular. Estos autores sugieren como causa del SF un nuevo mecanismo: la regeneración defectuosa del nervio facial, sin poder explicar la fisiopatología del síndrome.

Finalmente, en 1923 Lucja Frey publica “Le syndrome du nerf auriculo-temporal”¹⁷, constituyendo la primera descripción completa de la anatomía y la fisiopatología del SF.

Frey identificó el NAT como el responsable de este síndrome, siendo la primera en sugerir que los síntomas eran consecuencia de una alteración tanto de las fibras nerviosas simpáticas como parasimpáticas, proporcionando una precisa explicación de forma gráfica (Figura 1).

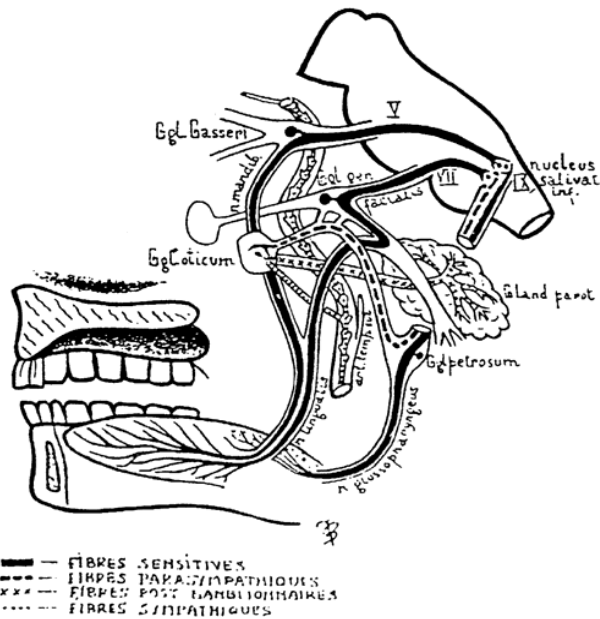


Figura 1. Diagrama usado para ilustrar la inervación autónoma de la glándula parótida utilizado por Lucja Frey¹⁷.

Describe el caso de un soldado de 25 años que había sido herido por una bala de rifle en el ángulo de la mandíbula izquierda y cinco meses después consultó por sudoración y enrojecimiento durante las comidas. Frey realizó una historia clínica y un examen minucioso del paciente, sometiéndolo a diversas pruebas, incluyendo el test de Bordet-Wasserman (test para el diagnóstico de la sífilis), la estimulación eléctrica y la administración de alimentos y fármacos, algunos de los cuales todavía se siguen utilizando (Tabla I).

Frey también propuso "la ablación de las cicatrices para liberar el nervio que se había comprimido, la neurectomía alcohólica, y la extirpación parcial del NAT".

Tabla I. Tests farmacológicos y tratamientos utilizados por Lucja Frey¹⁷

Medicación	Efecto	Mecanismo
Pilocarpina	+ sudoración gustativa	Agonista parasimpático
Atropina	- sudoración gustativa	Antagonista parasimpático
Adrenalina	Palidez, frescor	Agonista simpático
Fisostigmina	Palidez, frescor	Agonista parasimpático
Nitrato de amilo	Enrojecimiento	Vasodilatación

1.3. LUCJA FREY (1889- 1942): UNA VIDA DESTROZADA POR EL HOLOCAUSTO

Lucja Frey nació el 3 de noviembre de 1889 en Lwów (ciudad llamada Lviv, en la actualidad perteneciente a Ucrania y limítrofe con Polonia) en el seno de una familia judía. Asistió a una escuela elemental cristiana entre los años 1896 y 1900, y después a un instituto judío donde se graduó en 1907¹⁸.

El debate se plantea con respecto a qué estudió en la universidad¹⁹. La documentación confirma que asistió a la facultad de filosofía en la universidad de Lwów (1908-12)¹⁸. Unos autores escriben que originalmente estudió matemáticas con el profesor Smoluchowski^{20,21} y más tarde cambió a estudiar filosofía, mientras que otros autores^{22,23} consideraron que la filosofía fue su opción inicial. No obstante, existen documentos que confirman que aprobó el examen para profesores de secundaria en el departamento de matemáticas-ciencias naturales en 1913²⁴.

A la edad de 28 años, en 1917, comenzó a estudiar medicina en Lwów (Figura 2).



Figura 2. Fotografía de la primera página del “Index Lectionum” de la Universidad de Lwów²³.

Como consecuencia de la guerra polaco-ucraniana, abandonó sus estudios durante el año académico 1918-1919 y trabajó durante ese periodo en la sala neuropsiquiátrica del Hospital Estatal de Lwów bajo la tutela de Kazimierz Orzechowski, que dos años más tarde se convirtió en el jefe de la clínica neurológica universitaria en Varsovia.

Continuó sus estudios de medicina en Varsovia desde 1921, donde siguió trabajando en la clínica neurológica de Orzechowski hasta 1928^{19,23}. Aprobó los exámenes finales con notas excelentes, y se graduó en junio de 1923¹⁸. Antes de la expedición de su título, publicó su trabajo sobre la sudoración gustativa¹⁷.

Lucja Frey volvió a Lwów en 1929, donde se casó con un abogado, Marek Gottesman²³. Trabajó en un prestigioso hospital judío en Lwów (Figura 3) y en 1930 dio a luz a su hija, Danuta¹⁸. La información sobre un segundo hijo de Frey, Jacob, nacido en 1919, viene de una sola fuente, el testimonio de su cuñada Hedwa Balat, sin embargo, ninguna otra fuente confirma esta hipótesis y la biógrafa de Frey la encuentra muy improbable.¹⁸



Figura 3. The Jacob Rappaport Jewish Hospital (Lwów)²⁵.

Tras el estallido de Segunda Guerra Mundial (1939-1945) y la marcha del ejército soviético en Lwów en Septiembre de 1939, Marek Gottesman fue detenido por la agencia de inteligencia soviética (NKVD), acusado de actividad contrarrevolucionaria, y asesinado¹⁸.

Otro drama familiar sucedió después del estallido de la guerra entre Alemania y Rusia en junio de 1941. Después de la ocupación de Lwów por el ejército alemán, Lucja Frey y su familia, al igual que otras 136.000 personas de origen judío, se vio obligada a vivir en el gueto de Lwów (Ghetto Lemberg: Figura 4) donde trabajó como médico en la clínica del ghetto¹⁸.



Figura 4. Parte de la plantilla del hospital del gueto. Archivo fotográfico de Yad Vashem²⁶.

En 1942, las autoridades alemanas organizaron actividades para reducir el número de judíos en Lwów. En marzo de 1942, aproximadamente 15.000 judíos fueron transportados al campo de exterminio de Belzec, y 50.000 más en agosto de 1942.

Después de esta operación, el gueto tenía una población de sólo 50.000 personas de nacionalidad judía. Una epidemia de tifus estalló en el gueto en otoño, provocando la muerte de 50 personas cada día. En noviembre de 1942, los alemanes organizaron la "Solución Final", llevando alrededor de 7.000 judíos a los campos de exterminio desde Lwów y las áreas circundantes⁷.

La última evidencia de que Lucja Frey seguía viva es del 1 de abril de 1942. Este dato es apoyado por un cuestionario personal completado junto con la solicitud de una tarjeta de permiso de trabajo para profesionales judíos (Fragebogen zur Meldung der erstmaligen Heilberufe) con el número 144, emitido por las autoridades alemanas²⁵.

El 20 de agosto de 1942, casi todos los pacientes y el personal médico de la clínica del gueto (unas 400 personas) fueron asesinadas¹⁸. Seguramente, Lucja Frey fue asesinada entonces o bien fue deportada al campo de exterminio de Belzec días después.

Algunos biógrafos^{21,22} proporcionan el año 1943 como el año de la muerte de Lucja Frey (en junio de 1943, los residentes restantes del gueto de Lvov fueron exterminados). No se sabe nada sobre el destino de la

familia de Frey, su hija Danuta, su hijo Jacob, sus padres, o sus parientes políticos.

Lucja Frey escribió su primera publicación sobre el SF en 1923 en su lengua materna, polaco, posteriormente fue aceptada por la “Revue Neurologique” en París y publicada en francés bajo el título “Le syndrome du nerf auriculo-temporal”¹⁷.

Su bibliografía contiene 43 artículos escritos entre 1923 y 1928, convirtiéndose en una de las primeras neurólogas en Europa. Realizó publicaciones sobre múltiples temas neurológicos, de las cuales podemos destacar: la topografía del cerebro, los cambios anatómicos en la articulación de Charcot, un caso de aneurisma en el plexo de la médula, efectos de venenos vegetales en la degeneración de la médula espinal y enfermedades del sistema nervioso como la esclerosis lateral amiotrófica¹⁸.

Sus compañeros la describen como: *“Extraordinariamente modesta, tranquila y trabajadora como una hormiga. No se distinguía por su creatividad innovadora. Todos sus trabajos de investigación se caracterizan por una precisión excepcional, una búsqueda de la comprensión amplia y versátil del problema objeto de estudio, así como un profundo conocimiento del tema.”*¹⁸

1.4. BASES NEUROANATÓMICAS DEL SÍNDROME DE FREY. EL NERVILO AURICULOTEMPORAL

El NAT es una de las ramas del nervio mandibular, el cual representa la división inferior y mayor del nervio trigémino²⁷. También es conocido como nervio temporal superficial. El nervio trigémino (V par craneal) es un nervio craneal sensitivo y tiene tres ramas terminales que emergen del ganglio semilunar o de Gasser:

- el nervio oftálmico (V1), que se dirige a la órbita penetrando en ella por la fisura orbitaria superior,

- el nervio maxilar superior (V2) que atraviesa el agujero redondo mayor para llegar a la fosa pterigomaxilar,

- y el nervio mandibular o maxilar inferior (V3) que atraviesa el agujero oval para llegar a la región maxilofaríngea. Ésta es la única rama terminal mixta con componente motor y representa la principal fuente de inervación motora de los músculos masticatorios, como el temporal, el masetero, pterigoideo medial y lateral, además del tensor del tímpano, tensor del velo palatino, el milohioideo y el vientre anterior del digástrico²⁸.

El NAT habitualmente se origina por dos raíces procedentes de la división posterior del nervio mandibular, que se reúnen después de un trayecto de algunos milímetros, constituyendo un ojal por el que pasa la arteria meníngea media, rama de la maxilar interna²⁷⁻²⁸, pasando por detrás del cuello del cóndilo de la mandíbula y del ligamento esfenomandibular (Figura 5) y por debajo de la vena retromandibular y arteria carótida externa, llegando a la cara profunda de la parótida donde da varias ramas parotídeas. Luego asciende anteriormente al pabellón auricular en compañía de los vasos temporales superficiales, donde da ramas para el conducto auditivo externo (CAE), el trago, la articulación temporomandibular (ATM) y el cuero cabelludo de la región temporal.

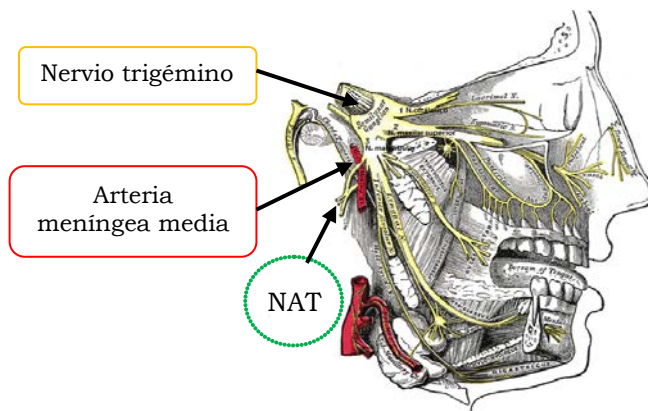


Figura 5. Anatomía del nervio auriculotemporal²⁹. Imagen modificada.

Este nervio presenta tres tipos de fibras nerviosas^{30,31}:

- unas fibras aferentes sensitivas que proporcionan la inervación sensitiva (propioceptiva y nociceptiva), de la ATM, la mucosa del oído medio, la membrana timpánica, los ligamentos del hueso martillo, la superficie anterior de la cóclea, el CAE, y de la piel de las regiones temporal, preauricular y del pabellón auricular, así como áreas adyacentes de la mejilla.

- y dos tipos de fibras eferentes motoras:

- Simpáticas; encargadas de inervar los vasos sanguíneos y glándulas sudoríparas ecrinas de la zona, responsables, por tanto, de la vasodilatación y sudoración.
- Parasimpáticas; encargadas de inervar la glándula parótida, siendo responsables de estimular la salivación.

Las fibras nerviosas parasimpáticas se originan en el bulbo raquídeo a nivel del núcleo salival inferior de Kohnstamm, en el suelo del IV ventrículo, y viajan englobadas en el nervio glosofaríngeo (IX par craneal) en su trayecto intracraneal, integrándose después al nervio timpánico de Jacobson, el cual ingresa en la caja del tímpano, formando el plexo timpánico, y da origen a los nervios petrosos profundos.

Las fibras pre-gangliónicas se integran al nervio petroso profundo menor; que abandona la caja del tímpano y se une al nervio petroso superficial menor del VII par craneal en la cara anterior del peñasco. Finalmente abandona la cavidad craneal a través del foramen oval, para anastomosarse en el Ganglio ótico de Arnold, ganglio parasimpático anexo al V3 y responsable del origen de las fibras parasimpáticas post-gangliónicas que finalizaran su trayecto a través del NAT en la parótida³⁰. (Figura 6)

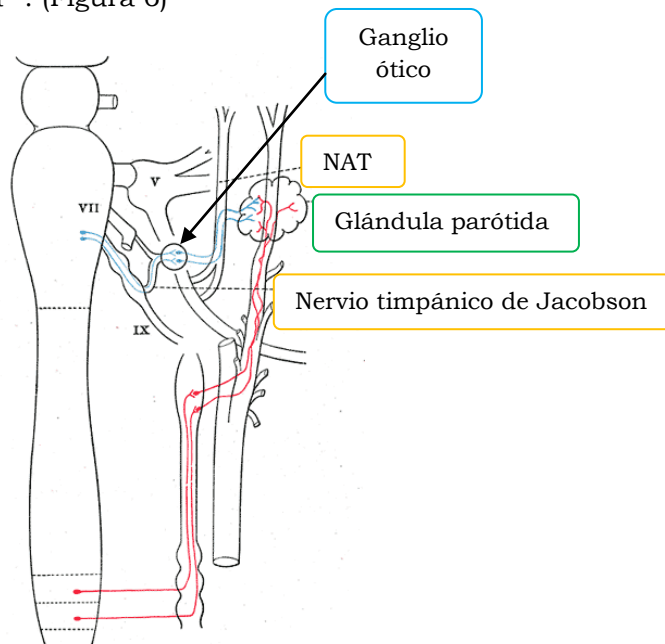


Figura 6. Inervación autónoma de la glándula parótida²⁹. Imagen modificada.

Debido a la gran proximidad con la cuerda del tímpano, se cree que existen fibras que interrelacionan el séptimo y el noveno par, y que la cuerda del tímpano aporta algunas fibras parasimpáticas para la glándula parótida. Esta relación anatómica refleja el motivo de la respuesta parcial en la neurectomía de la cuerda del tímpano como tratamiento del SF³².

La inervación simpática de la parótida está dada por neuronas preganglionares del asta lateral de los segmentos torácicos T1-T2. Las fibras de estas neuronas abandonan la médula por los nervios raquídeos correspondientes, ascienden por la cadena simpática latero-vertebral para sinaptar en el ganglio cervical superior. Desde aquí las fibras postganglionares siguen por los plexos perivascuales de las arterias carótidas externas para luego inervar la glándula³⁰.

Aunque la mayoría de fibras nerviosas simpáticas postganglionares liberan norepinefrina, las que inervan las glándulas salivares son fibras secretomotoras colinérgicas y liberan por tanto acetilcolina (ACh)³².

El parasimpático y el simpático tienen un efecto sinérgico sobre la secreción salival parotídea, complemento necesario para la deglución, ya que facilita el deslizamiento del bolo alimenticio en su etapa

orofaríngea³¹. Ambos estimulan la secreción salival en forma directa sobre las células epiteliales y estimulan la contracción de los mioepiteliocitos.

El antagonismo parasimpático-simpático solo se observa aquí a nivel de la circulación arterial glandular³³.

Garret³⁴ resumió los efectos sobre la glándula parótida del siguiente modo: el parasimpático tiene una actividad regulatoria prevalente; la cual se puede dar aisladamente, evoca la mayor parte de la secreción salival y estimula la contracción de las células mioepiteliales y la vasodilatación arterial; el simpático sin embargo tiene una actividad regulatoria intermitente, sinérgica, modula la composición salival, estimula la contracción de las células mioepiteliales sólo cuando existe una estimulación repetida de las neuronas simpáticas y la vasoconstricción arterial.

El estímulo parasimpático produce un flujo salival copioso y acuoso, y que persiste mientras que se aplique el estímulo. El estímulo simpático produce una saliva escasa, rica en solutos orgánicos y ante una estimulación mantenida cesa completamente, este descenso en la respuesta secretora ante el estímulo simpático mantenido se debe al predominio del aumento de la respuesta vasoconstrictora con disminución del flujo sanguíneo.

1.5. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE FREY

La fisiopatología de este síndrome es desconocida, siendo la hipótesis más aceptada la regeneración aberrante de las fibras del NAT tras una lesión previa, o idiopática, posiblemente congénita (trayecto nervioso aberrante) en los casos restantes.

André Thomas³⁵, neurólogo francés, postuló en 1927 la **“Teoría de la regeneración parasimpática aberrante”**, posteriormente apoyada por Ford y Woodhall³⁶ en la literatura científica inglesa, por Glaister et al³⁷ en un trabajo experimental y por Laage-Hellman³⁸ en el primer estudio clínico realizado de la incidencia de este síndrome en 1958.

Cuando existe una lesión sobre la glándula parótida, las fibras parasimpáticas que la inervan son seccionadas y se produce una regeneración nerviosa aberrante, generándose una alteración en la dirección de estos axones que se dirigen en forma errática a las terminaciones simpáticas colinérgicas, inervando las glándulas sudoríparas y los vasos sanguíneos de la piel. Como consecuencia, esto ocasiona, que durante la fase cefálica de la alimentación y la masticación, se estimulen

estas fibras aberrantes regeneradas, liberando su neurotransmisor (ACh) en la dermis produciendo a dicho nivel vasodilatación cutánea y sudoración localizada^{39,40}, principal síntoma del SF⁴¹ (Figura 7), en lugar de sinaptar en el parénquima glandular donde producirían un aumento en la producción de saliva en condiciones normales.

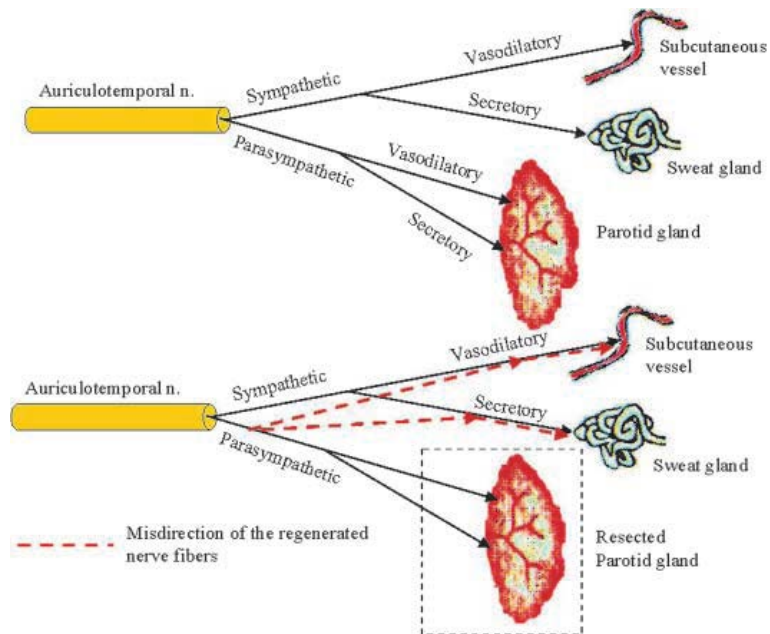


Figura 7. Teoría de la regeneración aberrante parasimpática³⁹.

Se cree que también es necesario una agresión sobre las fibras simpáticas, cuyo neurotransmisor paradójicamente es también la ACh y que en condiciones normales inervaban estos vasos cutáneos y las glándulas sudoríparas cutáneas, para facilitar la regeneración aberrante. Ésta sólo es posible si los dos sistemas (simpático y parasimpático) usan ACh como neurotransmisor en esta área, y en este caso se da esta peculiaridad⁴².

Otra evidencia que apoya esta teoría es el intervalo de tiempo entre la lesión del NAT y el comienzo del SF que es compatible con el tiempo necesario para la regeneración nerviosa. Laage-Hellman y otros autores reportan un período de latencia entre 6 semanas (tiempo mínimo para que el nervio lesionado se regenere) y 18 meses⁴³, incluso hasta años antes del inicio de los síntomas^{44,45}, habiéndose documentado casos de 17 y 22 años de latencia⁴⁶.

Sus investigaciones³⁸ revelaron que el área de piel facial afectada de sudoración gustatoria era gradualmente más grande, indicando la naturaleza progresiva del proceso con el tiempo. Esta progresión es compatible con el diferente tiempo requerido para que la regeneración de las fibras nerviosas llegue a los órganos

efectores desde las variables distancias de las terminaciones nerviosas proximales.

Otras teorías sugeridas son la hipersensibilidad a la ACh de la glándula sudorípara denervada propuesta por Melnikoff⁴⁷, y la pérdida de la cubierta aislante del nervio que lleva a un cruce de impulsos entre las fibras simpáticas y parasimpáticas propuesta por Chorobsky⁴⁸.

Seckel⁴⁹ cree que los brotes axonales en el extremo final de las fibras parasimpáticas seccionadas (en el parénquima del tejido parotídeo lesionado) puede estar influenciado por factores neurotróficos, emitidos por los botones distales simpáticos en las glándulas sudoríparas de la piel.

Para Laskawi⁵⁰, es la existencia de estructuras guía en el crecimiento de los axones parasimpáticos la que puede producir que las fibras regeneradas lleguen a áreas de la piel, fuera del campo normal inervado por el NAT.

No todas las regiones afectadas por el SF coinciden con la distribución regional del NAT. Éste recibe fibras parasimpáticas de las ramas conectadas con el nervio facial e inervan la piel de la región temporal anterior y superior a la oreja a través de las ramas

temporales superficiales. Las otras regiones reciben su aporte sensorial a través de las ramas anterior y posterior del nervio auricular mayor y parcialmente a través del nervio occipital menor.

En principio, estos nervios pueden servir de guía a través de los cuales las fibras parasimpáticas regeneradas encuentran su camino hacia la piel. Este fenómeno fue descrito por Laage-Hellman en 1958 para los nervios auriculotemporal y auricular mayor. Según Laskawi⁵⁰, también está implicado el nervio occipital menor, posiblemente por la lesión de las fibras parasimpáticas que acompañan a la arteria occipital y sus ramas, cerca de su salida de la arteria carótida externa, lo que parece posible durante parotidectomía.

Otro punto frecuentemente discutido en la literatura es la posible existencia de un arco reflejo preformado sugerida por Schiffter⁵¹ en 1968. La conjetura se apoya por el hecho de la existencia de sudoración gustatoria en personas normales, y el grado se supone que depende del nivel de excitación del arco reflejo. Esta teoría excluye la relación del sistema parasimpático tras la parotidectomía y sugiere como causa de SF una eferencia exclusivamente simpática del arco reflejo preformado. El modelo deja abierto unas

cuantas preguntas anatómicas sobre el control gustatorio. Se supone que la ACh es secretada en grandes cantidades en el remanente parotídeo tras la cirugía⁵², estimulando las glándulas sudoríparas denervadas y supersensibles. Según Laskawi⁵⁰, la explicación del SF según el “arco reflejo preformado” no es válida, porque deja el contacto del neurotransmisor con el efector al azar, por lo que implica difusión simple.

Como modelo puede ayudar a explicar por qué el SF se desarrolla después de lesiones del Sistema Nervioso Central (SNC), por ejemplo, en encefalitis⁵³ y la naturaleza de los cambios involucrados. En este contexto, un desplazamiento del umbral del “arco reflejo” podría desempeñar un papel.

Otros hipotéticos mecanismos del SNC⁵⁰ podrían ser la formación de nuevas conexiones entre los dos sistemas funcionales (el termorregulador y el gustatorio) durante la regeneración aberrante y la inducción de procesos de plasticidad en los centros cerebrales tras lesiones periféricas como las parotidectomías. Hallazgos derivados del estudio del sistema motor, muestran que actualmente, ya se puede demostrar una serie de cambios corticales, por ejemplo, después de un daño al nervio facial.

1. 6. ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE FREY

Hay múltiples causas que se han asociado con el desarrollo de SF⁵⁴. Entre ellas destacan: parotidectomías^{55,56}, submaxilectomías⁵⁷, intervenciones quirúrgicas en la ATM⁵⁸, cirugía ortognática⁵⁹ o fracturas del cóndilo mandibular^{60,61}, vaciamientos ganglionares cervicales⁶², endarterectomías carotídeas⁶³, tiroidectomías⁶⁴, simpatectomías toraco-cervicales⁶⁵, cirugías de meningiomas o cirugías en el ángulo pontocerebeloso⁶⁶.

También se ha descrito asociado a enfermedades del SNC⁴² (como siringomielia, encefalitis, epilepsia), a polineuropatías como por ejemplo la neuropatía autonómica diabética⁶⁷, a neurofibromatosis⁶⁸, y tras infecciones o traumas en las glándulas salivares⁶⁹, infección del nervio trigémino por el virus herpes zoster⁷⁰, otitis externas agudas de repetición⁷¹, quimioterapia con cisplatino⁷² y diálisis peritoneal⁷³.

En la literatura también aparecen casos de SF en neonatos por trauma obstétrico, sobretodo asociado al uso de fórceps⁷⁴, (por presión directa al NAT, pudiendo

lesionarlo y originar un SF uni o bilateral) apareciendo este antecedente en más del 50% casos en la infancia.

Luna-Ortiz et al⁷⁵ observaron que otra forma de aparición del SF es en el tratamiento con radioterapia en la zona de la parótida por tumoraciones malignas. Aproximadamente un tercio de los pacientes que recibieron radioterapia en su estudio desarrollaron SF, a pesar de que la radioterapia fue una forma de tratamiento del síndrome unas décadas atrás.

Y por último existen casos idiopáticos, sin antecedentes traumáticos ni infecciosos, donde se ha postulado como mecanismo fisiopatogénico la existencia de un trayecto aberrante congénito del NAT^{76,77}.

Bassoe² describió en 1932 el primer caso de SF tras una parotidectomía, que es actualmente el factor etiológico más frecuente. Como la parotidectomía es el tratamiento de elección de los tumores parotídeos es interesante profundizar acerca del tema para obtener una visión global.

1.6.1. Tumores de glándulas salivales

Los tumores de las glándulas salivales son poco comunes y representan del 2% al 4% de las neoplasias de cabeza y cuello⁷⁸. Aproximadamente el 80% de estos tumores se originan en la glándula parótida, 10-15% en la glándula submandibular, y 5-10% en la glándula sublingual y glándulas salivales menores⁷⁹.

La incidencia aproximada de los tumores de glándulas salivales es de 0,4 a 13,5 casos por cada 100.000 habitantes. El 95% de los tumores salivales se manifiestan en la edad adulta, entre la quinta y la sexta década de la vida, afectando a niños en sólo el 5% de los casos⁸⁰.

Existen variaciones relativas a la distribución por edades. Las formas malignas suelen aumentar con la edad (mayores de 50-60 años) y son más frecuentes en el sexo masculino, al contrario de las formas benignas que tienen un pico de incidencia en la cuarta década de la vida y son ligeramente más frecuentes en el sexo femenino⁸¹.

La incidencia de neoplasias salivales benignas y malignas varía considerablemente en relación al lugar de

manifestación de la neoplasia. El 80% de los tumores parotídeos son benignos, y de éstos el 60% son adenomas pleomorfos (también llamado tumor mixto) y el segundo en frecuencia es el tumor de Warthin (cistoadenolinfoma). Refiriéndonos a los malignos, el más frecuente es el carcinoma mucoepidermoide seguido por el mixto malignizado y el carcinoma de células acinares.

Entre las glándulas salivales rige la norma de que cuanto más grande es la dimensión de glándula más alta es la incidencia de neoplasia y la probabilidad de que la neoplasia sea benigna⁸¹. Por lo tanto, cuanto más pequeña es la glándula, más probable es que el tumor sea maligno. Así, el 20% de las neoplasias parotídeas son malignas, 50% de las submandibulares y 60% de las localizadas en glándulas salivares menores⁷⁹⁻⁸².

Los pacientes con tumoraciones parotídeas malignas experimentan un riesgo ocho veces superior de desarrollar un segundo primario en la mama. También a nivel prostático (x3-4), ovario (x5) o respiratorio (x2,5)⁷⁹.

Hasta un 10% de los casos pueden ser bilaterales (sincrónicos o metacrónicos), fenómeno especialmente relevante para los tumores de Warthin y los carcinomas de células acinares.

1.6.2. Etiología de tumores de glándulas salivales

La etiología de los tumores de glándulas salivares es generalmente desconocida, sin embargo, se han descrito múltiples factores de riesgo⁸¹, entre los que encontramos:

- exposición previa a radiaciones ionizantes (bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki y radioterapia)
- alteraciones genéticas (pérdida alélica, monosomía y trisomía o la activación de protooncogenes)
- tabaquismo (se relaciona con el tumor de Warthin, pero no con otros tipos de neoplasias salivares)
- abuso del alcohol (no existen datos concluyentes)
- factores dietéticos (bajo consumo de vitaminas y fibra dietética, exceso de colesterol)
- exposición ocupacional (materiales radioactivos, asbesto, plomo, caucho, polvo de madera, silicio)
- infección por el virus de Epstein-Barr (relacionado con el carcinoma indiferenciado típico de esquimales de América del Norte)

1.6.3. Clasificación de los tumores de glándulas salivales

La clasificación de los tumores de glándulas salivares es compleja debido a su gran diversidad histológica y su notable variabilidad en la presentación clínica y comportamiento. Debido a esta gran variedad existen numerosas clasificaciones propuestas en los últimos cincuenta años, siendo dos las más utilizadas:

- Clasificación del Armed Forces Institute of Pathology
- Clasificación de la Organización Mundial de la Salud

Estos dos sistemas de clasificación se basan en las características histológicas de los tumores, siendo la clasificación propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la más utilizada en nuestro país. Fue propuesta por Thackray y Sobin en 1972, revisada en un segundo tiempo por Seifert y Sobin en 1992 y más recientemente formulada en 2005⁸¹ (Tabla II)

La clasificación del Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) divide los tumores malignos en tres categorías: de alto, intermedio y bajo grado de malignidad. Existe una cierta utilidad en el uso de esta clasificación, pero en realidad los criterios utilizados

pueden crear confusión, dado que algunos histotipos tumorales pueden aparecer en las tres categorías.

Tabla II. Clasificación de la OMS⁸¹ de tumores de glándulas salivales (2005).

<i>Tumores epiteliales benignos</i>	<i>Tumores epiteliales malignos</i>
Adenoma pleomorfo	Carcinoma de células acinares
Mioepitelioma	Carcinoma mucoepidermoide
Adenoma de Células basales	Carcinoma adenoideo quístico
Tumor de Warthin	Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado
Adenoma canalicular	Adenocarcinoma de células claras
Oncocitoma	Carcinoma epitelial- mioepitelial
Adenoma sebáceo	Adenocarcinoma de células basales
Linfadenoma:	Carcinoma sebáceo
- sebáceo	Linfadenoma sebáceo
- no sebáceo	Cistoadenocarcinoma

Papiloma ductal:	Adenocarcinoma mucinoso
- papiloma invertido	Carcinoma oncocítico
- papiloma intraductal	Carcinoma del ducto salival
- sialoadenoma papilífero	Adenocarcinoma (NOS) Carcinoma mioepitelial
Cistoadenoma	Carcinoma ex adenoma pleomórfico
Tumores de tejidos blandos	Carcinosarcoma
Hemangioma	Adenoma pleomórfico metastatizante
Tumores hematolinfoides	Carcinoma de células escamosas
Linfoma de Hodgkin	Carcinoma de células pequeñas
Linfoma difuso de células B grandes	Carcinoma de células grandes
Linfoma extranodal de zona marginal	Carcinoma linfoepitelial
Tumores secundarios	Sialoblastoma

Pese a la utilidad de la clasificación histológica, para la estadificación de las neoplasias malignas de las glándulas salivares mayores utilizamos la **clasificación TNM** (Tabla III) propuesta por el American Joint Committee on Cancer⁸³ (AJCC) que considera el tamaño del tumor (T), la presencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales del cuello (N) y la existencia de metástasis a distancia (M).

Tabla III. Clasificación TNM (AJCC, 2010)⁸³.

Tumor primario (T)

Tx	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay prueba de tumor primario.
T1	Tumor <2 cm, sin diseminación extraparenquimatosa.
T2	Tumor 2- 4 cm, sin diseminación extraparenquimatosa.
T3	Tumor >4 cm o tumor con diseminación extraparenquimatosa.
T4a	Enfermedad moderadamente avanzada. El tumor invade la piel, la mandíbula, el canal auditivo o el nervio facial.
T4b	Enfermedad muy avanzada. El tumor invade la base del cráneo o la arteria carótida.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, <3 cm.
N2 a	Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3- 6 cm.
N2 b	Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ≤6 cm.
N2 c	Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ≤6 cm.
N3	Metástasis en un ganglio linfático, > 6 cm.

Metástasis a distancia (M)

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

Agrupación por estadios propuesta por AJCC:

- **Estadio I** T1, N0, M0
- **Estadio II** T2, N0, M0
- **Estadio III** T3, N0, M0 T1, N1, M0 T2, N1, M0 T3, N1, M0
- **Estadio IVa** T4a, N0, M0 T4a, N1, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0
T3, N2, M0 T4a, N2, M0
- **Estadio IVb** T4b, cualquier N, M0 Cualquier T, N3, M0
- **Estadio IVc** Cualquier T, cualquier N, M1

1.6.4. Clínica de los tumores parotídeos

La manifestación clínica habitual de un tumor originado en la glándula parótida es la aparición de una masa asintomática y de crecimiento lento. La mayor parte de las masas parotídeas residen en el lóbulo superficial a nivel de la cola de la glándula (polo inferior), y se presentan como una masa elástica y móvil.

Existen unos criterios, los llamados **Criterios de Rankow**⁸⁴ (Tabla IV) que, con independencia de la estirpe histológica del tumor, suelen inducir la sospecha de un tumor benigno o maligno:

Tabla IV. Criterios de Rankow⁸⁴.

	BENIGNOS	MALIGNOS
DURACIÓN	Años	Meses
DOLOR	Raro	Frecuente
PARÁLISIS FACIAL	Rara	20-30%
MOVILIDAD	Si	No
CONSISTENCIA	Firme	Pétrea
CÁLCULOS	Ocasional	Raro
GAMMAGRAFÍA	Warthin	No

La presencia de adenopatías cervicales ipsilaterales o la presencia de disfunción del nervio facial, así como la invasión de la piel que lo recubre, suelen ser indicativos de un tumor maligno.

Mediante el análisis estadístico multivariante de datos de las más importantes casuísticas de neoplasias salivares malignas provenientes de diferentes centros⁸¹, se ha observado que los factores clínicos de mayor significación pronóstica son:

- edad y localización
- características histopatológicas del tumor: tipo histológico, tamaño de la lesión, márgenes de resección quirúrgica tumoral y grado histológico
- fijación de la neoplasia por infiltración de estructuras adyacentes
- déficit funcional del VII par craneal
- presencia de metástasis linfáticas
- presencia de metástasis a distancia
- recidiva
- radiosensibilidad

1.6.5. Diagnóstico de los tumores parotídeos

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

Las técnicas de imagen como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) proporcionan una información precisa de la localización y extensión tumoral, y junto con la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) nos orientaran hacia el diagnóstico y por tanto hacia un tipo u otro de tratamiento. La PAAF alcanza una sensibilidad del 85-99%, una especificidad del 96-100% y una concordancia diagnóstica del 91-98%⁸⁵, sin embargo, el diagnóstico se confirmará en todos los casos con el estudio anatómo-patológico postquirúrgico.

La RM es el mejor método de imagen para el estudio de la patología tumoral de las glándulas salivares⁸². Presenta numerosas ventajas con respecto a la TC (no usa radiación ionizante, mayor capacidad de discriminación tisular, demuestra mejor la extensión local y perineural, libre de artefactos secundarios a estructuras óseas, etc.)

1.6.6. Tratamiento de los tumores parotídeos

El tratamiento de elección de los tumores que asientan en la glándula parótida es la cirugía⁸⁶. Ésta consiste en la exéresis del tumor con márgenes de seguridad, que en la mayoría de los casos se traduce en una parotidectomía superficial (PS) o subtotal, ya que el 90% del tejido parotídeo se encuentra superficial al recorrido del nervio facial. Está indicada una parotidectomía total (PT) en el caso de tumores malignos y tumores parotídeos profundos.

La técnica quirúrgica ha evolucionado con el paso del tiempo desde las formas más radicales hasta las más conservadoras, buscando el equilibrio entre la resección tumoral completa y la disminución de complicaciones postoperatorias. De esta forma, la cirugía parotídea se inicia en 1802 con Bertrandi que realiza una amplia resección con importantes secuelas estéticas y funcionales. Cadreanu en 1892 realiza la primera PT con preservación del nervio facial⁷⁹.

Hasta la década de 1940, el tratamiento estándar era la enucleación tumoral, presentando escasas complicaciones pero alta tasa de recidiva, explicada por la permanencia de la cápsula tumoral in situ,

especialmente en el caso de adenomas pleomorfos. Una característica peculiar de este subtipo histológico es la satelitosis, que consiste en que la mayor parte de los focos aparentemente independientes del tumor son pseudópodos del mismo, lo cual puede conducir a la aparición de múltiples tumoraciones. Esto fue explicado en 1957 por Patey y Thackray⁸⁷ que demostraron la pérdida de integridad de la cápsula y las extensiones microscópicas del tumor más allá del cuerpo principal del mismo.

Por tanto, la enucleación se consideró inadecuada debido al riesgo de ruptura de la cápsula, diseminación del tumor y alta incidencia de recidiva. Como consecuencia, la técnica quirúrgica más utilizada pasó a ser la PT o PS con preservación del nervio facial. Behrs y Adson⁸⁸ en 1958, describen detalladamente la técnica quirúrgica, destacando puntos de referencia para evitar lesiones en el nervio facial.

En las últimas décadas, la cirugía de tumores parotídeos benignos ha evolucionado a partir de la PT y PS a parotidectomía superficial parcial (PSP) o disección extracapsular (ECD). Esta última técnica consiste en la extirpación del área de parénquima parotídeo alrededor del tumor, con un margen de 1,5 cm, preservando la

cápsula del tumor y evitando la disección completa de parte de las ramas del nervio facial sino están en contacto con el tumor⁸⁹.

Por tanto, existe una preservación de la función parotídea; minimizando la incidencia de parálisis del nervio facial (puesto que la disfunción del nervio es proporcional al tiempo que está expuesto durante la cirugía⁹⁰), sin aumentar el riesgo de recidiva tumoral⁹¹. Incluso algunos autores sugieren la posibilidad de que el SF pudiera verse afectado por la cantidad de parénquima parotídeo resecado^{92,93}.

