



COMUNICACIÓN BREVE

Tratamiento con toxina botulínica del síndrome del primer mordisco



María Costales-Marcos^{a,*}, Fernando López Álvarez^b, Laura Fernández-Vañes^b, Justo Gómez^b y José Luis Llorente^b

^a Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^b Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Recibido el 9 de noviembre de 2016; aceptado el 16 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 22 de enero de 2017

PALABRAS CLAVE

Parótida;
Síndrome del primer mordisco;
Toxina botulínica

Resumen El síndrome del primer mordisco es una secuela potencial de la cirugía del espacio infratemporal, lóbulo profundo de parótida y del espacio parafaríngeo. Se trata de un dolor agudo e intenso en la región parotídea que se desencadena con el primer mordisco de cada comida. Se relaciona con el daño de las fibras simpáticas que inervan la parótida, lo que resulta en una hipersensibilidad de las células mioepiteliales a la inervación parasimpática, provocando una intensa contracción de las mismas, responsable del dolor causado. No responde a los analgésicos habituales. La inyección de toxina botulínica tipo A en la parótida afectada se presenta como un tratamiento sencillo y eficaz contra este problema por el bloqueo colinérgico que produce. Presentamos la técnica y los resultados de 5 pacientes a los que se les inyectó la toxina botulínica en la parótida afectada.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Parotid;
First bite syndrome;
Botulinum toxin

Treatment of the first bite syndrome

Abstract First bite syndrome is a potential complication of surgery involving the infratemporal fossa, deep lobe of the parotid gland and parapharyngeal space. It is described as an acute and intense pain in the parotid region caused with the first bite of each meal. It is related to damage to sympathetic innervation of the parotid gland. Parasympathetic hyperactivation is believed to stimulate an exaggerated myoepithelial cell contraction causing pain. Usual analgesic treatments have poor results. Botulinum toxin type A causes parasympathetic nerve paralysis of the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: costi2@hotmail.com (M. Costales-Marcos).

parotid gland and this fact would minimize salivation and decrease first bite syndrome. The aim of this study is to show the details of the technique and our outcomes in 5 patients treated with botulinum toxin type A.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. All rights reserved.

Introducción

El síndrome del primer mordisco fue descrito por Haubrich en 1986¹. Es una secuela potencial de la cirugía del espacio infratemporal, lóbulo profundo de la parótida y del espacio parafaríngeo^{2,3}. Se caracteriza por un dolor facial de carácter agudo, brusco, localizado en la región parotídea, que a menudo se irradia al oído y que, típicamente, ocurre con el primer mordisco de cada comida. Tiene una duración de pocos segundos, mejora con la masticación y es peor en la primera comida del día o después de varias horas de ayuno. Los síntomas varían de leves a muy intensos e incluso afectan la calidad de vida de los pacientes, dificultando su capacidad para comer. Algunos pacientes refieren dolor con la salivación que se produce al pensar en la comida y que el dolor es más intenso con comidas sialogogas (ácido)²⁻⁴.

Se postula que el síndrome del primer mordisco ocurre al dañar las fibras responsables de la inervación simpática de la glándula parótida (ganglio simpático superior de la cadena simpática cervical), concretamente de las células mioepiteliales de la misma^{2,3}. La liberación de neurotransmisores parasimpáticos (acetilcolina) que se produce con la salivación y la masticación provocaría una intensa respuesta en las células mioepiteliales, responsable, en última instancia, del dolor descrito. La toxina botulínica tipo A inhibe la liberación de acetilcolina en las sinapsis lo que conllevaría una disminución de la contracción de las células mioepiteliales y la secreción patológica de las glándulas.

En este estudio se presentan 5 pacientes que experimentaron este síndrome durante el postoperatorio de un abordaje parafaríngeo y fueron tratados mediante la inyección de toxina botulínica tipo A.

Métodos

Pacientes

Se identificaron 5 pacientes que presentaron un síndrome del primer mordisco después de ser intervenidos quirúrgicamente de un tumor del espacio parafaríngeo. Todos ellos fueron tratados con inyección de toxina botulínica tipo A en la glándula parótida. Las características principales de los pacientes se resumen en la [tabla 1](#).

A todos los pacientes se les realizó una encuesta con 4 ítems ([tabla 2](#)). Basada en un estudio previo, se valora la presencia/ausencia de los síntomas, la intensidad del dolor mediante la escala visual analógica, las características cualitativas del dolor (si empeora después de tiempo sin comer,

si es peor con alimentos sialogogos) y si haber conocido la existencia de esta complicación les hubiese hecho rechazar o replantearse la cirugía³. La encuesta se realizó antes de la inyección, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses de la misma.