Respecto a las distintas incisiones para el abordaje quirúrgico⁹⁴, fueron introducidas por Berard en 1823. Sin embargo, la primera descripción de una incisión específica de acceso a la región parotídea, a fin de realizar una parotidectomía se le concede a Gutiérrez en 1903, pero la incisión estándar usada por la mayoría de los cirujanos es la incisión preauricular modificada por Blair quien la describió en 1912 y modificada posteriormente por Bailey en 1942, que consiste en una incisión en forma de “S” preauricular y submandibular.

Con el fin de mejorar la estética, la incisión de ritidectomía (incisión de lifting modificada) fue propuesta por Appiani⁹⁵ en 1967 y posteriormente por Cohen⁹⁶ en

1988. Es similar a la incisión de Blair modificada en su inicio en la zona preauricular, pero una vez ha sobrepasado el lóbulo de la oreja se dirige hacia la región mastoidea-occipital siguiendo la línea del pelo como se observa en la Figura 8.



Figura 8. Diagrama de incisiones utilizadas para el acceso de la glándula parótida⁹⁷.

Se ha demostrado que esta incisión no tiene mayor tasa de complicación y tiene mejores resultados estéticos, preservando en algunos casos la rama posterior del nervio auricular mayor⁹⁸. Sin embargo, se desaconseja en casos de tumores muy voluminosos, localizados en el lóbulo profundo o en tumores malignos⁹⁹⁻¹⁰⁰.

Alrededor del 20% de los pacientes con neoplasias malignas parotídeas desarrollan metástasis en ganglios linfáticos detectadas clínicamente¹⁰¹, por lo que deben someterse a una linfadenectomía cervical terapéutica. Cuando existen factores que predicen una tasa elevada de metástasis regionales en cuello se justifica la linfadenectomía cervical profiláctica. Así, en los tumores de grado bajo o intermedio, la incidencia de metástasis ganglionares es del 7% mientras que en los de alto grado asciende al 49%¹⁰². En relación al estadio, la tasa es menor del 15% en estadios iniciales y mayor del 50% en estadios avanzados⁸². En cuanto al tamaño, en los tumores iguales o mayores de 4 cm se observó un riesgo del 20% en comparación del 4% en los tumores menores de 4 cm¹⁰¹. Los pacientes con parálisis facial presentan tumores en estadios avanzados con una elevada tasa de metástasis ganglionares.

La radioterapia postoperatoria se debe indicar en casos con riesgo elevado de desarrollar recidivas locorregionales o como auxiliar de la cirugía en tumores con características adversas¹⁰³, como enfermedad en estadio avanzado (estadio III o IV), márgenes positivos, invasión perineural (por ejemplo parálisis del nervio facial), metástasis ganglionares, tumores de alto grado, invasión linfovascular y diseminación extracapsular.

1.6.7. Complicaciones de la cirugía parotídea

Numerosas complicaciones se asocian a la cirugía de la glándula parótida¹⁰⁴; siendo las más frecuentes la paresia o parálisis del nervio facial y el SF. Otras complicaciones descritas son las deformidades infraauriculares (depresiones en el contorno facial por el déficit de volumen secundarias al tejido resecaado), la aparición de fistulas salivares y sialoceles, disestesias o alteraciones sensitivas de la piel (fundamentalmente sensación de acorchamiento alrededor del pabellón auricular, sobre todo a nivel del lóbulo por afectación de las ramas posteriores del nervio auricular mayor), infecciones locales, seromas, hematomas o hemorragias y cicatrices incisionales extensas o formación de cicatrices queloides.

Además, otras complicaciones tales como dolor y malestar, problemas de oído y una posterior xerostomía pueden reducir la calidad de vida del paciente después de la parotidectomía¹⁰³.

La incidencia de la parálisis facial temporal después de una parotidectomía varía en la literatura desde el 10 al 65%¹⁰⁵, mientras que la parálisis facial permanente oscila entre el 0 al 19%¹⁰⁶. Las paresias

faciales transitorias se resuelven generalmente en los primeros 6 meses, resolviéndose el 90% dentro del primer mes¹⁰⁷, siendo la rama marginal mandibular la rama facial que presenta mayor riesgo de lesionarse.

Los factores de riesgo de parálisis facial, transitoria o permanente son: histología maligna, tamaño de la tumoración, edad avanzada del paciente, larga duración de la intervención quirúrgica y reintervenciones quirúrgicas¹⁰⁵.

Las disestesias alrededor del lóbulo de la oreja se desarrollan en más de dos tercios de los pacientes después de una parotidectomía, aunque este déficit sensorial mejora espontáneamente con el tiempo³² y no guarda relación con la preservación o no del nervio auricular mayor⁹².

Debido a que los tumores de las glándulas salivares más frecuentes son las neoplasias benignas, y por lo tanto presentan una larga supervivencia postintervención, tienen una alta frecuencia de complicaciones tardías. Una de estas complicaciones tardías más frecuentes es el SF, considerada como la secuela menor más significativa a los 5 años de la cirugía¹⁰⁸.

1.7. INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE FREY

En la literatura científica, la incidencia de SF tras parotidectomía se ha descrito que puede variar entre el 4 y el 98%¹⁰⁹. Este amplio rango de variación puede estar relacionado con los diferentes tipos de diseño de los estudios (prospectivos y retrospectivos), con la longitud del seguimiento postintervención o con diferentes criterios diagnósticos (quejas subjetivas o métodos objetivos)⁴⁵.

Como el SF es una complicación tardía de la cirugía de la glándula parótida, un seguimiento a largo plazo permite comprobar que dicho síndrome está presente en la mayoría de los pacientes tras parotidectomía^{110, 111}.

Así, si la incidencia del SF es evaluada por métodos subjetivos se encuentra entre el 12,5% a 62%, (aproximadamente el 10% de los pacientes lo explican espontáneamente, sin embargo si se pregunta explícitamente sobre el SF, el 30-40% de los pacientes como mínimo lo presentan⁷⁵.) mientras que si se utilizan métodos objetivos (Test de Minor) aumentará hasta el 98-100%^{112, 113}.

Existe una alta incidencia subclínica de SF, dada la aparente diferencia entre la mayoría de pacientes que tienen un test objetivo positivo (96-98%), los que admiten los síntomas si se les pregunta (30-50%) y los que se quejan de los síntomas sin preguntarles (10-15%)¹¹⁴.

Los estudios de Laage-Hellman³⁸ en 1958 representan los primeros análisis de la incidencia de este síndrome. En su estudio de 123 pacientes usó el test de Minor para determinar la incidencia objetiva, siendo ésta cercana al 100%.

En los niños, el SF es mucho menos frecuente¹¹⁵, siendo las descripciones realizadas entre la población pediátrica escasas, habiéndose publicado hasta la fecha menos de 100 casos⁷⁴. En el 50% de estos casos, existe un antecedente de parto traumático con fórceps. A menudo esta baja incidencia, da lugar, a iniciar en el paciente pediátrico molestos estudios, que no serían necesarios, puesto que el diagnóstico de la enfermedad es puramente clínico, siendo únicamente necesaria una prueba de provocación que demuestre la clínica explicada por la familia.

1.8. CLÍNICA DEL SÍNDROME DE FREY

Habitualmente, los pacientes con SF tienen poca sintomatología, incluso puede pasar desapercibido. Sin embargo, en algunos casos afecta la calidad de vida, apareciendo cuando una persona come, ve, sueña, piensa o habla de ciertos tipos de alimentos, e incluso sólo por hacer algo que produce una fuerte salivación¹¹⁶.

Los síntomas descritos en la literatura van desde un cuadro de enrojecimiento facial (llamado “flushing” en la literatura anglosajona) acompañado o no de hipertermia local, hasta cuadros de sudoración de variable intensidad, que en los casos más graves, llegan a presentar gotas de sudor corriendo por las mejillas y cuello de los pacientes, llegando a mojar la ropa y requiriendo por tanto del uso de pañuelos o servilletas para secarlas. Éste sería el principal motivo para buscar tratamiento del SF debido a la limitación de su vida social. Aunque el SF es sintomático hasta en el 50% casos, sólo entre el 10 y el 15% de los pacientes refieren sus síntomas como graves y lo encuentran realmente embarazoso por lo que buscan tratamiento.

Además de los síntomas típicos (sudoración, calor y enrojecimiento facial) algunos pacientes describen también dolor e incluso sensación de hormigueo¹¹⁶.

El área donde aparece el SF coincide en la mayoría de los casos con la distribución del NAT, aunque puede extenderse a regiones inervadas por el nervio auricular mayor o por el nervio occipital menor. Así, Laskawi et al⁵⁰ dividen la región periauricular en 6 áreas en función de la inervación sensitiva (Figura 9), que corresponderían a las siguientes: las regiones I y VI son áreas inervadas por el NAT, las regiones II, III y IV están inervadas por el nervio auricular mayor y la región V por el nervio occipital menor.

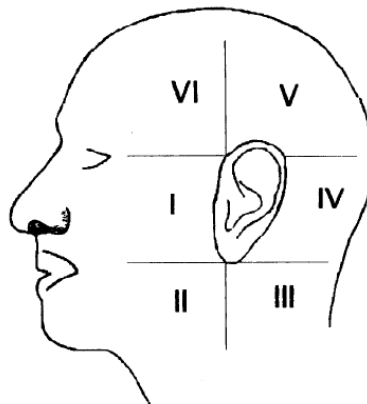


Figura 9. Representación esquemática de la distribución de la inervación sensitiva de la región periauricular⁵⁶. Imagen modificada.

La región más frecuentemente afectada es la región preauricular (área I), seguida por la región maseterina (área II) y la zona temporal (área VI) como se aprecia en la Figura 10.



Figura 10. Áreas ordenadas por frecuencia de aparición del SF³⁹.

La aparición del síndrome puede ser desde unas semanas después de la afectación del nervio hasta años después²¹, con un promedio de un período comprendido entre 6 semanas (período para comenzar la regeneración nerviosa) y 2 años³⁸⁻⁴³, hallándose entre los 6 y 12 meses el tiempo de aparición más común. Se han documentado periodos de latencia de más de 8 años, incluso hasta 14 años tras la cirugía según Wenzel¹¹⁷.

Según la mayoría de autores, una vez instaurado el SF permanece toda la vida⁵⁰⁻⁵². Sin embargo, Pansino¹¹⁸ afirma que aproximadamente el 5% de los pacientes pueden presentar una regresión espontánea con desaparición de los síntomas.

La clínica parece tener mayor relación con la consistencia de los alimentos puesto que aparece independientemente del sabor de la comida. Así, comidas copiosas y duras provocan la sudoración gustativa, lo cual podría relacionarse con la masticación como elemento desencadenante¹¹⁹. Sin embargo, el SF puede llegar a producirse tan solo con el estímulo olfatorio de una comida apetitosa.

La aparición de la clínica no guarda relación con el carácter benigno o maligno de la lesión que asentaba sobre la parótida, ni con ningún tipo histológico en particular⁵⁶, aunque sí aparece con mayor frecuencia en casos de reintervenciones quirúrgicas por recurrencias de tumores de parótida.

Así, el SF no se ha asociado a ningún factor de riesgo¹⁰⁵, al contrario de la parálisis facial donde se ha demostrado que existe una incidencia mayor en casos de parotidectomía total, en casos donde la edad del paciente es mayor de 70 años, cuando la duración de la cirugía es

más de 260 minutos y en casos de una cirugía parotídea previa¹²⁰. Se ha comprobado que la lesión del nervio facial es directamente proporcional al tamaño tumoral y que en la misma línea, una cirugía más extensa conlleva un mayor riesgo de parálisis del mismo¹⁰⁴.

Las manifestaciones clínicas del SF en la infancia son características^{121,122} y algo diferentes a las del adulto. Consisten en episodios recurrentes de eritema, de predominio unilateral^{123,124} en el área inervada por el NAT, inmediatamente tras un estímulo gustativo (más frecuentemente con alimentos sólidos, semisólidos o ácidos) y excepcionalmente, táctil¹²⁵ u olfatorio¹²⁶. Raramente acompañado de sudoración⁷⁴ (menos del 10% casos) durante la edad pediátrica, que es el síntoma principal en el adulto. Excepcionalmente, se presenta edema facial, lagrimeo o inyección conjuntival. La duración de los episodios es de minutos a una hora y la evolución es hacia la desaparición en un periodo que va de semanas a años^{127,128}. La edad de inicio habitual en la infancia, cuando no hay antecedente infeccioso, quirúrgico o traumático, es el primer año de vida (81%), coincidiendo generalmente con el inicio de la alimentación complementaria¹²⁹ (sobre todo con la introducción de las frutas)¹³⁰.

1.9. DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE FREY

El diagnóstico del SF es fundamentalmente clínico, se realiza cuando el paciente comienza a percibir que coincidiendo con las comidas presenta sudoración y enrojecimiento de las regiones preauricular, temporal y maseterina del lado donde se realizó la parotidectomía.

Numerosos métodos han sido utilizados para documentar de forma objetiva el SF, entre ellos el más antiguo y el más utilizado actualmente, es el test de Minor⁴³. Descrito en 1927 por el médico ruso Víctor Minor, consiste en la reacción del sudor con una solución yodada y el almidón en la región afecta desencadenando un cambio de coloración.

El test de Minor del yodo-almidón está considerado la técnica de referencia para detectar objetivamente el SF. Es una técnica fácil, segura, rápida y barata, permitiendo una confirmación visual del SF evaluando la extensión cutánea afectada¹³¹.

Antes de la realización del test de Minor a las mujeres se les debe preguntar si llevan maquillaje y en tal caso retirarlo adecuadamente y los hombres deben estar debidamente afeitados, en el lado donde se ha

realizado la parotidectomía. Se coloca al paciente en el sillón de exploración o en la camilla, rotando la cabeza un ángulo de 45° y secando la piel de la región afecta con una gasa para evitar falsos positivos por la sudoración. Tras permanecer unos minutos en reposo, se aplica una solución yodada compuesta por 1,5 gramos de yodo, 10 g de aceite de castor y 125 ml de etanol al 95% en la zona preauricular, temporal, postauricular y en el lóbulo de la oreja, es decir, el territorio cutáneo inervado por el NAT. Una alternativa es el uso de povidona-yodada (por ejemplo, Betadine®).

Una vez se ha secado la solución yodada, todas esas áreas son espolvoreadas con polvo de almidón de patata y posteriormente se administra al paciente un estímulo sialogogo (por ejemplo, una rodaja de limón) que debe masticar durante 1 minuto. La respuesta aparece de forma instantánea, considerándose positiva si aparece un cambio de coloración hacia un color violeta oscuro y negativa cuando no existe cambio de coloración. La extensión exacta de la coloración se mide con una plantilla de acetato estandarizada que cuantifica la superficie en cm².

Un posible defecto del test de Minor se encuentra en la evaluación de los pacientes con pelo abundante, en

los cuales la hiperhidrosis es difícil de registrar debido a la escasa penetración del almidón en la región temporal, no permitiendo al médico el acceso de la exacta extensión del área afectada⁷⁵.

Todos los pacientes con presencia subjetiva de SF tienen un test de Minor positivo. No obstante, un porcentaje importante de pacientes con el test de Minor positivo no tienen síntomas subjetivos¹³².

La clasificación de la gravedad del SF (leve, media y severa) generalmente se determina mediante la evaluación del tamaño de la zona hiperhidrótica. Desafortunadamente, en los últimos estudios publicados no se ha aplicado un valor común para cada grado de severidad¹³³.

Otras pruebas objetivas han sido descritas para el diagnóstico del SF. Laccourreye et al¹⁰⁶ utilizaron un método en el que se midió el nivel de L-lactato con biosensores. A pesar de ser sensible, este método requiere el uso de complicados y costosos equipos, por lo que no es viable para su uso rutinario.

Dulguerov et al⁵⁶ aplican dos métodos diferentes en su estudio. En el primer método, se mide la cantidad de sudor absorbido por un papel secante que se coloca

sobre la piel. Aunque este método permite la evaluación cuantitativa de la cantidad de sudor generado, no proporciona datos topográficos. El segundo método era una modificación del test de Minor original, donde se utilizaba un papel que cambiaba de color cuando estaba mojado, y finalmente se obtenía una imagen (en una escala de grises) que se sometió a un algoritmo con el fin de medir el área de color que cambiaba. Aunque los datos topográficos de este método son excelentes, no proporciona datos cuantitativos.

El aumento en la temperatura de la piel sobre la región preauricular es uno de los síntomas del SF. En su estudio, Isogai y Kamiishi¹³⁴ utilizan la “termografía médica” para identificar la presencia de este síndrome mediante la medición de tales cambios de temperatura. Para ello evalúan a los pacientes mediante termografía infrarroja que medirá la temperatura de la piel en la zona operada y en la no operada para tomarla como control. Se coloca al paciente en una habitación donde está controlada tanto la temperatura como la humedad, se esperan 15-20 minutos para aclimatarse el paciente y entonces se le administra el estímulo sialogogo. A partir de ese momento se toman diversas imágenes mediante termografía y se muestran las diferencias de temperatura

debido a los cambios vasculares (vasodilatación de capilares sanguíneos).

Existe una clara relación entre la positividad del Test de Minor y las diferencias cuantitativas de temperatura en las imágenes térmicas¹³⁵. Sin embargo, las diferencias de sensibilidad entre pacientes y las variaciones de dilatación capilar y las respuestas de sudoración gustativa tras la administración de un estímulo sialogogo, contribuyen a una amplia variación en la incidencia del SF¹³⁶. A pesar de estar demostrada la utilidad de la termografía, se requiere un material muy costoso, por lo que no está disponible en la mayoría de centros.

El último método objetivo descrito ha sido la respuesta galvánica de la piel (Galvanic Skin Response, GSR)¹³⁷ que analiza los cambios en la conductividad de la piel en respuesta a estímulos del SNA. Es un método cuantitativo, de fácil medición, con alta sensibilidad y relativamente seguro para medir alteraciones en la actividad eléctrica de la piel de la región preauricular. Con este método se aprecia un aumento de la GSR en pacientes con SF, incluso en pacientes que no presentan síntomas subjetivos actualmente, es decir, pacientes que tendrían un riesgo de presentar SF con el tiempo¹³⁶. Este

método no se utiliza rutinariamente por el mayor coste económico que supone y porque los beneficios que aporta no son mucho mejores que los aportados por el test de Minor.

En el caso de los niños, ante la sospecha de SF por la localización de la lesión (limitada a una o ambas mejillas) y la ausencia de otros síntomas asociados a alergias (como diarrea, dolor abdominal, vómitos, urticaria, angioedema), debe realizarse la confirmación mediante una prueba de provocación⁶⁹ (darle al niño algo de comer); evitando realizar otras pruebas más invasivas, entre ellas pruebas de alergia (que son siempre negativas).

Aunque podemos objetivar el SF, desafortunadamente, no existe ningún cuestionario estandarizado para valorar la afectación de calidad de vida de los pacientes¹⁰⁹ y por tanto la gravedad¹³⁸.

Según Shuman¹³⁹, la utilización de cuestionarios respondidos por los pacientes podría ser el mejor método para cuantificar el grado de molestia de SF. No obstante, no existe un cuestionario estandarizado, reconocido globalmente, ni ningún otro instrumento ideal diseñado para evaluar el impacto del SF sobre la calidad de vida de los pacientes.

Nitzan et al¹⁰⁴ realizaron un estudio de calidad de vida en pacientes sometidos a parotidectomía para definir la morbilidad y su impacto en la calidad de vida. En un cuestionario, la puntuación media para los efectos locales del SF fue 77 (escala 0-100). La importancia en la calidad de vida global fue de 2,7 en una escala de 1 a 5.

En un estudio realizado por Baek et al⁹² para valorar la importancia de las secuelas menores postparotidectomía a los 5 años en el caso de tumores benignos, el SF fue la secuela más preocupante. La clínica de SF se hace más molesta a los pacientes con el tiempo, con el 25,7% en 1 a 2 años y el 50,9% a los 5 años. Mientras que en ese mismo estudio se analizaron las puntuaciones de otras secuelas y no eran progresivas como por ejemplo la disestesia alrededor del lóbulo de la oreja afectada.

Hays¹⁴⁰ determina la gravedad del SF por la frecuencia de aparición: más o menos de 3 veces en una comida. Ahmed y Kohle¹⁴¹ incluyen también la incidencia (ocasional o en cada comida) y la vergüenza social. Beerens y Snow¹⁴² introducen otro cuestionario (**Frey Questionnaire Card: FQC**) para responder a la pregunta ¿En las últimas 2 semanas, ha tenido enrojecimiento o sudoración en la mejilla durante las comidas? Indicando

con una puntuación según una escala de 1 a 5 el resultado como sigue en la Tabla V:

Tabla V. Frey Questionnaire card¹⁴².

VALOR	SINTOMATOLOGÍA
1	casi nunca
2	a veces, pero tolerable
3	regular y desagradable
4	a menudo y molesto
5	siempre y terriblemente grave

Y por último, Luna-Ortiz et al⁷⁵ propusieron un sistema de evaluación para determinar la gravedad del SF (Tabla VI). Según este sistema, la severidad del SF se determinaba de acuerdo a 4 criterios que se iban puntuando: las manifestaciones clínicas percibidas por el paciente, la extensión de la zona afectada en el test de Minor (expresada en cm²), la existencia de sudoración excesiva y de olor desagradable del sudor. Así, se clasificaba el SF como leve si tenía menos de 4 puntos y severo si la puntuación era igual o mayor de 4.

Tabla VI. Sistema de evaluación propuesto por Luna-Ortiz et al⁷⁵.

CRITERIOS	VALOR
manifestaciones clínicas:	
- si	1
- no	0
extensión de la zona afectada:	
- 0.1 a 2 cm	1
- 2.1 a 4 cm	2
- > 4 cm	3
sudoración excesiva	3
olor desagradable del sudor	3
SF Leve	1-3 puntos
SF severo	≥4 puntos

1.10. PREVENCIÓN DEL SÍNDROME DE FREY

Desde las primeras referencias de Bernard en 1823, muchas modificaciones se han introducido en la parotidectomía¹⁴³ con el fin de evitar sus complicaciones. Algunas de estas modificaciones van dirigidas a la prevención del SF¹⁴⁴, aunque no se ha demostrado su efectividad. El método más utilizado para prevenir la reinervación anormal observada en dicho síndrome es colocar una barrera física entre las fibras dañadas del NAT y las glándulas sudoríparas y vasos sanguíneos de la piel facial¹⁴³, para intentar realizar un bloqueo mecánico de la regeneración nerviosa hacia dichas glándulas. No obstante, no está claro que una barrera entre la glándula parótida y la piel pueda inhibir o solo retrasar la reinervación aberrante de la piel por fibras nerviosas parasimpáticas¹⁰⁸.

Se han utilizado multitud de materiales para dichos injertos, pudiendo dividirlos en 2 grupos:

- autoinjertos (injertos del propio paciente)
- aloinjertos (materiales sintéticos).

En el grupo de los autoinjertos podemos destacar: colgajos del músculo esternocleidomastoideo (ECM)^{145,146}, de fascia temporoparietal^{147,148}, del sistema músculo aponeurótico superficial (SMAS)^{149,150}, y colgajos dérmicos libres¹³² o vascularizados de piel y grasa^{151,152}.

Con respecto al grupo de aloinjertos podemos destacar la matriz dérmica acelular (acellular dermal matrix: ADM)^{153,154}, la matriz de pericardio bovino (bovine pericardial matrix: BPM)¹⁵⁵, la duramadre liofilizada, y diversos implantes⁵⁶, por ejemplo de politetrafluoroetileno (e-PTFE: Gore-Tex), de poliglactina 910 (Vicryl), polidioxanona (Ethisorb) y celulosa oxidada regenerada.

Ambos tipos de injertos presentan diversas desventajas¹⁵⁶.

En cuanto a los autoinjertos, las desventajas incluyen: el aumento del tiempo operatorio, el posible sangrado adicional durante la cirugía, una incisión ampliada o una nueva incisión en el lugar de origen del injerto, además de una cantidad limitada de tejido y en el caso del tejido adiposo son fácilmente absorbidos¹⁵⁷.

En cuanto a los aloinjertos, las desventajas incluyen: el riesgo de infección, rechazo o extrusión y la formación de seromas y fistulas salivares¹⁵⁸.

En el grupo de los autoinjertos, los tejidos más utilizados han sido:

El **colgajo de ECM pediculado** propuesto por Jost en 1968 y Kornblut en 1974⁴⁴. Posteriormente, se han descrito múltiples modificaciones: asociado a incisión de lifting, con base superior o inferior y mono o bipediculado¹⁵⁹. Muchos estudios presentan una incidencia del SF que no mejora con el colgajo de ECM^{44, 105,145}. La causa puede ser por una atrofia del músculo que permita el paso de las fibras nerviosas a través de los fascículos musculares hacia la piel, por sustancias neurotróficas que contribuyan a este fenómeno o bien porque el músculo no crea una barrera completa¹⁶⁰.

El **colgajo de fascia temporoparietal**, usado por primera vez por Fox y Edgerton en 1976, constituyendo un método frecuente de reconstrucción de defectos de la órbita, oreja y mejilla¹⁴⁷. El colgajo, vascularizado por los vasos temporales superficiales, puede ser también un colgajo libre. Una ventaja añadida a este colgajo es que está completamente separado del lecho parotídeo, a diferencia del colgajo SMAS, por lo que no hay porciones del mismo susceptibles de ser lesionadas durante la extirpación de la glándula parótida. Los riesgos primarios de este colgajo son la lesión de la rama frontal del nervio

facial, alopecia y la anchura del arco cigomático puede acentuar el defecto facial¹⁵⁶.

El uso de **grasa libre y colgajos de dermis y grasa** han sido descritos para muchas situaciones, pero los resultados a largo plazo son controvertidos. El principal inconveniente es la reabsorción del tejido adiposo, por isquemia y necrosis traumática. Este hecho puede aumentar las complicaciones de infección y hematoma, por esta razón algunos autores han incluido dermis en el colgajo de grasa, teóricamente para mantener el plexo vascular subdérmico, obteniéndose así el flujo de sangre necesario para un máximo volumen de retención¹⁵².

El **colgajo de SMAS**, fue descrito originariamente por Mitz y Peyronie en 1976 y posteriormente perfeccionado por Tessier en 1979. Está formado por una porción muscular y una fascia, situándose por debajo del tejido celular subcutáneo y por encima de la parótida, y se origina como continuación del músculo platisma. Rappaport y Allison en 1985 fueron los que sugirieron por primera vez que el grosor del colgajo mejoraba usando la técnica de SMAS¹⁴⁹. La hipótesis de la fisiopatología de la prevención del SF con el colgajo de SMAS es que permite una cicatriz más gruesa y densa, lo

que dificulta y ralentiza la regeneración nerviosa hacia la piel¹⁴⁹.

El SMAS, según Celesteyn¹⁶¹, también parece acelerar la recuperación de la paresia del nervio facial, de 3 meses a 6 semanas. El mecanismo por el cual se observa esta recuperación de la paresia facial parece ser la provisión de sangre suplementaria que provoca el colgajo, que induce la formación de la red capilar alrededor de los nervios isquémicos.

Dentro del grupo de aloinjertos, el único que se sigue utilizando actualmente es la **ADM**¹⁶² (Alloderm®), que está disponible en abundancia, es muy flexible y puede ser fácilmente cortada con una gran variedad de formas¹⁶³. Este material procede de la piel. Se retiran con una serie de tratamientos los componentes celulares del epitelio y la dermis, conservando únicamente el colágeno tipo IV, evitando así una respuesta inmune durante la implantación¹⁵⁵.

El método para preparar ADM fue descrito por Livesey et al¹⁶⁴ en 1995 y en el mismo año fue utilizado clínicamente por Wainwright¹⁶⁵. En 1996, Jones et al¹⁶⁶ describieron los injertos de ADM como una buena solución para la corrección de los defectos de tejidos blandos y el aumento de volumen.

En un estudio publicado recientemente, Gennaro et al¹⁵⁵ utilizaron como aloinjerto **BPM** demostrando una disminución de la incidencia de SF. De los 20 pacientes tratados con BPM, ninguno desarrolló SF objetivo y sólo un paciente refirió SF subjetivo. El BPM es un derivado de pericardio bovino del cual se retiran los componentes celulares con una serie de tratamientos, conservando únicamente el colágeno y la elastina. Este tipo de injerto ha sido utilizado con buenos resultados en diferentes especialidades quirúrgicas como neurocirugía, cirugía cardíaca, cirugía abdominal y ginecológica¹⁵⁵.

Así, del mismo modo que ocurre en el caso de la ADM, con la descelerización se consigue obtener materiales menos antigénicos, produciendo menor respuesta antiinflamatoria y por tanto disminuyendo la posibilidad de rechazo.

La **celulosa oxidada regenerada (“Interceed®”)** es un material reabsorbible que crea una barrera temporal que previene la adhesión cuando se aplica en tejidos traumatizados después de la cirugía. Su ventaja es que se reabsorbe en un período de tiempo, por lo que no tiene riesgo de reacción a cuerpo extraño, además es una técnica de mucho menor coste comparado con materiales biosintéticos como el “Alloderm®” o el

“Allomax®”, pero tiene el mismo problema de todos estos materiales, que tienen una alta tasa de infección, seroma y fistulas salivales¹⁶⁷.

Por tanto, el método ideal para evitar el SF debería ser aquel que proporcione una barrera efectiva frente a la regeneración del NAT, sin ser un procedimiento que aumente mucho el tiempo quirúrgico, que no lesione otras estructuras corporales y que no sea costoso económicamente¹⁶⁸.

Además de la colocación de injertos de interposición, las técnicas quirúrgicas con preservación del parénquima parotídeo, como la ECD, también se postula que reducen la incidencia del SF³⁸. De igual modo, con la radioterapia complementaria a la cirugía, también se aprecia una disminución de la incidencia de SF. A pesar de su efectividad, sólo por la prevención del SF no está justificada la administración de radioterapia postoperatoria por sus numerosos y graves efectos secundarios.

Actualmente, los injertos más aceptados para la prevención del SF son los colgajos musculares y de ADM, aunque el último metaanálisis publicado¹⁵⁸ confirma que ambos injertos disminuyen el riesgo de SF subjetivo sin

lograr la prevención en el 100% de los casos, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

La posible explicación podría ser que no todos los pacientes tendrían cubierta toda el área quirúrgica con el injerto¹⁶⁹ (pudiendo quedar algunas áreas parcialmente descubiertas y apareciendo en esas zonas el SF). Otra explicación podría ser que además de la regeneración neural anómala, otro mecanismo podría estar envuelto en la aparición de SF debido a que no existe tratamiento totalmente efectivo o sólo se consigue un alivio temporal¹²⁹.

1.11. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE FREY

Afortunadamente, la mayoría de los pacientes diagnosticados de SF no requieren tratamiento. Normalmente en los casos leves, es suficiente con una correcta explicación de los síntomas y la evolución, con la tranquilidad que ello conlleva. Sin embargo, en un 10-15% de los casos¹⁰⁵, los pacientes presentan síntomas graves, interfiriendo significativamente en su vida diaria, llegando a limitar las relaciones sociales y laborales, provocando por tanto malestar (vergüenza social, incomodidad o ansiedad). Son estos pacientes los que van a requerir tratamiento debido a que ven reducida su calidad de vida y suponen un reto terapéutico, ya que no existe un tratamiento definitivo²¹.

Antes de explicar las distintas opciones de tratamientos utilizados en el SF, debemos conocer el significado del término hiperhidrosis y la anatomía y fisiología de las glándulas sudoríparas para conocer la base del tratamiento.

1.11.1. Hiperhidrosis. Definición y clasificación

La hiperhidrosis se define como una sudoración excesiva, un trastorno donde el organismo produce más sudor del necesario para regular la temperatura corporal. La hiperhidrosis se puede clasificar en primaria o secundaria¹⁷⁰.

La **hiperhidrosis primaria**, también llamada esencial o idiopática, consiste en una hiperhidrosis focal, principalmente de las palmas de las manos, las plantas de los pies, las axilas y la cara. Afecta al 1-3% de la población, donde el 51% corresponde a hiperhidrosis axilar. La etiología es desconocida, pero se postula que existe un componente genético (alteración del cromosoma 14q con herencia autosómica dominante¹⁷¹), porque hasta un 30-50% de los pacientes recuerdan familiares con sudoración excesiva como ellos y normalmente aparece durante la adolescencia, surgiendo fundamentalmente en relación a factores emocionales, por ejemplo, en estados de ansiedad o nerviosismo¹⁷².

Por el contrario, la **hiperhidrosis secundaria** está causada por una enfermedad subyacente y generalmente induce una sudoración generalizada.

Entre las causas más frecuentes encontramos¹⁷³:

- infecciones crónicas, intoxicaciones (acrilamida)
- enfermedades endocrinas (diabetes, hipertiroidismo, hiperpituitarismo, , acromegalia, feocromocitoma)
- alteraciones hormonales (embarazo, menopausia)
- enfermedades neurológicas (Enf. de Parkinson)
- neoplasias (síndromes mieloproliferativos, Enf. de Hodgkin)
- uso de medicamentos (antidepresivos como la sertralina)
- síndrome de abstinencia (alcohol o otras sustancias)
- enfermedades congénitas (síndrome de Riley-Day*)

Sin embargo, en la hiperhidrosis secundaria además de una sudoración generalizada también puede aparecer una sudoración regional (lesiones en SNC o SNP, accidentes cerebrovasculares, neuropatías

* **Síndrome de Riley-Day o disautonomía familiar:** trastorno hereditario por mutación del gen IKBKAP (cromosoma 9) que afecta la función de los nervios ocasionando ausencia de dolor. Presenta mayor frecuencia en personas con ancestros judíos de Europa Oriental.

periféricas, Síndrome de Ross[†]) o una sudoración focal (nevus ecrinos, SF)¹⁷⁴.

1. 11.2. Las glándulas sudoríparas

El sudor es producido en las glándulas sudoríparas que se encuentran distribuidas por toda la superficie corporal. Hay dos tipos de glándulas sudoríparas en el cuerpo humano (Figura 11):

- las glándulas apocrinas
- las glándulas ecrinas

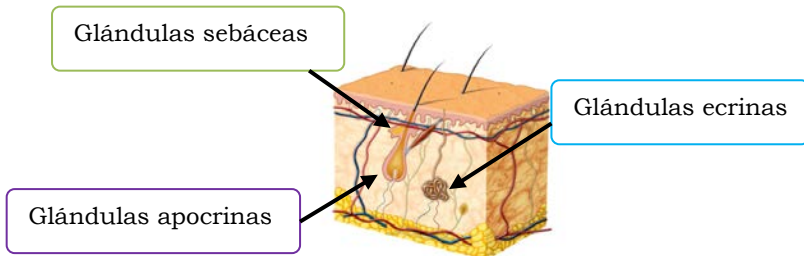


Figura 11. Tipos de glándulas sudoríparas.

[†] **Síndrome de Ross:** Descrito por el neurólogo Alexander T. Ross en 1958. Se caracteriza por la tríada: pupila tónica unilateral, arreflexia generalizada (*síndrome de Holmes-Adie*) y anhidrosis segmentaria progresiva con una zona de hiperhidrosis reactiva contralateral.

Glándulas sudoríparas apocrinas: Están formadas por un gran lóbulo secretor y un conducto excretor que desemboca en el folículo pilosebáceo saliendo al exterior su contenido junto con el sebo. Estas glándulas son poco numerosas y se localizan en las axilas, las areolas, el periné, el pubis y el CAE. Producen sustancias muy olorosas que son las responsables del olor característico de zonas como las axilas y los órganos sexuales, pudiendo convertirse ese olor en desagradable al mezclarse con las bacterias presentes en la piel. Los niños antes de la pubertad tienen un olor diferente a los adultos ya que no producen sudor apocrino y su secreción sebácea es menor¹⁷³.

Glándulas sudoríparas ecrinas: son glándulas tubulares enrolladas que están formadas por un glomérulo secretor y un conducto excretor que desemboca directamente en la superficie de la piel a través del poro sudoríparo. Son las más abundantes y están distribuidas por toda la superficie corporal, existiendo unas 250 glándulas por centímetro cuadrado de piel, con mayor concentración en palmas de las manos, plantas de los pies y en la cara, fundamentalmente en las mejillas y en la frente. Son más numerosas en cabeza, tronco y superficie flexora de extremidades.

El glomérulo se encuentra en la dermis profunda y en él podemos distinguir 3 tipos de células:

- células claras o principales: secretan la mayor parte de los componentes del sudor (agua y electrolitos)
- células oscuras o mucígenas: secretan glicoproteínas
- células mioepiteliales: ayudan a expulsar el sudor

Las glándulas sudoríparas segregan 1 litro de sudor al día en condiciones basales y pueden producir hasta 10 litros en condiciones extremas. El sudor es un fluido claro, inodoro e hipotónico, constituido el 99% por agua y el 1% restante contiene principalmente sodio y cloro, además de potasio, urea, lactato, aminoácidos, bicarbonato, calcio y proteínas¹⁷².

Las glándulas sudoríparas tienen una función muy importante en la termorregulación, ya que gracias a la evaporación del sudor nuestro organismo puede reducir la temperatura corporal. Sin embargo, la sudoración no sólo está controlada por estímulos térmicos, sino que también existe un componente de control emocional (sudoración emocional) regulada por el córtex cingulado anterior y el sistema límbico que estimula la sudoración y produce vasoconstricción (en lugar de vasodilatación)¹⁷⁵.

1.11.3. Fisiología del sudor

Las glándulas sudoríparas están innervadas por fibras postganglionares (fibras C) simpáticas, cuyo neurotransmisor es la ACh. En respuesta a los impulsos nerviosos, la ACh es liberada en las terminaciones nerviosas presinápticas y luego se une a los receptores colinérgicos muscarínicos M3 postsinápticos presentes en la membrana basolateral de las células claras de las glándulas sudoríparas ecrinas y desencadena la producción de sudor¹⁷³.

La activación de estos receptores estimula un flujo de entrada de calcio (Ca^{++}) extracelular en el citoplasma. El aumento de la concentración de Ca^{++} intracelular provoca un flujo de salida desde la célula de potasio (K^+) y cloro (Cl^-). En consecuencia, la célula se contrae, porque el agua sigue a los solutos para mantener la misma osmolaridad. La disminución en la concentración de K^+ y Cl^- conduce a un transporte hacia dentro de la célula de sodio (Na^+), K^+ y 2 Cl^- . El aumento de la concentración citoplasmática de Na^+ estimula las bombas de Na^+ para sacar Na^+ citoplasmático a cambio de K^+ , de modo que en este continuo estado de secreción de Na^+ y K^+ , éstos se reciclan a través de la membrana basolateral sin pérdidas adicionales. En contraste, el Cl^- entra en la célula a

Una vez explicada la hiperhidrosis y la estructura y fisiología de las glándulas sudoríparas, podemos entender finalmente el objetivo del tratamiento del SF que al fin y al cabo es un tipo de hiperhidrosis focal.

Las diversas opciones de tratamiento del SF se pueden dividir en dos grandes grupos: quirúrgicos y no quirúrgicos.

❖ TRATAMIENTOS NO QUIRÚRGICOS

1. Tratamientos tópicos

- La escopolamina¹⁴⁰ y el glicopirrolato¹⁷⁶: son sustancias con propiedades anticolinérgicas.

Durante mucho tiempo han sido intuitivamente el tratamiento de elección para los casos de hiperhidrosis focal ya que las glándulas ecrinas son estimuladas por la ACh. Se utilizan como cremas tópicas aplicadas en la mejilla antes de las comidas. Su uso conlleva principalmente dos problemas. Primero, su absorción cutánea es insuficiente generalmente, y segundo, incrementando las dosis tópicas para solventar este problema de absorción, pueden aparecer efectos secundarios sistémicos de bloqueo de la transmisión colinérgica. También se han descrito casos de sensibilización frente a estos agentes¹⁷⁶.

La **escopolamina** es una amina terciaria. Su eficacia presenta gran variación individual entre los pacientes que requieren ajustes en la dosis de 0,25 al 3% en función del espesor de la piel.

El **glicopirrolato** es un amonio cuaternario compuesto, que también penetra la piel, pero más lentamente que la escopolamina, y además no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que tiene menos efectos secundarios. Este tratamiento está disponible en diversas formas (roll-on, loción, cremas o solución)¹⁷⁶.

- Sales metálicas: **clorhidrato de aluminio**¹⁷⁷

Son ingredientes activos en la mayoría de agentes antiperspirantes tópicos, con una concentración del 1-2%. Aunque existen otras presentaciones (gel, alcohol) con una concentración del 10-35%. Se postula que el mecanismo de acción es la atrofia inducida de las glándulas ecrinas secundaria a la obstrucción mecánica a largo plazo de la zona distal de los conductos de las glándulas sudoríparas facilitando la formación de un precipitado por las sales metálicas. Se aplican en el área afectada y dan protección durante algunos días. Como efectos secundarios suelen presentar quemazón e irritación de la piel en el lugar de aplicación.

- Aldehídos: el **formaldehído** y el **glutaraldeído**

Su mecanismo de acción parece ser el bloqueo del conducto de la glándula sudorípara mediante la desnaturalización de la queratina de la parte superior del poro de la glándula ecrina. El taponamiento producido parece limitarse a la parte superficial del estrato córneo, y por consiguiente, la regeneración de la epidermis reabre la luz del conducto en pocos días, lo cual hace que la aplicación deba de ser casi diaria. Su uso tópico lleva consigo asociados importantes efectos secundarios de irritación y de sensibilización contra el agente hasta en el 20% de los casos¹⁷⁷.

- Anestésicos locales como la **lidocaína**¹⁷⁸

Ejercen su efecto mediante el bloqueo nervioso de las ramas responsables del territorio afecto. Dada la falta de un patrón claro de inervación en el caso del SF su uso no ha dado buenos resultados. Presentan como desventajas una corta duración de acción (4-6 horas) y el descenso de su efectividad después de 2 semanas de uso¹⁷⁹. Los tratamientos tópicos se pueden utilizar varias veces al día, una vez al día o incluso una vez a la semana con escasos efectos secundarios y proporcionando un alivio temporal de los síntomas⁴⁵.

2. Iontoforesis

Consiste en la introducción directa de partículas ionizadas en la piel gracias a la aplicación de una corriente eléctrica directa. El mecanismo de acción exacto no está demasiado claro, pero se ha postulado que se basa en la acción de una partícula cargada taponando el conducto o que la alteración producida por el cambio eléctrico altere la función excretora de la glándula eccrina. Su uso se popularizó en 1968, cuando Levit introdujo este procedimiento en la práctica clínica dermatológica⁴⁵.

Se aplica una corriente eléctrica de forma transcutánea que moviliza los iones Na^+ de una solución acuosa (debe ser agua del grifo y no destilada porque ésta es pobre en iones) y el gradiente eléctrico creado induce el reposo de las glándulas sudoríparas. Se usa de 3 a 6 veces por semana durante 10-20 minutos (su efecto es dosis-dependiente) y después se puede dar una aplicación de mantenimiento de una a tres semanas durante 10 minutos.

El tratamiento puede desencadenar parestesias, eritema, sensación de quemazón, caída del vello y piel quebradiza en la zona a tratar.

Está contraindicado en portadores de marcapasos y hay contraindicación relativa en portadores de prótesis en fibrilación auricular, en el embarazo y cuando se utilizan dispositivos intrauterinos (DIU)¹⁷⁵.

3. Tratamientos sistémicos

- Agentes anticolinérgicos orales¹⁷⁵(oxibutinina, tolterodina)

Funcionan como competidores inhibidores de la ACh a nivel de la sinapsis. La diana ideal del tratamiento para la hiperhidrosis es el subtipo M3 de receptor muscarínico de las glándulas sudoríparas, pero se halla presente en otros tejidos, por lo que los anticolinérgicos suelen provocar efectos secundarios en el músculo liso del tracto gastrointestinal (estreñimiento) y respiratorio (broncodilatación) y en algunas glándulas (xerostomía y xeroftalmia)¹⁴⁰.

El problema se agrava, si como sucede en la actualidad, los fármacos disponibles ni siquiera son selectivos para los receptores M3, sino que también ejercen cierto efecto bloqueador sobre los M2 (bradicardia y retención de orina) y los M1 (somnolencia)¹⁷⁵.

También se han descrito en la literatura⁴⁵ casos aislados de SF tratados con otros fármacos de acción sistémica como son:

- Betabloqueantes (propranolol)
- Benzodiazepinas: de vida media larga (diazepam)
- Antiinflamatorios no esteroideos (indometacina)
- Bloqueadores de canales de calcio (diltiacem)
- Espasmolíticos (belladona)

El problema de estos tratamientos además de su eficacia temporal, que oscila de horas o días hasta semanas, son los numerosos efectos secundarios, por lo que son abandonados por los pacientes en una gran proporción.

- Radioterapia: con importantes efectos secundarios¹⁰⁷. La dosificación requerida puede producir cáncer y contraindica el enfoque del tratamiento sólo para estos síntomas.
- Toxina botulínica: explicada en el próximo apartado

❖ TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

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

Así, el objetivo de las técnicas quirúrgicas descritas en la literatura es evitar la estimulación de las glándulas sudoríparas bien mediante la sección de las fibras nerviosas o bien mediante la interposición de diversos materiales entre la piel y la glándula parótida (ya descritos previamente en el capítulo de prevención).

Entre las técnicas quirúrgicas destacan la sección de alguna porción del arco eferente; como el NAT³⁶, la porción intracraneal del nervio glossofaríngeo o la neurectomía timpánica¹⁸⁰(plexo timpánico, cuerda del tímpano, nervio de Jacobson). Estas técnicas obtienen resultados estables, pero son excesivamente agresivas en relación con la magnitud del problema y pertenecen al pasado¹⁸¹.

Otra opción consiste en la infiltración perineural del ganglio ótico, ganglio cervical superior, NAT o plexo

timpánico, normalmente con alcoholización directa intraneural¹⁸². En algunos casos puede ser exitosa, pero estos tratamientos son muy agresivos¹⁸³, y pueden tener efectos secundarios como sordera, traumatismo del plexo braquial, punción del esófago o tráquea, y perforación timpánica¹⁸⁴.

A pesar de los tratamientos mencionados anteriormente, ninguno es efectivo ni definitivo para el SF postparotidectomía¹¹¹. Los tratamientos locales solo dan resultados transitorios y los tratamientos quirúrgicos más invasivos no se utilizan por el riesgo de lesión del nervio facial¹⁶², por lo que es en este punto donde queda un amplio margen para la utilización de la toxina botulínica.

En el caso de los niños, con el crecimiento se produce una tendencia a la remisión espontánea o una reducción espectacular de los síntomas, por esta razón no se recomienda ningún tipo de tratamiento específico. Debe adoptarse una actitud expectante, explicando a la familia la benignidad del cuadro y la tendencia a la probable autorresolución a medio plazo, sin necesidad de tratamiento ni de exclusión de alimentos desencadenantes⁷⁴.

2. TOXINA BOTULÍNICA

2.1. INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de la toxina botulínica (BoNT) en 1897 hasta el día de hoy, ésta ha evolucionado pasando de ser un veneno a convertirse en una versátil herramienta clínica con una enorme lista de usos clínicos todavía en expansión, desde trastornos resultantes de una hiperfunción muscular o una disfunción autonómica hasta finalidades cosméticas.

Este amplio número de utilidades de la BoNT derivan de sus particulares propiedades. Por una parte, su acción es transitoria y altamente específica, siendo sus efectos localizables en un área diana y controlados por bajas dosis con mínimos efectos secundarios sistémicos. Por otra parte, la BoNT ha sido notablemente segura en más de 40 años de uso en humanos. Así, su transición de veneno a tratamiento médico ha sido el resultado de un siglo dedicado al estudio de sus propiedades y acciones¹⁸⁵. La BoNT es una sustancia anticolinérgica que actúa inhibiendo de forma específica la liberación de ACh en la zona presináptica de la unión neuromuscular o en otras uniones colinérgicas produciendo una denervación parcial reversible de los músculos donde se inyecta o de las glándulas ecrinas.

2.2. CLOSTRIDIUM BOTULINUM

La BoNT es una neurotoxina sintetizada por diferentes especies bacterianas pertenecientes al género *Clostridium* (C), la más frecuente *C.botulinum* (CB), pero también otras especies como *C.baratii* y *C.butyricum*¹⁸⁶. El género *Clostridium* está definido por cuatro características: pared celular gram positiva, metabolismo anaerobio estricto, incapacidad para reducir sulfatos a sulfitos y presencia de endosporas. Tienen forma de fósforo, huso de hilar o palillo de tambor, de ahí su nombre griego "Klostro", que significa huso de hilar. Actualmente, se reconocen unas 150 especies de este género, siendo las más importantes: CB (Figura 13), *C.difficile* productor de diarreas asociadas a la administración de antibióticos de amplio espectro, *C.perfringens* productor de intoxicación alimentaria y gangrena gaseosa y *C.tetani* productor del tétanos¹⁸⁷.



Figura 13. Imagen de microscopía electrónica de barrido de CB.

El CB es un bacilo anaerobio Gram positivo formador de esporas, muy resistentes que pueden sobrevivir en estado latente hasta ser expuestas a condiciones que favorecen su crecimiento, como pueden ser ambientes con poco oxígeno y pH alto (> 4.5). Se halla ampliamente distribuido por la naturaleza (en suelos, aguas y en la vegetación), por lo que los contenidos intestinales de peces, pájaros y mamíferos pueden contener este microorganismo.

El crecimiento del CB puede ser prevenido con acidez, una alta concentración de azúcar, altos niveles de oxígeno o poca humedad. Esta bacteria se encuentra estrechamente ligada a la industria de alimentos pues a través de ella comenzaron los brotes en los embutidos y posteriormente en las conservas, donde una de las condiciones principales es la ausencia de oxígeno. Así, enlatados de pescados, embutidos mal curados y conservas, sobretodo caseras, son los medios favoritos para su crecimiento. Por ejemplo, los vegetales enlatados como las judías verdes, que no hayan sido calentados lo suficiente para destruir las esporas, pueden proveer un medio libre de oxígeno que permita a las esporas crecer y producir la toxina. Además, también se produce una gran cantidad de gas que causará el abombamiento de la lata de conserva, signo de alarma de contaminación por CB.

2.3. BOTULISMO

En la especie humana, el CB produce una enfermedad conocida como *botulismo*, de la cual podemos distinguir 5 tipos¹⁸⁷:

- **Botulismo alimenticio o clásico:** debido a la intoxicación por ingestión de alimentos que contienen la toxina preformada. Es el tipo más frecuente de botulismo.
- **Botulismo infantil:** ocurre en lactantes cuando ingieren esporas y las bacterias se multiplican en su intestino.
- **Botulismo de las heridas:** se produce como el tétanos por penetración de la bacteria a través de heridas abiertas y posterior producción de la toxina.
- **Botulismo inhalatorio:** muy raro, consecuencia de la inhalación de esporas.
- **Botulismo iatrogénico:** consecuencia de la administración de BoNT como tratamiento en diversas enfermedades¹⁸⁸.

Clásicamente, el botulismo se caracteriza por la triada clásica de parálisis flácida descendente simétrica, sensibilidad intacta y ausencia de fiebre. La afectación bulbar es una condición sine qua non, lo que se atribuye al alto aporte vascular de la región cefálica.

El botulismo transmitido por alimentos se produce generalmente entre las 18 y las 36 horas desde la ingestión del alimento contaminado. Los primeros síntomas son: gran sequedad de orofaringe, náuseas, vómitos y dolor abdominal; poco después aparecen signos neurológicos como alteraciones de la visión, midriasis, disartria, disfagia, retención urinaria, debilidad generalizada de la musculatura esquelética y parálisis respiratoria. El tratamiento consiste en la administración de antitoxina botulínica equina trivalente ABE para neutralizar la toxina circulante y soporte vital, estando indicada la intubación anticipada en casos severos¹⁸⁷.

La BoNT no atraviesa el parénquima cerebral, por eso los pacientes no presentan alteración de la conciencia (obnubilación o confusión). Sin embargo, pueden parecer aletargados y tener problemas de comunicación a causa de las parálisis bulbares que se pueden resumir en las cuatro “D”: diplopía, disartria, disfonía y disfagia¹⁸⁹.

De forma general, se puede decir que la patogenia comienza cuando el individuo consume la bacteria y/o su toxina con el alimento, en cualquier caso la acción patógena la ejerce la toxina y no la bacteria. Las toxinas entran inactivas en el organismo y necesitan la acción de proteasas endógenas para activarse. A través de la circulación sanguínea llegan a las terminaciones nerviosas periféricas, especialmente las uniones neuromusculares, donde bloquean la liberación de ACh, lo que impide a los músculos contraerse y produce una parálisis flácida, es decir, una parálisis en la que los músculos no están contraídos, sino relajados.

Los síntomas del botulismo de las heridas son similares, excepto que el periodo de incubación es de unos 10 días, no existen síntomas gastrointestinales y puede aparecer fiebre por coinfección de la herida. El tratamiento incluye el desbridamiento de la zona afectada y la administración diaria de 10-20 millones de penicilina G o bien metronidazol¹⁸⁷.

El botulismo del lactante se produce por la ingestión de esporas en ciertos alimentos, como la miel, y su posterior germinación en el intestino para dar lugar a las formas vegetativas toxigénicas. Ocurre en lactantes menores de un año, la mayoría de los casos en lactantes

menores de 6 meses y la gravedad de los síntomas varían desde un cuadro leve hasta parálisis grave con insuficiencia respiratoria y muerte súbita del lactante. Los síntomas comienzan con estreñimiento y dificultad para comer, hipotonía y llanto débil¹⁸⁷.

El botulismo inhalado se produce por la inhalación de esporas, como puede ocurrir en personas que inhalen cocaína contaminada. Esta vía de transmisión se ha descrito como posible arma bacteriológica. No se han comunicado casos de botulismo transmitido de persona a persona¹⁸⁷.

El botulismo es una enfermedad de declaración obligatoria.

2.4. HISTORIA DE LA TOXINA BOTULÍNICA

El botulismo era conocido antes de que la BoNT fuera descrita. Su nombre viene de la palabra griega “botulus” que significa salchicha, y durante mucho tiempo se utilizó para referirse a una enfermedad provocada por la ingestión de salchichas ahumadas¹⁸⁵.

A finales del siglo XVIII y principios del XIX existieron numerosos brotes de botulismo debido a la pobreza resultante de las devastadoras “Guerras Napoleónicas” (1795-1813) que provocaron unas medidas sanitarias insuficientes en el almacenamiento de comida¹⁹⁰. Se publicaron extensas monografías sobre el tema con abundante casuística, aprovechando el gusto de los alemanes por los embutidos y las salsas de carne.

La historia del bacilo CB se inicia oficialmente en 1820, con las investigaciones realizadas por el médico y poeta alemán Justinus Kerner (Figura 14), en el reino de Württemberg[‡] sobre las intoxicaciones por el consumo de salchichas envenenadas.

[‡] **Reino de Württemberg:** estado en Alemania que existió de 1806 a 1918, localizado en el área actual del estado Baden-Württemberg, en la parte suroeste del país. La capital es Stuttgart.



Figura 14. Justinus Kerner (1786–1862). Lienzo pintado por Alexander Bruckmann (1844)¹⁹⁰.

En 1817, Kerner relató un caso de intoxicación alimentaria mortal, sin embargo fue en 1820 cuando publicó su primera monografía sobre “el envenenamiento por salchichas” en la cual recogía las historias clínicas de 76 pacientes y aportaba una completa descripción clínica de lo que actualmente conocemos como botulismo, también llamada “Enfermedad de Kerner”.

En 1822, Kerner publicó 155 casos de pacientes con botulismo incluyendo en esa monografía la hipótesis sobre el “veneno de las salchichas” y una cuidadosa descripción de todos los síntomas musculares y el amplio rango de alteraciones autonómicas del botulismo tales como midriasis, disminución de la producción de lágrimas y salivación, íleo paralítico, etc¹⁹⁰.

Realizó experimentos en varios animales alimentándolos con fragmentos de salchichas contaminadas y finalmente llevó a cabo dichos experimentos en él mismo, deduciendo que la toxina actuaba mediante la interrupción de la transmisión de la señal nerviosa motora y del SNA.

En resumen, sus hipótesis relativas a la toxina fueron:

- 1) que se desarrollaba en condiciones anaerobias
- 2) que actuaba sobre los nervios motores y el SNA
- 3) que era letal incluso en pequeñas dosis

También especuló sobre el uso de la toxina con fines terapéuticos, llegando a la conclusión de que pequeñas dosis de toxina serían beneficiosas en los trastornos con hiperexcitabilidad y en alteraciones del SNA, como por ejemplo, hipercinesias motoras e hipersecreción glandular respectivamente¹⁹⁰.

En 1895, el microbiólogo belga Emile Pierre van Ermengem (Figura 15) pondría término a la incertidumbre, al demostrar que el botulismo era causado por la toxina de un bacilo anaerobio, el CB.



Figura 15. Emile Pierre van Ermengem (1851–1922)¹⁹⁰

Todo comenzó en diciembre de 1895 en Ellezelles, una pequeña localidad de Bélgica, donde acudió una sociedad musical invitada para tocar una elegía funeraria. Después de la ceremonia fúnebre, la orquesta y el resto de asistentes fueron invitados a una comida fría, donde el plato fuerte era un típico jamón salado. Enfermaron 34 personas, incluyendo a todos los músicos. Los síntomas se presentaron entre las 24 y 36 horas siguientes a la ingestión e incluyeron midriasis, diplopia, sequedad de boca, náuseas, disfagia y parálisis muscular flácida progresiva. Fallecieron tres intoxicados, lo que representa una mortalidad cercana al 10%¹⁹¹.

El microbiólogo Van Ermengem, que había trabajado en el laboratorio de Robert Koch en Berlín en 1883, llevó a cabo la investigación médica. Tanto de los restos del jamón, como de los cadáveres de las víctimas, aisló esporas de un bacilo anaerobio, que denominó *Bacillus botulinus*, llamándose más tarde CB. Además, alimentó a una serie de animales con restos de ese mismo jamón, pudiendo reproducir en dichos animales signos de parálisis, demostrando la existencia de una toxina¹⁹⁰.

La investigación de Van Ermengem permitió demostrar las principales evidencias clínicas sobre el botulismo y la BoNT ¹⁹²:

- 1) el botulismo era una intoxicación, no una infección
- 2) la toxina era producida en la comida por una bacteria
- 3) la toxina no era producida si la concentración de sal en la comida era elevada
- 4) después de la ingestión, la toxina no era inactivada por el proceso digestivo normal

- 5) la toxina era susceptible de inactivarse por el calor
- 6) no todas las especies animales eran igualmente susceptibles

En 1904, Landmann investigó en Darmstadt (Alemania) una epidemia provocada por la ingestión de judías blancas en conserva. Este brote fue muy significativo, pues era la primera vez que se involucraban alimentos vegetales en el botulismo¹⁹¹.

Las bacterias aisladas en las judías por Landmann y las del jamón de Ellezelles fueron comparadas por Leuchs en 1910 en el Instituto Real de Enfermedades Infecciosas en Berlín, encontrando que las cepas bacterianas eran distintas y las toxinas eran serológicamente diferentes. Los dos tipos de BoNT no recibieron su actual designación por letras de los subtipos serológicos hasta 1919, cuando Georgina Burke, que trabajó en la Universidad de Standford, pasó a denominarlos tipos A y B¹⁹².

Sucesivos estudios a nivel mundial demostraron que el CB era capaz de producir 8 toxinas antigénicamente distintas, designadas con letras desde la A hasta la G (A, B, C1, C2, D, E, F, G).

El tipo C se subdivide en C1 (neurotoxina) y C2 (afecta a la permeabilidad vascular y es enterotoxigénica, no neurotóxica), por tanto, hablaremos de 7 tipos de neurotoxina del CB. Otras especies del mismo género, como *C.butyricum* y *C.baratii* pueden también producir intoxicaciones, aunque con menor frecuencia, al poseer toxinas similares a las E y F, respectivamente¹⁹¹.

En las siguientes décadas, el aumento de enlatado de alimentos como técnica para su conservación y el botulismo transmitido por los alimentos fueron de la mano.

El interés por estudiar la toxina recrudesció a raíz de dos hechos: primero, la aparición de casos de botulismo en lactantes por la ingestión de miel, y segundo, su posible uso terapéutico.

En 1976, Pickett¹⁹³ describió los primeros casos de botulismo infantil, aunque Arnon piensa que en 1931 ya se habían presentado otros casos, no correctamente diagnosticados¹⁹⁴.

La hipótesis era que el bacilo formaba esporas que eran llevadas por el viento hasta los panales e infectaban la miel, pero las esporas no pueden crecer en soluciones con altas concentraciones de azúcares; sin embargo,

cuando el azúcar es diluido en un ambiente de poco oxígeno y baja acidez como puede ser el jugo gástrico de un lactante, las esporas pueden desarrollarse y producir la toxina. Tras ingerir la miel contaminada, las esporas van al colon, germinan y liberan la toxina, que por vía hemática va a fijarse en las sinapsis. Tan pronto como los recién nacidos comienzan a consumir alimentos sólidos, el ácido gástrico es suficiente para impedir el crecimiento de la bacteria.

Arnon¹⁹⁴ logró reunir una casuística de 26 lactantes que enfermaron porque sus padres les dieron de comer miel. Considerando que la BoNT es el veneno más potente, los efectos fueron desastrosos, sufriendo algunos niños muerte súbita¹⁶⁶.

Más interesante y más productivo es el aspecto del uso terapéutico de la BoNT. La historia comenzó en 1943, durante la Segunda Guerra Mundial, cuando los servicios de inteligencia británicos informaron que los alemanes estaban estudiando bombardear toxinas sobre Gran Bretaña, usando como “vectores” las célebres bombas V-1[§]. El gobierno de Estados Unidos comenzó

[§] **Bombas V1:** en alemán "Vergeltungswaffe 1" (arma de represalia 1). Fue el primer misil guiado que se utilizó en la guerra y es el precursor de los misiles de crucero actuales.

una intensa investigación en armas biológicas, incluyendo la BoNT, especialmente en el laboratorio en Camp Detrick (más tarde llamado Fort Detrick) en Maryland¹⁹¹, donde se inició el desarrollo de las técnicas de purificación y cristalización por Carl Lamanna y James Duff en 1946. La metodología fue posteriormente utilizada por Edward Schantz para producir el primer lote de BoNT, que fue la base para el posterior producto clínico¹⁹⁰. Los alemanes nunca llegaron a bombardear toxinas sobre Londres, pero los estudios de Fort Detrick no fueron inútiles y tuvieron una aplicación pacífica a partir de 1970, con un intento de controlar el estrabismo rebelde.

En 1972, Estados Unidos fue una de las naciones firmantes de la Convención de Armas Biológicas y Toxinas, que ponía término a la investigación en este campo, de modo que el presidente Nixon ordenó cerrar Fort Detrick para estos fines¹⁹⁰.

El toxicólogo Edgard Schantz realizó estudios con la BoNT en Fort Detrick desde 1944 hasta 1971 y en el Food Research Institute de la Universidad de Wisconsin a partir de 1972. Su investigación se centró en la posible utilidad terapéutica de la BoNT y así pudo en 1973 proporcionar al Dr. Alan Scott, un oftalmólogo que

buscaba una alternativa a la cirugía para el estrabismo, la preparación que con permiso de la Food and Drug Administration (FDA), éste inoculó a voluntarios humanos que sufrían de estrabismo en 1980, previo ensayos en monos rhesus¹⁹⁵.

Pronto las indicaciones de la BoNT se extendieron al blefaroespasmó, ciertas distonías y otros desórdenes musculares. En 1989, la FDA aprobó la toxina como “medicamento huérfano” para el tratamiento del estrabismo, blefaroespasmó y espasmó hemifacial¹⁹¹.

Scott denominó a este medicamento “Oculinum”. Este nombre reflejaba su uso para el estrabismo y era una combinación de unir “ocu-” de ojos, “-lin-” de “lining-up” (alineamiento del ojo) y “-um” terminación latina añadida a fármacos legítimos¹⁹⁶. La empresa Allergan, que había adquirido los derechos para distribuirlo, recibió aprobación de la FDA para cambiar el nombre de la toxina en 1992 de Oculinum a Botox¹⁹⁷.

En el Reino Unido, la investigación sobre la BoNT fue llevada a cabo en los laboratorios Porton Down de la sección militar del “Centro de Investigación y Microbiología Aplicada”, lo que permitió posteriormente proporcionar a los médicos ingleses una formulación terapéutica de la BoNT en 1984.

La nueva compañía de biotecnología Porton International era la encargada de distribuir la BoNT, así la asociación de los términos “disonía” y Porton dio lugar al nombre “Dysport”, preparación de la BoNT tipo A (BoNT-A) utilizada en Reino Unido.

La tercera toxina aprobada oficialmente en el año 2000 fue una formulación de la BoNT tipo B (BoNT-B) llamada Myobloc en Estados Unidos y Neurobloc en Europa, como tratamiento de la distonía cervical.

En el año 2005 en Alemania, otro tipo de preparación de BoNT-A (Xeomin) libre del complejo de proteínas tóxicas fue aprobada para tratar el blefaroespaso y la distonía cervical.

Otros serotipos tales como el tipo C, E, y F han sido objeto de investigación por su potencial terapéutico¹⁹⁰.

2.5. DESCRIPCIÓN DE LA MOLÉCULA

Existen 7 serotipos de BoNT que se denominan con letras (desde la A a la G), pero sólo los tipos A, B, E y F se han vinculado al botulismo humano mientras que los tipos C y D producen el botulismo en las aves y en el ganado bovino respectivamente. Los tipos A y B se encuentran en ambientes terrestres; sin embargo, el tipo E aparece en ambientes marinos¹⁷².

La BoNT es soluble en agua, inodora, insípida, incolora y termolábil, pudiendo ser inactivada por medio de calor usando 85°C al menos durante cinco minutos. También se puede inactivar con formaldehído o lejía y con los métodos usuales de potabilización del agua (cloración, aireación, etc.)¹⁸⁹.

Todos los serotipos botulínicos, a pesar de ser antigénicamente distintos, tienen la misma estructura química y pesos moleculares similares. Se sintetizan por las bacterias como complejos de proteínas que constan de un **núcleo de neurotoxina** y una cubierta de proteínas protectoras circundantes denominadas **proteínas asociadas a neurotoxinas (PAN)**¹⁹⁶.

El núcleo de neurotoxina, que es la fracción tóxica de la molécula, es un polipéptido de cadena única con una masa molecular de aproximadamente 150 kilodaltons (kDa). Mientras que las PAN, fracción no tóxica, son proteínas hemaglutinina y proteínas no hemaglutinina de diversos tamaños en función de la cepa bacteriana, pudiendo formar complejos con la neurotoxina oscilando entre los 300 y los 900 kDa de peso molecular. El mayor complejo, de 900 kDa, sólo lo puede formar el serotipo A. Por otra parte, los serotipos A, B, C y D pueden formar complejos de 300 y 500 kDa, mientras que los serotipos E y F sólo forman complejos de 300 kDa¹⁹⁸.

Las PAN no tienen efecto terapéutico, pero se ha demostrado que ayudan a estabilizar y proteger el núcleo de neurotoxina de los cambios en la temperatura, el pH bajo y la degradación enzimática¹⁹⁹. Así, permiten la protección de la toxina a su paso por el estómago (pH ácido), pudiendo llegar al intestino delgado que presenta un pH básico, donde será absorbida y de ahí pasará al torrente sanguíneo para ser transportada hasta las uniones neuromusculares.

La activación de la neurotoxina se produce mediante unas proteasas bacterianas que convierten a la molécula en dos cadenas unidas por un puente disulfuro¹⁷²: una cadena pesada (cadena H) de unos 100 kDa y una cadena ligera (cadena L) de 50 kDa, que se asocia con un átomo de zinc (Zn).

La molécula se divide en tres dominios funcionales, cada uno de los cuales juega un papel en el mecanismo de acción de la neurotoxina: un dominio C-terminal de la cadena pesada que contiene el **dominio de unión**, responsable del acoplamiento de la neurotoxina a la superficie neuronal, un dominio N-terminal de la cadena pesada que contiene el **dominio de translocación**, mientras que la cadena ligera contiene el **dominio catalítico** responsable de la escisión de la diana intracelular de la BoNT¹⁸⁵ (Figura 16).

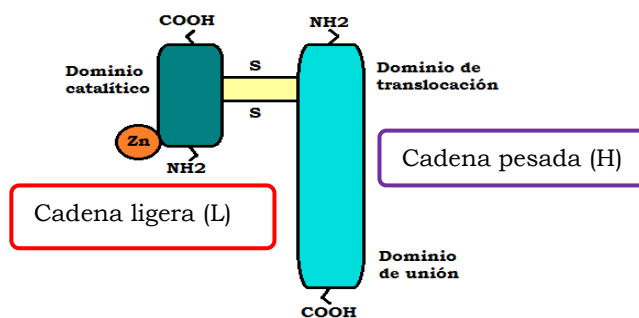


Figura 16. Estructura molecular de la BoNT.

2.6. MECANISMO DE ACCIÓN

La BoNT ejerce su efecto sobre las terminaciones nerviosas periféricas colinérgicas (incluyendo las uniones neuromusculares y las terminaciones nerviosas postganglionares parasimpáticas), bloqueando la liberación de ACh sin afectar a la propagación del potencial de acción por la fibra nerviosa ni a la síntesis o almacenamiento de ACh²⁰⁰, es decir, el efecto final es una denervación química temporal en la unión neuromuscular sin producir ninguna lesión física en las estructuras nerviosas.

La ACh es el neurotransmisor fundamental de las neuronas motoras bulbo-espinales, de las fibras preganglionares autónomas simpáticas y parasimpáticas, de las fibras postganglionares parasimpáticas y muchos grupos neuronales del SNC (como los ganglios basales y la corteza motora).

En la Figura 17 podemos ver la síntesis de ACh²⁰¹ en la unión neuromuscular a partir de la colina y la acetil-coenzima A mitocondrial (paso 1) mediante la enzima acetil-colin-transferasa (CAT) y posteriormente es almacenada en vesículas en la zona presináptica (paso 2).

La llegada del potencial de acción a la terminación nerviosa activa los canales de calcio voltaje dependientes y es la entrada de calcio el factor desencadenante del proceso de exocitosis (paso 3), por el cual se liberan las vesículas de ACh que atraviesan la hendidura sináptica para unirse a los receptores colinérgicos en la membrana postsináptica (paso 4) y esta unión provoca la apertura de canales iónicos en la membrana adyacente con el consiguiente flujo iónico que provocará la despolarización local y por tanto la contracción muscular. Una vez realizada su función, la ACh es eliminada rápidamente por hidrólisis local a colina y acetato (paso 5) mediante la acción de la enzima acetil-colinesterasa (AChE). La colina es transportada de nuevo a la zona presináptica donde puede ser utilizada para sintetizar más ACh (paso 6).

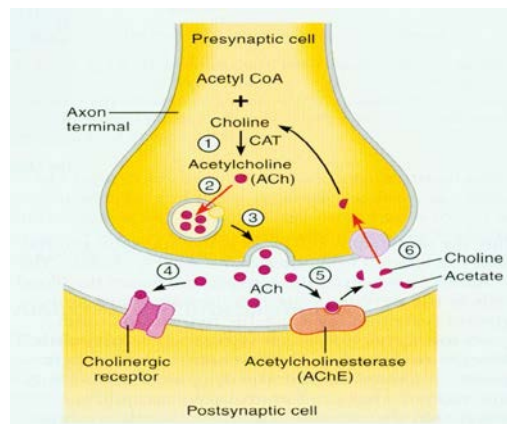


Figura 17. Síntesis, acción y degradación de ACh²⁰¹

La liberación de ACh en la sinapsis está mediada por el ensamblaje de un complejo de fusión sináptico (Figura 18) que permite que la membrana de la vesícula sináptica que contiene ACh se fusione con la membrana de la célula nerviosa. El complejo de fusión sináptico es un conjunto de **proteínas SNARE** (Soluble N-ethylmaleimide-sensitive Factor Attachment Protein Receptor), que incluyen la SNAP-25 (Synaptosomal Associated Protein), una de las más importantes sinaptoproteínas de 25 kDa, la sinaptobrevina o VAMP (Vesicle Associated Membrane Protein) y la sintaxina²⁰².

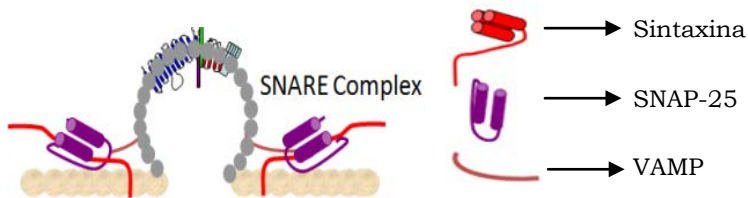


Figura 18. Complejo de fusión sináptico. SNARE Complex²⁰². Imagen modificada

Después de la fusión de las membranas, se produce la liberación de ACh hacia la hendidura sináptica y su posterior unión a los receptores específicos en la membrana postsináptica de la célula muscular (Figura 19A). La BoNT inhibe la liberación de ACh (Figura 19B)¹⁸⁹.

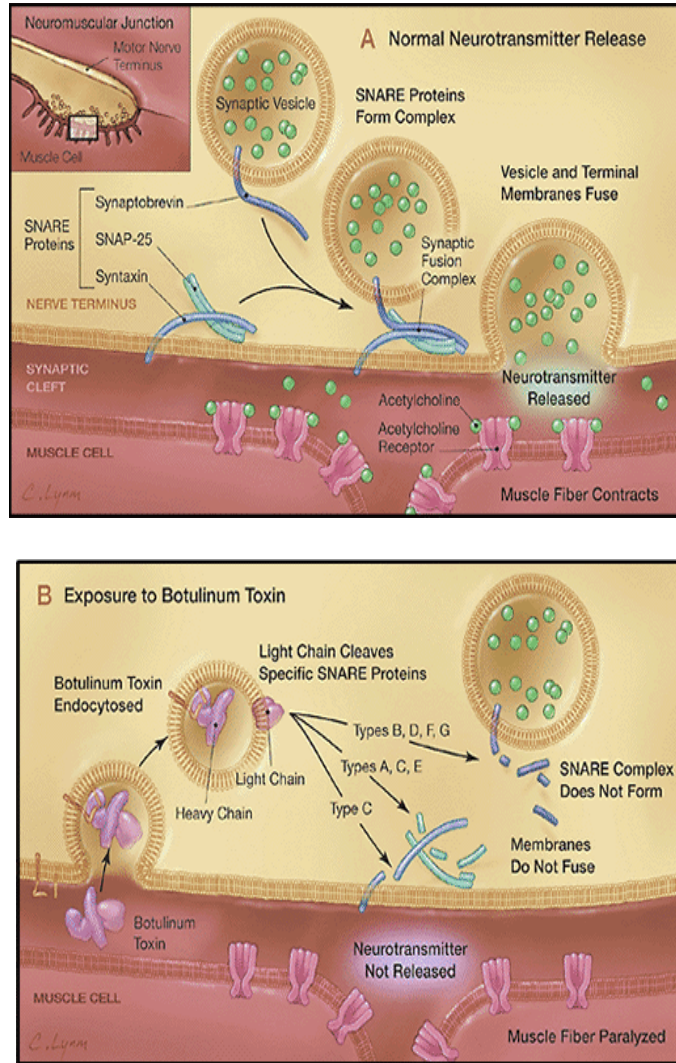


Figura 19. Liberación de ACh¹⁸⁹.

A. Liberación normal de ACh. **B.** Exposición a BoNT

El mecanismo de acción de la BoNT se puede dividir en 4 pasos fundamentales²⁰²: adhesión, internalización, translocación e inhibición de la liberación del neurotransmisor (Figura 20).

Ya sea absorbida desde el tracto gastrointestinal o inyectada en los músculos, la BoNT se transporta a la unión neuromuscular. El paso inicial por el cual interactúa con las células neuronales implica la unión específica a los receptores de superficie de la membrana plasmática de la terminación nerviosa presináptica a través del dominio C-terminal de la cadena pesada (Paso 1). Previamente, la neurotoxina debe dissociarse de sus proteínas protectoras (PAN) para permitir dicha unión. Una vez realizada la adhesión de la neurotoxina al receptor presináptico, se produce una endocitosis mediada por receptor²⁰² (Paso 2).

En el interior de las vesículas el pH es ácido debido a la actividad de una bomba de protones ATPasa. Así, la neurotoxina sufre un cambio conformacional, permitiendo interactuar el dominio N-terminal de la cadena pesada que contiene el dominio de translocación con la membrana de la vesícula endocítica, proporcionando un canal para permitir la penetración y translocación de la cadena ligera a través de la

membrana de la vesícula (Paso 3). El bajo pH en la vesícula endocítica también destruye el puente disulfuro, liberando la cadena ligera de la cadena pesada para entrar en el citosol neuronal. Una vez libre en el citosol, la cadena ligera actúa como una metaloproteasa zinc-dependiente para catalizar la proteólisis de una de las tres proteínas SNARE, necesarias para el acoplamiento y fusión de las vesículas de ACh, lo que bloquea la liberación del neurotransmisor (Paso 4), y por tanto, la transmisión del impulso nervioso²⁰².

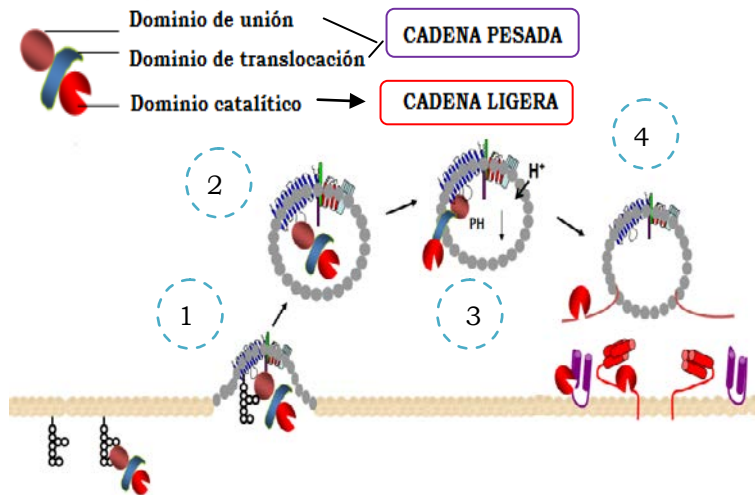


Figura 20. Mecanismo de acción de la BoNT²⁰². Imagen modificada

Los diferentes serotipos de BoNT son proteasas extraordinariamente específicas, actuando cada una de ellas sobre una proteína del complejo de fusión sináptico, así los serotipos A y E actúan uniéndose a la SNAP-25, los serotipos B, D, F y G actúan sobre la VAMP y el serotipo C se puede unir tanto a la SNAP-25 como a la syntaxina²⁰². Es decir, la BoNT bloquea la transmisión de los impulsos nerviosos desde las neuronas colinérgicas a las sinapsis neuromusculares mediante la inhibición de la exocitosis vesicular de ACh, cuyo resultado es una denervación funcional transitoria que genera una parálisis muscular restringida al área inyectada¹⁸⁶.