Técnica de inyección

Todos los pacientes fueron informados de los detalles del tratamiento y de los posibles efectos secundarios y se les entregó un consentimiento informado. La inyección se realizó entre los 2 y los 17 meses después de la cirugía.

Los pacientes recibieron una inyección local de toxina botulínica tipo A, reconstituida con suero fisiológico al 0,9%. Para la inyección utilizamos jeringuillas de insulina (1 ml) con agujas de inyección subcutáneas (25 G). Se inyectaron 30 U de toxina en cada glándula parótida afectada, repartiendo la dosis total en dosis de 10 U inyectadas en distintas localizaciones de la glándula ([fig. 1](#)). La inyección se realizó sin anestesia local y fue bien tolerada por todos los pacientes. Los detalles de la dosis y tiempo de inyección de cada paciente están resumidos en la [tabla 1](#). En 3 pacientes se repitió la inyección: en 2 de ellos al cabo de 6 semanas, con otras 50 U de toxina botulínica tipo A, al no haber mostrado disminución del dolor tras la primera inyección; en un



Figura 1 Localizaciones anatómicas para la inyección de toxina botulínica. Se inyecta a 1,5 cm del trago y se reparte por la región parotídea. Aunque pueda estar cerca del nervio facial, la toxina botulínica bloquea la liberación de acetilcolina a nivel de la placa neuromuscular por lo que el riesgo de parálisis es bajo.

Tabla 1 Características de los pacientes y de la inyección

Paciente	Sexo	Lado	Origen	Histología	Abordaje	Síndrome Horner	Resección simpático-cervical	Ligadura carótida externa	Unidades toxina botulínica	Repetición inyección
1	M	D	Simpático	Neurinoma	Transcervical preparotídeo	Sí	Sí	No	30 U	50 U a los 7 meses
2	F	D	Simpático	Neurinoma	Transcervical preparotídeo	Sí	Sí	No	30 U	50 U a las 6 semanas
3	F	I	Carótida	Paraganglioma	Transcervical preparotídeo	No	No	No	30 U	No
4	M	D	Carótida	Paraganglioma	Transcervical preparotídeo	No	No	Sí	30 U	No
5	F	I	Nervio vago	Paraganglioma	Transcervical preparotídeo	Sí	Sí	No	30 U	50 U a las 6 semanas

Tabla 2 Encuesta de calidad de vida

Ítem	Número de pacientes			
	Antes inyección	Un mes tras la inyección	Tres meses tras la inyección	Seis meses tras la inyección
<i>Clínica presente</i>	5 (100%)	4 (80%)	4 (80%)	4 (80%)
<i>Intensidad síntomas (1-10 EVA)</i>	8,5	6	4,6	5
<i>Tipo de dolor</i>				
Peor con ácido	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)
Peor tras mucho tiempo sin comer	3 (60%)	3 (60%)	3 (60%)	4 (60%)
Agudo, brusco	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)
<i>Si hubiese conocido esta complicación, se hubiese replanteado la cirugía</i>	1 (20%)	1 (20%)	0	0

EVA: escala visual analógica.

caso a los 7 meses de la primera inyección y, tras mostrar incremento de los síntomas, se inyectaron 50 U de nuevo.

Resultados

En 3 pacientes los síntomas fueron más intensos después de estar horas sin comer y 2 pacientes no encontraron relación entre la intensidad de los síntomas y el tiempo transcurrido desde la última ingesta. Asimismo, para 2 pacientes el dolor era más intenso con la ingesta de alimentos salados o ácidos.

En 4 pacientes se redujo la intensidad del dolor según la escala visual analógica de grave (con una intensidad entre 8 y 10) a leve-moderado (con una intensidad entre 2 y 6) a los 6 meses de la inyección, excepto en uno que mantuvo una intensidad grave del dolor. En ningún paciente los síntomas desaparecieron por completo. Un paciente reconoció que, si hubiese conocido este efecto secundario, se habría replanteado la cirugía. Dicho paciente después de la segunda inyección de toxina y tras disminuir la intensidad del dolor cambió de opinión (tabla 2).

Ningún paciente refirió efectos secundarios tras la inyección de la toxina.