Además de la inhibición de la liberación de ACh de las motoneuronas alfa, la BoNT-A también inhibe la liberación de neurotransmisores de las motoneuronas gamma que inervan las fibras intrafusales del huso muscular²⁰³. El sistema motor gamma contribuye al ajuste del tono muscular y juega un papel importante en el mantenimiento de las contracciones musculares hiperactivas en la espasticidad y la distonía. Reduciendo las informaciones eferentes de las motoneuronas gamma, se reduce la retroalimentación aferente a través de la primera motoneurona, quizás modificando a nivel espinal la integración sensoriomotora que ocurre en estas condiciones²⁰⁴.

También se ha descrito que el uso de BoNT produce una disminución de tamaño de las fibras tipo IIB en los músculos distantes del sitio de inyección, anomalías electromiográficas y alteraciones leves en los reflejos cardiovasculares, aunque no está claro que estas observaciones tengan importancia clínica¹⁸⁵.

Además de una atrofia reversible en los músculos inyectados, la BoNT tiene efecto en las fibras postgangliónicas del SNA, porque al bloquear la liberación de ACh a dicho nivel se produce una disminución o abolición de la secreción glandular, por lo que se ha utilizado en el tratamiento de la hipersecreción de las glándulas del sudor (hiperhidrosis) o salivares (sialorrea) o en otras alteraciones secretoras como la rinitis vasomotora o el SF¹⁸⁵.

Otros efectos descritos de la BoNT-A son la reducción del dolor asociado con la distonía cervical, alteraciones temporo-mandibulares y neuralgias del trigémino y postherpéticas, y su utilidad en los casos de hiperactividad de los músculos lisos (por ejemplo, en la acalasia o en la vejiga hiperactiva).

Datos recientes han demostrado que también es efectiva en la reducción de la frecuencia de cefaleas en los pacientes con migraña crónica²⁰⁵. Falta esclarecer

adecuadamente el mecanismo de acción en estos casos, sin embargo, se postula que puede actuar a través de la inhibición de la liberación de neuropéptidos y neurotransmisores en las terminaciones periféricas de las neuronas motoras, con la consiguiente disminución de sensibilización periférica y por tanto también central²⁰⁶.

Las terminaciones nerviosas de las fibras C nociceptivas tras su estimulación liberan neuropéptidos proinflamatorios como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y neurotransmisores como el glutamato. La liberación de dichas sustancias produce vasodilatación y extravasación de otros mediadores inflamatorios (como bradicininas, prostaglandinas, histamina y serotonina) que estimulan los nociceptores periféricos, desencadenando sensación de dolor y sensibilización periférica, que a su vez desencadenará mayor liberación de sustancia P y glutamato en la médula espinal, produciéndose sensibilización central, conduciendo a la cronicidad del dolor¹⁸⁶.

Las proteínas SNARE se ha demostrado que intervienen en la liberación de estos neuropéptidos y neurotransmisores, por lo que este mecanismo sería la causa subyacente del efecto antinociceptivo de la BoNT.

Nuevos datos sugieren una potenciación del efecto antinociceptivo mediante la reducción del TRPV1** en algunas células de determinados tejidos (como por ejemplo la vejiga) sugiriendo otro mecanismo por el cual se podría reducir la sensibilización periférica²⁰⁷.

** **TRPV1** (Transient Receptor Potential Vanilloid 1): canal iónico activado por estímulos físicos y químicos, incluyendo la capsaicina, pHs bajos y temperatura ≥ 43 °C. Se encuentran en SNC y SNP y están involucrados en la transmisión y modulación del dolor.

2.7. FARMACOCINÉTICA

Existen estudios de distribución en ratas que han mostrado que tras su inyección, el complejo de yodo¹²⁵-neurotoxina tipo A difunde lentamente por el músculo gemelo tibial, sufre un rápido metabolismo sistémico y se excreta por vía urinaria²⁰⁸. En el músculo, la cantidad de sustancia marcada se reduce hasta la mitad en 10 horas. En el punto de inyección, la radiactividad se une a grandes moléculas proteicas, mientras que en el plasma se une a moléculas pequeñas, lo que indica un rápido metabolismo sistémico de la molécula²⁰⁹. En las 24 horas postinyección, el 60% de la radioactividad se excreta por orina. Probablemente, la toxina se metaboliza mediante proteasas y los componentes moleculares se reciclan a través de los circuitos metabólicos normales.

La toxina se une rápida y firmemente al músculo que se inyecta, por lo que sólo una mínima cantidad de la dosis administrada pasa a la circulación general, produciendo por tanto mínimos efectos sistémicos. Penetra con dificultad la barrera hematoencefálica debido a su elevado peso molecular, no se une a proteínas plasmáticas y no se conocen metabolitos de la toxina en sangre²⁰⁹.

2.8. DURACIÓN DEL EFECTO CLÍNICO

La duración del efecto clínico de la BoNT es una variable fundamental a tener en cuenta cuando valoramos qué serotipo sería el más adecuado para cada aplicación. Así, una mayor duración del efecto, disminuiría el número de visitas al médico y se traduciría en una mejora de la calidad de vida de los pacientes. Por otra parte, al disminuir el número de inyecciones utilizadas, existiría menor carga antigénica y se reduciría la aparición de resistencias a lo largo del tiempo.

Probablemente, la duración relativa del efecto de la BoNT está en relación con la vida media de la cadena ligera²¹⁰ y con el tiempo que tardan las terminaciones nerviosas en restaurar las proteínas del complejo SNARE.

En un modelo preclínico, la mayor duración del efecto fue para la BoNT-A, seguido de los tipos C1, B, F y E²¹¹. Posteriormente, en la inyección en humanos para tratar alteraciones del tono muscular se comprobó que la mayor duración del efecto correspondía al serotipo A seguido del C1²¹².

En un estudio realizado en ratones se midió la duración del efecto a través del control de la abolición del

reflejo extensor, obteniendo como resultado que el serotipo A duró unos 30 días, el B 18 días, el F 7.5 días y el E solamente 4 días²¹³. Estos rangos de duración coincidieron con los ensayos en humanos aunque la duración absoluta era inferior en ratones, pudiendo atribuir este hecho a que la recuperación del reflejo representaría la fase más temprana de la recuperación de la función muscular.

La recuperación de la función se realiza en dos fases²¹⁴. En una fase inicial, se generan nuevas terminaciones nerviosas colaterales a la sinapsis que inducen una expansión de la placa receptora a nivel postsináptico, estableciéndose nuevas uniones neuromusculares colaterales al axón principal. Este fenómeno se conoce como “**end sprouting**” es reversible, y desaparece paulatinamente al desaparecer la toxina²¹⁵. Probablemente el desarrollo de estas terminaciones colaterales se realice como respuesta a la liberación de factores de crecimiento de los músculos denervados¹⁸⁶. En la siguiente fase, después de aproximadamente 28 días, el terminal principal comienza a recuperar lentamente su capacidad de liberación de neurotransmisores, probablemente a través de la síntesis de nuevas proteínas del complejo SNARE, y las terminaciones colaterales desaparecen gradualmente¹⁸⁶.

Después de unos 90 días, período de tiempo que corresponde a la pérdida de actividad clínica de la BoNT, la recuperación es prácticamente completa, restableciéndose la función muscular¹⁸⁵.

La reversibilidad del efecto de la toxina tiene ventajas y limitaciones en el uso clínico¹⁸⁶. Entre las ventajas podemos destacar la flexibilidad para inyectar un determinado músculo en función de su nivel de actividad, el cual puede fluctuar a lo largo del tiempo, la evitación de intervenciones permanentes como las cirugías, y la rápida resolución de los posibles efectos no deseados del tratamiento. Mientras que la principal limitación de que el efecto sea reversible es la necesidad de inyecciones repetidas; sin embargo, tratamientos repetidos pueden dar lugar a una eficacia mantenida. Como la mayoría de las condiciones tratadas con BoNT son de naturaleza crónica, la mayor duración del efecto es una propiedad deseable y fue la base para la utilización del serotipo A en lugar de otros como primera opción¹⁸⁶.

El tiempo de latencia, al igual que cualquier fármaco administrado mediante inyección local, depende de la concentración, de la dosis total, de la distancia entre el punto de inyección y el punto gatillo y la

capacidad de penetración del preparado¹¹⁹. Por lo general, transcurren de uno a tres días hasta que aparece el efecto clínico, seguido de un período de máximo efecto durante una o dos semanas que se nivela a una meseta más moderada que dura hasta que la recuperación del nervio es completa en aproximadamente tres o cuatro meses¹⁸⁶.

Se ha observado que la BoNT-A tiene un efecto más duradero cuando actúa sobre las neuronas del SNA persistiendo los efectos clínicos un mínimo de 6 a 9 meses a diferencia de los 3-4 meses observados en el músculo estriado, posiblemente este hecho refleja una diferencia entre los mecanismos de recuperación en los tejidos inervados autonómicamente y somáticamente¹⁸⁶.

El efecto clínico de la BoNT es dosis-dependiente, lo que permite modificar el tratamiento de acuerdo a las necesidades individuales de cada paciente. La dosis requerida para producir un determinado grado de denervación se relaciona con la masa del músculo diana y es acumulativa si la recuperación nerviosa no es completa entre los tratamientos¹⁸⁵.

2.9. POTENCIA, TOXICIDAD Y SEGURIDAD

La potencia de la BoNT para su uso terapéutico se calcula usando el modelo en ratones, siendo generalmente expresada en “unidad ratón” (Mouse Unit (MU) o Unidad Internacional (UI), donde una unidad se define como la dosis media que administrada de forma intraperitoneal produce la muerte al 50% de un grupo de hembras de ratón Swiss-Webster de 18 a 20 g de peso en 3-4 días, también llamada dosis letal 50 (DL50)²¹⁶. Su valor es de aproximadamente 20 UI/ nanogramos (ng), o dicho de otra forma una unidad equivale a aproximadamente 0,05 ng. (1 UI=0,05 ng).

La dosis equivalente en humanos no se conoce, pero basándose en resultados de estudios experimentales en primates²¹⁷ sobre la actividad farmacológica de la BoNT, la dosis letal estimada para un humano de 70 kg es 2800 UI (40 UI/kg), es decir, 0.09-0.15 µg de BoNT por vía intravenosa o intramuscular, 0.70-0.90 µg por vía inhalatoria y 70 µg por vía oral¹⁹⁸.

Las dosis necesarias para conseguir efecto terapéutico son mínimas (por ejemplo, 50 UI para la axila en la hiperhidrosis y 20 UI para la glabella en las arrugas

de expresión), lo que nos da una idea del gran margen de seguridad con el que podemos trabajar²¹⁶.

La BoNT es la sustancia más tóxica conocida, es cuatro veces más letal que la toxina tetánica a igualdad de dosis, 1×10^{10} más letal que el curare y 100×10^{10} más letal que el cianuro¹⁹⁸. Sin embargo, tiene un marcado carácter seguro pues hace más de 40 años que se utiliza con fines terapéuticos. En la actualidad, en su forma inyectable que es la más difundida para su uso, ha adquirido un matiz todavía más seguro que en su forma oral.

En cuanto al rango terapéutico, la BoNT superaría en seguridad a la mayoría de los medicamentos utilizados, siendo necesarias unas mil veces la aplicación de la dosis habitual para conseguir una letalidad del 50% (DL50). La cantidad de toxina que puede causar botulismo se estima entre 0,1 y 1 μg , y la dosis inyectada con fines terapéuticos es generalmente de 0,1 ng.

Por ser una de las toxinas más potentes de origen biológico, (un simple gramo de toxina, dispersado e inhalado, podría matar a más de un millón de personas) la BoNT ha sido propuesta muchas veces como arma biológica y agente en ataques de bioterrorismo²¹⁸.

La primera referencia fue durante la Segunda Guerra Mundial, pues los alemanes pensaron atacar Inglaterra con BoNT usando las bombas V1 para esparcir el veneno; pero al parecer el temor a un contraataque detuvo el proyecto¹⁹⁰.

Los japoneses experimentaron con BoNT en prisioneros chinos durante la ocupación de Manchuria en 1930. También durante la Segunda Guerra Mundial, Canadá y Estados Unidos iniciaron programas para estudiar el uso de BoNT como arma biológica¹⁹¹.

En 1994, la policía japonesa encontró indicios de que la secta religiosa apocalíptica Aum Shinrikyō, que había provocado varias muertes usando gas nervioso en el metro de Tokio, planeaba producir y usar grandes cantidades de BoNT con iguales propósitos.

En Irak durante el régimen de Sadam Hussein se llegó a producir BoNT en grandes cantidades con propósitos bélicos (Guerra del Golfo). También los soviéticos tenían proyectos similares, que se suspendieron al disgregarse la URSS, pero los científicos que trabajaban en ellos fueron reclutados por otras naciones para intentar el desarrollo de armas biológicas¹⁸⁹.

Cuatro de los países enumerados por el gobierno de Estados Unidos como "patrocinadores estatales del terrorismo" (Irán, Irak, Corea del Norte y Siria) se sospecha que han desarrollado o podrían tener en desarrollo proyectos con BoNT como arma biológica²¹⁹.

En 2013 se descubrió que el gobierno del dictador chileno Augusto Pinochet tenía una reserva secreta de BoNT, suficiente como para eliminar a miles de personas y que fue destruida en 2008²²⁰.

En la actualidad, la BoNT de uso militar se conoce como «agente X» o «XR», según su grado de pureza. Su uso está prohibido por las Convenciones de Ginebra y la Convención sobre Armas Químicas.

2.10. CONSIDERACIONES INMUNOLÓGICAS

La resistencia adquirida al tratamiento con BoNT es un fenómeno bien conocido, hecho que se supone que es el resultado del desarrollo de anticuerpos. Al ser preparados proteínicos, todos los serotipos de BoNT son capaces de actuar como antígenos e inducir la formación de anticuerpos cuando se administran a un paciente. Sin embargo, no siempre la ausencia de efecto clínico se correlaciona con la presencia de anticuerpos y viceversa¹⁸⁵.

Este fenómeno podría explicarse porque existen dos tipos de anticuerpos; los **anticuerpos no neutralizantes** que son aquellos formados contra la parte no tóxica de la molécula y que no afectan clínicamente a la actividad de la neurotoxina y los **anticuerpos neutralizantes** que son aquellos formados contra la parte activa de la toxina, y por tanto, afectarían a su actividad²²¹.

Se ha descrito que los anticuerpos neutralizantes se forman principalmente contra la cadena pesada del núcleo de BoNT; sin embargo, se han observado que se unen a epítopos en todas las regiones del núcleo de la

neurotoxina²²². Si están presentes en títulos suficientes, estos anticuerpos pueden inhibir la actividad biológica de la toxina, posiblemente por el bloqueo de su interacción con su receptor neuronal. En contraste, los anticuerpos no neutralizantes son producidos contra las PAN, por lo que no afectan a la actividad biológica de la BoNT y por tanto no interfieren con la eficacia clínica del producto²²³.

Es importante distinguir entre inmunogenicidad y la falta de respuesta primaria y secundaria. Como se describió anteriormente, la **inmunogenicidad** se refiere a la capacidad de un producto de la proteína para provocar la formación de anticuerpos. La **falta de respuesta secundaria** describe la situación en la que un paciente responde inicialmente a la terapia pero a continuación, pierde la capacidad de respuesta clínica con el tiempo o con tratamientos repetidos. En contraste, la **falta de respuesta primaria** se produce cuando un paciente no responde a la primera y cualquier subsiguiente administración de una terapia²²¹. El primero puede ser debido a la formación de anticuerpos neutralizantes, sin embargo, la presencia de tales anticuerpos no siempre predice la falta de respuesta de tratamiento, ya que al menos algunos pacientes con anticuerpos neutralizantes tienen sensibilidad normal a BoNT²²⁴.

Por otra parte, muchos pacientes que no responden no tienen anticuerpos neutralizantes detectables. En algunos casos, puede ser debido a la sensibilidad de la prueba utilizada para detectar anticuerpos²²⁵. Así ocurre en diversos estudios relativos a la presencia de anticuerpos en pacientes tratados por distonías cervicales. Por ejemplo, se detectaron anticuerpos en el 3-10% con el test de letalidad en ratón²²⁶ y en más del 50% con la técnica ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)²²⁷. Se da por tanto una gran disparidad en las técnicas de detección de anticuerpos.

En el caso de la hiperhidrosis, existe un ensayo clínico donde se demostró que 4 de 871 pacientes, aproximadamente el 0,5%, presentaban anticuerpos neutralizantes positivos mientras que mantenían la respuesta clínica²²⁸.

Un gran estudio de pacientes con falta de respuesta secundaria mostró que menos de la mitad de los pacientes (44,5%, 224/503) fueron positivos para anticuerpos neutralizantes, lo que indica que en la práctica clínica factores distintos de la inmunogenicidad pueden contribuir a la no respuesta al tratamiento²²⁵.

El desarrollo de anticuerpos se relaciona con la dosis de BoNT administrada, la cantidad de neuroproteína que lleva la toxina y la frecuencia de administración, ocurriendo con mayor frecuencia en pacientes tratados con grandes dosis de BoNT y con cortos intervalos de tiempo entre las inyecciones²²⁹, por lo que se recomienda siempre utilizar la mínima dosis eficaz y espaciar lo máximo posible los tiempos entre tratamientos. No parece tener relación con la edad del paciente, la duración del tratamiento, el número de aplicaciones o la dosis total acumulada.

Otros factores que pueden contribuir a la falta de respuesta, son cuestiones técnicas en el momento de la inyección y cambios en el estado de la enfermedad a través del tiempo. Finalmente, en el caso de falta persistente de respuesta al tratamiento, se considera la inmunogenicidad como la explicación más probable y se debería utilizar un serotipo diferente de neurotoxina²²¹.

La BoNT-B al unirse a distintos receptores axonales, puede emplearse en pacientes que hayan desarrollado anticuerpos y sean poco respondedores a la BoNT-A, ya que, aunque se ha descrito que en un 20% los anticuerpos frente a la BoNT-A reaccionan con la B, éstos no necesariamente son neutralizantes²³⁰.

2.11. PREPARACIONES FARMACÉUTICAS Y NOMENCLATURA

De los diversos serotipos de BoNT, sólo dos (A y B) se utilizan para formular preparados comerciales para uso clínico, aunque se siguen realizando estudios para el desarrollo de preparados comerciales con otros serotipos como el C, el E o el F.

Históricamente, los investigadores en ciencias básicas han utilizado las abreviaturas BoNT, Botx, BoTX y BoTx para el material bruto de BoNT para investigación, de manera que BoNT-A hace referencia al serotipo A. “BTX” también se ha utilizado durante más de dos décadas para referirse a los productos acabados, y BTX-A hace referencia al serotipo A. A principios de la década de 2000 se utilizaba BTXA para el producto fabricado por el Lanzhou Institute of Biological Products de la República Popular de China. En consecuencia, la mayoría de los autores dejaron de utilizar BTXA o BTX-A cuando se referían en general a la toxina botulínica de tipo A, y adoptaron la terminología de BoNTA o BoNT-A. Sin embargo, en 2009, la FDA aplicó a las toxinas botulínicas la terminología del *United States Adopted Names Council*²³¹, de manera que:

- existen 3 preparaciones del tipo A:
 - onabotulinumtoxinA (**Botox®**; Allergan, Inc., Irvine, CA, EE.UU)
 - abobotulinumtoxinA (**Dysport®**; Ipsen Biopharm Ltd., Wrexham, Reino Unido)
 - incobotulinumtoxinA (**Xeomin®**; Merz Pharmaceuticals, Frankfurt am Main, Alemania)
- y una preparación del tipo B:
 - rimabotulinumtoxinB (**Myobloc®**; Solstice Neurosciences, LLC, South San Francisco, CA, EE.UU), conocido como **Neurobloc®** en Europa.

Todos las BoNT disponibles comercialmente contienen el núcleo de neurotoxina, los excipientes (por ejemplo, albúmina) y las PAN, a excepción de incobotulinumtoxinA, en el cual durante la fabricación se eliminan estas últimas, con lo que no induce la formación de anticuerpos neutralizantes. A pesar de la falta de PAN, incobotulinumtoxinA se estabiliza gracias a los excipientes de su composición. Como los preparados comerciales contienen diferentes PAN, tienen distintos tamaños moleculares y estructuras tridimensionales²³².

Cada serotipo tiene unas características específicas²³³ como podemos apreciar en la Tabla VII:

Nombre comercial	Botox®	Dysport®	Xeomin®	Neurobloc®
Tipo BoNT	A	A	A	B
Presentación	100 UI	500 UI	100 UI	2.500/5.000 /10.000UI
Forma farmacéutica	Polvo	Polvo	Polvo	Inyectable
Almacenamiento	2-8°C	2-8°C	Ambiente	2-8°C
Vida útil	3 años	2 años	3 años	3 años
pH reconstituida	7,4	7,4	7,4	5,6
Excipientes	Albúmina humana NaCl	Albúmina humana Lactosa	Albúmina humana Sacarosa	no
Actividad biológica	100 MU/vial	500 MU/vial	100 MU/vial	100 MU/vial
Actividad biológica relacionada con Botox	1	1	1/3	1/40
Cantidad de proteína	5ng	12.5ng	ninguna	25/50/100

Tabla VII. Características de los distintos preparados comerciales de BoNT

Botox® es una forma liofilizada estéril de BoNT-A. Se elabora a partir de la producción de un cultivo de la cepa Hall de CB que se purificó mediante una serie de precipitaciones ácidas hasta un complejo cristalino. El lote original de BoNT-A elaborada por Shantz en noviembre de 1979 (designado como lote 79-11) constituyó la formulación original del Botox® y fue utilizado hasta diciembre de 1997. Después, se sustituye por un nuevo lote de complejo de neurotoxina designado como BCB 2024. El nuevo lote es de 5 a 6 veces más potente, disminuyendo el riesgo de inmunogenicidad²³⁴. Así, en un vial de 100 unidades, se necesitan sólo 5 ng de neurotoxina en comparación con los 25 ng del lote 79-11¹⁸⁵. Desde enero de 2004, Botox® se comercializa también como **Vistabel®** para su indicación cosmética en arrugas de expresión glabellares.

Dysport®, es otra formulación de BoNT-A, presentada en viales de 500 UI y puede ser almacenada a temperatura ambiente. Asocia una mayor cantidad de neuroproteína en proporción a su eficacia clínica (12,5 ng por vial), con lo cual se le supone una mayor facilidad para inducir la producción de anticuerpos.

Xeomin® es la última formulación aceptada de BoNT-A, contiene la neurotoxina pura de 150 kDa sin las

PAN, por lo que tiene el más bajo contenido de proteína bacteriana de todas las BoNT disponibles y su aplicación repetida, incluso en dosis altas, no induce la formación de anticuerpos neutralizantes²³⁵.

Prosigne® es una formulación comercial china de BoNT-A utilizada en parte de Asia y Sudamérica²³⁶.

Por otra parte, **Neurobloc®**, BoNT-B, está indicada en casos de distonía cervical y como alternativa ante el fracaso terapéutico de la BoNT-A²³⁷.

La conversión de dosis entre un preparado y otro es motivo de discusión, aunque de forma consensuada se afirma que una unidad de Botox® es equivalente a 1 unidad de Xeomin®, a 3 unidades de Dysport® y a su vez a 40 unidades de Neurobloc®²³⁸. El serotipo A es mucho más potente, es decir, necesitamos más dosis de BoNT-B para conseguir el mismo efecto. Una explicación posible sería la presencia de menos receptores para el serotipo B que para el serotipo A en la unión neuromuscular²³⁹. Otro aspecto a tener en cuenta es que al necesitar mayor dosis del serotipo B, presentará mayor carga proteica que el serotipo A, lo que hace pensar que teóricamente producirá más riesgo de formación de anticuerpos, aunque estos datos teóricos deben ser contrastados con datos clínicos¹⁷⁹.

2.12. MANIPULACIÓN

Botox® está disponible en una sola forma farmacéutica de presentación²⁴⁰, liofilizada, como un complejo cristalino seco purificado, envasado en viales de cristal transparente. Requiere cadena de frío para su manejo. Se almacena en un congelador por debajo de -5°C y una vez reconstituido se debe conservar en nevera a una temperatura entre 2 y 8°C.

Su manipulación debe ser cuidadosa como recomienda el fabricante, puesto que es una molécula muy frágil y sensible a la temperatura. Para realizar la reconstitución del vial utilizaremos una solución salina estéril sin conservantes (cloruro de sodio 0.9%) que introduciremos suavemente en el vial (el vacío debe arrastrar el disolvente, sino es así deberemos desechar el vial) y lo agitaremos con suavidad, puesto que la agitación violenta o la formación de burbujas pueden desnaturalizar la toxina.

Cada vial de Botox® contiene 100 unidades (UI) de BoNT-A, 0,5 miligramos de albúmina, y 0,9 miligramos de cloruro de sodio en una forma estéril, secada al vacío sin conservantes.

La dilución final de Botox® es una cuestión de preferencia personal; aunque comúnmente se reconstituyen 100 unidades en 10 ml de diluyente. Se debe tener cuidado para usar la cantidad correcta de diluyente en función de los tres diferentes tamaños de viales que existen: 50, 100 o 200 UI.

Se obtiene una solución clara, de incolora a ligeramente amarillenta y libre de partículas que puede conservarse en nevera, aplicándose preferentemente en las siguientes 4 horas. Un estudio no encontró pérdida de actividad a las 6 horas, pero una pérdida del 44% después de 12 horas y una pérdida del 70% al volver a congelar en 1-2 semanas²¹⁰.

Dado que el producto no contiene conservantes, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes del uso del producto son responsabilidad del usuario.

Todos los medicamentos con BoNT precisan receta médica y están calificados como medicamentos de uso hospitalario debiendo ser administrados por médicos en centros sanitarios autorizados.

2.13. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Hay una serie de fármacos que pueden potenciar o reducir el efecto de la BoNT²³⁰, hecho importante a tener en cuenta porque en pacientes bajo estos tratamientos farmacológicos se debe evitar el uso concomitante de BoNT.

Entre los fármacos potenciadores del efecto de la BoNT podemos destacar los antibióticos aminoglucósidos, la ciclosporina, la D-penicilamina, el hexametonio y relajantes musculares del tipo de la tubocuranina, mientras que los antipalúdicos (como la cloroquina), los digitálicos, el tetraetilamonio y la 4-aminopiridina, entre otros podrían disminuir el efecto de la BoNT²³⁰.

Debemos también tener cuidado en pacientes que tomen anticoagulantes orales o antiagregantes como el caso de la warfarina o aspirina respectivamente porque pueden dar lugar a hematomas o sangrados tras la inyección.

2.14. CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado²³⁰ el empleo de BoNT en las siguientes situaciones:

- Pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular, como en la miastenia gravis, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple y el síndrome de Lambert-Eaton^{††}.

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a la neurotoxina o cualquiera de los excipientes utilizados en su formulación, como puede ser la albúmina humana.

- Durante el embarazo y la lactancia. Algunas mujeres han sido tratadas con BoNT sin saber que estaban embarazadas y han tenido partos sin incidencias de niños normales. Aun así, la falta de estudios hace que se clasifique como fármaco de tipo C y se desaconseje su uso durante el embarazo y la lactancia.

^{††} **Síndrome de Lambert-Eaton:** trastorno autoinmune, poco frecuente, de la unión neuromuscular, que se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra canales de calcio presinápticos, que bloquean la liberación de ACh. Hasta en un 60 % de los casos se asocia a neoplasias, especialmente al cáncer de pulmón de células pequeñas.

Tampoco se recomienda su uso en población infantil, sin embargo, datos a largo plazo de su uso en niños, principalmente con parálisis cerebral²⁴¹, sugieren que la eficacia y el perfil de efectos adversos son similares a la experiencia en adultos. También se ha utilizado la BoNT para el tratamiento en la esotropía infantil²⁴², comprobándose que las tasas de éxito son similares a los de la cirugía en particular para esotropías de ángulo pequeñas y medianas, reservando la cirugía para las mayores²⁴³.

Por otra parte, el empleo de BoNT es desaconsejable en las siguientes situaciones:

- Pacientes que toman fármacos que potencian los efectos de la toxina (aminoglucósidos, penicilamina, etc.), se debe suspender su uso una semana antes, así como el de ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y vitamina E (alteración de la hemostasia).
- Pacientes no respondedores, ya sea por anticuerpos neutralizantes o de forma idiopática.
- Y en casos de infección en los puntos de inyección propuestos, debería demorarse su administración hasta la resolución de la misma.

2.15. REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de aparición de reacciones adversas en los pacientes tratados con BoNT, en base a resultados obtenidos en ensayos clínicos controlados, según las distintas indicaciones oscilan desde el 11% en pacientes con hiperhidrosis axilar primaria hasta el 35% en pacientes con distonía²⁴⁴. En general, se producen en los días siguientes a la inyección y suelen ser transitorias, pudiendo durar varios meses.

Clasificamos los posibles efectos adversos en locales o generales. A su vez, los locales pueden ser consecuencia de la propia punción (sin tener relación por tanto con la BoNT) o de la difusión no deseada de la BoNT por grupos musculares próximos.

Entre los **efectos locales como consecuencia de la punción**, lo más frecuente es que aparezca una leve sensación de dolor y escozor en el momento de la infiltración. Al igual que con la administración de cualquier otra inyección, pueden aparecer infección, edema, inflamación, parestesias, eritema, hemorragia o hematoma localizado.

Las reacciones adversas más frecuentes son los **efectos locales ocurridos por difusión local de la BoNT**, como puede ser la ptosis palpebral en el uso periorbitario o alteraciones de la mímica perioral por afectación del músculo orbicular de los labios en el tratamiento del SF²¹⁵.

Según la dilución empleada, existe un área alrededor del punto de inyección en la que se difunde la toxina, de 1,5 a 3 cm (la concentración de toxina es máxima en el lugar de inyección y decrece rápidamente conforme nos alejamos del punto). A mayor dilución y más volumen de solución inyectada esta área de difusión se incrementa y el gradiente de concentración será menos pronunciado²³⁰. Es decir, debemos recordar al reconstituir la BoNT, que bajas concentraciones en preparaciones muy diluidas, pueden favorecer la difusión de la toxina a grupos musculares próximos.

En cuanto a los **efectos adversos generales** pueden aparecer cuadros pseudogripales con náuseas, cefaleas, fatiga, mareos y debilidad muscular. Son efectos poco frecuentes y de carácter idiosincrásico²⁴⁵.

También se ha informado de un caso de disgeusia o gusto metálico después de la infiltración con BoNT. Este efecto fue disminuyendo en sucesivos tratamientos;

aparecía 24 horas tras la inyección, y persistía durante 2 semanas. Podría explicarse por la alteración en el metabolismo del zinc que determina la BoNT-A, al actuar sobre una endoproteasa dependiente de Zinc para evitar la liberación de ACh²⁴⁶.

Otro efecto general descrito son las disfunciones musculares a distancia del lugar de punción. Se ha objetivado, desde un punto de vista electromiográfico, incrementos del jitter y alteraciones en la transmisión neuromuscular en grupos musculares distantes del lugar de inyección. Probablemente, se debe a una pequeña cantidad de toxina que se difunde al torrente sanguíneo. La relevancia clínica y la duración de este efecto todavía no se han determinado. También se han descrito casos aislados de debilidad muscular generalizada (“crisis miasténicas”) tras el tratamiento de distonías musculares y blefaroespasma²³⁰

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó en julio de 2007 una nota informativa²⁴⁷ sobre nuevos datos de seguridad de los medicamentos que contienen BoNT y la aparición de reacciones adversas graves relacionadas con la diseminación de la BoNT a lugares distantes del punto de inyección.

El grupo de trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisó los datos disponibles sobre el riesgo de aparición de efectos adversos graves debidos a la diseminación de la BoNT. Hasta ese momento en el Sistema Español de Farmacovigilancia se habían recibido 12 notificaciones de casos graves relacionados con medicamentos que contenían BoNT presentando como síntomas disfagia, debilidad muscular o neumonía. De los 12 casos, la mitad ocurrieron en niños menores de 13 años, teniendo un caso un desenlace mortal²⁴⁷.

Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes o con antecedentes de disfagia presentan un mayor riesgo de presentar estas reacciones adversas, por lo que en estos pacientes sólo debería administrarse BoNT después de una cuidadosa valoración del balance riesgo/beneficio en cada caso individual, prestando especial atención a la vigilancia de estos pacientes tras la administración²⁴⁷.

Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria y disnea.

2.16. PRECAUCIONES EN EL USO DE TOXINA BOTULÍNICA

Tomando como base las recomendaciones del PhVWP, la AEMPS, de forma coordinada con otras Agencias Reguladoras Europeas, recomienda lo siguiente²⁴⁷:

- Los medicamentos a base de BoNT sólo deben ser administrados por médicos con la experiencia suficiente, incluyendo el uso del equipo necesario.
- Debe informarse a los pacientes o a sus cuidadores sobre el riesgo de diseminación de la toxina y advertirles que soliciten asistencia médica de inmediato si aparecen trastornos respiratorios, del habla o de la deglución.
- Las unidades de BoNT no son intercambiables entre los distintos medicamentos.
- Deben seguirse las técnicas de administración recomendadas y las instrucciones posológicas específicas de cada medicamento e indicación (incluida la recomendación de usar la dosis mínima eficaz y la de ajustarla teniendo en cuenta las necesidades individuales).

2.17. APLICACIONES CLÍNICAS

Recientemente, los usos terapéuticos de BoNT se han expandido de manera exponencial para incluir una amplia gama de condiciones médicas y quirúrgicas. Este desarrollo ha sido posible gracias a una mayor comprensión del mecanismo de acción de la BoNT, así como un mejor conocimiento de su eficacia y seguridad.

En 1989, la FDA aprobó el uso de BoNT como tratamiento del estrabismo, blefaroespasmio y espasmo hemifacial. En el año 2000, se aprobó su utilización en la distonía cervical (tortícolis espasmódica) y espasticidad muscular focal, en 2002 para fines cosméticos (arrugas de expresión: frontales, zona glabellar, patas de gallo) y en 2004 en la hiperhidrosis axilar y palmar severa. Las últimas indicaciones aceptadas han sido la migraña crónica y la espasticidad en extremidades superiores en 2010, la incontinencia urinaria en 2011 y la vejiga hiperactiva en 2013.

Además de las indicaciones aprobadas por la FDA, la BoNT-A se ha usado empíricamente en una gran variedad de trastornos de diversas especialidades²⁴⁸:

- Otorrinolaringología: SF, hipersialorrea, fistulas salivares, parálisis facial, mioclonía palatina, disfagia (por hipertonia del músculo cricofaríngeo), disfunción de cuerdas vocales (incluyendo disfonía espasmódica y temblor) y rinorrea (rinitis alérgica).
- Oftalmología: síndrome de lágrimas de cocodrilo, entropión, retracción palpebral y esotropía infantil.
- Cirugía oral y maxilofacial: disfunción de la ATM, bruxismo, hipertrofia de músculos maseteros y distonías focales que afecten a la cara y la mandíbula como el Síndrome de Meige^{**}.
- Neurología: en la neuropatía diabética y en el tratamiento de la espasticidad que puede resultar de diversas etiologías incluyendo accidente cerebrovascular, lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, traumatismo cerebral, parálisis cerebral, y enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson. Distonías focales, neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética, dolor neuropático, depresión y cefaleas tensionales.

^{**} **Síndrome de Meige**: enfermedad rara del grupo de las distonías focales craneales. Se define como la asociación de blefaroespasmos y distonía oromandibular. Su etiología es desconocida aunque existen evidencias que sugieren que el mecanismo de producción radica en un trastorno funcional de los ganglios basales del cerebro.

- Traumatología: en distonías focales que afectan a las extremidades y en el dolor musculoesquelético crónico como por ejemplo la fascitis plantar, en lumbociatalgias crónicas, el síndrome del túnel carpiano, dolor en las articulaciones y en el síndrome de dolor regional complejo.
- Gastroenterología: acalasia, gastroparesia, fisuras anales, anismo, trastornos de la motilidad y cáncer gástrico²⁴⁹.
- Urología: alteraciones del tracto urinario inferior, como pueden ser la disinergia detrusor-esfínter, el síndrome de vejiga dolorosa, la obstrucción prostática por hipertrofia benigna de próstata, la incontinencia pediátrica por vejiga hiperactiva y por vejiga neurogénica y la eyaculación precoz.
- Ginecología: vaginismo y dolor pélvico
- Dermatología: cicatrización de heridas.

Así, viendo la evolución de la BoNT a lo largo de los años, sólo se puede asumir que una infinidad de nuevas aplicaciones terapéuticas saldrán a la luz en las próximas décadas. Prestando especial atención a la modificación genética de la BoNT, objetivo fundamental de las últimas líneas de investigación.

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los tumores de las glándulas salivales son una patología poco frecuente, con una incidencia aproximada de 2-3 casos por cada 100.000 habitantes, a pesar de ello son un motivo de consulta al especialista en Otorrinolaringología que no debemos menospreciar.

Aproximadamente el 80% de estos tumores se originan en la glándula parótida y su tratamiento consistirá fundamentalmente en una parotidectomía. Como con cualquier otra cirugía, debemos conocer bien las complicaciones que pueden aparecer tras la misma, entre las que se encuentra el SF, y por tanto, sus posibles tratamientos.

Aunque el SF se ha definido como una complicación inevitable tras la cirugía parotídea, puede cursar de forma subclínica o de forma manifiesta, probablemente ahí radique el problema para establecer la verdadera incidencia del síndrome. Por tanto, existe un amplio rango de variación de la incidencia del SF, que puede oscilar desde un 10-60% con métodos subjetivos hasta casi el 100% con métodos objetivos como el Test de Minor. A pesar de que aproximadamente el 60% de los pacientes presentaran esos síntomas, sólo un pequeño porcentaje cercano al 10-15% los consideraran embarazosos, justificando la búsqueda de tratamiento.

Estos casos supondrán un reto debido a que no se dispone de una terapia definitiva, pero sí se puede conseguir mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

En la actualidad, el tratamiento más utilizado es la inyección intradérmica de BoNT-A en la zona afectada. Este tratamiento está justificado porque dicha molécula actúa inhibiendo la liberación de ACh y produciendo un efecto anhidrótico.

Según muestran las hipótesis formuladas en la literatura, el SF es un caso de hiperhidrosis focal, por lo tanto, parece lógico pensar que la aplicación intradérmica de un agente anticolinérgico como es la BoNT-A, debería bloquear los receptores postsinápticos en la membrana de la glándula sudorípara ecrina responsable de la hiperhidrosis.

La primera referencia en la literatura científica de la utilización de la BoNT para producir anhidrosis en humanos es del año 1994, cuando Bushara²⁵⁰ describió este efecto de la toxina al tratar a pacientes de espasmo hemifacial. Dos años más tarde, este mismo autor describió el uso de BoNT como tratamiento específico para una hiperhidrosis focal, en este caso axilar²⁵¹.

Desde estos primeros estudios, múltiples artículos sobre la aplicación intradérmica de la BoNT con fines antihidróticos han mostrado claramente ser un tratamiento seguro, efectivo y bien tolerado; mostrándose como una alternativa válida a los tratamientos clásicos tanto tópicos, como sistémicos o quirúrgicos¹⁴⁸.

Numerosos estudios publicados en la literatura han comprobado una mejora en la calidad de vida del paciente con hiperhidrosis tras el tratamiento con BoNT^{252,253} tanto con criterios subjetivos (escalas de calidad de vida y diversos cuestionarios) como con criterios objetivos (test de Minor).

III. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

En la literatura se describe que la incidencia de SF tras parotidectomía puede variar entre el 4-98%. Esta amplia variabilidad puede ser explicada por la utilización de diversos métodos diagnósticos. Considerando estos datos, es importante establecer la verdadera incidencia del SF.

La hipótesis de este trabajo es que la incidencia del SF es mayor a la estimada globalmente en la bibliografía. Consideramos que su incidencia esta minusvalorada, porque además del SF clínico debemos estudiar el SF subclínico que puede pasar desapercibido debido a que los procedimientos diagnósticos no son adecuados.

El objetivo principal de esta investigación es estudiar la incidencia del SF tras parotidectomía, diagnosticado mediante test de Minor, considerado la técnica de referencia para detectar objetivamente dicho síndrome. Es un test sencillo, rápido y seguro, que permite una confirmación visual inmediata del síndrome evaluando la extensión cutánea afectada.

Como objetivos secundarios hemos fijado los siguientes:

1. Valorar la diferencia entre la incidencia del SF evaluada mediante métodos subjetivos (historia clínica) versus métodos objetivos (Test de Minor).
2. Estudiar diversos factores relacionados con la aparición del SF en nuestra muestra, tanto epidemiológicos como relacionados con el tumor y la cirugía.
3. Comprobar la eficacia del tratamiento mediante BoNT-A y su evolución a lo largo del tiempo, es decir, determinar la duración del efecto libre de clínica aplicando una dosis determinada de toxina.
4. Examinar la aparición de efectos secundarios tras la inyección de BoNT-A y el grado de satisfacción de los pacientes, así como la mejoría en la calidad de vida tras el tratamiento.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. MATERIAL

El material consiste en un grupo de 80 pacientes intervenidos de parotidectomía en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario y Politécnico "La Fe" de Valencia durante los años 2000 a 2012.

4.1.1. Tipo de estudio

El estudio realizado es de tipo longitudinal, prospectivo y fundamentalmente descriptivo, aunque se relacionan algunas variables para ver la asociación de las mismas utilizando un análisis estadístico (descrito más adelante).

4.1.2. Muestra estudiada

La población de estudio está compuesta por 80 pacientes, 36 mujeres (45%) y 44 hombres (55%), con un rango de edad que oscila desde los 18 a los 85 años.

4.1.3. Criterios de inclusión

Todos los pacientes incluidos en el estudio cumplen los siguientes criterios:

- ser igual o mayor de 18 años
- haber sido sometido a cirugía de la glándula parótida en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario y Politécnico "La Fe"
- no estar bajo tratamientos coadyuvantes (radioterapia, quimioterapia)
- no presentar alergia o intolerancia a la BoNT-A ni al resto de excipientes del preparado
- no presentar enfermedades neuromusculares: como miastenia gravis, esclerosis lateral amiotrófica, y síndrome de Lambert-Eaton
- no tomar fármacos que potencien los efectos de la BoNT-A (aminoglucósidos, ciclosporina, penicilamina, etc.)
- no estar embarazada o en periodo de lactancia

4.1.4. Selección de la muestra

Los pacientes han sido seleccionados de los controles rutinarios en consultas externas, hasta conseguir un tamaño muestral adecuado para conseguir significación estadística en los resultados. Se han incluido en el estudio conforme acudían a la consulta, bien como revisión y en los últimos casos, desde el diagnóstico de la patología.

4.1.5. Consentimiento informado

Previamente a su inclusión en el estudio, todos los pacientes fueron informados y dieron su consentimiento. En el caso de los pacientes que fueron sometidos a inyección con BoNT-A, adicionalmente se explicó el procedimiento y firmaron un consentimiento de acuerdo con el protocolo del hospital para medicaciones de uso compasivo (adjuntado al final del trabajo), puesto que aunque es bien conocido el amplio uso y la seguridad de la BoNT-A, el SF aún no se halla incluido en la ficha técnica del producto a pesar de estar ampliamente descrita su utilización en dicha patología como condición distinta a las señaladas en su ficha técnica autorizada (lo que se conoce en la literatura científica anglosajona como uso *off-label*).

4.2. MÉTODOS

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

A todos los pacientes se les ha realizado el mismo protocolo para la recogida de datos, que consta de una anamnesis detallada que incluye datos clínicos referentes a la enfermedad, datos referentes a la intervención quirúrgica y datos postoperatorios. También se realiza en la consulta el test de Minor y cuestionarios para valorar la gravedad del SF y escalas subjetivas de calidad de vida.

Los distintos aspectos y variables estudiados dentro de cada uno de estos puntos se exponen a continuación en detalle.

CRONOGRAMA

4.2.1. Primera visita. Anamnesis

En la primera visita se realiza una anamnesis detallada recogiendo datos administrativos y demográficos del paciente: nombre y apellidos, fecha de nacimiento, sexo, edad, número de teléfono y número de historia clínica.

En relación con la enfermedad parotídea por la que es derivado a las consultas de otorrinolaringología del hospital, se interroga sobre la sintomatología, el inicio y la duración de la misma y las pruebas complementarias realizadas (Ecografía, TAC, RMN, PAAF). Posteriormente, se recoge de su historia clínica, los datos relativos a la cirugía: fecha de cirugía, técnica quirúrgica realizada (PS, PSP y PT), utilización de injertos de interposición (y en caso afirmativo, el tipo: ECM o SMAS).

También se recopila el resultado de la anatomía patológica tras las muestras remitidas de la cirugía, la necesidad de tratamientos complementarios y la existencia de complicaciones postquirúrgicas, tanto tempranas como tardías: parálisis facial (transitoria o permanente), seromas, cicatrices queloides, hemorragias, hematomas, fistulas y SF.

Para valorar la existencia de SF se interroga sobre:

- inicio de los síntomas
- manifestaciones clínicas (sudoración, rubor, enrojecimiento, gota corredera, , hormiguelo, picor)
- afectación de la calidad de vida: para ello se pasan escalas visuales analógicas sobre la afectación de las actividades de la vida diaria y las actividades en el ámbito social. En ellas el paciente debe elegir una puntuación que varía de 0, que

corresponde a nada de afectación, hasta 10 máxima afectación de la calidad de vida.

- gravedad del SF mediante dos sistemas: Frey Questionnaire Card (FQC)¹²⁴ y el sistema de evaluación propuesto por Luna-Ortiz et al⁹⁷. Ambos sistemas se encuentran explicados en el capítulo de introducción (tablas V y VI).

4.2.2. Segunda visita. Test de Minor

En la segunda visita se lleva a cabo la realización del test de Minor de forma estandarizada según lo descrito en la literatura (Figura 21 y 22):

- Antes de la realización del test, recordar a las mujeres que deben venir desmaquilladas y los hombres correctamente afeitados.
- Se coloca al paciente en el sillón de exploración o en la camilla, rotando la cabeza un ángulo de 45° y secando la piel de la región afecta con una gasa para evitar falsos positivos por la sudoración.
- Aplicación de povidona-yodada (Betadine®) en la zona preauricular, temporal, postauricular y en el lóbulo del pabellón auricular. (Paso 1)

- Se dejan pasar unos minutos y una vez se ha secado la solución yodada, se aplica polvo de almidón en dicha superficie. (Paso 2)
- Posteriormente, se administra al paciente un estímulo sialogogo (una rodaja de limón) que debe masticar durante 1 minuto.
- La respuesta aparece de forma instantánea, considerándose positiva si aparece un cambio de coloración hacia un color violeta oscuro y negativa cuando no existe cambio de coloración. (Paso 3)
- Tiempo de espera de unos 5 minutos para valorar si aumenta la superficie afectada.
- Delimitación de la zona afectada con una plantilla cuadrículada de acetato estandarizada que cuantifica la superficie en cm^2 , dividiendo el área en cuadrados de 1 cm^2 . (Paso 4)
- Realización de fotografía digital.

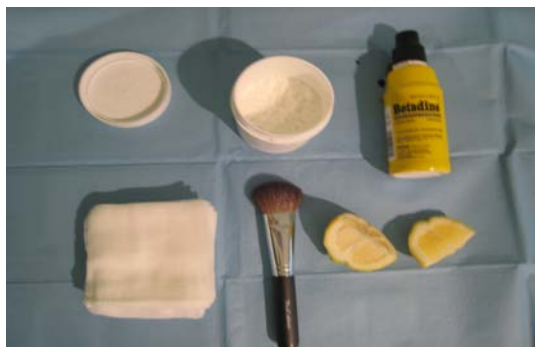


Figura 21. Elementos necesarios para realización del Test de Minor

Figura 22. Realización del test de Minor.



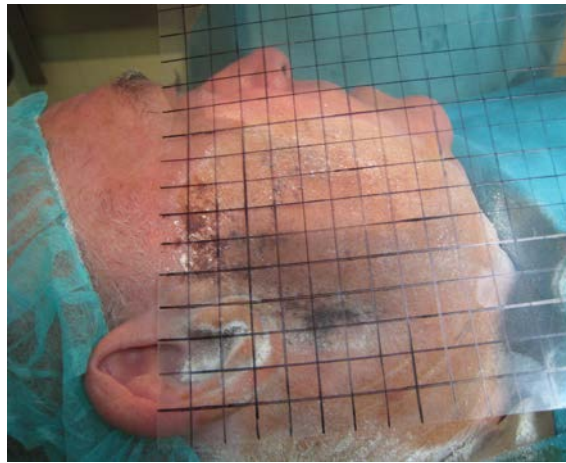
Paso 1



Paso 2



Paso 3



Paso 4

4.2.3. Infiltración de toxina botulínica

Se infiltra con BoNT-A a todos aquellos pacientes que refieren síntomas muy molestos, y también en algunos casos de síntomas moderados.

En la plantilla cuadriculada, se perfora en mitad de cada cm² para poder infiltrar y se marca la zona con un rotulador.

4.2.4. Preparación de la toxina

Para realizar la reconstitución del vial de Botox® utilizamos una solución salina estéril sin conservantes (cloruro de sodio 0.9%) del laboratorio Braun. Se aspira 1 ml de suero fisiológico con una jeringa BD plastipack™ de 1 ml y una aguja BD microlance™ de 0,8 mm de calibre (21G) y 40 mm de longitud. Posteriormente se introduce el suero suavemente en el vial de Botox® y lo agitamos con precaución, porque la BoNT es una molécula frágil y puede desnaturalizarse por agitación violenta o formación de burbujas.

Cada vial de Botox® contiene 100 U de BoNT-A, 0,5 miligramos de albúmina, y 0,9 miligramos de cloruro de sodio en una forma estéril, secada al vacío sin conservantes.

La dilución final de Botox® es una cuestión de preferencia personal; aunque comúnmente se reconstituyen 100 unidades en 1ml de diluyente y ésta es la dilución que hemos utilizado en este trabajo.

Se obtiene una solución clara, de incolora a ligeramente amarillenta y libre de partículas, que posteriormente se inyectará de forma subcutánea.



Figura 22. BoNT-A y jeringa de infiltración utilizadas en nuestro estudio

4.2.5. Técnica de inyección

Siempre comenzamos la inyección desde la zona más inferior hacia la zona más superior, evitando así si existe sangrado que dificulte la correcta visualización, de las áreas inferiores.

Para la infiltración se utiliza una jeringa de 1 ml con aguja de 0,5 mm de calibre (25G) y 10 mm de longitud. Es decir, siempre empleamos dos agujas, una para cargar la sustancia (de mayor longitud y calibre) y otra para inyectarla.

En principio no es necesario aplicar anestésicos locales o tópicos previos, pues al tratarse de una aguja tan fina el dolor producido es similar a un pinchazo de insulina y por tanto muy tolerable.

La aguja se debe colocar lo más tangencial posible a la piel, en un ángulo de unos 10-15 grados con el bisel de la aguja apuntando hacia arriba e introducirla de forma intradérmica, se aspira suavemente para comprobar no haber colapsado algún pequeño capilar y se procede a la infiltración lentamente de la BoNT-A.

El área de piel afectada por la hiperhidrosis se divide en cuadrados de 1 cm²; se realiza una marca en

medio de cada cuadrado, indicando el punto exacto para la inyección. En cada marca, se infiltrará 0,1 ml del preparado, que corresponde a una dosis de 10 UI de BoNT-A, dosis muy lejana del umbral de toxicidad y dentro de los márgenes terapéuticos descritos en la literatura.

Inmediatamente, se genera una reacción superficial en la piel (pápula), lo que indica que la inyección se ha realizado de forma correcta.



Figura 23. Técnica de infiltración de BoNT-A

Por último, se realiza una limpieza de los restos de Betadine® o almidón que hayan podido quedar en la superficie facial y del cuero cabelludo del paciente.

Es fundamental tener en cuenta 2 puntos críticos que no se deben sobrepasar en la inyección intradérmica para evitar riesgos de alteración de la mímica facial:

- Un punto anterior constituido por el borde anterior del músculo masetero, para evitar alteraciones en la mímica perioral llevada a cabo por el músculo orbicularis oris
- Un punto superior constituido por el borde inferior del músculo orbicularis oculi para evitar alteraciones en la mímica periocular

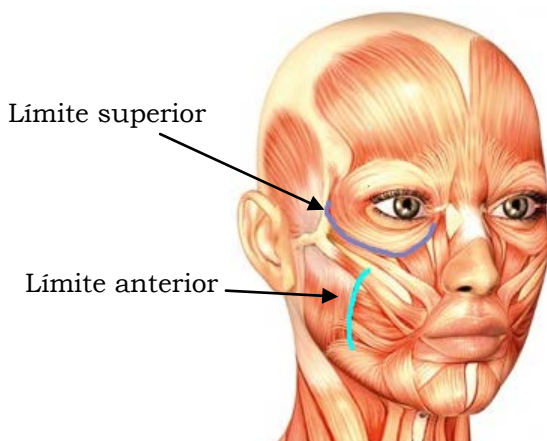


Figura 24. Límites de la infiltración

4.2.6. Seguimiento

Se contactó telefónicamente con los pacientes sometidos a tratamiento con BoNT-A a las 48 horas de la inyección para comprobar el inicio de acción de la BoNT-A y la ausencia de complicaciones. A estos pacientes se les citó cada 6 meses durante los primeros 2 años para controlar la evolución del SF mediante Test de Minor y cuestionarios subjetivos.

4.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA

Puesto que vamos a estudiar el SF tras parotidectomía, es necesario conocer las diferentes técnicas quirúrgicas utilizadas en esta revisión. En este apartado, explicaremos detalladamente los diferentes pasos que realizamos en el quirófano desde el inicio de la cirugía hasta el final. Comenzaremos describiendo la PS:

1. Colocación del paciente en decúbito supino y rotación de la cabeza hacia el lado contralateral de la tumoración parotídea.
2. Se marca la incisión planificada con un rotulador quirúrgico de piel. En nuestra serie utilizamos en todos los casos la **incisión de Blair modificada**²⁵⁴ (Figura 24) que consiste en una incisión cutánea preauricular partiendo de la raíz del hélix, aprovechando un pliegue pretragal, descendiendo 1 cm por debajo del lóbulo y alcanzando en profundidad la aponeurosis parotídea. Desde este punto toma una forma arciforme, de concavidad anterior, procurando que esta curvatura sea suave para evitar necrosis del colgajo y algo alejada de la línea de implantación del pabellón auricular. Realizada la curvatura, la incisión desciende por detrás del borde

anterior del ECM, hasta alcanzar el asta mayor del hioides, intentando hacerla coincidir con pliegues cutáneos. En su descenso se ha de conservar la distancia de dos traveses de dedo con la mandíbula para evitar la lesión del nervio mentoniano. A este nivel en profundidad ha de alcanzar el músculo cutáneo del cuello sin atravesarlo.

Figura 25. Incisión de Blair modificada



3. Se realiza la incisión cutánea y una disección subcutánea, superficial al platisma, para levantar el colgajo cutáneo anterior. Se conserva la grasa subcutánea con el colgajo de piel.

4. El colgajo cutáneo posterior se eleva para exponer el CAE cartilaginoso, la apófisis mastoides y el borde anterior del músculo ECM.

5. Se profundiza la disección hasta el ECM. Se separa el tejido parotídeo de este músculo y se expone el vientre posterior del músculo digástrico.

6. La disección avanza en dos direcciones:

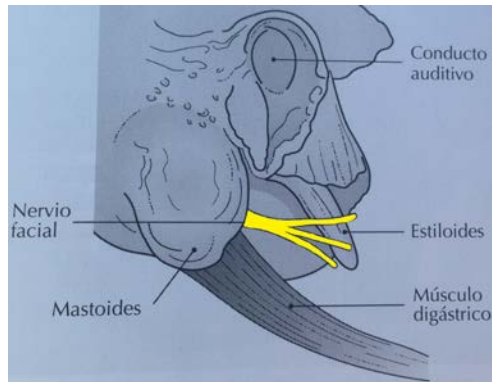
- separando el borde posterior del lóbulo superficial de la parótida del cartílago auricular hasta localizar el hueso temporal “pointer”.
- a lo largo del borde superior del vientre posterior del músculo digástrico hacia su inserción en la fisura digástrica de la apófisis mastoides

7. Se identifica el tronco principal del nervio facial a su salida por el agujero estilomastoideo, situado en la concavidad que forma entre la apófisis mastoides y el cartílago del CAE, unos milímetros superior a la inserción superior del vientre posterior del digástrico en la ranura digástrica del hueso temporal (Figura 26).

8. La hemostasia debe ser cuidadosa en este punto principalmente, utilizando la electrocoagulación bipolar para los vasos de menor calibre, mientras que se deben

utilizar ligaduras para los vasos de mayor tamaño, entre ellos los vasos temporales superficiales.

Figura 26. Referencias anatómicas para la identificación del nervio facial²⁵⁵. Imagen modificada



9. Una vez que se ha identificado el tronco principal del nervio facial, la disección continúa en un plano superficial a él hacia la periferia de la glándula a lo largo de las ramas periféricas del nervio facial, hasta la extirpación del lóbulo superficial de la parótida. Utilizamos de manera sistemática el neuroestimulador del nervio facial (NIM-Response® 3.0 de Medtronic).

10. Tras comprobar una correcta hemostasia, se coloca un drenaje aspirativo y finalizamos con el cierre por planos del tejido celular subcutáneo y la piel.

La PSP difiere de esta técnica en que no se extirpa todo el lóbulo superficial sino solamente la lesión parotídea con márgenes de seguridad (1.5 cm).

La PT consiste en una vez realizada la identificación del nervio facial y la exéresis del lóbulo superficial, continuar la disección para la extracción del lóbulo profundo.

Las técnicas quirúrgicas donde se utilizan colgajos de interposición consisten básicamente en el mismo procedimiento, excepto que durante la cirugía se preparan los colgajos que posteriormente se colocaran sobre el lecho parotídeo.

En el caso del **colgajo de SMAS**; tras la práctica de la incisión y colgajo de piel con tejido celular subcutáneo, se disecciona el SMAS de la fascia parotídea, que recubre la glándula parótida, utilizándolo posteriormente como colgajo de interposición.

En el caso del **colgajo de ECM**; se realiza una sección de la parte superior del músculo ECM de 5-6 cm de longitud y 1cm de grosor, dejándolo pediculizado de la parte posterosuperior a nivel de mastoides y con especial cuidado de no lesionar el nervio espinal.

4.4. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

En la primera fase del estudio se ha realizado un análisis descriptivo de la muestra de carácter univariante aplicando medidas de tendencia central para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

Posteriormente se ha realizado un análisis bivariante con distintas variables dependientes, realizándose los test estadísticos apropiados según las características de dichas variables:

- Para las variables cuantitativas, se recurrió a la t de Student. Si las muestras están relacionadas se realiza una comparación de medias apareadas (t de Student para datos apareados).
- Para las variables cualitativas dicotómicas se recurrió a la prueba de chi cuadrado en los casos donde la frecuencia esperada era mayor de 5 casos y al test de Fisher cuando alguna de las variables tiene una frecuencia esperada inferior a 5.

Todos los cálculos estadísticos se han realizado con el programa SPSS statistics 22.

En la descripción de los resultados se indica el valor de significación estadística obtenido al aplicar los distintos test estadísticos. Las diferencias observadas entre los grupos comparados se consideraron significativas con un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$ ($\alpha = 0,05$)).

V. RESULTADOS

5.1. INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE FREY

El estudio de la incidencia del SF en nuestra muestra lo hemos subdividido en diferentes apartados para tener un mayor orden en los resultados. De la misma forma, en el siguiente capítulo (discusión) se seguirá el mismo orden a la hora de abordarlos.

A continuación, se pueden ver los diferentes apartados:

1. Factores epidemiológicos:
 - edad, sexo y lateralidad
2. Factores relacionados con el tumor:
 - criterios de benignidad-malignidad y tipo histológico
3. Factores relacionados con la cirugía:
 - técnica quirúrgica y utilización de colgajos

En referencia a las complicaciones tras la parotidectomía (Figura 27), debemos destacar como la complicación más frecuente la existencia de parálisis facial transitoria que apareció en 26,25% de los pacientes con una mediana de duración de 15 días (rango 2-150 días).

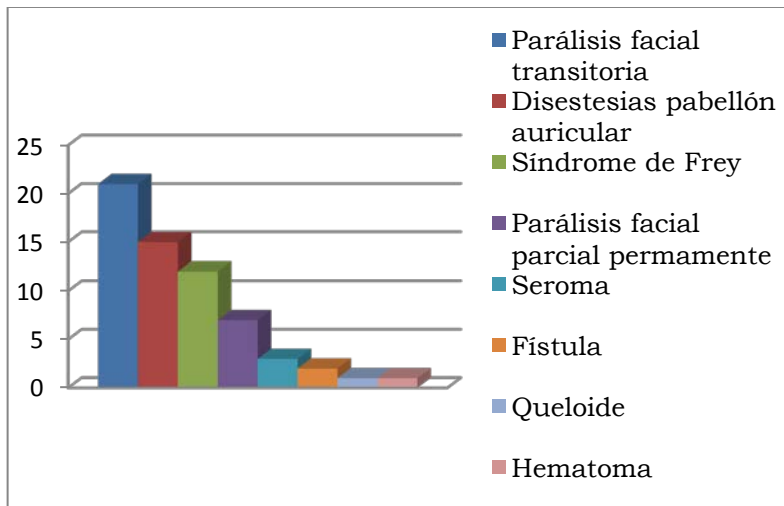


Figura 27. Complicaciones en nuestro estudio

La 2ª complicación más frecuente fueron las disestesias del pabellón auricular presentes en 15 pacientes (18,75%), mientras que la parálisis facial parcial permanente apareció en 7 casos (8,75%) constituyendo la 4ª causa de complicación en orden de frecuencia.

En nuestro estudio, el SF aparece como la 3ª complicación más frecuente tras parotidectomía, con una frecuencia del 15% (12 pacientes), englobando en este porcentaje únicamente los casos donde los pacientes son ellos mismos quienes lo manifiestan explícitamente en una revisión rutinaria o incluso adelantan la visita para consultar por dicho motivo. Esta incidencia se eleva hasta un 60% (48 pacientes) si se les pregunta específicamente, y asciende hasta el 98% (78 pacientes) al utilizar el Test de Minor.

Con el test de Minor se puede objetivar el área afectada por el SF, mostrando unos resultados de una mediana de área afectada de 7 cm² (rango de 0 a 200 cm²). En la Figura 28 podemos ver algunos ejemplos.

En los primeros test de Minor que realizamos utilizamos como estímulo sialogogo jugo de limón concentrado, sin embargo observamos que la reacción era muy débil y al repetir el test masticando una rodaja de limón se comprobó su positividad inmediata. En varias ocasiones donde los pacientes narraban como les ocurría simplemente masticando un chicle, también lo comprobamos con un chicle y con una rodaja de limón obteniendo el mismo resultado, lo que indicaría que la aparición del SF está más relacionado con el acto en sí de

la masticación y no únicamente con la salivación o la acidez de los alimentos.



Figura 28. Diversos ejemplos de áreas afectadas por SF

5.1.1. Factores epidemiológicos

SEXO

La población de estudio está compuesta por 80 pacientes, 36 eran mujeres (45%) y 44 hombres (55%).

Si estudiamos la relación de la aparición de SF subjetivo con el sexo del paciente (Figura 29), apreciamos que aparece en el 72% de las mujeres y en el 50% de los hombres, sin observar diferencias estadísticamente significativas tras aplicar el test de Fisher ($p= 0,066$). Al objetivar el SF mediante el Test de Minor, los porcentajes aumentan hasta el 94% en mujeres y el 100% en hombres. Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,322$).

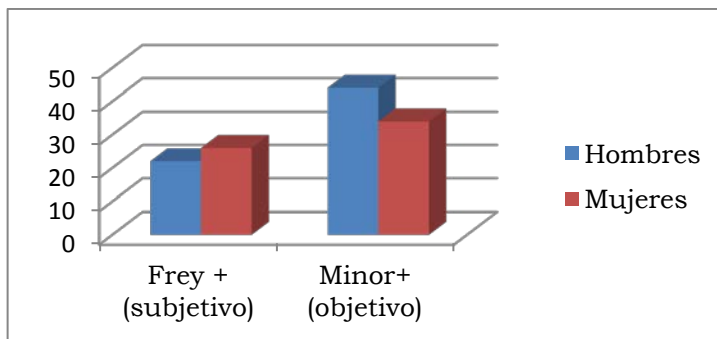


Figura 29. Relación del SF con el sexo

EDAD

La mediana de edad del grupo es de 49 años (rango 18-85 años), en las mujeres la mediana de edad es de 46,5 años (rango 30-85 años) y en los varones de 57,5 años (rango 18-80 años).

Al agrupar la patología parotídea por rangos de edad (Figura 30), podemos apreciar un pico de incidencia en la década de los 40-49 años, siendo la incidencia mínima en los extremos de la vida.

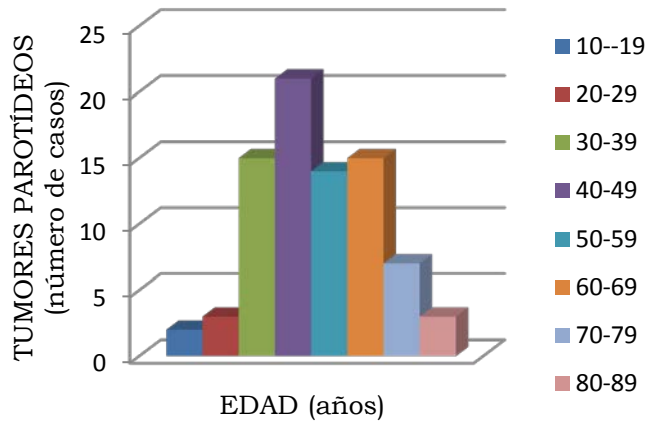


Figura 30. Distribución de la muestra por grupos de edad

La aparición de SF subjetivo en relación con la edad (Figura 31) muestra una mayor incidencia en la década de 40 a 49 años, al igual que al objetivarlo con el Test de Minor. Teniendo en cuenta que en esa franja de edad, es donde existe mayor cantidad de pacientes, tras realizar una regresión logística, se aprecia que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la edad y la aparición del SF clínico ($p= 0,885$) y subclínico ($p= 0,612$).

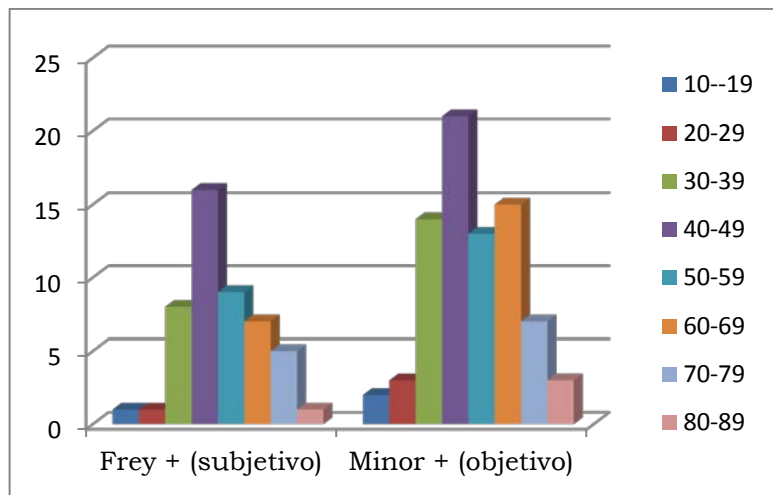


Figura 31. Relación del SF con la edad

LATERALIDAD

Al valorar el lado más afecto por patología parotídea (Figura 32), aparece una distribución similar con leve predominio en el lado derecho (51,25%), apareciendo patología en dicho lado en 41 pacientes, mientras que en el lado izquierdo aparece en 39 casos (48,75%). Sin diferencias estadísticamente significativas tras la aplicación del test de Fisher ($p= 0,823$).

TÉCNICA QUIRÚRGICA	DERECHA	IZQUIERDA	TOTAL	%
PT	9	10	19	23,75
PS	13	10	23	28,75
PSP	19	19	38	47,5

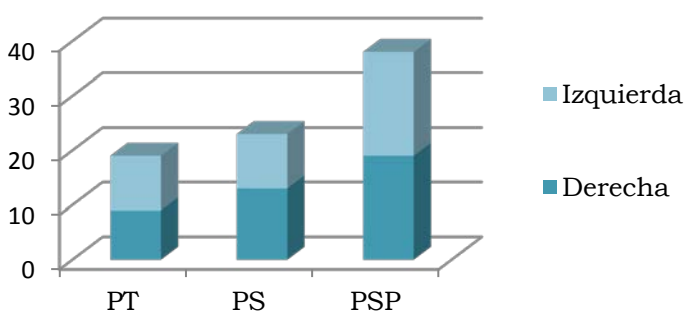


Figura 32. Distribución de la muestra según el lado afectado

La aparición de SF subjetivo en relación con la lateralidad (Figura 33), muestra que aparece en la misma proporción en el lado derecho que en el izquierdo (50%). Mientras que al objetivar el SF mediante el Test de Minor, los porcentajes aumentan hasta el 98% en el lado derecho y el 92% en el izquierdo. Sin observar diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,322$).

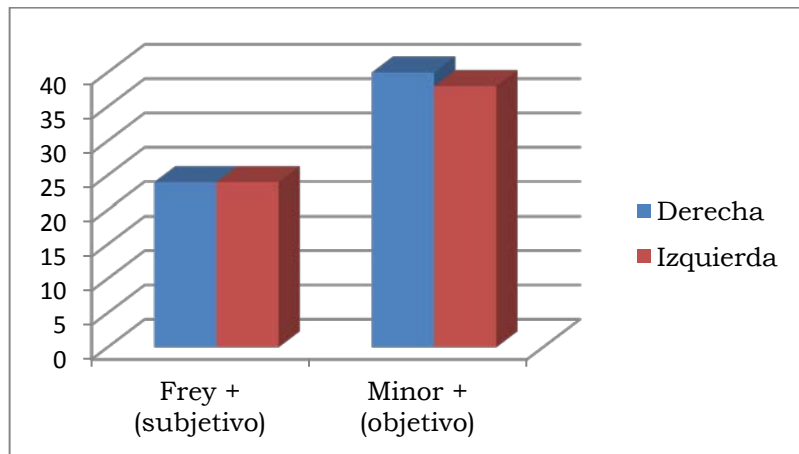


Figura 33. Relación del SF con el lado afecto

5.1.2. Factores relacionados con el tumor

CRITERIOS DE BENIGNIDAD-MALIGNIDAD

En cuanto a la distribución de la patología según criterios de benignidad, en 73 casos (91,25%) correspondía a patología benigna, de los cuales 2 casos eran patología quística y el resto patología tumoral benigna, mientras que los otros 7 casos restantes (8,75%) eran patología tumoral maligna (Figura 34).

Si agrupamos la patología por sexo, la patología benigna aparece en 41 de los 44 hombres (93,18%) y 32 de las 36 mujeres (88,9%), siendo mucho más frecuente que la patología maligna, que aparece en 3 de 44 hombres (6,82%) y 4 de 36 mujeres (11,1%).

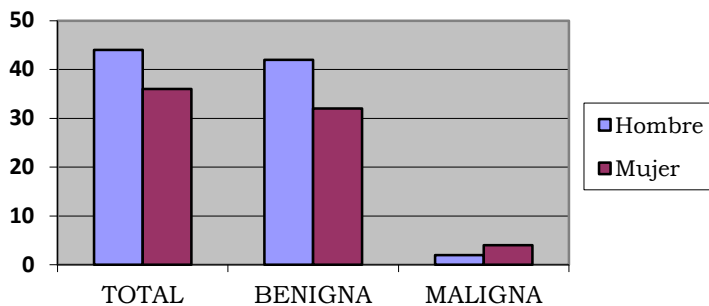


Figura 34. Relación de criterios benignidad-malignidad en nuestra muestra

Al estudiar la relación de la aparición de SF subjetivo con el carácter benigno o maligno de la lesión vemos que existe una distribución similar con un 59,5% en los casos de patología benigna y un 66,7% en los casos de patología maligna (Figura 35).

Hemos realizado un test de Fisher, para valorar si existen diferencias entre la existencia de patología benigna/maligna en función de la aparición del SF, sin obtener diferencias estadísticamente significativas ($p= 1$). Tras realizar el Test de Minor se comprobó su positividad en el 100% casos de patología maligna y en el 97,3% de casos de patología benigna, sin diferencias estadísticamente significativas ($p= 1$).

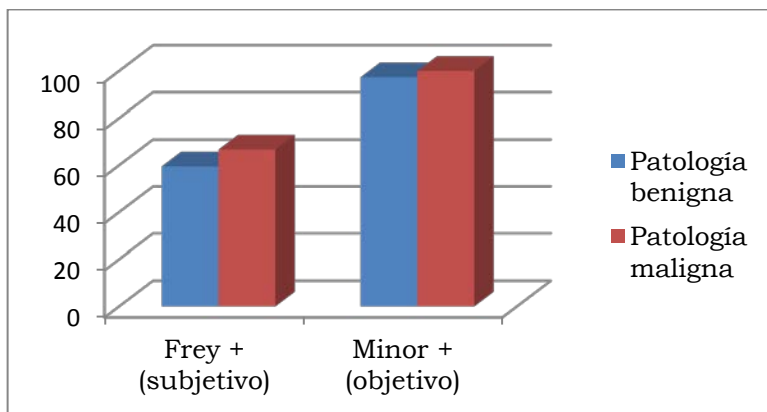


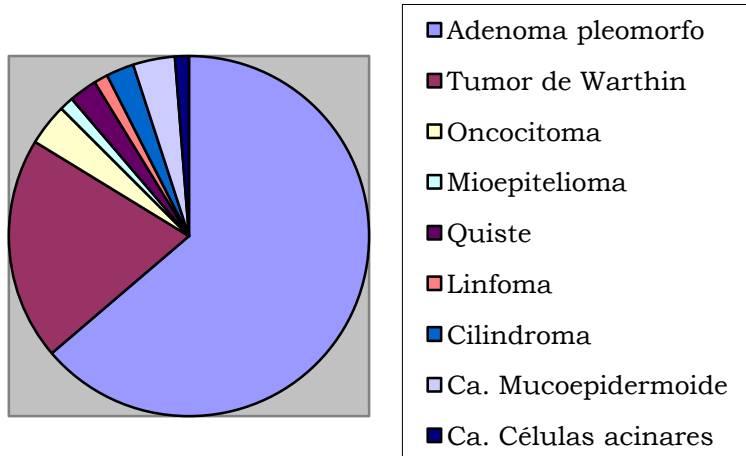
Figura 35. Relación del SF con criterios de benignidad-malignidad

TIPO HISTOLÓGICO

Dentro de la patología parotídea, las lesiones se clasificaron según muestra la Tabla VIII:

PATOLOGÍA PAROTÍDEA	CASOS TOTALES	
	(Valor absoluto y Porcentaje)	HOMBRE/ MUJER
Adenoma pleomorfo	51 (63,75%)	23 / 28
Tumor de Warthin	16 (20%)	13/3
Oncocitoma	3 (3,75%)	2/1
Quiste	2 (2,5%)	2/0
Mioepitelioma	1 (1,25%)	1/0
Carcinoma mucoepidermoide	3 (3,75%)	2/1
Cilindroma	2 (2,5%)	0/2
Linfoma no Hodgkin	1 (1,25%)	1/0
Carcinoma de células acinares	1 (1,25%)	0/1

Tabla VIII. Distribución de la patología parotídea en función del tipo histológico

Figura 36. Distribución de patología parotídea según tipo histológico

Como muestra la Figura 36, el tumor más frecuente en nuestra serie es el adenoma pleomorfo, representando aproximadamente el 64% de los tumores de la glándula parótida. El segundo en frecuencia es el tumor de Warthin con un 20%. Después, dentro de la patología benigna, le siguen en frecuencia el oncocitoma (4%), la patología quística (3%) y el mioepitelioma (1%).

Con respecto a la patología maligna, el tumor más frecuente es el carcinoma mucoepidermoide, representando en nuestra muestra casi el 4% de las neoplasias salivales y el 43% de las malignas. El carcinoma adenoide quístico o cilindroma es la segunda neoplasia maligna salival con una baja incidencia (2,5%)

correspondiendo a un 28% dentro de las neoplasias malignas, seguida del carcinoma de células acinares (1%) y del linfoma no Hodgkin folicular (1%) que representan el 14% de las tumoraciones malignas respectivamente. No se ha detectado ningún caso de neoplasias metastásicas.