Discusión

La glándula parótida recibe una doble inervación simpática y parasimpática, las cuales actúan sinérgicamente y no de forma antagónica³. Mediante microscopía electrónica se ha podido observar cómo las células mioepiteliales de la glándula reciben una inervación dual (parasimpática y simpática) y ambas causan contracción de las células mioepiteliales. La ausencia de inervación simpática resultaría en una hipersensibilidad de las células mioepiteliales a la inervación parasimpática, y esto tendría como consecuencia una contracción «supramáxima» de las células mioepiteliales, que en último término sería la responsable del dolor generado con el primer mordisco. Con los mordiscos sucesivos se produce una desensibilización y por tanto una mejoría de los síntomas, que volverán a ocurrir con el primer mordisco de la siguiente comida^{3,5,6}. Esta hipótesis sin embargo no está

comprobada ya que no todos los pacientes que sufren la sección de la cadena simpática cervical tienen esta complicación y saber por qué unos pacientes lo desarrollan y otros no podría ser la clave para conocer la verdadera etiología de este problema⁷⁻⁹.

El síndrome del primer mordisco es una complicación menor, que a menudo pasa desapercibida, pero que puede interferir en la vida diaria de los pacientes, disminuyendo su calidad de vida^{3,5-10}. Diversos estudios describen el síndrome del primer mordisco como la complicación no-neurológica e inesperada más común de las cirugías del espacio parafaríngeo^{3,6,7}. En un estudio publicado por Linkov et al.³ donde se recogen 499 pacientes que fueron sometidos a intervenciones quirúrgicas por tumores (benignos y malignos) localizados en la fosa infratemporal, lóbulo profundo de la parótida y espacio parafaríngeo, el síndrome del primer mordisco fue una complicación encontrada en el 10% de los pacientes, con una media de tiempo de aparición de 97 días desde la cirugía³ (en nuestros casos la media de aparición fue de 2 meses después de la cirugía). La incidencia de este síndrome en nuestra serie es más baja¹¹ (un 7,7% de los tumores parafaríngeos intervenidos en nuestro servicio entre 1980 y 2015) probablemente debido a que en los primeros años no era una pregunta habitual en las revisiones posquirúrgicas y como se describe en la literatura puede pasar desapercibido si no se tiene en cuenta.

Los factores que se relacionan con la aparición de este síndrome son la lesión de la cadena simpática cervical durante la cirugía, la resección de tumores que asienten en la cadena cervical (2 casos de nuestra serie), en el espacio parafaríngeo, la resección del lóbulo profundo de la parótida y la manipulación o ligadura de la arteria carótida externa^{2,3,9,12}. En los 5 casos de nuestra serie el tumor estaba localizado en el espacio parafaríngeo.

Aunque la severidad de los síntomas tiende a disminuir con el paso del tiempo e incluso está descrita la resolución espontánea de los mismos^{9,10}, la intensidad del dolor hace necesario algún tipo de intervención terapéutica. No existe un tratamiento definitivo para esta complicación. Modificaciones de la dieta evitando comidas sialogogas o antiinflamatorios no esteroideos no han mostrado eficacia^{2,4,10}. Tampoco fármacos antimicrobianos utilizados en el tratamiento de neuralgias y del dolor neuropático como la pregabalina, la gabapentina o la carbamacepina se han mostrado completamente efectivos¹³. La radioterapia ha demostrado una completa resolución de los síntomas, pero tiene múltiples efectos secundarios y una morbilidad asociada que no justifica su uso para esta complicación^{4,6}. También se ha probado con la resección quirúrgica del nervio timpánico o el auriculotemporal en un intento de disminuir la innervación parasimpática, resultando ineficaz y cruento^{5,14}.

La inyección de toxina botulínica tipo A en la parótida afectada se presenta como un tratamiento seguro y efectivo en el manejo de esta complicación. Es una exotoxina con actividad proteasa producida por *Clostridium botulinum* que bloquea la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas colinérgicas¹⁴. La acetilcolina actúa como neurotransmisor en la innervación de músculos y glándulas. Bloquear la liberación de acetilcolina ocasiona una disminución de la contracción de las células glandulares y de su secreción. La inyección de toxina botulínica tipo A se

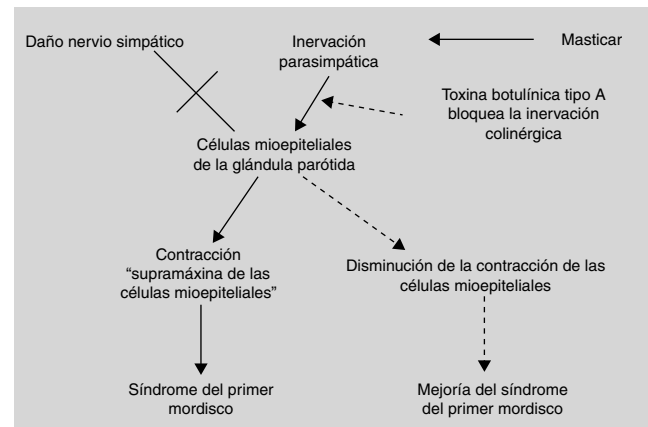


Figura 2 Posible mecanismo de acción de la toxina botulínica tipo A en el síndrome del primer mordisco⁸.