Si profundizamos en la aparición del SF tanto clínico como subclínico en relación con el tipo histológico de tumor encontramos los siguientes datos (Tabla IX):

PATOLOGÍA PAROTÍDEA	FREY +	MINOR +	CASOS TOTALES	PORCENTAJE Frey-Minor (%)
Adenoma pleomorfo	33	50	51	64,7/98
Tumor de Warthin	8	15	16	50/93,75
Oncocitoma	2	3	3	66,7/100
Mioepitelioma	1	1	1	100/100
Quiste	0	2	2	0/100
Linfoma	0	1	1	0/100
Cilindroma	2	2	2	100/100
Carcinoma mucoepidermoide	1	3	3	33,3/100
Carcinoma de células acinares	1	1	1	100/100

Tabla IX. Aparición de SF en relación con el tipo histológico de tumor

Si relacionamos la aparición del SF tanto clínico como subclínico en relación con el tipo histológico de tumor y criterios de benignidad-malignidad no encontramos diferencias estadísticamente significativas, como muestran los siguientes datos (Figura 37 y 38):

Figura 37. Patología parotídea benigna

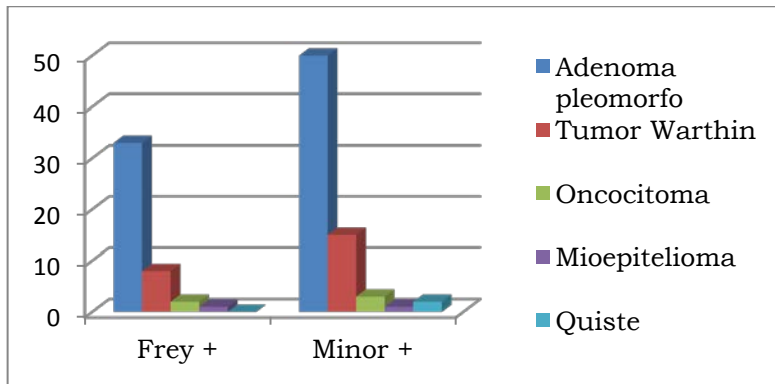
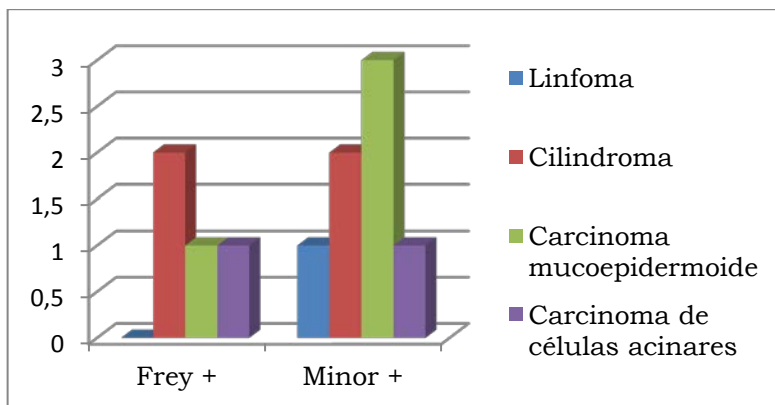


Figura 38. Patología parotídea maligna



5.1.3. Factores relacionados con la cirugía

TÉCNICA QUIRÚRGICA

En función del tipo de cirugía realizado, podemos destacar que en nuestros pacientes se han utilizado 3 técnicas (Figura 38):

- parotidectomía total (PT) en 19 casos (23,75%)
- parotidectomía superficial (PS) en 23 casos (28,75%)
- parotidectomía superficial parcial (PSP) en 38 casos (47,5%)

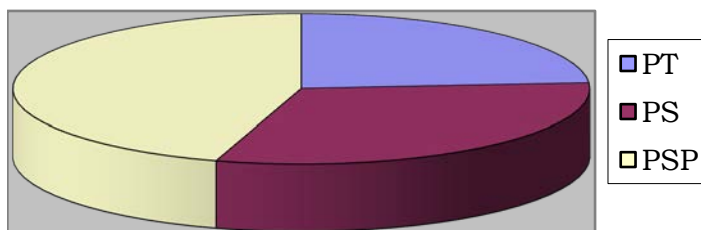


Figura 39. Técnicas quirúrgicas realizadas en nuestra muestra

Se puede apreciar que en el 76,25% de los casos no se extirpa la totalidad de la glándula, sino que se realizan PS y PSP, intentando respetar la mayor parte posible de tejido glandular sano.

De los 7 casos de patología maligna, en 6 de ellos se realizó una PT y en un caso una PS, en 3 de ellos se acompañó de un vaciamiento cervical ipsilateral. Se utilizó como tratamiento coadyuvante la radioterapia en 5 casos y en un caso se asoció también tratamiento quimioterápico.

En relación con la aparición de SF clínico, según los resultados obtenidos (Figura 39), podemos observar que el procedimiento que con más frecuencia lo presenta es la PT, tal y como describimos a continuación:

- PT: 16/19 casos (84,21%)
- PS: 13/23 casos (56,52%)
- PSP: 20/38 casos (52,63%)

Al analizar mediante un test de Fisher los resultados, no se observan diferencias significativas en función de las diferentes técnicas quirúrgicas utilizadas ($p= 0,136$). Sin embargo, si analizamos también la presencia de SF subclínico, es decir, objetivado mediante Test de Minor (Figura 39), apreciamos que tanto la PT como la PSP

tienen el mismo porcentaje de incidencia, como muestran los datos:

- PT: 19/19 casos (100%)
- PS: 21/23 casos (91,3%)
- PSP: 38/38 casos (100%)

Tras la aplicación del test de Fisher confirmamos que no existen diferencias estadísticas ($p= 0.568$).

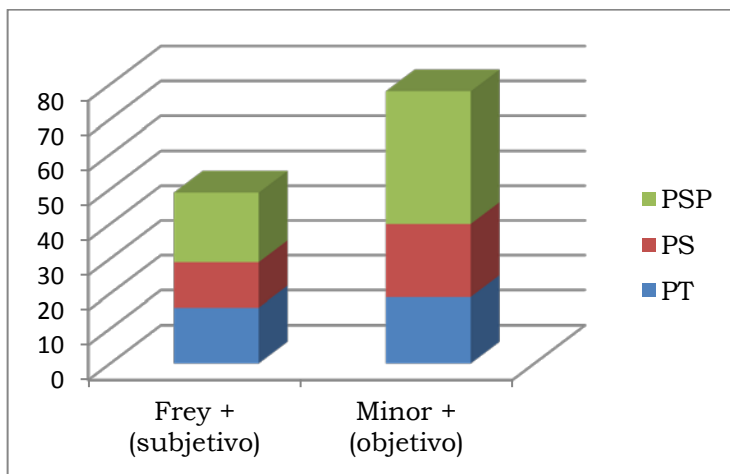


Figura 40. Aparición de SF en relación con el tipo de técnica quirúrgica utilizada

UTILIZACIÓN DE INJERTOS

Otro aspecto importante de la cirugía es la utilización de colgajos (Figura 41). Se ha utilizado colgajo de ECM en 17 casos (21,25%) y de SMAS en 27 (33,75%), es decir, en 55% de los casos se utilizó colgajo, mientras que en el 45% restante (36 casos) no se utilizó ningún tipo de colgajo de interposición.

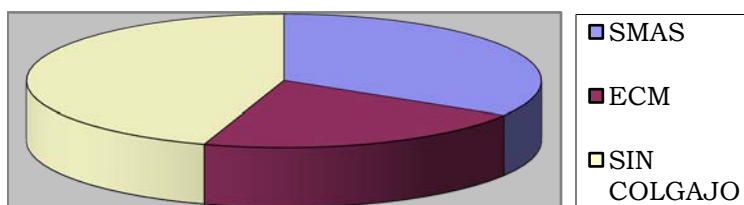


Figura 41. Utilización de colgajos de interposición en nuestra muestra

En relación con la utilización de colgajos de interposición en el momento de la cirugía, la frecuencia de aparición de SF clínico es la siguiente (Figura 42):

- sin colgajo: 27/36 (75%)
- con colgajo de ECM: 11/17 (65%)
- con colgajo de SMAS: 10/27 (37%)

Tras la aplicación del test de Fisher observamos que existen diferencias significativas entre los grupos ($p=0,009$). La comparación es significativa entre los pacientes sin colgajo y los pacientes con colgajo de SMAS, siendo menor la frecuencia de aparición del SF clínico en este último subgrupo.

El test de Minor fue positivo en:

- sin colgajo: 36/36 (100%)
- con colgajo de ECM: 16/17 (94,2%)
- con colgajo de SMAS: 26/27 (96,3%)

Tras la aplicación del test de Fisher no observamos que existan diferencias significativas entre los grupos ($p=0,101$).

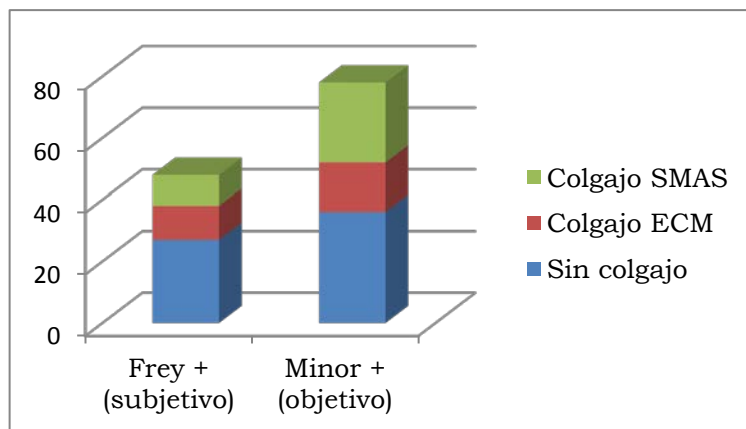


Figura 42. Aparición de SF en relación con la utilización de colgajos de interposición

5.2. TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULÍNICA

Examinando el grupo de los pacientes que aceptaron el tratamiento con BoNT-A podemos apreciar los siguientes datos:

- aceptaron el tratamiento 24 pacientes (30%), de los cuales 6 pacientes presentaban clínica molesta y 18 pacientes clínica moderada
- en relación con el sexo, se infiltraron 10 hombres (41,67%) y 14 mujeres (58,33%)
- en cuanto a la edad mediana de infiltración fue de 50 años (rango de 26-82 años). En el grupo de los varones, la mediana de edad fue de 63 años (rango 36-76) y en las mujeres de 49 años (rango 26- 82 años).

Todos ellos presentaban un SF clínico, pero de ellos sólo el 50% (12 pacientes, 50% de cada sexo) fueron directamente los que explicaron esa sintomatología al médico mientras que el resto lo comentaron cuando el médico preguntó explícitamente sobre esos síntomas.

En cuanto a la clínica, se estudiaron los siguientes síntomas (Figura 43):

- sensación de humedad: 20 (84%)
- sudoración: 23 (96%)
- gota corredera: 8 (34%)
- enrojecimiento: 10 (42%)
- calor: 6 (25%)
- picor: 1 (4%)

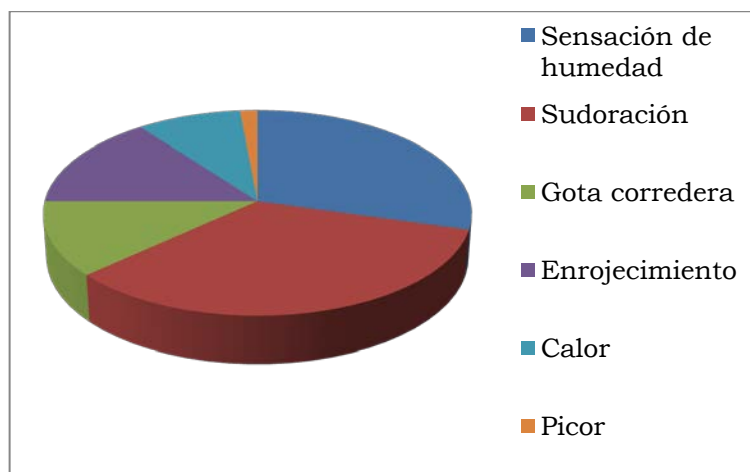


Figura 43. Sintomatología clínica del SF

El síntoma más frecuente es la sudoración que aparece en un 96% de los casos, apareciendo en un 34% de los casos incluso gota corredera por la mejilla que obliga al paciente a secarse con una servilleta o pañuelo, siendo éste el síntoma más embarazoso por el cual los pacientes buscan tratamiento.

El segundo síntoma en frecuencia es la sensación de humedad que aparece en un 84% de los casos, seguido del enrojecimiento que aparece en el 42%. Los otros síntomas como el calor y el picor tienen una menor frecuencia.

Excepto en dos pacientes, que únicamente presentaron sudoración como síntoma del SF, en el resto se aprecia la asociación de dos o más síntomas. En el 42% de los pacientes aparecían de forma conjunta la sudoración y la sensación de humedad, seguidos en frecuencia por la asociación de sudoración, sensación de humedad y eritema y por la asociación de sudoración, sensación de humedad, eritema y calor en el 12,5% respectivamente.

En todos los casos el Test de Minor fue positivo, con un área afectada mediana de 10 cm². Cabe destacar que el área mínima de los pacientes que deciden aceptar el tratamiento es de 7 cm². El área máxima de 120 cm².

Según la localización, el área más frecuentemente afectada es la región preauricular en el 71% de los casos, seguida por la región maseterina en el 17%, la zona temporal (cuero cabelludo) en el 8% y la región retroauricular tan sólo en un 4%, como se muestra en la Figura 44. En los casos con afectación temporal también existía afectación del área preauricular.

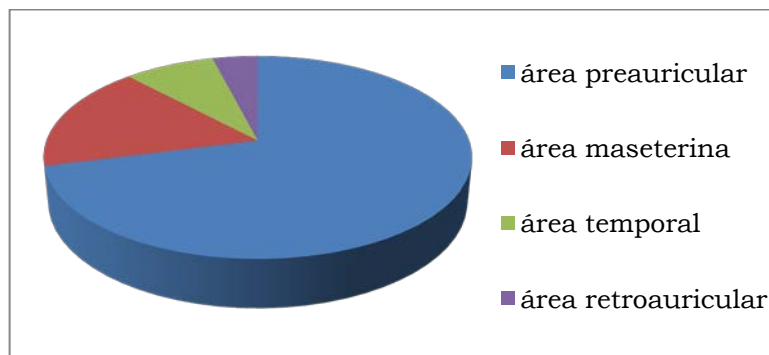


Figura 44. Frecuencia de localización del SF

El periodo de latencia ha sido variable, entre 1 y 24 meses, con una mediana de aparición de 6 meses tras la cirugía.

En nuestra muestra, según lo relatado por los pacientes, la clínica aparece independientemente del tipo de comida ingerida, aunque parece tener mayor relación con comidas copiosas y duras, mientras que sólo un caso relató mayor frecuencia de aparición con alimentos ácidos.

En relación con el carácter benigno o maligno de la lesión que asentaba sobre la glándula parótida, vemos que un 92% de los casos aparece tras tumoraciones benignas, donde la más frecuente es el adenoma pleomorfo con un 63%, seguido por el Tumor de Warthin con un 25% y por último en un caso de oncocitoma (4%).

La patología maligna corresponde sólo a un 8%, con un caso de un carcinoma epidermoide y el otro un carcinoma de células acinares.

La mediana del tamaño tumoral ha sido de 3 cm (rango 1,5-4 cm). Tras utilizar el coeficiente de correlación de pearson, comprobamos que no existe una correlación lineal entre el área afectada en el test de Minor y el tamaño del tumor ($P=0,408$).

Según el tipo de cirugía realizada, vemos que existe una distribución similar de las tres técnicas utilizadas: 29% de PT, 38% de PS y 33% de PSP.

En relación al uso de colgajos, en un 42% de los casos no se utilizó, mientras que en el restante 58% si se utilizó colgajo, tanto de ECM como de SMAS, con la misma frecuencia (29%).

Si estudiamos el lado afecto, vemos que tienen una distribución similar con leve predominio del lado derecho (58%), sin diferencias significativas tras la aplicación del test de Fisher.

Para todos los pacientes a los que se administró tratamiento con inyección intradérmica de BoNT-A se utilizó la misma dosis (10 UI por cm^2). La dosis mediana total administrada fue de 100 UI por paciente con un mínimo de 70 UI y un máximo de 600 UI (caso donde existía gran afectación en la zona temporal).

Tras la inyección no se apreciaron complicaciones inmediatas en ningún caso, únicamente la reacción papular cutánea que es indicativa de que la infiltración está bien realizada. A las 48 horas, se contactó telefónicamente con los pacientes, comprobando por una parte la ausencia de complicaciones, exceptuando un caso donde apareció un pequeño hematoma que se reabsorbió en unos días, y por otra el inicio de acción de la BoNT-A a las 48 horas de la inyección en todos los casos, incluso 2 casos relataron notar una disminución de la clínica la misma noche de la infiltración (unas 12 horas postinyección) aunque su completa desaparición fuera a los 2 días. La duración media del efecto clínico de la BoNT-A en nuestra muestra es entre 18 meses (Figura 45), disminuyendo su eficacia de forma inversamente proporcional al tiempo transcurrido.



Figura 45. Imagen del Test de Minor. A: antes del tratamiento con BoNT-A, B: 18 meses después del tratamiento con BoNT-A

Para estudiar la gravedad del SF, se utilizaron 2 escalas: FQC y la escala de Luna-Ortiz et al. Ambas escalas se pasaron antes y después del tratamiento con BoNT-A, objetivando una gran mejoría.

En el FQC pasado antes de realizar el tratamiento (FQC pre) se obtuvo una puntuación mediana de 4 de 5 puntos posibles, es decir, existía una clínica molesta, destacando que la puntuación mínima fue de 3, apareciendo la clínica de forma regular y desagradable y la máxima de 5. Con una puntuación media de 4,1 en hombres y 4,3 en mujeres. Se clasificaron como SF leve (<4 puntos) el 21% de los pacientes, mientras que el 79% restante se consideraron SF severo (≥ 4 puntos).

Tras el tratamiento, se volvió a pasar a los pacientes el FQC (FQC post) y el valor pasó de 4,2 a 0,3. En relación con el sexo, el FQC pasó en hombres de 4,1 a 0,4 y en mujeres de 4,3 a 0,2 (Figura 46).

La mediana del test tras la realización de la infiltración es de 0 (rango 0-2).

Para comparar la diferencia de medias en los resultados del test pre y post-tratamiento se ha utilizado una prueba T de Student para muestras relacionadas, obteniendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$).

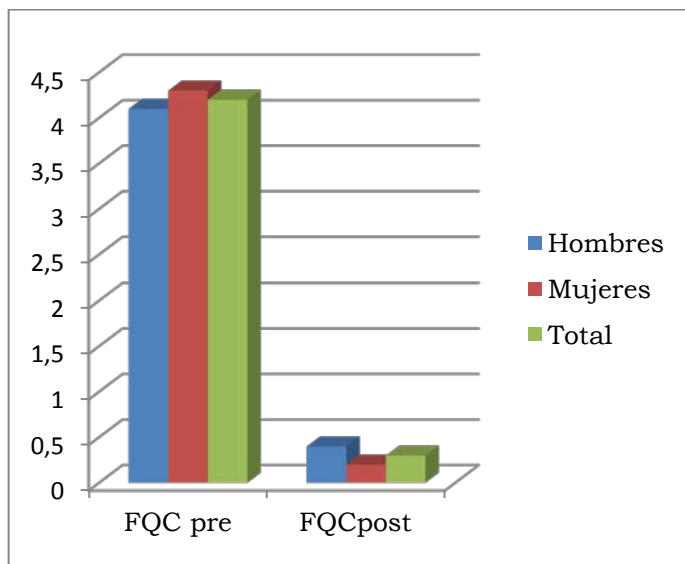


Figura 46. Resultados de FQC pre y post-inyección de BoNT-A

En segundo lugar, se utilizó la **escala de Luna-Ortiz** et al⁹⁷, donde además de la clínica, se incluye la extensión de la zona afecta para valorar la gravedad del SF. En esta escala pasada antes del tratamiento (Luna-Ortiz pre), la puntuación mediana obtenida fue de 6 sobre 10 (rango de 3-7), clasificando el 92% de los casos como SF severo con una puntuación igual o superior a 4, mientras que sólo 2 casos (un hombre y una mujer) se consideraron SF leve (puntuación de 1 a 3). Con una puntuación media de 5,4 en hombres y 5,6 en mujeres.

En esta escala pasada tras el tratamiento (Luna-Ortiz post), el valor pasó de 5,5 a 0,8, clasificándose el 92% de los pacientes como SF leve y el 8% de SF grave, mientras que en relación al sexo, pasó de 5,4 a 0,9 en hombres y de 5,6 a 0,4 en mujeres (Figura 47). La puntuación obtenida en el mismo test en los pacientes tras la infiltración de la BoNT-A, la mediana desciende a 0 (rango 0-4).

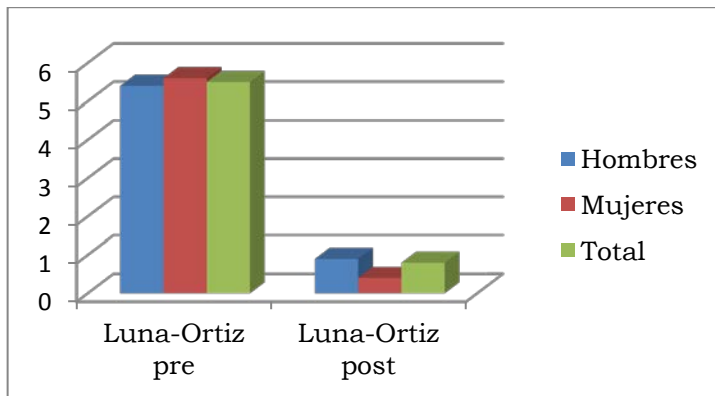


Figura 47. Resultados de la escala de Luna-Ortiz et al pre y post-inyección con BoNT-A

Se han analizado las diferencias en la media de ambas muestras, pre y post-tratamiento y se han observado diferencias estadísticamente significativas entre las observaciones para el mismo grupo pre y post-test, mediante una prueba T de Student para muestras relacionadas ($p= 0,000$).

Por otra parte, se preguntó a los pacientes acerca de cómo afectaba el SF en sus actividades de la vida diaria y en sus actividades sociales, valorándolo en una escala de 1 a 10. En el caso de las actividades de la vida diaria (AVD pre) vemos una afectación mediana de 6 sobre 10 (rango 1-9), si lo examinamos por sexo los valores son de 5,5 para hombres y de 6,3 para mujeres. Mientras que en el caso de las actividades sociales (Social pre), la puntuación media es de 7,5/10, con unos valores de 7,5 para hombres y 6,7 para mujeres.

En relación con las escalas de afectación en las actividades de la vida diaria, la afectación media tras tratamiento (AVD post) pasó de 5,9 a 0,3, si lo examinamos por sexo los valores disminuyeron hasta 0,2 tanto para hombres como para mujeres. Mientras que en el caso de las actividades sociales (Social post), la puntuación media pasó de 7,4 a 0,5, con unos valores de 0,4 tanto para hombres como para mujeres (Figura 48).

En el análisis de los mismos tras el tratamiento, las medianas descienden a 0 en ambos casos, el rango en las actividades sociales post infiltración es de 0-5 y en las actividades de la vida diaria de 0-2. En ambos casos las diferencias resultan estadísticamente significativas ($p=0,000$).

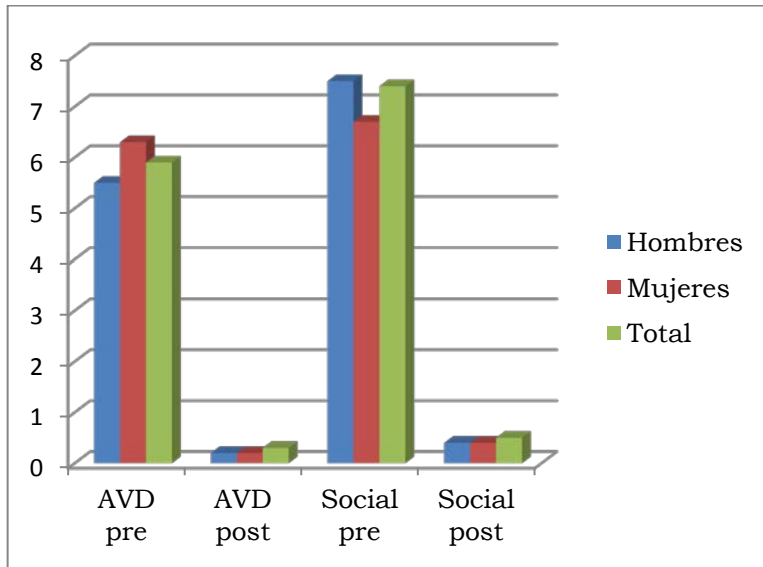


Figura 48. Resultados de escalas de afectación de calidad de vida pre y post-inyección con BoNT-A

Es decir, en todos los casos existió una gran mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

Por último, se preguntó por el grado de satisfacción con el procedimiento obteniendo una satisfacción de 9.3 sobre 10 y todos los pacientes respondieron que recomendarían ese tratamiento a otras personas con su misma patología.

En cuanto a la recurrencia de la clínica tras la infiltración de BoNT-A, se observa que ha aparecido en 8 de 24 pacientes (33%) en un periodo de tiempo de control

de 2 años. Mientras que el Test de Minor se positivizó al final del periodo en todos los pacientes.

De las 8 recurrencias, sólo ha sido necesaria una nueva infiltración en 2 casos porque era una clínica molesta, mientras que en los casos restantes el SF pasaba casi desapercibido, habiendo mejorado su calidad de vida y no influyendo en sus actividades diarias ni sociales, por lo que no requirió tratamiento de nuevo.

Observamos una tendencia al aumento de la incidencia de recidiva de la sintomatología conforme avanza el tiempo, considerando como punto de partida el día de la infiltración.

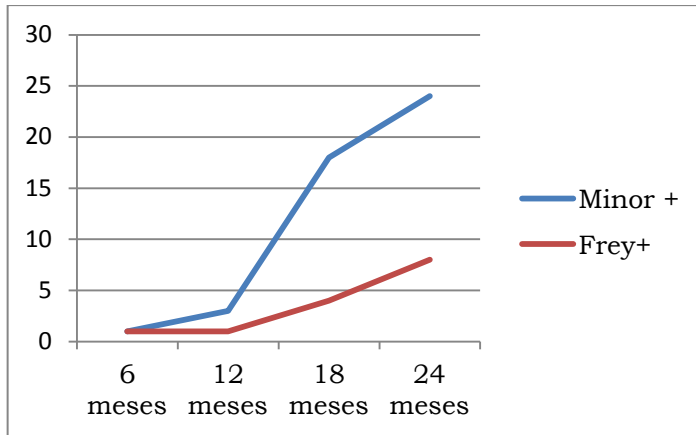


Figura 49. Aparición de SF en relación con el tiempo tras infiltración con BoNT-A

VI. DISCUSIÓN

6.1. INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE FREY

El SF se caracteriza por la brusca aparición de sudoración en las regiones preauricular y/o temporal, acompañado o no de enrojecimiento facial y calor minutos después de la masticación de alimentos, que producen un fuerte estímulo de la secreción salival²⁵⁶.

A lo largo de la historia, el SF ha sido descrito como una de las complicaciones tardías más frecuentes de la parotidectomía. Sin embargo, actualmente aún no conocemos la incidencia real de dicho síndrome, posiblemente debido a la falta de comparación de resultados dificultada por una amplia variabilidad de los diseños de los diversos estudios publicados, tanto por los diferentes métodos de medición de SF, como por los criterios diagnósticos y los periodos de seguimiento temporal utilizados tras la cirugía.

En la literatura, se describe una incidencia de SF tras parotidectomía que puede oscilar entre el 4-98%⁹⁴⁻⁹⁸. Múltiples autores^{99-101,160} ya sospecharon que ese amplio rango de variación podría ser debido a diagnosticar el SF basándose únicamente en los síntomas subjetivos del paciente en vez de en la utilización de métodos objetivos, como hemos podido comprobar en nuestro estudio.

6.1.1. Evaluación del Síndrome de Frey mediante métodos subjetivos versus métodos objetivos

Los criterios diagnósticos constituyen un problema a la hora de valorar la verdadera incidencia del SF. Esto es debido a que si únicamente nos fijamos en la manifestación clínica del síndrome, bien porque el paciente lo expresa él directamente o una vez el médico ha preguntado sobre dichos síntomas, obviaremos los casos subclínicos de SF, infravalorando por tanto su incidencia. Así, para analizar la verdadera incidencia, debemos estudiar tanto el SF clínico como el subclínico con las técnicas adecuadas.

La evaluación subjetiva consiste en las quejas que los pacientes relatan en relación con este síndrome (sudor, calor o rubor presentes en la zona preauricular y/o temporal tras la ingesta de comida) y en preguntar al paciente si es consciente o no de su sintomatología.

Los síntomas clínicos más frecuentes descritos en la literatura en porcentaje son: sudoración gustatoria en el 80%, eritema de la piel en el 40% y aumento objetivo de la temperatura de la piel en el 20%⁴⁵. Nuestros resultados son similares a estos datos, presentando sudoración en un 96% de los casos, enrojecimiento en el

42% y calor en el 25%. Cabe destacar que en nuestra serie, los pacientes que presentan clínica describen la sensación de humedad (notan como si estuviera mojado pero realmente no lo está) como el segundo síntoma en frecuencia (84%) y dentro de los casos con sudoración el 34% de ellos notaban gota corredera por la mejilla, con necesidad por tanto de secarla, siendo éste el principal síntoma que va a provocar la búsqueda de tratamiento.

Linder³² también observó que el 40% de los pacientes sintomáticos tenían dos o más síntomas. Esta frecuencia de presentar varios síntomas simultáneamente observada por nosotros es bastante más alta, alcanzando el 92% de los casos. Posiblemente esta gran diferencia es debida a incluir la sensación de humedad en los síntomas preguntados, porque si únicamente nos hubiéramos basado en la triada clásica de sudoración, eritema y calor, el porcentaje habría sido similar.

A pesar de que numerosos métodos han sido utilizados para detectar objetivamente el SF, el más utilizado actualmente es el test de Minor⁴³. Se considera el método diagnóstico de elección para objetivar el SF, debido a que es una técnica sencilla de realizar, rápida y no molesta para el paciente, que permite una confirmación visual inmediata del síndrome evaluando la extensión de la zona cutánea afectada.

Es un test rápido, porque en menos de 10 minutos lo hemos realizado y comprobado el resultado de forma inmediata, y no es molesto para el paciente, puesto que es indoloro. Es sencillo de realizar, únicamente necesitamos Betadine®, almidón y un estímulo sialogogo. No necesita un aparataje complicado ni costoso a diferencia de otras técnicas como la termografía médica¹⁸⁵, la medición de GSR¹⁸⁷ o del nivel de lactato¹⁰⁶, suponiendo un bajo coste económico, ventaja fundamental a tener en cuenta hoy en día. Todas estas ventajas, lo han convertido en el método “*gold standard*” para el diagnóstico objetivo del SF.

Los primeros análisis de la incidencia de este síndrome, son realizados por Laage-Hellman³⁸ en 1958, encontrando una incidencia objetiva de SF cercana al 100% utilizando el Test de Minor.

En nuestro estudio, observamos que la incidencia de SF varía desde un 15% a un 60% basándonos exclusivamente en las quejas subjetivas del paciente hasta casi el 100% con métodos objetivos. Así, la incidencia oscila desde un 15% si es el paciente quien relata los síntomas espontáneamente, ascendiendo hasta un 60% si es el médico quien pregunta explícitamente sobre ellos, y alcanzando un 98% tras el test de Minor, en

concordancia con lo publicado en la literatura, donde la incidencia oscila entre un 12.5-62% si es evaluada con métodos subjetivos y un 22-98% con el test de Minor^{50,101}.

Tras realizar el test de Minor, hemos comprobado que la aparición clínica del SF, es independiente del tipo de comida ingerida (incluso alimentos ácidos que podrían provocar mayor salivación), mientras que sí parece tener mayor relación con la masticación como elemento desencadenante como ya apuntaban otros estudios donde si relacionaban la intensidad de la clínica con la consistencia de los alimentos, describiendo síntomas más intensos tras comidas copiosas y duras¹¹⁹.

Otro aspecto importante a la hora de valorar la incidencia real del SF es el tiempo transcurrido desde la cirugía, pues como ya se ha comentado anteriormente es una complicación tardía de la parotidectomía¹¹⁵. El periodo de latencia del SF es variable²⁵⁷, desde 6 semanas (período para comenzar la regeneración nerviosa) hasta años, habiéndose documentado casos de 14 años de latencia²⁵⁸, aunque lo más frecuente es que suela presentarse entre los 6 y 12 meses tras la cirugía³⁸⁻⁴³, coincidiendo con nuestros datos que muestran una mediana de aparición de 6 meses tras la cirugía.

Por tanto, si seguimos durante un periodo de tiempo muy corto a nuestros pacientes tras la cirugía, podríamos deducir que tendríamos una baja incidencia de SF, pero estaríamos cometiendo un sesgo puesto que en seguimientos más largos comprobaríamos la verdadera incidencia de dicho síndrome.

Una vez establecido el SF, en nuestra serie no apareció en ningún caso regresión o mejoría espontánea. Estos datos difieren de Pansino¹²⁸ que afirmaba que el 5% de los pacientes pueden presentar una regresión espontánea con desaparición de los síntomas, mientras que apoyan los resultados de otros autores como Laskawi⁵⁰ y Laage-Hellman⁵², quienes afirman que una vez instaurado el SF permanece toda la vida.

Nuestros datos muestran que todos los pacientes con clínica subjetiva de SF tienen un test de Minor positivo, mientras que existe un 38% de pacientes con el test de Minor positivo sin síntomas subjetivos, datos similares a lo publicado por otros autores¹³³. En el test de Minor, el tamaño del área afectada por SF después de una parotidectomía variaba bastante de unos pacientes a otros, mostrando unos resultados de una mediana de área afectada de 7 cm² (rango de 0 a 200 cm²).

Al igual que otros autores⁵⁰, hemos comprobado que áreas relativamente pequeñas causaron malestar intenso en las personas afectadas, mientras que áreas más grandes no afectaban tanto. Así, ni el tamaño del área afectada ni la cantidad de sudor producido parecen determinar el grado de malestar del paciente, siendo la sensación subjetiva el factor decisivo para buscar tratamiento.

Según la localización, utilizando las áreas descritas por Laskawi⁵⁰, el área más frecuentemente afectada por el SF en nuestra muestra es la región preauricular (área I) en el 71% de los casos, seguida por la región maseterina (área II) en el 17%, la zona temporal (área VI) en el 8% y la región retroauricular (área V) tan sólo en un 4%. Estos porcentajes son similares a lo descrito en la literatura³⁹, donde el área más afectada es la región preauricular (70%), seguida de la región maseterina (19%) y de la zona temporal (11%).

Comprobamos que no todas las regiones afectadas por el SF coinciden con la distribución regional del NAT. Al describir las diferentes áreas, Laskawi⁵⁰ explica que el NAT recibe fibras parasimpáticas de ramas conectadas con el nervio facial y proporciona las ramas temporales superficiales para la piel de la zona temporal y

preauricular (áreas I y VI). Mientras que las áreas II-IV reciben su inervación sensorial a través de las ramas anterior y posterior del nervio auricular mayor.

En principio, estos nervios pueden servir como estructuras de guía a lo largo de las cuales, las fibras parasimpáticas regeneradas encuentren su camino hacia la piel. Este fenómeno fue descrito por Laage-Hellmann³⁸.

En la literatura médica, hay una enorme variabilidad de estudios sobre el SF. La mayoría de ellos tienen muestras demasiado pequeñas (entre 20 y 40 pacientes), y como consecuencia de ello, sus resultados no tienen suficiente potencia estadística¹⁰⁵. Muchos de los estudios tienen además un tiempo de seguimiento demasiado corto (menos de un año) para que pueda aparecer el SF, y esto también puede conducir a errores¹⁰⁸.

6.1.2. Estudio de factores relacionados con la aparición del Síndrome de Frey

1. FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS

Los tumores de parótida corresponden al 80% de los tumores de glándulas salivales y al 3% de todos los tumores de cabeza y cuello⁷³. De ellos, un 80-90% son benignos y se presentan generalmente como un aumento de volumen indoloro de la glándula. La edad media de presentación es de 45-50 años.

En nuestro estudio, al igual que en otras series publicadas⁷³, la mediana de edad del grupo era de 49 años, situándose el 80% de los pacientes entre los 30 a los 69 años, apreciando un pico de incidencia en la década de los 40-49 años. La distribución por sexo fue levemente superior en hombres (55%). En relación con la lateralidad, existía una distribución similar con leve predominio en el lado derecho (51,25%).

Nuestros resultados muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas según sexo, edad y lateralidad con respecto a la aparición del SF, como describen múltiples estudios publicados^{32,105,167}.

2. FACTORES RELACIONADOS CON EL TUMOR

Coincidiendo con los datos publicados en la literatura⁹¹, en nuestra serie la patología benigna de la glándula parótida es mucho más frecuente que la maligna, (91% frente a 9% respectivamente), siendo el tumor más frecuente el adenoma pleomorfo (64%) seguido por el tumor de Warthin (20%). Con respecto a la patología maligna, el tumor más frecuente es el carcinoma mucoepidermoide, representando en nuestra muestra el 43% de las neoplasias malignas, seguido del carcinoma adenoide quístico (28%) y el carcinoma de células acinares (14%).

Según nuestro estudio, la aparición de la clínica del SF no guarda relación con el carácter benigno o maligno de la lesión que asentaba sobre la parótida, ni con ningún tipo histológico en particular, coincidiendo con lo descrito por múltiples autores^{50,105,167}. En la literatura médica no se han encontrado autores que relacionen el tipo histológico con el SF.

Nuestros resultados muestran que tampoco existe relación entre la aparición de SF y el tamaño del tumor, como muestran la mayoría de los estudios publicados^{32, 105, 167}, ni existe una correlación lineal entre el tamaño del tumor y el área afectada en el test de Minor.

3. FACTORES RELACIONADOS CON LA CIRUGÍA

❖ TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

La cirugía es el tratamiento de elección de los tumores parotídeos. Históricamente, la cirugía ha evolucionado desde una simple enucleación del nódulo parotídeo hasta la PT, con o sin preservación del nervio facial, y las técnicas más conservadoras como la PS y la PSP o ECD.

En los últimos años, en un intento de mejorar el resultado estético, disminuir la tasa de complicaciones y preservar la función de la glándula, en multitud de centros se aboga por la PSP en aquellos casos donde la histología lo permita como el procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo estándar.

En ese sentido es también hacia donde nos dirigimos en este hospital, pues del total de parotidectomías estudiadas en esta revisión, la PSP corresponde al 47,5%, seguida de la PS (28,75%) y de la PT (23,75%). Es decir, en el 76,25% de los casos no se extirpa la totalidad de la glándula, intentando lesionar lo menos posible el nervio facial al respetar la mayor parte de tejido parotídeo sano.

En general, utilizaremos la PS y PSP para tumores benignos localizados en la parte superficial de la glándula parótida, adecuando una u otra técnica en función de cada caso. Mientras que la PT la reservaremos para los casos de tumores benignos localizados en el lóbulo profundo de la glándula y para los tumores malignos. En estos últimos casos, se asociará vaciamiento cervical si es necesario y posteriores tratamientos coadyuvantes como radioterapia o quimioterapia si así se precisa en función del estadio de la enfermedad y del tipo histológico de tumor.

Muchos autores pretenden demostrar que después de una PSP la frecuencia de complicaciones como el SF y la parálisis facial se reduce comparada con procedimientos más invasivos sin comprometer las tasas de recurrencias²⁵⁹. Estos datos sugieren que la cantidad de tejido glandular resecaado parece ser uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones²⁶⁰.

En otras series publicadas en la literatura, la incidencia del SF se redujo del 32% con PS, al 5% con ECD⁹², o incluso pasa de un 25% en casos de PS a ningún caso tras ECD²⁶¹. En otro estudio, se concluyó que el SF era 10 veces más común con PS en

comparación con ECD⁹³. Además, con esta última técnica quirúrgica se obtuvo una menor tasa de parálisis facial transitoria aunque no disminuyó la parálisis permanente.

Estas bajas tasas de sudoración gustativa tras ECD son presumiblemente debido a la menor disección del tejido parotídeo, pero el problema es que tampoco se han utilizado medidas objetivas en estos casos.

Sheata et al⁹¹ estudiaron los resultados de la técnica quirúrgica ECD en los tumores parotídeos benignos, mostrando una disminución del tiempo operatorio y la estancia hospitalaria y una baja morbilidad, disminuyendo tanto la parálisis facial como el SF. No aparece SF en ninguno de los 26 casos relatados. Debemos tener en cuenta, que para valorar el SF no utiliza métodos objetivos, sino sólo pregunta al paciente por la aparición de clínica tras las comidas.

Autores como Koch²⁶⁰ y Santos⁴⁶ también aseguran que las complicaciones se reducen en las intervenciones con menor tejido glandular extirpado. No obstante, Taylor¹³² opina que cualquier abordaje de la glándula parótida donde exista una lesión del tejido glandular puede causar SF cuando se produzca la regeneración de los nervios dañados.

Por otra parte, Laskawi⁵⁰ describe que tanto la extirpación total como parcial de la glándula parótida y la disección del nervio facial, que está relacionado con las fibras parasimpáticas del NAT, pueden conducir a un SF independientemente del tejido glandular reseado.

En esa misma línea de pensamiento, otros autores como Linder³², Guntinas-Lichius¹⁰⁵, Neumann²⁶² y Singh¹⁶⁷, creen que no existe relación entre el SF y el tejido glandular extirpado.

Luna-Ortiz⁷⁵ también asegura que no existen diferencias estadísticamente significativas entre PS y PT, posiblemente porque las técnicas quirúrgicas son similares y entonces el grado de disección tisular no varía ampliamente entre ambas cirugías. En su publicación, destaca como hallazgo interesante precisamente que la intensidad de la hiperhidrosis no es directamente proporcional a la extensión de la superficie facial afectada, observando cómo pacientes con una intensa sintomatología muestran áreas hiperhidróticas en el test de Minor que podrían ser consideradas como pequeñas o moderadas. Probablemente, esto podría ser debido a la existencia de una gran cantidad de terminaciones nerviosas aberrantes en esas pequeñas zonas, las cuales inducirían una intensa producción de sudor durante la

masticación⁷⁵. Por ese motivo, el autor propone que la extensión cervico-facial de las áreas hiperhidróticas y la intensidad en términos de percepción de la sudoración por los pacientes afectados, deberían ser usadas para definir la severidad del síndrome, para lo cual desarrolla una escala ya explicada anteriormente (Tabla VI).

Según nuestros resultados, el SF clínico aparece con más frecuencia tras la técnica más agresiva (PT en un 84,21%) mientras que el porcentaje de aparición en las técnicas más limitadas era similar (56,52% en PS y 52,63% en PSP). Sin embargo, si analizamos la presencia de SF subclínico, tanto la PT como la PSP tienen el mismo porcentaje de incidencia (100%) mientras que en la PS es levemente inferior (91,3%). Tras aplicar el estudio estadístico, vemos que no existen diferencias significativas en función del tipo de cirugía realizada.

Es decir, coincidiendo con estos últimos autores mencionados^{75,105}, no encontramos relación entre el SF y la técnica quirúrgica empleada ni por consiguiente con la cantidad de parénquima parotídeo resecado.

❖ **USO DE COLGAJOS DE INTERPOSICIÓN**

Después de muchos años de estudio, la fisiopatología del SF continúa siendo desconocida, siendo la hipótesis más aceptada la “teoría de la regeneración parasimpática aberrante”.

Basándonos en esta hipótesis, se sugiere que el SF se podría prevenir mediante la inserción de una barrera entre la piel y el NAT²⁶³, es decir, colocando un injerto de interposición entre las glándulas sudoríparas de la piel suprayacente al lecho quirúrgico y las terminaciones nerviosas dañadas del NAT.

Para ello se han empleado múltiples materiales, tanto del propio paciente o autoinjertos (colgajos de fascia temporoparietal, de ECM, de SMAS, dérmicos libres o vascularizados de piel y grasa) como de materiales sintéticos o aloinjertos (ADM, BPM, duramadre liofilizada, y diversos implantes, por ejemplo de Gore-Tex, Vicryl y Ethisorb), con grados de éxito variables en sus resultados.

Actualmente, los más utilizados son los colgajos de ADM y los colgajos musculares de ECM y SMAS.

Dentro de los colgajos musculares, la técnica del colgajo de SMAS es la más utilizada porque se emplea la misma incisión necesaria para el acto quirúrgico, sin afectar a estructuras adyacentes, y además aporta la mejoría estética del hundimiento del contorno facial por el efecto tensor de la sutura por planos.

En cuanto al uso de materiales exógenos como injertos para prevenir el SF, múltiples autores¹⁶²⁻¹⁶³ aseguran que el Alloderm® (ADM) proporciona buenos resultados. Además observan una menor incidencia de SF pero con un aumento de la aparición de seromas y sialoceles (salida de saliva por una fístula de la herida quirúrgica de la cirugía parotídea).

Curry et al¹⁴⁰ en 2009, publicaron un meta-análisis sobre técnicas quirúrgicas para prevenir las secuelas de la parotidectomía (todas ellas basadas en la colocación de diferentes tipos de injertos de interposición), cuyos resultados sugerían que el uso de dichas técnicas disminuía tanto la aparición de SF como la deformidad del contorno facial. Además, el análisis también sugiere que la prevención total es improbable que se logre con cualquier técnica porque tanto el SF como la asimetría facial se encuentran en cierto grado en todos los grupos de muestras estudiadas.

Años más tarde, en 2013, Li et al¹⁴⁴ publicaron un meta-análisis cuyo objetivo era determinar el efecto y la seguridad de diferentes tipos de injertos para la prevención del SF tras parotidectomía. Esta revisión sistemática incluyó 14 ensayos clínicos aleatorizados y 1.098 participantes. Llevaron a cabo 3 comparaciones; las dos primeras comparaciones se realizaron entre el uso de injerto (ADM, ECM y SMAS) y no uso de injerto, obteniendo resultados con significación estadística a favor del uso del injerto. En el caso de ADM, podría reducir la incidencia de SF en un 82% y en el caso de los injertos musculares de ECM en un 81%, mientras que el uso de SMAS no mostró resultados significativos. La tercera comparación comparaba dos tipos de injertos (SMAS y ADM); sin embargo, sólo 1 estudio se incluyó y no se podría hacer ninguna recomendación firme porque los resultados no tienen significación estadística.

Hasta la fecha, los injertos más aceptados para la prevención del SF son los colgajos musculares (ECM y SMAS) y ADM. Aunque estos injertos han sido aceptados y utilizados en la prevención del SF, el meta-análisis reveló que la prevención no se puede lograr al 100%. El SF aún tenía una incidencia de 8,3% en el grupo con ADM y el 11,1% en el grupo con colgajo muscular. La posible explicación podría ser que no todos los

participantes poseían injertos que cubrieran totalmente el área quirúrgica (es decir, algunas áreas fueron sólo parcialmente cubiertas, resultando en la aparición de SF¹⁴³ o quizá a que en la génesis del proceso patológico influyan otros factores etiológicos que desconocemos.

La evidencia clínica actual sugiere que los injertos son eficaces en la prevención del SF tras parotidectomía, pero se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados para confirmar esta conclusión y demostrar la efectividad y seguridad del uso del injerto¹⁴⁴.

En nuestros pacientes sólo utilizamos autoinjertos de colgajos musculares, el más frecuente de SMAS en el 33,75% y el de ECM en el 21,25%. Analizamos la aparición de SF clínico en función del colgajo utilizado, apreciando que en los casos donde no se utilizó ningún tipo de colgajo de interposición, la incidencia es del 75%, seguida de los casos donde se utilizó colgajo de ECM donde fue del 65% y por último en los casos con colgajo de SMAS donde se observa una incidencia mucho menor (37%). Existen diferencias estadísticamente significativas, siendo menor la frecuencia de aparición del SF clínico en este último subgrupo, coincidiendo con series publicadas los últimos años⁹⁸. Mientras que el SF subclínico aparecía en el 100% de los casos donde no se utilizó

colgajo de interposición, en el 94,2% de los casos con colgajo de ECM y en el 96,3% con colgajo de SMAS, sin existir diferencias significativas entre los grupos.

En conclusión, en nuestra serie la utilización del colgajo de SMAS reduce la sensación subjetiva de SF sin modificar la aparición objetiva del mismo, mientras que la utilización del colgajo de ECM no afecta a la aparición del SF.

❖ **COMPLICACIONES**

Las complicaciones de las parotidectomías son frecuentes y la mayoría de los pacientes padecen una o más secuelas de esta cirugía¹⁴³. Entre las más frecuentes se incluyen: el SF, la pérdida de sensibilidad del lóbulo de la oreja, el cambio en la apariencia cosmética, la cicatriz hipertrófica, la fistula salival, la recurrencia tumoral y la parálisis facial en menor o mayor grado.

Wormald et al²³⁴ describieron en su estudio las complicaciones menores tras la parotidectomía mediante incisión de Blair modificada. Estudiaron a 28 pacientes mediante un cuestionario con una escala analógica visual

(0-10) donde preguntaban acerca de la cicatriz (tanto resultado cosmético como molestias en la zona), del hundimiento del contorno facial, de la anestesia del lóbulo auricular y del SF. Sus resultados muestran que lo que más afecta a los pacientes en su calidad de vida es la anestesia de la oreja, seguida de la asimetría facial, el SF y por último el dolor en la zona de la cicatriz.

La anestesia del lóbulo de la oreja, que aparece en casi dos tercios de los pacientes según lo descrito en la literatura, es debida a la lesión del nervio auricular mayor durante la cirugía, por lo que es importante preservarlo en los casos donde sea posible, como apuntan algunos autores²⁶⁴, a pesar de que otros afirman que es innecesario^{265,266}. Nuestros datos muestran que es la segunda complicación más frecuente tras la parotidectomía (20%), después de la parálisis facial transitoria (26%) y por delante del SF (15%).

En la revisión bibliográfica, la incidencia de parálisis facial transitoria tras parotidectomía oscila del 18 al 65%, mientras que la parálisis facial permanente aparece en el 0-19% de los casos^{105,106}. En nuestra serie, nos encontramos dentro del rango descrito, con un 26% de parálisis transitorias y un 8,75% de permanentes.

Los mecanismos fisiopatológicos de la parálisis transitoria todavía son poco conocidos. El más probable es un factor mecánico, consistente en la deformación segmentaria de las vainas de mielina por el estiramiento de las ramas del nervio facial. El edema resultante probablemente impide la microcirculación del nervio provocando un desbloqueo eléctrico del mismo, aunque las fibras nerviosas permanecen intactas. La función del nervio se recupera completamente después de la desaparición del edema, normalmente en 6-8 semanas¹⁰⁵. En nuestra serie, el tiempo de recuperación oscila entre 2 y 150 días, con una mediana de duración de 15 días. En la parálisis facial permanente, posiblemente además del factor mecánico, las vainas de mielina y también partes de los axones estarían dañados.

Santos⁴⁶ postula en su trabajo que las complicaciones pueden estar asociadas a mayor presencia de SF y que éstas pueden estar asociadas a la técnica quirúrgica adoptada. Posiblemente, en relación con la mayor o menor cantidad de tejido parotídeo resecaado y mayor probabilidad de parálisis facial y por tanto de SF. Sin embargo, en nuestro estudio no aparece relación entre las complicaciones y la aparición de SF, ni específicamente entre la parálisis facial y el SF.

Baek et al⁹² realizaron un seguimiento a largo plazo (durante 5 años) de las complicaciones tras parotidectomía. Entre ellas, estudiaron el SF, concluyendo que era la complicación más molesta a los 5 años de la cirugía y que su incidencia aumentaba a lo largo del tiempo. Para estimar su incidencia, dividieron los sujetos en tres subgrupos basados en la percepción del SF, es decir, las puntuaciones de 0 a 4 (grave), 5 a 7 (moderado), y de 8 a 10 (mínima o ninguna molestia). Al año después de la cirugía, los pacientes con una puntuación 0-4 eran raros (2,6% de 39 pacientes), y nueve de los sujetos (23,1%) se quejaron de incomodidad moderada. Mientras tanto, una media de 53 sujetos (50,9%) en el grupo a largo plazo respondió que la clínica causaba molestias moderadas (35,8%) a graves (15,1%).

En contraste con otras complicaciones, la percepción subjetiva y el malestar causado por el SF eran dependientes significativamente de la extensión de la parotidectomía ($P < 0,001$). En los pacientes que se sometieron a PS, las puntuaciones de SF disminuyeron con el tiempo, mientras que las puntuaciones no cambiaron en los pacientes que fueron sometidos a PT⁸⁶. Este estudio presenta dos limitaciones importantes, que sugieren la posibilidad de sesgos. En primer lugar, la encuesta fue realizada sólo por teléfono y alrededor del

50% de pacientes de largo plazo y el 70% de los pacientes al primer año tras la cirugía habían respondido al cuestionario. En segundo lugar, no se utilizan medidas objetivas sino sólo subjetivas.

Según nuestros datos, y coincidiendo con la mayoría de autores, el SF es una complicación inevitable tras la cirugía, que no tiene relación con el sexo, la edad, el tipo histológico de tumor o la técnica quirúrgica empleada. Sin embargo, la utilización de colgajos de interposición durante la cirugía, en concreto de SMAS, previene la notoriedad de los síntomas clínicos aunque no evitan la aparición de SF subclínico.

6.2. TRATAMIENTO CON TOXINA BOTULÍNICA

6.2.1. Eficacia del tratamiento

La literatura científica destaca un papel terapéutico fundamental de la BoNT-A en una amplia gama de condiciones no cosméticas pertenecientes al campo de la otorrinolaringología y la patología cervicofacial²²⁵. Entre ellas se incluye el SF, donde se ha comprobado que es un tratamiento efectivo desde hace más de 20 años, pasando a ser el tratamiento más utilizado actualmente en dicho síndrome. Como resultado de ello, otras opciones terapéuticas como los fármacos anticolinérgicos tópicos o sistémicos y las técnicas quirúrgicas entre otros, son raramente utilizados.

En 1995, Drobik y Laskawi²⁶⁷ fueron los primeros en describir la inyección intradérmica de BoNT-A como una opción terapéutica efectiva en el tratamiento del SF. Estudiaron 14 pacientes a los que infiltraron BoNT-A a dosis de 0,5 UI/cm², desapareciendo la clínica a los 2 días y durante el seguimiento (13 meses) no aparecieron efectos secundarios.

Desde entonces se han publicado multitud de artículos donde se describen detalladamente dosis administradas, periodos de seguimiento y métodos de evaluación diversos, así como casos recurrentes de SF tras la infiltración con BoNT-A.

Laccourreye²⁶⁸ publicó un estudio con una cohorte de 33 pacientes con SF severo a los que trató mediante inyecciones de BoNT-A a una dosis de 2,5 UI/cm², desapareciendo la clínica entre 2 y 5 días posteriores a la inyección y con un seguimiento de 18 meses. La clínica se controló en el 53,2% de los casos tras la primera infiltración, mientras que el resto se manejó bien con una segunda infiltración de BoNT-A. Este trabajo demostró una relación de regresión lineal en la eficacia de la inyección intradérmica de la BoNT-A en pacientes con SF, mientras que no se pudo demostrar una relación estadísticamente significativa entre la duración de la eficacia, la incidencia del SF recurrente, la gravedad del SF recurrente, y las siguientes variables: edad, sexo, causa del SF, superficie de la piel implicada, y la dosis de BoNT-A.

Se ha observado que si la BoNT-A se usa para tratar una disfunción muscular, la duración del efecto es aproximadamente de 3-4 meses, después de lo cual se

produce la regeneración axonal superando la parálisis inducida, mientras que en los casos donde se trata un trastorno por hiperhidrosis la duración del efecto es mayor, posiblemente este hecho refleja una diferencia entre los mecanismos de recuperación en los tejidos inervados autonómicamente y somáticamente¹⁸⁶.

Los primeros estudios publicados, con relativamente cortos períodos de seguimiento, expresaron la esperanza de que el SF se pudiera curar con BoNT-A¹⁶². Publicaciones más recientes han mostrado respuestas al tratamiento prolongadas a medio plazo, entre 6 y 18 meses^{109,251}. A pesar de lo cual, dentro de un mismo grupo de tratamiento, se pueden observar diferentes tipos de respuesta²⁶⁹. Algunos autores han encontrado que la respuesta al tratamiento no se ve influenciada por el total de cantidad de BoNT administrada o el tamaño total del área de la piel afectada^{48,248}. Sin embargo, otros estudios si han encontrado que la dosis de BoNT tiene efecto sobre la respuesta al tratamiento. Guntinas-Lichius²⁷⁰ comparó prospectivamente dos grupos de pacientes: al primero le administró una dosis de 10 UI/cm² y al otro 20 UI/cm². La duración media del efecto se prolongó en el grupo de dosis más alta (16.5 meses) en comparación con el grupo de dosis más baja (8,3 meses).

Por otro lado, varios autores han estudiado pacientes en los que inyecciones repetidas de BoNT dieron lugar a una progresiva reducción del área facial afectada, y un aumento progresivo de la duración del efecto del tratamiento en sucesivas inyecciones^{248,271}.

Aunque la BoNT-A es ampliamente utilizada, aún no se conoce su concentración óptima para múltiples indicaciones en las que es utilizada, entre ellas el SF, describiéndose múltiples regímenes a lo largo de la literatura²⁷⁰. Si parece existir un consenso en la distancia de interacción de 1 cm y un volumen por punto de inyección de 0,1 ml, presumiendo que la difusión de la toxina es de 1cm. Una de las líneas de investigación futuras, sería concretar la concentración ideal de BoNT para lograr un efecto duradero sin que aparezcan efectos secundarios.

Según lo sugerido por Laskawi et al⁴¹, podría existir una variabilidad en la duración de la eficacia motivada por 3 factores: atrofia por desuso de las glándulas sudoríparas no estimuladas, patrón de regeneración variable para las glándulas sudoríparas, y las variaciones locales relacionadas con el enfoque quirúrgico. En esa misma línea, Blitzler²⁷² sugiere que la BoNT podría llegar a ser curativa mediante la atrofia de la

glándula sudorípara y la denervación crónica en determinados pacientes, posiblemente debido a esa variedad individual. Laccourreye²⁴⁸ también describió que la gravedad del SF recurrente se reduce en comparación con la gravedad inicial y que el SF recurrente sigue siendo susceptible de reinyección de la BoNT-A.

Luna-Ortiz et al⁷⁵ postulan que posiblemente la capacidad regenerativa de los nervios parasimpáticos es limitada y la degeneración y la atrofia de dichos nervios podría ocurrir después de varias tandas de tratamientos con BoNT-A.

Al igual que en los datos publicados a lo largo de los años, comprobamos que la BoNT-A es un tratamiento efectivo para el SF. La dosis de BoNT-A utilizada en nuestro estudio fue de 10 UI/cm² y un seguimiento de 24 meses, donde se observó que existía un período libre de clínica medio de 18 meses y la efectividad del tratamiento iba disminuyendo con el tiempo, apreciando una permanencia de la respuesta en el 70% de los pacientes a los 24 meses.

Coincidiendo con Laccourreye²⁴⁸, comprobamos la reducción de la intensidad de la clínica de SF tras el tratamiento con BoNT y por tanto la menor afectación a la calidad de vida del paciente.

Existe consenso en la literatura sobre que la edad y el sexo no parecen influir en la duración del efecto de la BoNT-A²⁴⁸; lo que es consistente con nuestros hallazgos.

También estudiamos la asociación entre el efecto del tratamiento y la extensión de la cirugía de la glándula salival, pues cabría pensar que la cirugía extensa puede provocar más daño a las fibras parasimpáticas durante la disección de mayor cantidad de tejido alrededor del nervio facial. Sin embargo, no hemos encontrado ninguna correlación entre la duración del efecto de la BoNT-A y la extensión de la cirugía primaria; lo que está de acuerdo con otros trabajos publicados^{109,249}.

Por otra parte examinamos el tipo de lesión primaria extirpada, porque por lo general los tumores malignos requieren una cirugía más agresiva. Además, de afectar a mayor cantidad de tejido, el trauma quirúrgico afectaría también presumiblemente a las quimiocinas en el tejido vecino, que podrían interferir con la regeneración nerviosa post-operatoria²⁴⁹. Sin embargo, una vez más, no encontramos correlación entre el tipo de lesión y la respuesta al tratamiento, al igual que en los casos revisados en la literatura^{48,75, 109}.

6.2.2. Efectos secundarios

La inyección de BoNT-A para el tratamiento del SF es un procedimiento técnicamente sencillo de realizar, no invasivo, bien tolerado y con una incidencia muy baja de efectos secundarios, en cualquier caso leves y temporales.

La única complicación descrita en el momento de la inyección ha sido el dolor. Curiosamente, Bjerkhoel y Trobbe²⁷³ en una serie de 15 pacientes con sudoración gustativa tratados con inyección intradérmica de BoNT-A, demostraron que el dolor en la inyección podría evitarse mediante la aplicación de crema de clorhidrato de lidocaína-prilocaina (Emla) a la superficie de la piel afectada y cubierto con un apósito oclusivo durante 45 minutos. En nuestra serie no fue necesario en ningún caso puesto que el dolor fue bien tolerado por todos los pacientes sin necesidad de anestesia local.

No aparecieron en ningún caso efectos sistémicos ni efectos locales propios de la acción de la BoNT-A, teniendo especial cuidado en no sobrepasar los límites de infiltración (músculo orbicular y masetero) para no afectar a la musculatura facial.

6.2.3. Afectación de la calidad de vida

El SF puede llegar a interferir significativamente en la vida diaria del paciente, física o psíquicamente en cualquier aspecto social o laboral, disminuyendo su calidad de vida. Son estos pacientes los que van a requerir nuestra ayuda, solicitando un tratamiento que ayude a paliar esos síntomas y por tanto mejore su calidad de vida.

En ocasiones, las manifestaciones clínicas del SF son tan leves que el paciente es incapaz de percibir las, y son sólo identificadas mediante una prueba objetiva como puede ser el test de Minor.

En nuestro estudio, infiltramos a 24 pacientes, que corresponden a un 30% del total, porcentaje un poco más elevado que lo descrito en la literatura que se encuentra en torno al 10-15%²⁷². Posiblemente debido a que al explicarles que el tratamiento consiste en una técnica mínimamente invasiva, rápida y sencilla y donde los resultados se comprueban en unas 48 horas, aceptaron el tratamiento a pesar de no afectar la sintomatología de forma importante a su calidad de vida.

Numerosos estudios publicados en la literatura han comprobado una mejora en la calidad vida del paciente con hiperhidrosis tras el tratamiento con BoNT²⁷⁴ tanto con criterios subjetivos (escalas de calidad de vida y diversos cuestionarios) como con criterios objetivos (test de Minor).

El problema reside en que no existe un test validado específicamente para valorar el impacto del SF sobre la calidad de vida.

Beerens y Snow¹⁴² diseñaron un cuestionario (FQC) para cuantificar de forma subjetiva los síntomas del SF antes y después del tratamiento con BoNT-A, basándose en los cuestionarios COOP/WONCA^{§§} (creados para la medición de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud). El cuestionario se puntúa según una escala (Tabla V), donde las puntuaciones más altas expresan peores niveles de calidad de vida.

^{§§} El cuestionario COOP/WONCA fue desarrollado por un grupo de médicos de atención primaria en The Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project (COOP Project), Hanover, New Hampshire (EE.UU). Fue en 1988 cuando la World Organization of National Colleges, Academies, and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians (WONCA) adoptó este test para el estudio de la calidad de vida.

Posteriormente, Luna-Ortiz et al⁷⁵ propusieron un sistema de evaluación que incluía además de las manifestaciones clínicas percibidas por el paciente, la extensión de la zona afectada en el test de Minor, clasificando el SF en dos grupos leve y severo, en función de la puntuación obtenida en el cuestionario (Tabla VI).

En nuestro estudio, utilizamos ambas pruebas (FQC y escala de Luna-Ortiz et al) antes y después del tratamiento con BoNT-A, objetivando una disminución en la puntuación de ambos cuestionarios, lo que se traduce en una mejoría de la calidad de vida de los pacientes, coincidiendo con lo publicado en la literatura^{75,142,248}.

Nuestros resultados de los pacientes infiltrados con BoNT-A muestran con respecto a la severidad del SF, que el 21% de los casos era clasificados como leves, mientras que el 79% restante como graves, resultados similares a Luna-Ortiz et al que describen un 31,5% de casos leves frente a un 68,5% de graves.

Así, estas escalas parecen unas herramientas útiles para poder valorar a los pacientes antes y después del tratamiento. Con ellas, podemos comprobar la efectividad del tratamiento, fundamentalmente la mejoría subjetiva de los pacientes al desaparecer o disminuir la

sintomatología, y además realizar un seguimiento para valorar cuando aparece de nuevo la clínica.

Hartl et al¹¹⁶ también realizaron un estudio para valorar la mejoría en la calidad de vida del paciente con SF tras tratamiento con BoNT-A. En dicho estudio, administraron un cuestionario formulado por ellos en el cual los pacientes debían responder a varias preguntas según una escala de 0 (nada) a 4 (mucho). Las preguntas estaban agrupadas en 3 apartados para valorar la afectación de la calidad de vida en diferentes aspectos: funcionales, sociales y emocionales. En sus resultados, confirman que el tratamiento con BoNT-A mejora la calidad de vida funcional de los pacientes, sin apreciar mejoría en los aspectos sociales o emocionales.

En nuestro trabajo utilizamos dos escalas visuales para comprobar la afectación de la calidad de vida en las actividades de la vida diaria y en las actividades sociales, comprobando igualmente una disminución de la puntuación en ambas escalas con respecto a las pasadas antes del tratamiento, es decir, coincidiendo con los cuestionarios anteriores (FQC y Luna-Ortiz) en la demostración de una mejoría en la calidad de vida. Sin embargo, nuestros resultados difieren del grupo de Hart et al, puesto que en nuestros pacientes si existía una

afectación social, fundamentalmente aquellos que tenían una vida social más activa, cambiando hábitos al comer con amigos o familiares e incluso evitando quedar para una comida o cena y proponiendo un plan alternativo con el fin de evitar el momento de aparición de la clínica.

Es evidente, por tanto, la necesidad de desarrollar en un futuro un cuestionario multinivel estadísticamente validado para poder valorar en los diferentes aspectos la mejoría en la calidad de vida de los pacientes tras la administración del tratamiento con BoNT-A.

VII. CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio, la incidencia subjetiva de SF tras parotidectomía oscila desde el 15% si es el paciente quien relata los síntomas espontáneamente, ascendiendo hasta el 60% si es el médico quien pregunta explícitamente sobre ellos.
2. Al utilizar el test de Minor como método objetivo para valorar la incidencia de SF, se evidencia la aparición de dicho síndrome en el 98% de pacientes en nuestra serie, comprobando una alta incidencia de SF subclínico.
3. El test de Minor es una prueba sencilla, rápida y asequible, que permite una confirmación visual inmediata del SF evaluando la extensión cutánea afectada.
4. No existen diferencias estadísticamente significativas según sexo, edad y lateralidad y la aparición de SF.
5. El SF aparece de forma independiente al tipo histológico del tumor y a los criterios de benignidad-malignidad.
6. El tipo de técnica quirúrgica utilizada tampoco influye en el desarrollo de SF.
7. La utilización del colgajo de ECM no modifica la aparición de SF. Sin embargo, la utilización del colgajo de

SMAS reduce la aparición de sintomatología clínica de SF a pesar de no influir en la aparición de SF subclínico.

8. La utilización de BoNT-A es efectiva para tratar el SF postparotidectomía, teniendo en cuenta que es un tratamiento con resultados temporales. La duración media al utilizar una dosis de 10UI es de 18 meses en nuestro estudio.

9. Tras el tratamiento con BoNT-A se produce una significativa mejoría en la calidad de vida de los pacientes, comprobado mediante diversos cuestionarios.

10. El tratamiento con BoNT-A es una técnica sencilla, segura y protocolizable, sin evidenciar complicaciones en nuestra serie.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Higier S. Das auriculo-temporale syndrom und seine pathogenese. *Z Ges Neur Psych* 1926; 106: 114-119.
2. Bassoe P. The auriculotemporal syndrome and other vasomotor disturbances about the head. *Med Clin North Am* 1932; 16: 405-407.
3. Scully C, Langdon J, Evans J. Marathon of eponyms: 6 Frey syndrome (Gustatory sweating). *Oral Dis* 2009; 15: 608-609.
4. Duphenix M. Observations sur les fistules du canal salivaire de Stenon: sur une playe compliquée à la joue ou le canal salivaire fut déchiré. *Mem Acad R Chir* 1757; 3: 431-439.
5. Dulguerov P, Marchal F, Gysin C. Frey syndrome before Frey: the correct history. *Laryngoscope* 1999; 109: 1471-1473.
6. Raymond P. Des éphidroses de la Face I and II. *Arch Neurol* 1888; 15: 212-217.
7. Dunbar EM, Singer TW, Singer K, Knight H, Lanska D, Okun MS. Understanding gustatory sweating. What have we learned from Lucja Frey and her predecessors? *Clin Auton Res* 2002; 12: 179-184.
8. Barthez PJ. Nouveaux Éléments de la Science de L' homme, Paris, 1806; 2:75.
9. Dupuy LE. Observations et expériences sur l'enlèvement des ganglions gutturaux des nerfs trisplanchniques sur des cheveau. *J Med Chir Phar* 1816; 37: 340-366.
10. Brown-Séguard CE. Production de sueur sous l'influence d'une excitation vive des nerfs du goût. *Compte Rendu Société de Biologie* 1850; 1:104-106.
11. Baillarger M. Mémoire sur l'oblitération du canal de Sténon. *Gaz Med Paris* 1853; 23: 194-197.
12. Bérard PH. Cours de physiologie, fait à la Faculté de médecine de Paris, 1855; 4: 447.
13. Henle J. *Handbuch der rationellen pathologie*, 1855; 1: 236-237.
14. Bergounhioux. *La Gazette de Hôspitaux*, Paris. 1859. Clinical cases V, 22.
15. Weber FP. Clinical cases: a case of localized sweating and blushing on eating, possibly due to temporary compression of vasomotor fibers. *Trans Clin Soc Lon* 1897; 31: 277-280.

16. New GB, Bozer HE. Hyperhydrosis of the cheek associated with the parotid region. *Minn Med* 1922; 5: 652-657.
17. Frey L. Le syndrome du nerf auriculo-temporal. *Rev Neurol* 1923; 2: 97-104.
18. Moltrecht M, Michel O. The woman behind Frey's syndrome: the tragic life of Lucja Frey. *Laryngoscope* 2004; 114: 2205-2209.
19. Jacobsen N, Hopkins C. The bullet that hit a nerve: the history of Lucja Frey and her syndrome. *J Laryngol Otol* 2006; 120: 178-180.
20. Burton MJ, Brochwicz-Lewinski M. Lucja Frey and the auriculotemporal nerve syndrome. *J R Soc Med* 1991; 84: 619-620.
21. O'Neill JP, Condrón C, Curran A, Walsh A. Lucja Frey-historical relevance and syndrome review. *Surgeon* 2008; 3:178-181.
22. Benjamin E. The lady and her syndrome: Lucja Frey (1889-1943). *Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2001; 5: 111-114.
23. Grzybowski A, Sak J. Lucja Frey (1889-1942): Life destroyed by the Holocaust-on the 70th anniversary of her death. *Clin Dermatol* 2012; 30: 355-359.
24. Bennet JD. The woman behind the syndrome: Frey's syndrome-the untold story. *J Hist Neurosci* 1994; 2: 139-144.
25. United States Holocaust Memorial Museum. Lucja Frey Gottesman. [acceso 10 de Julio de 2015]. Disponible en:
<http://www.ushmm.org/information/exhibitions/online-features/collections-highlights/who-was-this-woman>
26. Cuerda E, González-López E, López-Estebananz JL. Dermatología en la Alemania nazi. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102: 423-428.
27. Da Silva TT, Lucena NB, De Oliveira SG, Monteiro DA, Fernandes DR, De Assis CE et al. Anatomía quirúrgica del nervio auriculotemporal en el acceso preauricular. *Int J Morphol* 2004; 22: 327-330.
28. Latarjet M, Ruiz LA. Anatomía Humana. Vol 1. 4a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005; 304-318.
29. Berry MM, Standring SM, Bannister LH. Sistema Nervioso. En: Williams PL et al. Anatomía de Gray. 38ª ed. Madrid: Harcourt-Brace; 1998; 2: 1237-1239.

30. Decuadro-Sáenz G, Castro G, Sorrenti N, Doassans I, Deleon S, Salle F et al. El nervio auriculotemporal. Bases neuroanatómicas del Síndrome de Frey. *Neurocirugía* 2008; 19: 218-232.
31. Rouvière H, Delmás A, Delmás V. Anatomía Humana: descriptiva, topográfica y funcional. Vol 1. 11ª ed. Barcelona: Masson; 2005; 1: 291-292.
32. Linder TE, Huber A, Schmid S. Frey's syndrome after parotidectomy: a retrospective and prospective analysis. *Laryngoscope* 1997; 107: 1496-1501.
33. Emmelin, N. Nerve Interactions in Salivary Glands. *J Dent Res* 1987; 66: 509-517.
34. Garrett, JR. The Proper Role of Nerves in Salivary Secretion: A Review. *J Dent Res* 1987; 66: 387-397.
35. Thomas A. Le double réflexe vaso-dilatateur et sudoral de la face consécutif aux blessures de la loge parotidienne. *Rev Neurol* 1927; 1: 447-460.
36. Ford FR, Woodhall R. Phenomena due to misdirection of regenerating fibers of cranial, spinal and automatic nerves: clinical observations. *Arch Surg* 1938; 36: 480-496.
37. Glaister DH, Hearnshaw JR, Heffron PF, Peck AW, Patey DH. The mechanism of post-parotidectomy gustatory sweating (the auriculo-temporal syndrome). *Br Med J* 1958; 2: 942-946.
38. Laage-Hellman JE. Gustatory sweating and flushing; etiological implications of response of separate sweat glands to various stimuli. *Acta Otolaryngol* 1958; 49: 363-374.
39. Rodopoulou S, Keramidas E, Metaxotos M, Tagaris G, Tsati E, Ioannovich J. Treatment of Frey's syndrome using botulinum toxin type A. *Eur J Plast Surg* 2001; 24: 297-302.
40. Drummond PD. Mechanism of gustatory flushing in Frey's syndrome. *Clin Auton Res* 2002; 12: 144-146.
41. Laskawi R, Drobik C, Schönebeck C. Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating. *Laryngoscope* 1998; 108: 381-384.

42. Morfit HM, Kramish D. Auriculotemporal syndrome (Frey's syndrome) following surgery of parotid tumors. *Am J Surg* 1961; 102: 777-780.
43. Rustemeyer J, Eufinger H, Bremerich A. The incidence of Frey's syndrome. *J Cranio-Maxillofacial Surg* 2008; 36: 34-37.
44. Kornblut AD, Westphal P, Miehke A. The effectiveness of a sternocleidomastoid muscle flap in preventing post-parotidectomy occurrence of the Frey syndrome. *Acta Otolaryngol* 1974; 77: 368-373.
45. Clayman MA, Clayman SM, Seagle MB. A review of the surgical and medical treatment of Frey syndrome. *Ann Plast Surg* 2006; 57: 581-584.
46. Santos RC, Chagas JF, Bezerra TF, Baptistella JE, Pagani MA, Melo AR. Frey syndrome prevalence after partial parotidectomy. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006; 72: 112-115.
47. Melnikoff SM, Melnikoff J. Gustatory hyperhydrosis on the left knee. *JAMA*, 1950; 142: 901-903.
48. Chorobsky J. Syndrome of crocodile tears. *Archives Of neurology and psychiatry* 1951; 65: 299-301.
49. Seckel BR, Upton J, Jones HR Jr, Murray JE. Rapid regeneration of the chronically damaged facial nerve following ipsilateral free gracilis transfer. *Plast Reconstr Surg* 1983; 71: 845-54.
50. Laskawi R, Ellies M, Rödel R, Schönebeck C. Gustatory sweating: Clinical implications and etiologic aspects. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 642-648.
51. Schiffter R, Schliack H. Das sogenannte Geschmacksschwitzen. *Fortschr Neurol Psychiatry* 1968; 36: 261-270.
52. Langerskiöld A. Gustatory local hyperhidrosis following injuries in the parotid region. *Acta Chir Scand* 1946; 93: 294-306.
53. Haxton HA. Gustatory sweating. *Brain* 1948; 71: 16-25.
54. Laage-Hellman JE. Gustatory sweating and flushing; etiological implications of latent period and mode of development after parotidectomy. *Acta Otolaryngol* 1958; 49: 306-314.
55. Spiro RH, Martin H. Gustatory sweating following parotid surgery and radical neck dissection. *Ann Surg* 1967; 165: 118-127.

56. Dulguerov P, Quinodoz D, Cosendal G, Pilleta P, Lehmann W. Prevention of Frey syndrome during parotidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 833-839.
57. Persaud NA, Myer CM, Rutter MJ. Gustatory sweating syndrome of the submandibular gland. *ENT journal* 2000; 79: 111-112.
58. Swanson KS, Laskin DM, Campbell RL. Auriculotemporal syndrome following the preauricular approach to temporomandibular joint surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1991; 49: 680-682.
59. Tuinzing DB, Van Der Kwast WAM. Frey's syndrome: a complication after sagittal splitting of the mandibular ramus. *Int Journal Oral Surg* 1982; 11: 197-200.
60. Sverzut CE, Trivellato AE, Souza EC, Prado E, Sverzut AT. Frey's Syndrome after condylar fracture: case report. *Braz Dent J* 2004; 15: 159-162.
61. Kragstrup TW, Christensen J, Fejerskov K, Wenzel A. Frey syndrome-an under-reported complication to closed treatment of mandibular condyle fracture? Case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 2211-2216.
62. Philouze P, Vertu D, Ceruse P. Bilateral gustatory sweating in the submandibular region after bilateral neck dissection successfully treated with botulinum toxin. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52: 761-763.
63. Mehta M, Friedman SG, Frankini LA, Scher LA, Setzen M. Frey's syndrome after carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg*. 1999; 13: 232-234.
64. Cunliffe WJ, Johnson CE. Gustatory hiperhidrosis: a complication of thyroidectomy. *Br J Derm* 1967; 79: 519-526.
65. Licht PB, Pilegaard HK. Gustatory side effects after thoracoscopic sympathectomy. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1043-1047.
66. Laccourreye O, Muscatello L, Gutierrez-Fonseca R, Seckin S, Brasnu D, Bonan B. Syndrome de Frey severe post-parotidectomie: traitement par la neuro-toxine botulinique de type-A. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1999; 116: 137-142.