viene utilizando en la clínica habitual desde hace más de 20 años de forma segura y como una herramienta útil en el área de cabeza y cuello donde tiene diversas aplicaciones: tratamiento de las sincinesias faciales que ocurren en la parálisis facial; para disminuir los espasmos del músculo cricofaríngeo, para disminuir la secreción salivar, o para el tratamiento del síndrome de Frey, entre otros^{14,15}.

No existe un protocolo sobre la dosis ni la técnica de punción. La dosis varía desde 10 U hasta 75 U^{4,5,9,10}, y la mayoría de los autores repiten la inyección según la evolución de los pacientes. La inyección se hace sin anestesia local y normalmente se reparte de manera difusa con varios pinchazos en la parótida afectada. En ocasiones se hace bajo control ecográfico^{4,8}.

La indicación de utilizar la toxina botulínica como tratamiento del síndrome del primer mordisco surgió después de comprobar su eficacia en varios estudios que planteaban la hipótesis de que disminuyendo o paralizando la innervación parasimpática de la glándula parótida disminuiría la contracción de las células mioepiteliales, aliviando el dolor con el inicio de la masticación^{4,5,8,9} (fig. 2). La inyección de toxina botulínica en la región parotídea es una técnica sencilla que produce una mejoría de los síntomas y de la calidad de vida de los pacientes, sin efectos secundarios destacados. En ocasiones, tras 4-6 meses, será necesario repetir la inyección, ya que los efectos de la toxina botulínica son transitorios, hasta la resolución de los síntomas^{4,6}.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Haubrich WS. The first-bite syndrome. *Henry Ford Hosp Med J*. 1986;34:275-8.
2. Nettekville JL, Jackson CG, Miller FR, Wanamaker JR, Glasscock ME. Vagal paraganglioma: A review of 46 patients treated during a 20-year period. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:1133-40.
3. Linkov G, Morris LG, Shah JP, Kraus DH. First bite syndrome: Incidence, risk factors, treatment, and outcomes. *Laryngoscope*. 2012;122:1773-8.

4. Ghosh A, Mirza N. First bite syndrome: Our experience with intraparotid injections with botulinum toxin type A. *Laryngoscope*. 2016;126:104–7.
5. Ali MJ, Orloff LA, Lustig LR, Eisele DW. Botulinum toxin in the treatment of first bite syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:742–3.
6. Chiu AG, Cohen JI, Burningham AR, Andersen PE, Davidson BJ. First bite syndrome: A complication of surgery involving the parapharyngeal space. *Head Neck*. 2002;24:996–9.
7. Kawashima Y, Sumi T, Sugimoto T, Kishimoto S. First-bite syndrome: A review of 29 patients with parapharyngeal space tumor. *Auris Nasus Larynx*. 2008;35:109–13.
8. Lee BJ, Lee JC, Lee YO, Wang SG, Kim HJ. Novel treatment of first bite syndrome using botulinum toxin type A. *Head Neck*. 2009;31:989–93.
9. Avinçsal MÖ, Hiroshima Y, Shinomiya H, Shinomiya H, Otsuki N, Nibu KI. First bite syndrome-An 11-year experience. *Auris Nasus Larynx*. 2016. pii: S0385-8146(16)30218-8. doi: 10.1016/j.anl.2016.07.012.
10. Sims JR, Suen JY. First bite syndrome: Case report of 3 patients treated with botulinum toxin and review of other treatment modalities. *Head Neck*. 2013;35:288–91.
11. Grilli G, Suárez V, Muñoz MG, Costales M, Llorente JL. Parapharyngeal space primary tumours. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2016.06.003>
12. Laccourreye O, Werner A, Garcia D, Malinvaud D, Tran Ba Huy P, Bonfils P. First bite syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2013;130:269–73.
13. Phillips TJ, Farquhar-Smith WP. Pharmacological treatment of a patient with first-bite syndrome. *Anaesthesia*. 2009;64:97–8.
14. Amin N, Pelsler A, Weighill J. First bite syndrome: Our experience of laser tympanic plexus ablation. *J Laryngol Otol*. 2014;128:166–8.
15. Laskawi R, Ellies M. The role of botulinum toxin in the management of head and neck cancer patients. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15:112–6.