67. Blair DI, Sagel J, Taylor I. Diabetic gustatory sweating. *South Med J*. 2002; 95: 360–362.
68. Listernick R, Legius E, Charrow J. Gustatory flushing (auriculotemporal nerve syndrome) in children with neurofibromatosis type 1 and facial plexiform neurofibromas. *J Pediatr* 2011; 158: 1034–1035.
69. Xie CM, Kubba H. Parotidectomy in children: indications and complications. *J Laryngol Otol* 2010; 124: 1289–1293.
70. Drummond PD, Boyce GM, Lance JW. Postherpetic gustatory flushing and sweating. *Ann Neurol* 1987; 21: 559–563.
71. Santa Cruz S, Muñoz A, Santa Cruz P, Gil M, Batuecas A. Síndrome de Frey idiopático bajo la apariencia de una otitis externa recidivante. Tratamiento con neurotoxina botulínica tipo A. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005; 56: 83-85.
72. Beale P, Filshie J, Judson I. Frey's syndrome after cisplatin based chemotherapy for testicular teratoma. *Ann Oncol* 1998; 9: 118–119.
73. Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Radcliff L, Carter TB. Gustatory sweating recurring on peritoneal dialysis but resolving during periods of hemodialysis. *Hemodial Int*. 2008; 12: 230–232.
74. Martínez J, Aragón T, Galdós H, Herrera C, Rubio I. Síndrome de Frey secundario a traumatismo obstétrico. Presentación de 2 casos. *An Pediatr* 2010; 72: 272-277.
75. Luna-Ortiz K, Sansón-RíoFrio JA, Mosqueda-Taylor A. Frey Syndrome. A proposal for evaluating severity. *Oral Oncol* 2004; 40: 501–505.
76. Moreno-Arias GA, Grimalt R, Llusa M, Cadavid J, Otal C, Ferrando J. Frey's syndrome. *J Pediatr* 2001; 138: 294-295.
77. Motta-Junior J, Aita TG, Pereira-Stabile CL, Stabile GA. Congenital Frey's syndrome associated with nontraumatic bilateral trifold mandibular condyle. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2013; 42: 237-239.
78. Lin CC, Tsai MH, Huang CC, Hua CH, Tseng HC, Huang ST. Parotid tumors: a 10 year experience. *Am J Otolaryngol* 2008; 29: 94-100.

79. Dell'Aversana G, Bonavolontà P, Iaconetta G, Forte R, Califano L. Surgical management of benign tumors of the parotid gland: extracapsular dissection versus superficial parotidectomy: our experience in 232 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71: 410-413.
80. Celedón C, Ojeda JP, Agurto M, Olavarría C, Paredes A, Niklischek E. Tumores de glándulas salivales. Experiencia de 20 años. *Rev otorrinolaringol cir cab-cuello* 2002; 62: 255-264.
81. De Campora E, Gallo O, Deganello A, Scala J. Aspectos clínicos en los tumores de glándulas salivares. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco M, Medina JE, Ortega P, Trinidad J. *Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009: 3653-3674.
82. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2807 patients. *Head Neck Surg* 1986; 8: 177-184.
83. Major salivary glands (parotid, submandibular, and sublingual). En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010, 79-86.
84. Rankow RM, Polayes IM. *Disease of the salivary glands*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1976: 1; 54-98.
85. Costas A, Castro P, Martín-Granizo R, Monje F, Marron C, Amigo A. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) for lesions of the salivary glands. *Brit J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 539-542.
86. Yáñez R, Loyola FJ, Maíz C, Mariangel P, Cornejo J, Martínez R et al. Tratamiento quirúrgico de los tumores de parótida: experiencia de 10 años. *Rev Chil* 2014; 66: 245-250.
87. Patey DH, Thackray AC: The treatment of parotid tumours in the light of a pathological study of parotidectomy material. *Br J Surg* 1958; 45: 477-479.
88. Beahrs OH, Adson MA: The surgical anatomy and the technique of parotidectomy. *Am J Surg* 1958; 95: 885-889.
89. McGurk M, Thomas BL, Renehan AG. Extracapsular dissection for clinically benign parotid lumps: Reduced morbidity without oncological compromise. *Br J Cancer* 2003; 89:1610-1614.

90. Witt RL: Facial nerve function after partial superficial parotidectomy: An 11-year review (1987-1997). *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 210-213.
91. Shehata EA. Extra-capsular dissection for benign parotid tumours. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39:140-144.
92. Baek CH, Chung MK, Jeong HS, Son YI, Jung SC, Jeon HK et al. Questionnaire evaluation of sequelae over 5 years after parotidectomy for benign diseases. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2009; 62: 633-638.
93. Witt R. The significance of margin in surgery for parotid pleomorphic adenoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 2141-2154.
94. Mijares A, Liuzzi F, Agudo E, Brito E, Garriga E, Peti H et al. Abordaje periauricular en las lesiones de la glándula parótida. *Rev venez oncol* 2011; 23:154-164.
95. Appiani A. Surgical Management of parotid tumors. *Rev Arg Cir* 1967; 21: 236-239.
96. Cohen S. Personal experience with an alternative incision for parotidectomy. *J Otolaryngol* 1988; 17: 382-384.
97. Ferreria JL, Maurino N, Michael E, Ratinoff M, Rubio E. Surgery of the parotid region: a new approach *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 803-807.
98. Bianchi B, Ferri A, Ferrari S, Copelli C, Sesenna E. Improving Esthetic Results in Benign Parotid Surgery: Statistical Evaluation of Facelift Approach, Sternocleidomastoid Flap, and Superficial Musculoaponeurotic System Flap. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2011; 69: 1235-1241.
99. Wasson J, Karim H, Yeo J, Panesar J. Cervicomastoidfacial versus modified facelift incision for parotid surgery: a patient feedback comparison. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92:40-43.
100. Groover N, D'Souza A. Facelift approach for parotidectomy: an evolving aesthetic technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148: 548-556.

101. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Cancer of the parotid gland. A clinicopathologic study of 288 primary cases. *Am J Surg* 1975; 130: 452-459.
102. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Fass DE, Zelefsky MJ et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 1992; 69: 615-619.
103. Armstrong JG, Harrison LB, Spiro RH, Fass DE, Strong EW, Fuks ZY. Malignant tumors of major salivary gland origin. A matched-pair analysis of the role of combined surgery and postoperative radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 290-293.
104. Nitzan D, Kronenberg J, Horowitz Z, Wolf M, Bedrin L, Chaushu G et al. Quality of life following parotidectomy for malignant and benign disease. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 1060-1067.
105. Guntinas-Lichius O, Gabriel B, Klussmann JP. Risk of facial palsy and severe Frey's syndrome after conservative parotidectomy for benign disease: analysis of 610 operations. *Acta Otolaryngol* 2006; 126:1104-1109.
106. Laccourreye H, Laccourreye O, Cauchois R, Jouffre V, Ménard M, Brasnu D. Total conservative parotidectomy for primary benign pleomorphic adenoma of the parotid gland: a 25-year experience with 229 patients. *Laryngoscope* 1994; 104: 1487-1494.
107. Redaelli de Zinis LO, Piccioni M, Antonelli AR, Nicolai P. Management and prognostic factors of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: personal experience and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 447-452.
108. Sanabria A, Kowalski LP, Bradley PJ, Hartl DM, Bradford CR, de Bree R et al. Sternocleidomastoid muscle flap in preventing Frey's syndrome after parotidectomy: A systematic review. *Head Neck* 2011; 34: 589-598.
109. Dulguerov P, Marchal F, Cosendai C, Piletta P, Lehmann W. Frey syndrome treatment with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 821-827.

110. Kim JT, Naidu S, Kim YH. The buccal fat: a convenient and effective autologous option to prevent Frey syndrome and for facial contouring following parotidectomy. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 1706-1709.
111. De Ru JA, Van Benthem PP, Bleys RL, Hordijk GJ. Prevention of Frey syndrome in parotid gland surgery. *J Otolaryngol* 2007; 36: 291-295.
112. De Bree R, Van der Waal I, Leemans CR. Management of Frey syndrome. *Head Neck* 2007; 29: 773-778.
113. Tugnoli V, Marchese-Ragona R, Eleopra R, Quatralè R, Capone JG, Pastore A et al. The role of gustatory flushing in Frey's syndrome and its treatment with botulinum toxin type A. *Clin Auton Res* 2002; 12:174-178.
114. Ertc O, Banerjee AK, Kark AE. Complications of parotid surgery: the need for selectivity. *Br J Surg* 1989; 76: 1034-1035.
115. Ott H, Brost H, Poblete-Gutiérrez P, Schröder, CM, Frank J. Auriculotemporal syndrome in childhood. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 160-161.
116. Hartl DM, Julieron M, LeRidant AM, Janot F, Marandas P, Travagli JP. Botulinum toxin A for quality of life improvement in post-parotidectomy gustatory sweating (Frey's syndrome). *J Laryngol Otol* 2008; 122: 1100-1104.
117. Wenzel GI, Draf W. Unusually long latency before the appearance of Frey's syndrome after parotidectomy. *HNO* 2004; 52: 554-556.
118. Pansino F. Auriculotemporal syndrome (Frey's syndrome). *Oral surg, oral patho, oral radio & endo* 1971; 31: 39-40.
119. Mareque J, González J, Bassas C, Raspall G. Aplicación de la toxina botulínica A para el tratamiento del síndrome de Frey. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2008; 30: 327-340.
120. Marchese Ragona R, de Filippis C, Marioni G, Staffieri A. Treatment of complications of parotid gland surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005; 25; 174-178.

121. González R, Sánchez C, De la Hoz B, Prieto P, Muñoz T, García MC et al. Auriculotemporal syndrome: differential diagnostic of food allergy. *Allergy* 2003; 58: 1315-1321.
122. Costa JA, González MA, Vicente MA, Morales E, Caampistol J. Síndrome de Frey en la infancia. Una enfermedad muy infrecuente. *An Pediatr* 2006; 64: 595-604.
123. Carpintero N, Sainz C, García M, Virto MT. Síndrome de Frey: tres observaciones clínicas con dos etiopatogenias diferentes. *Ann Pediatr* 2006; 64: 588-590.
124. Madrigal C. Eritema facial unilateral asociado a estímulos gustativos en un lactante: Síndrome de Frey. *Acta Pediatr Esp* 2010; 69: 468-470.
125. Díez E, Boixeda P. Síndrome de Frey en la infancia. *Actas Dermosifiliog* 2007; 98: 45-46.
126. Escudero MC, Cuartero I, Ruiz R, Balmaseda E, Gil E, Onsurbe I. Síndrome del nervio auriculotemporal en niños secundario a un parto instrumentado con fórceps. *Rev Neurol* 2007; 44: 196-198.
127. Fernández E, Fernández N, Meana A, López P. Síndrome auriculotemporal (síndrome de Frey) en dos lactantes con presentación bilateral. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2008; 10: 634-638.
128. Labarta N, Olaguibel JM, Gómez B, Lizaso MT, García BE, Echechipía S et al. Síndrome del nervio auriculotemporal. Diagnóstico diferencial con alergia alimentaria. *Alergol Inmunomol Clin* 2002; 17: 223-226.
129. Álvarez CC, Rodríguez E, García AM, Galache C, Blanca S, Fernández JM. Síndrome auriculotemporal de Frey. Un caso de presentación bilateral en un lactante. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007; 35: 295-297.
130. Suárez C, Mellado MJ, Joaquín N, Villota J, García M. Síndrome de Frey: una entidad a diferenciar de la alergia alimentaria. *Rev Esp Ped* 2011; 67: 270-271.
131. Pérez L, Fernández R, Herrera S, Lisbona MP, Tejero-Garcés G, Guallar M et al. Síndrome de Frey: Tratamiento con toxina botulínica. *ORL Aragón* 2010; 13: 31-33.

132. Taylor SM, Yoo J. Prospective cohort study comparing subcutaneous and sub-superficial musculoaponeurotic system flaps in superficial parotidectomy. *J Otolaryngol* 2003; 32: 71-76.
133. Taylor SM, Yoo J, Matthews TW, Lampe HB, Trites JR. Frey's syndrome and parotidectomy flaps: a retrospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 201-203.
134. Isogai N, Kamiishi H. Application of medical thermography to the diagnosis of Frey's syndrome. *Head Neck* 1997; 19: 143-147.
135. Green R, Endersby S, Allen J, Adams J. Role of medical thermography in treatment of Frey's syndrome with botulinum toxin A. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2014; 52: 90-92.
136. Choi HG, Kwon SY, Won JY, Yoo SW, Lee MG, Kim SW et al. Comparisons of Three Indicators for Frey's Syndrome: Subjective Symptoms, Minor's Starch Iodine Test, and Infrared Thermography. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2013; 6: 249-253.
137. Demirci U, Basut O, Noyan B, Demir UL, Afsin O, Kasapoglu F, et al. The Efficacy of Sternocleidomastoid Muscle Flap on Frey's Syndrome via a Novel Test: Galvanic Skin Response. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 66: 291-298.
138. Witt RL, Pribitkin EA. How can Frey's syndrome be prevented or treated following parotid surgery? *Laryngoscope*. 2013; 123: 1573-1574.
139. Shuman AG, Bradford CR. Ethics of Frey syndrome: ensuring that consent is truly informed. *Head Neck* 2010; 32: 1125-1128.
140. Hays LL. The Frey syndrome: a review and double blind evaluation of the topical use of a new anticholinergic agent. *Laryngoscope* 1978; 88: 1796-1824.
141. Ahmed OA, Kolhe PS. Prevention of Frey's syndrome and volume deficit after parotidectomy using the superficial temporal artery fascial flap. *Br J Plast Surg* 1999; 52: 256-260.
142. Beerens AJF, Snow GB. Botulinum toxin A in the treatment of patients with Frey syndrome. *Br J Surg* 2002; 89: 116-119.

143. Hegazy MA, El Nahas W, Roshdy S. Surgical outcome of modified versus conventional parotidectomy in treatment of benign parotid tumors. *J Surg Oncol* 2011; 103: 163-167.
144. Liu D, Tian X, Li C, Sun S, Xiong Y, Zeng X. The sternocleidomastoid muscle flap for the prevention of Frey syndrome and cosmetic deformity following parotidectomy: A systematic review and meta-analysis. *Oncol Lett* 2013; 5: 1335-1342.
145. Kerawala CJ, McAloney N, Stassen LF. Prospective randomized trial of the benefits of a sternocleidomastoid flap after superficial parotidectomy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40: 468-472.
146. Filho WQ, Dedivitis RA, Rapaport A, Guimarães AV. Sternocleidomastoid muscle flap preventing Frey's syndrome following parotidectomy. *World J Surg* 2004; 28: 361-364.
147. Rubinstein RY, Rosen A, Leeman D. Frey syndrome: treatment with temporoparietal fascia flap interposition. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 808-811.
148. Cesteleyn L, Helman J, King S, Van de Vyvere G. Temporoparietal fascia flaps and superficial musculoaponeurotic system plication in parotid surgery reduces Frey's syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 1284-1297.
149. Rapaport I, Allison GR. Superficial musculoaponeurotic system ameliorating of parotidectomy defects. *Ann Plastic Surg* 1985; 14: 315-323.
150. Bonanno PC, Palaia D, Rosenberg M, Casson P. Prophylaxis against Frey's syndrome in parotid surgery. *Ann Plast Surg* 2000; 44: 498-501.
151. Kantanen DJ, Closmann JJ, Rowshan HH. Abdominal fat harvest technique and its uses in maxillofacial surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109: 367-371.
152. Clauser L, Polito J, Mandrioli S, Tieghi R, Denes SA, Gàlie M. Structural fat grafting in complex reconstructive surgery. *J Craniofac Surg* 2008; 19: 187-191.

153. Clayman MA, Clayman LZ. Use of AlloDerm as a barrier to treat chronic Frey's syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 687-690.
154. Ye WM, Zhu HG, Zheng JW, Wang XD, Zhao W, Zhong LP et al. Use of allogenic acellular dermal matrix in prevention of Frey's syndrome after parotidectomy. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 649-652.
155. Gennaro P, Di Curzio P, Mitro V, Facchini A, Saponaro G, Cascino F et al. Use of irradiate animal pericardium membrane for prevention of Frey's syndrome after parotidectomy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 548-551.
156. Curry JM, King N, Reiter D, Fisher K, Heffelfinger RN, Pribitkin EA. Meta-analysis of surgical techniques for preventing parotidectomy sequelae. *Arch Facial Plast Surg* 2009; 11: 327-333.
157. Luo W, Zheng X, Chen L, Jing W, Tang W, Long J et al. The use of human acellular dermal matrix in the prevention of infra-auricular depressed deformities and Frey's syndrome following total parotidectomy. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol and Oral Radiol* 2012; 114: 9-13.
158. Li C, Yang X, Pan J, Shi Z, Li L. Graft for Prevention of Frey Syndrome After Parotidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 71: 419-427.
159. Jason H, Sofia A, Ryan FO. Designing a bipediced sternocleidomastoid muscle flap for parotidectomy contour deformities. *Ear Nose Throat J* 2006; 85:20-21.
160. Gooden EA, Gullane PJ, Irish J, Katz M, Carroll C. Role of the sternocleidomastoid muscle flap preventing frey's syndrome and maintaining facial contour following superficial parotidectomy. *J Otolaryngol.* 2001; 30: 98-101.
161. Celesteyn L, Helman J, King S, Van der Vyvere G. Temporoparietal fascia flaps and superficial musculoaponeurotic

- system placcation in parotid surgery reduces Frey's syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 1284-297.
162. Govindaraj S, Cohen M, Genden EM, Costantino PD, Urken ML. The use of acellular dermis in the prevention of Frey's syndrome. *Laryngoscope* 2001; 111: 1993-1998.
163. Sinha UK, Saadat D, Doherty CM, Rice DH. Use of AlloDerm implant to prevent Frey's syndrome after parotidectomy. *Arch Facial Plast Surg* 2003; 5: 109-112.
164. Livesey SA, Herndon DN, Hollyoak MA, Atkinson YH, Nag A. Transplanted acellular allograft dermal matrix. Potential as a template for the reconstruction of viable dermis. *Transplantation* 1995; 60: 1-9.
165. Wainwright DJ. Use of an acellular dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns. *Burns* 1995; 21: 243-248.
166. Jones FR, Schwartz BM, Silverstein P. Use of nonimmunogenic acellular dermal allograft for soft tissue augmentation: a preliminary report. *Aesthet Surg J* 1996; 16: 196-201.
167. Singh N, Kohli M, Kohli H. Innovative technique to reduce incidence of Frey's syndrome after parotid surgery. *Am Surg* 2011; 77: 351-354.
168. Moulton-Barrett R, Allison G, Rappaport I. Variation's in the use of SMAS (Superficial Musculoaponeurotic System) to prevent Frey's Syndrome after parotidectomy. *Int Surg* 1996; 81: 174-176.
169. Luna-Ortiz K, Rascon-Ortiz M, Sansón-Riofrío JA, Villavicencio-Valencia V, Mosqueda-Taylor A. Control of Frey's syndrome in patients treated with botulinum toxin type A. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: 79-84.
170. Hornberger J, Grimes K, Naumann M, Glaser DA, Lowe NJ, Nayer H et al. Multi-specialty working group on the recognition, diagnosis, and treatment of primary focal hyperhidrosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 51, 274-286.
171. Del Sorbo F, Brancati F, de Joanna G, Valente EM, Lauria G, Albanese A. Primary focal hyperhidrosis in a new family not linked to known loci. *Dermatology* 2011, 223, 335-342.

172. Kreyden OP, Scheidegger EP. Anatomy of the sweat glands, pharmacology of botulinum toxin, and distinctive syndromes associated with hyperhidrosis. *Clin Dermatol* 2004; 22: 40-44.
173. Schlereth T, Dieterich M, Birklein F. Hyperhidrosis-Causes and Treatment of Enhanced Sweating. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 32-37.
174. Glaser DA. The use of botulinum toxins to treat hyperhidrosis and gustatory sweating syndrome. *Neurotoxicity Research* 2006; 9, 173-178.
175. Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Hyperhidrosis: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins* 2013; 5: 821-840.
176. Kim WO, Kil HK, Yoon DM, Cho MJ. Treatment of compensatory gustatory hyperhidrosis with topical glycopyrrolate. *Yonsei Med J* 2003; 44: 579-582.
177. Cohen J, Cohen G, Solish N, Murray C. Diagnosis, Impact, and Management of Focal Hyperhidrosis: Treatment Review Including Botulinum Toxin Therapy. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2007; 15: 17-30.
178. Juhlin L, Evers H, Broberg F. Inhibition of hyperhidrosis by topical application of a local anesthetic composition. *Acta Derm Veneorol Suppl* 1979; 59: 556-559.
179. Guntinas-Lichius O. Management of Frey's syndrome and hypersialorrhea with botulinum toxin. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2003; 11: 503-513.
180. Parisier SC, Binder WJ, Blitzer A, Friedman WH, Marovitz WF. Evaluation of tympanic neurectomy and chorda tympanectomy for gustatory sweating and benign salivary gland disease. *Ear Nose Throat J* 1978; 57: 213-223.
181. Gardner WJ, McCubbin JW. Auriculotemporal syndrome: gustatory sweating due to misdirection of regenerated nerves fibers. *JAMA* 1956; 160: 272-277.
182. Duthie AM, Dunkley AS. Frey's syndrome: treatment by chemical sympathectomy. *S Afr J Surg.* 1981; 19: 239-242.

183. Cantarella G, Berlusconi A, Mele V, Cogiமானian F, Barbieri S. Treatment of Frey's syndrome with botulinum toxin type B. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 143: 214-218.
184. Bozzetti A, Biglioli F, Salvato G, Brusati R. Technical refinements in surgical treatment of benign parotid tumours. *J Cranio Maxillofac Surg* 1999; 27: 289-293.
185. Blitzer A, Sulica L. Botulinum toxin: basic science and clinical uses in otolaryngology. *Laryngoscope* 2001; 111:218-226.
186. Blitzer A, Gallagher CJ. Pharmacology of Botulinum Neurotoxins. En: Blitzer, Benson B, Guss J. Botulinum neurotoxin for head and neck disorders. 1^a ed. Nueva York: Thieme medical publishers, Inc; 2012; 1: 1-10.
187. Alcalá L, Bouza E. Infecciones por bacterias esporuladas. En: Ausina V, Moreno S. Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología médica. Madrid. Ed. Médica Panamericana, 2006; 44: 471-482.
188. Bakheit AM, Ward CD, McLellan DL. Generalised botulism-like syndrome after intramuscular injections of botulinum toxin type A: a report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62(2): 198.
189. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, Henderson DA et al. Working Group on Civilian Biodefense. Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001; 285: 1059-1070.
190. Erbguth FJ. From poison to remedy: the chequered history of botulinum toxin. *J Neural Transm* 2008; 115:559-565.
191. Ledermann D. Historia del Clostridium botulinum. *Rev Chil Infect* 2003; 39-41.
192. Erbguth FJ. The pretherapeutic history of botulinum neurotoxin. En: Truong D, Dressler D, Hallett M, Zachary C. Manual of botulinum toxin therapy. 2^a ed. United Kingdom: Cambridge University Press 2013; 1: 1-7.
193. Pickett J, Berg B, Chaplin E, Brunstetter-Shafer MA. Syndrome of botulism in infancy. Clinical and electrophysiological study. *N Engl J Med* 1976; 295: 770-772.

194. Arnon SS, Werner SB, Faber HK, Farr WH. Infant botulism in 1931: discovery of a misclassified case. *Am J Dis Child* 1979; 133: 580-582.
195. Schantz EJ, Johnson EA. Properties and use of botulinum toxin and other microbial neurotoxins in medicine. *Microbiol Rev* 1992; 56: 80-99.
196. Gallagher CJ. Basic science: Botox cosmetic. En: Carruthers A, Carruthers J. *Toxina botulínica*. 3^a ed, Barcelona: Elsevier Health Sciences 2013; 4: 18-26.
197. Truong D, Hallet M. Botulinum neurotoxin: history of clinical development. En: Truong D, Dressler D, Hallett M, Zachary C. *Manual of botulinum toxin therapy*. 2^a ed. United Kingdom: Cambridge University Press 2013; 2: 8-11.
198. Sakaguchi G. Clostridium botulinum toxins. *Pharmacol Ther* 1982; 19: 165-194.
199. Gu S, Rumpel S, Zhou J, Strotmeier J, Bigalke H, Perry K et al. Botulinum neurotoxin is shielded by NTNHA in an interlocked complex. *Science* 2012; 335:977-981.
200. Dolly J, Lawrence G. Mechanistic basis for the therapeutic effectiveness of botulinum toxin A on over-active cholinergic nerves. En: Ward A, Barnes M. *Clinical Uses of Botulinum Toxins*. United Kingdom: Cambridge University Press, 2007; 9-24.
201. Hall J. Excitación del músculo esquelético. En: Guyton y Hall. *Tratado de fisiología médica*. 12^a ed. Barcelona: Elsevier Saunders 2011; 7: 35-40.
202. Sheng Chen. Clinical Uses of Botulinum Neurotoxins: Current Indications, Limitations and Future Developments. *Toxins* 2012; 4: 913-939.
203. Trompetto C, Currà A, Buccolieri A, Suppa A, Abbruzzese G, Berardelli A. Botulinum toxin changes intrafusal feedback in dystonia: a study with the tonic vibration reflex. *Mov Disord* 2006; 21: 777-782.
204. Caleo M, Antonucci F, Restani L, Mazzocchio R. A reappraisal of the central effects of botulinum neurotoxin type A: by what mechanism? *J Neurochem* 2009; 109: 15-24.

205. Aurora SK, Dodick DW, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC, Lipton RB et al. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Acta Neurol Scand* 2014; 129: 61-70.
206. Carmichael NM, Dostrovsky JO, Charlton MP. Peptide-mediated transdermal delivery of botulinum neurotoxin type A reduces neurogenic inflammation in the skin. *Pain* 2010; 149: 316-324.
207. Coelho A, Dinis P, Pinto R, Gorgal T, Silva C, Silva A et al. Distribution of the high-affinity binding site and intracellular target of botulinum toxin type A in the human bladder. *Eur Urol* 2010; 57: 884-90.
208. Montecucco C, Schiavo G. Structure and function of tetanus and botulinum neurotoxins. *Quarterly Reviews of Biophysics* 1995; 28: 423-472.
209. Kearney C. Botulinum Toxin. *Australasian Journal of Dermatology* 2006; 47: 302-307.
210. Fernández-Salas E, Steward L. Plasma membrane localization signals in the light chain of botulinum neurotoxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 3208–3213.
211. Foran PG, Mohammed N, Lisk GO, Nagwaney S, Lawrence G, Johnson E et al. Evaluation of the Therapeutic Usefulness of Botulinum Neurotoxin B, C1, E, and F compared with the Long Lasting Type A. Basis for distinct durations of inhibition of exocytosis in central neurons. *J Biol Chem* 2003, 278:1363-1371.
212. Eleopra R, Tugnoli V, Quatrate R, Rossetto O, Montecucco C. Different types of botulinum toxin in humans. *Mov Disord* 2004; 19: 53-59.
213. Ashton AC, Dolly JO. A late phase of exocytosis from synaptosomes induced by elevated $[Ca^{2+}]$ is not blocked by Clostridial neurotoxins. *J Neurochem* 2000; 74:1979-1988.
214. DePaiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts

and their parent terminals. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3200–3205.

215. Dolly JO. Therapeutic and research exploitation of botulinum neurotoxins. Eur J Neurol 1997; 4: 5-10.

216. Fernández M, Aldanondo I, Jaén P. Efectos secundarios de la toxina botulínica. Piel 2005; 20: 474-480.

217. Simpson LL. The origin structure and pharmacological activity of botulinum toxin Pharmacol Rev 1981; 33: 155-188.

218. Millard CB. Medical defense against protein toxin weapons. En: Luther E. Lindler, Frank J. Lebeda, George Korch. Biological Weapons Defense: Infectious Disease and Counterbioterrorism. New Jersey: Springer Science & Business Media, 2007; 12: 255-275.

219. Barnaby W. Fabricantes de epidemias. El mundo secreto de la guerra biológica. Londres: Siglo XXI de España Editores 2002; 118-129.

220. La nación.cl. [sede web] Santiago de Chile; 2013. Ex directora del ISP revela que Pinochet guardaba toxina botulínica. [acceso 10 de julio de 2015]. Disponible en:

<http://www.lanacion.cl/ex-directora-del-isp-revela-que-pinochet-guardaba-toxina-botulinica/noticias/2013-08-22/090806.html>

221. Naumann M, Ming L, Ackerman A, Gallagher C. Immunogenicity of botulinum toxins. J Neural Transm 2013; 120: 275–290.

222. Atassi MZ, Dolimbek BZ, Jankovic J, Steward LE, Aoki KR. Regions of botulinum neurotoxin A light chain recognized by human anti-toxin antibodies from cervical dystonia patients immunoresistant to toxin treatment. The antigenic structure of the active toxin recognized by human antibodies. Immunobiology 2011; 216: 782–792.

223. Göschel H, Wohlfarth K, Frevert J, Dengler R, Bigalke H. Botulinum A toxin therapy: neutralizing and nonneutralizing antibodies-therapeutic consequences. Exp Neurol 1997; 147: 96-102.

224. Brin MF, Dressler D, Aoki KR. Pharmacology of botulinum toxin therapy. En: Brin MF, Cornella C, Jankovic J. Dystonia: etiology, clinical features, and treatment. Lippincott, Williams & Wilkins: Philadelphia, 2004; 93–112.

225. Lange O, Bigalke H, Dengler R, Wegner F, deGroot M, Wohlfarth K. Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 213–218.
226. Greene P, Fahn S, Diamond B. Development of resistance to botulinum toxin type A in patients with torticollis. *Mov Disord.* 1994; 9: 213-217.
227. Siatkowski RM, Tyutyunikov A, Biglan AW, Scalise D, Genovese C, Raikow RB et al. Serum antibody production to botulinum A toxin. *Ophthalmology* 1993; 100: 1861-1866.
228. Naumann M, Carruthers A, Carruthers J, Aurora SK, Zafonte R, Abu-Shakra S et al. Meta-analysis of neutralizing antibody conversion with onabotulinumtoxinA (BOTOX) across multiple indications. *Mov Disord* 2010; 25: 2211–2218.
229. Dressler D, Adib Saberi F. New formulation of Botox: complete antibody-induced treatment failure in cervical dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 108-109.
230. Fernández M, Aldanondo I, Jaén P. Efectos secundarios de la toxina botulínica *Piel* 2005; 20(9): 474-480.
231. Carruthers A, Carruthers J. Historia del tratamiento con toxina onabotulínica de tipo A. En: Carruthers A, Carruthers J. *Toxina botulínica*. 3ª ed, Barcelona: Elsevier Health Sciences 2013; 2: 6-12.
232. Krebs KM, Lebeda FJ. Comparison of the structural features of botulinum neurotoxin and NTN1, a non-toxic accessory protein of the progenitor complex. *Botulinum J* 2008; 1:116–134.
233. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *European Journal of Neurology* 2001; 8: 21–29.
234. Jankovic J, Vuong KD, Ahsan J. Comparison of efficacy and immunogenicity of original versus current botulinum toxin in cervical dystonia. *Neurology* 2003; 8: 1186-1188.
235. Roggenkämper P, Jost WH, Bihari K, Comes G, Grafe S. Efficacy and safety of a new Botulinum Toxin Type A free of complexing

- proteins in the treatment of blepharospasm. *J Neural Transm* 2006; 113: 303-312.
236. Ney J, Joseph K. Neurologic uses of botulinum neurotoxin type A. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007; 3: 785-798.
237. Barnes MP, Best D, Kidd L. The use of botulinum toxin type-B in the treatment of patients who have become unresponsive to botulinum toxin type-A - initial experiences. *Eur J Neurol* 2005; 12: 947-955.
238. Dressler D, Benecke R. Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations. *Disabil Rehabil* 2007; 29: 1761-1768.
239. Coffield JA, Bakry NM, Maksymowych AB, Simpson LL. Characterization of a vertebrate neuromuscular junction that demonstrates selective resistance to botulinum toxin. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 1509-1516.
240. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Botox®. [acceso 10 de julio de 2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FT_63194.pdf
241. Denislic M, Meh D. Botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1995; 26: 249-252.
242. Lueder GT, Galli M, Tychsen L, Yildirim C, Pegado V. Long-term results of botulinum toxin-augmented medial rectus recessions for large-angle infantile esotropia. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 560-563.
243. Donahue SP. Botulinum toxin treatment for esotropia. *Am Orthopt J*. 2013; 63: 29-31.
244. Brans JW, Lindeboom R, Snoek JW, Zwartz MJ, van Weerden TW, Brunt ER et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1066-1072.
245. Said Z, Meshkinpor A, Carruthers A, Carruthers J. Botulinum toxin A. Its expanding role in dermatology and esthetics. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 609-616.
246. Murray C, Solish N. Metallic taste: an unusual reaction to botulinum toxin A. *Dermatol Surg* 2003; 29: 562-523.
247. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota Informativa. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para

profesionales sanitarios. Toxina Botulinica (Botox®, Dysport®, Neurobloc®, Vistabel®: riesgo de efectos adversos graves por diseminación de la toxina. Ref: 2007/11. 6 de Julio 2007. [acceso 10 de julio de 2015]. Disponible en:

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/NI_2007-11_toxina-botulinica.htm

248. Persaud R, Garas G, Silva S, Stamatoglou C, Chatrath P, Patel K. An evidence-based review of botulinum toxin (Botox) applications in non-cosmetic head and neck conditions. *JRSM Short Rep* 2013; 4:1-9.

249. Zhao CM, Hayakawa Y, Kodama Y, Muthupalani S, Westphalen CB, Andersen GT et al. Denervation suppresses gastric tumorigenesis. *Sci Transl Med* 2014; 6: 250-262.

250. Bushara. Botulinum toxin and sweating. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1437-1438.

251. Bushara KO, Park DM, Jones JC, Schutta HS. Botulinum toxin—a possible new treatment for axillary hyperhidrosis. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 276-278.

252. Campanati A, Penna L, Guzzo T, Menotta L, Silvestri B, Lagalla G, et al. A quality-of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin: results of an open-label study. *Clin Ther* 2003; 25:298-308.

253. Naumann M, Hamm H, Lowe N. Effect of botulinum toxin A on quality of life measures in patients with excessive axillary sweating: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2002; 147:1218-1226.

254. Wormald R, Donnelly M, Timon C. Minor morbidity after parotid surgery via the modified Blair incision. *J Plast Reconstr Surg* 2009; 62: 1008-1011.

255. Jatin P. Shah Snehal G. Patel. Salivary glands. *Head and Neck Surgery and Oncology*, 3^a ed. 2003; 439-473.

256. Hunt W, Joseph D, Newell R, Hanna HH, Gustatory sweating: report of a case treated by tympanic neurectomy. *Arch Otolaryngol* 1966; 83: 260-265.

257. Marshall AH, Quraishi SM, Bradley PJ. Patient's perspectives on the short and long term outcomes following surgery for benign parotid neoplasms. *J Laryngol Otol* 2003; 117: 624-629.
258. Wenzwl G I, Draf W. Unusually long latency before the appearance of Frey's syndrome after parotidectomy. *HNO* 2004; 52: 554-556.
259. Hussain A, Murray DP. Preservation of the superficial lobe for deep lobe parotid tumors: a better aesthetic outcome. *Ear Nose Throat J* 2005; 84: 518-24.
260. Koch M, Zenk J, Iro H. Long-term results of morbidity after parotid gland surgery in benign disease. *Laryngoscope* 2010; 120:724-30.
261. Hancock BD. Clinically benign parotid tumours: local dissection as an alternative to superficial parotidectomy in selected cases. *Ann R Coll Surg Engl* 1999; 81: 299-301.
262. Neumann A, Rosenberger D, Vorsprach O, Dazert S. The incidence of Frey syndrome following parotidectomy: results of a survey and follow-up. *HNO* 2011; 59: 173-178.
263. Bonanno PC, Casson PR: Frey's syndrome: A preventable phenomenon. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89: 452-453.
264. Ryan WR, Fee WE. Great auricular nerve sacrifice during parotidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 642-649.
265. Porter MJ, Wood SJ. Preservation of the great auricular nerve during parotidectomy. *Clin Otolaryngol* 1997; 22: 251-253.
266. Patel N, Har-El G, Rosenfield R. Quality of life after great auricular nerve sacrifice during parotidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 884-888.
267. Drobik C, Laskawi R, Schwab S. Therapy of Frey syndrome with botulinum toxin A. Experiences with a new method of treatment. *HNO* 1995; 43: 644-648.
268. Laccourreye O, Akl E, Gutierrez-Fonseca R, Garcia D, Brasnu D, Bonan B. Recurrent gustatory sweating (Frey syndrome) after intracutaneous injection of botulinum toxin type A: incidence,

- management, and outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 283-286.
269. Steffen A, Rotter N, König I, Wollenberg B. Botulinum toxin for Frey's syndrome: a closer look at different treatment responses. *The Journal of Laryngology & Otology* 2012; 126: 185-189.
270. Guntinas-Lichius O. Increased botulinum toxin type A dosage is more effective in patients with Frey's syndrome. *Laryngoscope* 2002; 112: 746-749.
271. De Bree R, Duyndam JE, Kuik DJ, Leemans R. Repeated botulinum toxin type A injections to treat patients with Frey's syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 287-290.
272. Arad-Cohen A, Blitzler A. Botulinum toxin treatment for symptomatic Frey's syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 237-240.
273. Bjerkhoel A, Trobbe O. Frey's syndrome with botulinum toxin. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 839-844.
274. Campanati A, Penna L, Guzzo T, Menotta L, Silvestri B, Lagalla G, et al. A quality-of-life assessment in patients with hyperhidrosis before and after treatment with botulinum toxin: results of an open-label study. *Clin Ther* 2003; 25: 298-308.

IX. ANEXO

INFORME CLÍNICO

- **DATOS DEL MÉDICO ESPECIALISTA:**

NOMBRE Y APELLIDOS:

SERVICIO AL QUE PERTENECE:

TELÉFONO:

EMAIL:

(Se utilizará como vía preferente para comunicar la autorización)

- **DATOS DEL PACIENTE (O ETIQUETA IDENTIFICATIVA):**

NOMBRE Y APELLIDOS:

EDAD: SEXO:

- **DIAGNÓSTICO:**

- **MEDICAMENTO SOLICITADO:**

- **MOTIVO EXPRESO DE SU SOLICITUD** (ADJUNTAR BIBLIOGRAFÍA QUE RESPALDE EL USO COMPASIVO SI ES LA PRIMERA SOLICITUD DEL MEDICAMENTO EN LA INDICACIÓN):

Fecha y firma del facultativo prescriptor

NOTA IMPORTANTE: Si el tratamiento es urgente, indicarlo en la parte superior derecha de esta hoja (Poner en letras mayúsculas "URGENTE").

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Yo, _____

(nombre y apellidos del paciente o de su representante legal), he sido informado por el Dr.

_____ (nombre y apellidos) de la conveniencia de recibir

como tratamiento _____, así como de los riesgos y

beneficios que pueden derivarse del mismo, pudiendo renunciar a su administración en el

momento que estime oportuno.

Fecha:

D.N.I.:

Firma:

CONFORMIDAD DEL DIRECTOR DEL HOSPITAL

D. _____, como

Director del Hospital Universitario La Fe,

CERTIFICO:

Que he aceptado la propuesta de uso compasivo con _____

(nombre del medicamento), efectuada por el médico especialista Dr. _____

(nombre y apellidos), del servicio de _____ para el paciente

D. _____

(nombre y apellidos).

Que este tratamiento se realizará de acuerdo con las normas establecidas por el Ministerio de Sanidad y Consumo para los tratamientos de uso compasivo y deberá ser autorizado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Fecha:

Firma: