

LA TOXINA BOTULÍNICA COMO ALTERNATIVA PARA TRATAR LA SONRISA GINGIVAL, MÁS ALLÁ DE LO CONVENCIONAL

Carolina Herrera Sánchez 1, Harold Marín Palacio 2.

1. Residente ortodoncia, Universidad Cooperativa de Colombia, sede envigado.
2. Odontólogo, ortodoncista, docente Universidad Cooperativa de Colombia, sede envigado.

RESUMEN

Una sonrisa estética debe ser simétrica y mostrar menos de 2 mm de la encía. Cualquier exposición de la encía al sonreír más allá de 2 mm se conoce como sonrisa gingival y se considera poco atractiva.

El tratamiento indicado depende de la etiología de la sonrisa gingival, y puede ser impactación maxilar con osteotomía Le Fort I, alargamiento coronal, reposición de labios y miotomía. Un enfoque novedoso y menos invasivo para tratar los músculos de los labios hiperfuncionales es el manejo con toxina botulínica (BoNT), ya que es segura, de rápida acción y reproducible.

BoNT es una proteína producida por *Clostridium botulinum*, una bacteria anaeróbica formadora de esporas, su mecanismo de acción es bloquear los potenciales de acción en las uniones neuromusculares, reduciendo el tono muscular en el sitio de aplicación, esta acción puede tardar hasta 2 semanas en completarse, la cual se restablece después de que la toxina se neutraliza.

Por lo anterior, el propósito de esta revisión es proporcionar una opción terapéutica no quirúrgica, como es, la aplicación de toxina botulínica.

Palabras claves

Sonrisa gingival, toxina botulínica, ortodoncia.



Este obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

INTRODUCCIÓN

Durante la última década, los procedimientos cosméticos faciales se han vuelto más comunes en odontología y cirugía oral y maxilofacial. Un número creciente de pacientes buscan procedimientos mínimamente invasivos, y uno de los procedimientos más solicitados es el tratamiento con toxina BoNTA. (1)

La búsqueda de la excelencia estética se ha convertido en un objetivo importante en el tratamiento dental. Los pacientes se enfocan en tener una sonrisa atractiva y agradable, ya que es una forma de expresión y socialización. El atractivo de la sonrisa no solo está constituido por la forma, la posición y el tamaño de los dientes, sino que también se basa en las características del tejido gingival y la morfología de los labios, que deben ser tan armoniosos como las piezas dentales. (2)

La sonrisa se vuelve estéticamente agradable cuando estos elementos se disponen en una proporción adecuada, y la exposición del tejido gingival se limita a 2 mm (3). Cuando la exposición gingival es superior a 3 mm, se caracteriza por una condición no estética llamada sonrisa gingival, que afecta psicológicamente a algunos pacientes, ya que puede influir en la autoestima y relaciones sociales. (4)

La etiología de la sonrisa gingival puede ser por varias razones que pueden actuar individual o conjuntamente, como el exceso vertical del maxilar, erupción pasiva alterada, hiperfunción de los músculos involucrados en la sonrisa, la longitud de los labios y extrusión dentoalveolar (5). Por lo tanto, el diagnóstico es fundamental para determinar si la toxina botulínica es empleada como tratamiento o coadyuvante en este tipo de situaciones.

La literatura ha demostrado que, el uso de BoNTA ha sido eficaz en la corrección de la sonrisa gingival debido a su aplicación sencilla y segura, pequeñas dosis, acción inicial rápida, bajo riesgo y efectos reversibles (6)

Por lo anterior, el objetivo de esta revisión es evaluar el desarrollo de técnicas más conservadoras que pueden proporcionar una mejor opción terapéutica que los procedimientos quirúrgicos, como es, la aplicación de toxina botulínica.



ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El botulismo transmitido por los alimentos ha existido desde el siglo XVIII, aunque hay poca documentación. En 1800, el médico Justinus Kerner describió un caso letal de intoxicación alimentaria; describió los síntomas de midriasis, diplopía, problemas gastrointestinales y parálisis muscular progresiva después del consumo de carne y salchichas elaboradas con sangre. Por esto, se deriva el nombre de botulismo (botulus, salchicha en latín).

En 1897, el microbiólogo Emile van Ermengem, aisló el bacilo *Botulinum* mientras investigaba un brote de botulismo. El patógeno fue renombrado posteriormente como *Clostridium botulinum*, una bacteria Gram positiva anaerobia, productora de neurotoxinas. Después de la Segunda Guerra Mundial, se utilizó la toxina botulínica en inyecciones locales para reducir la actividad de los músculos hiperactivos. (1)

Un punto fundamental en la investigación de BoNT fue la purificación de BoNTA en forma cristalina en 1946 en Fort Detrick. El Dr. Herman Sommer fue el primero que aisló BoNTA en forma purificada en la Universidad de California en San Francisco.

Durante este mismo período, el descubrimiento del Dr. Vernon Brooks de que BoNTA bloquea la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas motoras cuando se inyecta en un músculo hiperactivo (reduciendo así temporalmente la actividad del músculo objetivo) fue un avance crítico que llevó a un mayor enfoque en las posibles aplicaciones de BoNT en medicina. (1)

Desde 1970, la terapia con toxina botulínica tipo A ha sido investigada para el tratamiento de varias afecciones asociadas con la contracción muscular o el dolor. (6)

A principios de la década de 1970, el Dr. Alan Scott, un oftalmólogo estadounidense, utilizó BoNT como un posible tratamiento para el blefaroespasma y el estrabismo. Sus pruebas iniciales en monos fueron exitosas, y comenzó a colaborar en el desarrollo de BoNT como un medicamento para fines médicos. En 1979 el Dr. Scott obtuvo la aprobación para las pruebas en humanos. (7)

En 1980, el Dr. Scott dirigió el primer ensayo clínico multicéntrico de gran tamaño de BoNT, en el que participaron más de 7,000 personas, esto llevó en 1989, a la primera aprobación por parte de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) como



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

"Oculinum" para el tratamiento del estrabismo, el blefaroespasma y el espasmo hemifacial en adultos. (1)(8)

Como un efecto secundario e inesperado de este estudio, se observó una disminución de las arrugas en la región glabellar, en un paciente con blefaroespasma y es en 1990, cuando el dermatólogo, Jean Carruthers, y el oftalmólogo, Alastair Carruthers, realizan los primeros experimentos con BoNT -A con fines puramente estéticos y publican su primer informe sobre su uso cosmético. (1)

BoNT-A recibió su primera aprobación estética en 2001, cuando los reguladores de salud en Canadá aprobaron su uso para el tratamiento de líneas en la zona glabellar. La aprobación de EE.UU. siguió en abril de 2002 y en el 2009 se ha registrado formalmente en varios países europeos; el uso en todas las demás regiones sigue siendo un uso no indicado en la etiqueta de este producto. (7)(1)

El progreso de BoNT para alcanzar esta aprobación ha sido dramático y es solo el comienzo de la historia. Hoy en día BoNT se usa a nivel mundial para una amplia gama de aplicaciones terapéuticas y estéticas y es uno de los agentes más investigados del mundo. (5)

TOXINA BOTULÍNICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

La toxina botulínica (BoNT) es una proteína producida por *Clostridium botulinum*, una bacteria anaeróbica formadora de esporas, la cual se sintetiza como un polipéptido de una sola cadena de masa molecular de aproximadamente 150 kDa. Cuando es producida por la bacteria, la molécula de toxina se asocia con proteínas adicionales no tóxicas para formar un rango de complejos macromoleculares entre 300 y 900 kDa. Para obtener la máxima actividad biológica, el polipéptido de la toxina de 150 kDa debe dividirse en una cadena pesada de 100 kDa y una cadena ligera de 50 kDa, que permanecen conectadas por un enlace disulfuro e interacciones no covalentes. (9)(10)

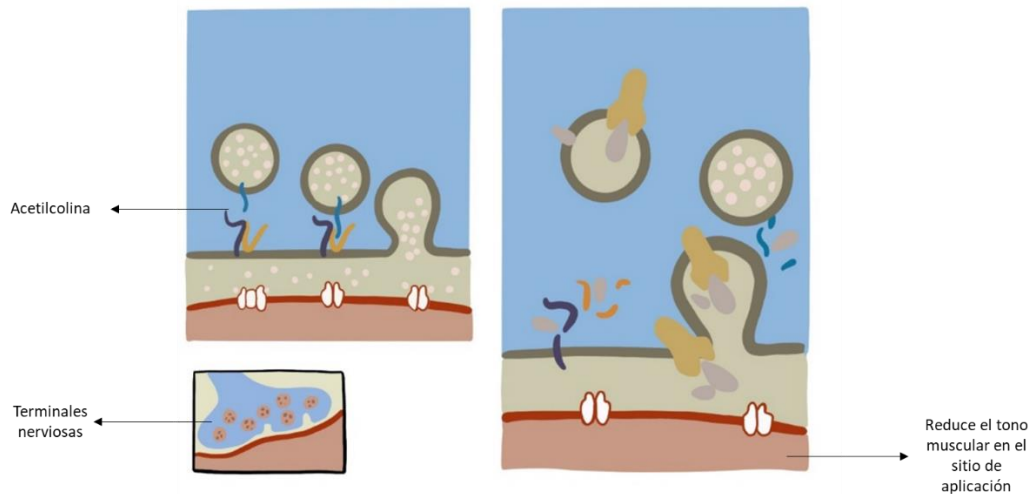
El mecanismo de acción de BoNT es bloquear los potenciales de acción en las uniones neuromusculares mediante la inhibición de la liberación de acetilcolina, un neurotransmisor responsable de la activación de la contracción muscular y la secreción de las glándulas.



Este obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Reduce el tono muscular en el sitio de aplicación, destruyendo efectivamente la unión neuromuscular afectada, esta acción puede tardar hasta 2 semanas en completarse, la cual se restablece después de que la toxina se neutraliza **(FIGURA 1)**. (6)(11)

FIGURA 1 Mecanismo de acción de la toxina botulínica (BoNT)



Las diversas cepas de *C. botulinum* producen al menos siete neurotoxinas distintas, denotadas como tipos A, B, C, D, E, F y G. El sistema nervioso humano es susceptible a solo cinco de los siete serotipos; al parecer la toxina botulínica tipo A (BoNTA) es el serotipo más potente para los humanos y ha sido aprobado para uso cosmético debido a su seguridad y eficacia clínica. (7)

Aunque todos estos serotipos inhiben la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas, hay variaciones en cuanto a sus proteínas diana intracelulares, sus características de acción, duraciones diferentes del efecto y tienen diferentes potencias (12). BoNT A ha sido el primer serotipo más estudiado para fines terapéuticos y cosméticos el tipo B (BoNT B) ha sido el segundo.(9)

Cuando se inyecta BoNT en un tejido objetivo, la cadena pesada de la neurotoxina botulínica se une a estructuras de glicoproteínas que se encuentran específicamente en los



terminales nerviosos. Este acoplamiento específico es el motivo de la alta selectividad de BoNT para las sinapsis colinérgicas.

Las proteínas diana varían entre los serotipos de BoNT; BoNT-A escinde proteínas asociadas a sinaptosomas de 25 kDa (SNAP25) (13), mientras que BoNT-B escinde la proteína de membrana asociada a la vesícula (VAMP), también conocida como sinaptobrevina II.

Cuando el tejido diana es un músculo, se produce la paresia por denervación química. Cuando el tejido diana es una glándula exocrina, la secreción glandular se bloquea. La inhibición de la exocitosis de acetilcolina por BoNT se termina con la restauración del recambio del complejo de proteínas, conocida como SNAREs, involucradas en la mediación de la liberación de neurotransmisores desde la terminación del nervio motor. (14)

Los efectos de las inyecciones de BoNTA en medicina no son permanentes, y los resultados estéticos duran alrededor de 3 a 6 meses o más. Durante este tiempo, la inervación muscular normal y la función se restablecen a través de la regeneración axonal en una nueva unión neuromuscular (7).

Esta potente neurotoxina ha demostrado ser una herramienta terapéutica eficaz para una gran cantidad de aplicaciones médicas como el estrabismo, distonía cervical, dolor de cabeza, sudoración excesiva y uso cosmético; en odontología ha sido utilizada para tratar el bruxismo, trastornos temporomandibulares, evitar recidiva en mordidas profundas y mejorar la sonrisa gingival, por mencionar algunos. (15)

TIPOS DE TOXINAS

La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos ha aprobado cuatro formulaciones distintas de los serotipos de toxina botulínica para uso médico en humanos, tres del serotipo A y uno del serotipo B. Estos cuatro productos están indicados para muchas aplicaciones terapéuticas, pero las tres formulaciones de BoNTA son las más utilizadas en todo el mundo y son los únicos productos aprobados para uso estético. (1)



Las formulaciones de tipo A incluyen onabotulinumtoxin A (BoNTA-ONA), Abobotulinumtoxin A (BoNTA-ABO) e Incobotulinumtoxin A (BoNTA-INCO). El único tipo B de BoNT disponible es Rimabotulinum B (BoNTB-RIMA). (16)

La BoNTA-ONA está aprobada para el tratamiento de migraña crónica, espasticidad de la extremidad superior en pacientes adultos, distonía cervical en pacientes adultos, hiperhidrosis axilar grave, incontinencia urinaria debido a hiperactividad del detrusor, blefarospasmo asociado con distonía y estrabismo en pacientes mayores de 12 años y reducción de las líneas en glabella. La BoNTA-ABO está indicada para el tratamiento de la distonía cervical en adultos y reducción de las líneas glabellares, y la BoNTA-INCO está aprobada para el tratamiento de adultos con distonía cervical, blefarospasmo y disminución de las líneas en glabella. BoNTB-RIMA está aprobado para el tratamiento de la distonía cervical en adultos. Cada producto de neurotoxina tiene su propia característica única basada en el peso molecular, las proteínas, el inicio de acción y las propiedades de difusión. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que estos agentes no son intercambiables terapéuticamente y comprender las similitudes y diferencias entre los productos disponibles de BoNT-A para tomar decisiones acertadas en la práctica.(7) (17)

APLICACIONES EN MEDICINA

La toxina botulínica tipo A se ha utilizado clínicamente para una serie de trastornos que se cree se deben a los músculos estriados o lisos hiperactivos, como la distonía cervical, el blefaroespasmo, la espasticidad, el espasmo del esfínter rectal con fisura y la acalasia. También se han reportado beneficios para la hiperhidrosis, lo que demuestra que BoNTA puede inhibir las neuronas de acetilcolina periféricas y no motoras hiperactivas. (18)

La evidencia preliminar sugiere que también puede ser beneficioso en el tratamiento del dolor lumbar crónico asociado con el espasmo muscular y la inyección pericraneal de BoTNA, reduce notablemente la frecuencia y los síntomas de la migraña, es decir, náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia, generando en el paciente menos ataques de migraña por mes y un número reducido de días con medicamentos para migraña aguda. (18)



Como se ha mencionado anteriormente, BoNT también se ha utilizado de forma rutinaria en oftalmología durante 2 décadas, principalmente para el tratamiento de ciertas formas de estrabismo, por medio de inyecciones extraoculares, para debilitar el músculo, sin tener que realizar manipulación quirúrgica y distonía focal(6); BoNT es considerado uno de los pilares del tratamiento para la mayoría de las distonías, la cual se define como un trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares involuntarias sostenidas o intermitentes que causan torsión, movimientos repetitivos o posturas anormales. La distonía focal afecta a un área específica del cuerpo y puede presentarse como distonía cervical, distonía de extremidades, distonía focal de la mano, distonía laríngea y distonía oromandibular,. (17)

Uno de los usos más tempranos y más comunes de BoNT en la práctica clínica fue tratar los síntomas de la distonía cervical, que se caracteriza por posturas anormales de cabeza y cuello que pueden afectar considerablemente las actividades de la vida diaria, se puede presentar con dolor y con frecuencia trastornos del estado de ánimo, como ansiedad y depresión. (19)

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo complejo que se manifiesta por síntomas motores y no motores que pueden causar una discapacidad significativa. La toxina botulínica, se ha utilizado para tratar con eficacia la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad de Parkinson, que en su mayoría reúne todos los tipos de distonías y aparte de esto, incluye sialorrea, Hiperhidrosis, disfagia, estreñimiento, y vejiga hiperactiva. (7) (20)

Los estudios sugieren que las inyecciones intravesicales de BoNT mejoran significativamente los síntomas de la vejiga hiperactiva al debilitar la actividad del músculo detrusor neurogénico o al reducir las señales de estimulación aferentes, sin embargo, el efecto adverso más frecuente es la retención urinaria. Aunque su uso está fuera de la etiqueta, se han realizado numerosas series de casos y estudios observacionales que documentan su aplicación en el tratamiento de estos trastornos disfuncionales. (21)



La inyección intradérmica de toxina botulínica A es un tratamiento seguro, eficaz y bien tolerado para la hiperhidrosis axilar y debe considerarse para pacientes que no tienen una respuesta al tratamiento tópico, como por ejemplo la aplicación de cloruro de aluminio, que puede causar irritación de la piel o la iontoforesis, es incómoda, porque esta terapia se realiza varias veces a la semana, con esponjas húmedas envueltas alrededor de electrodos metálicos, las cuales se deben insertar en cada axila durante 20 minutos y se aplica una corriente de bajo voltaje a la piel, lo que produce una sensación de escozor. (22)

Quizás ningún uso de BoNT haya recibido más atención que su uso en medicina estética(16). Lo que comenzó como un tratamiento simple para las líneas en el área glabellar, se ha convertido en una herramienta flexible capaz de producir cambios dramáticos en casi todas las áreas del rostro.(7) El tratamiento de las arrugas y líneas de expresión con BoNTA es eficaz y produce altas tasas de mejoría con un inicio rápido y una duración prolongada de la acción (más de 4 meses para algunos pacientes). (1)

Es posible que la popularidad de esta intervención no solo se deba a su efecto cosmético, sino también a los efectos moduladores sobre el estado de ánimo y la afectividad.

Si estos hallazgos se corroboran aún más en estudios adicionales, el espectro cada vez mayor de aplicaciones para la toxina botulínica puede extenderse al campo de la psiquiatría, lo que demuestra que la parálisis superficial de los músculos faciales puede, probablemente a través de mecanismos de retroalimentación propioceptivos, tener profundos efectos en el cerebro emocional.(23)

Utilizar BoNTA en el tratamiento de la depresión es un nuevo enfoque con varios aspectos favorables, como el efecto prolongado de una dosis única puede evitar los problemas asociados con una mala adherencia al tratamiento, debido a los largos intervalos del procedimiento, también puede ser una terapéutica económica, además el registro de seguridad y tolerabilidad de las inyecciones de BoNTA es muy bueno.(24)



APLICACIONES EN ODONTOLOGÍA

Actualmente, la toxina botulínica ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la sonrisa gingival, en pacientes con hiperfunción de los músculos involucrados en la sonrisa, así como en trastornos temporomandibulares, hipertrofia del músculo masetero, bruxismo y dolor miofacial. (4)

La hipertrofia maseterina puede presentarse como una inflamación bilateral indolora en la región del ángulo de la mandíbula, es la causante del bruxismo, que se conoce como una actividad muscular parafuncional, que inflama todas las estructuras estomatognáticas, siendo responsable del desgaste dental, el daño tisular al periodonto, dolor articular y/o muscular, caracterizada por una compresión excesiva dental, que pueden ocurrir al dormir o durante el día, lo que conlleva al dolor miofacial. Los tratamientos más comunes para el bruxismo son las placas miorelajantes y terapia farmacológica; se ha reportado el uso de BoNT como una alternativa de tratamiento segura y eficaz para evitar tratamientos prolongados con férulas oclusales y medicamentos (25). Al igual, las inyecciones repetidas de BoNTA son efectivas para tratar la hipertrofia del músculo masetero y se sospecha que pueden reducir el volumen óseo en el área del ángulo mandibular. (11)

BoNT tiene un efecto breve pero muy importante que podría ser beneficioso en el tratamiento postoperatorio de pacientes que han experimentado un avance mandibular para la maloclusión de Clase II división 2, reduciendo la tensión de los músculos suprahioides después de la reorientación de la mandíbula, reduciendo los riesgos que conlleva una intervención quirúrgica como la miotomía de estos músculos para evitar recidivas en pacientes con mordida profunda. (26)

En implantología, se ha postulado que BoNT es beneficioso al permitir la osteointegración. Inyectar BoNTA relaja los músculos masticatorios, evitando que el implante lleve a una osteointegración sin impedimentos por estrés debido a una fuerza funcional excesiva o cualquier hábito parafuncional que pueda causar la falla del implante. (20)



SONRISA GINGIVAL

Una sonrisa estética debe ser simétrica y mostrar menos de 2 mm de la encía. Cualquier exposición de la encía al sonreír más allá de 2 mm se conoce como sonrisa gingival y se considera poco atractiva (27). Se clasifica como tipo I cuando la cantidad de encía expuesta es de 2 a 4 mm, tipo II cuando muestra de 4 a 8 mm de encía y tipo III de 8 mm en adelante (28); según su localización se clasifica en anterior, posterior, mixta y asimétrica (29), involucrando diferentes grupos musculares que tienen funciones específicas en la elevación del labio superior durante la sonrisa. (4)(30)

El diagnóstico clínico de la sonrisa gingival debe tener en cuenta la longitud de la corona clínica, longitud de la corona anatómica, profundidad de sondaje, ancho de encía queratinizada, exposición dental al sonreír. Además, se debe realizar un examen radiográfico para determinar el nivel óseo y el exceso vertical del maxilar (31). Por lo cual, el tratamiento depende de su etiología, la cual se compone principalmente del hueso, la encía y los músculos elevadores del labio superior. (32)

Cuando la sonrisa gingival es causada por exceso vertical del maxilar, la opción ideal es realizar una cirugía ortognática de impactación maxilar con osteotomía Le Fort I. Si se trata de erupción pasiva alterada, se debe hacer un alargamiento coronal (33), mediante resección ósea (gingivectomía) o sin resección ósea (gingivoplastia) (34), para aumentar la extensión de la corona clínica, y así, restablecer las relaciones dentogingivales normales (35). Cuando es causada por la hiperactividad del labio superior, es corregida mediante diversas técnicas, incluida la reposición de labios (36), que se realiza mediante la extracción de una banda de mucosa de la parte labial de maxilar y la creación de un colgajo entre la unión mucogingival y la musculatura labial superior. Luego, se sutura la mucosa del labio a la línea mucogingival, dando como resultado una restricción en la tracción muscular y reducción del área de visualización gingival (37), también se indica miotomía con resección parcial de los músculos elevadores y la disección subperióstica de la musculatura que eleva los labios (6). Todas estas intervenciones son irreversibles e invasivas y tienen como objetivo reducir la exposición gingival al sonreír. (30)



Un enfoque novedoso y menos invasivo para tratar los músculos de los labios hiperfuncionales es el manejo con toxina botulínica, ya que es segura, de rápida acción y reproducible. Es preferible para los pacientes porque tiene un costo razonable y requiere menos tiempo a pesar de su efecto a corto plazo. El propósito de la técnica es apuntar y relajar los músculos que retraen excesivamente el labio durante la sonrisa sin causar daño al nervio o al músculo. (31)

Dado que es reversible, la inyección de BoTN, constituye una opción de tratamiento, sea correctivo, cuando la causa está vinculada exclusivamente a la actividad muscular; adyuvante, cuando hay una combinación de diferentes causas y en tratamientos adicionales, para pacientes dispuestos a realizar procedimientos quirúrgicos en una fecha posterior.(6)(4)

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

La inyección de toxina botulínica para el tratamiento de la sonrisa gingival está indicada cuando, la causa principal es la hiperactividad muscular; el paciente opta por el tratamiento menos invasivo; el paciente solicita un tratamiento temporal mientras espera la cirugía definitiva; o cuando BoNT es un complemento a otros tratamientos. (30)

Por el contrario, las contraindicaciones para el uso de toxina botulínica son:

- Embarazo y lactancia (19),
- Hipersensibilidad o alergia a cualquiera de los componentes de BoNT-A o BoNT-B (BoNT, albúmina humana, solución salina, lactosa y succinato de sodio) (15),
- Enfermedades musculares y neurodegenerativas (miastenia grave y enfermedad de Charcot).
- En pacientes con una infección activa en el lugar de la inyección.
- Tomar ciertos medicamentos que pueden interferir con la transmisión del impulso neuromuscular y potenciar los efectos de los BTX (por ejemplo, aminoglucósidos, penicilamina, quinina y bloqueadores de calcio).(4)
- Los fabricantes también advierten la posibilidad de interacciones con fármacos anticolinérgicos, ya que presentan el mismo mecanismo de acción (7).



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

- Otras interacciones de medicamentos, podrían ocurrir con la ciclosporina y los inhibidores de la colinesterasa (38).
- La administración altamente frecuente de BoNT-A (más de cada 12 semanas) y la exposición repetida pueden conducir a la formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina que conducen a efectos decepcionantes.(1)

Las mujeres en estado de embarazo, que han sido tratadas con BoNT sin advertencia previa, han tenido partos sin complicaciones, y hasta el momento, no se ha atribuido ninguna teratogenicidad a BoNT. Sin embargo, la toxina se clasifica como un medicamento de la categoría C durante el embarazo, ya que no está claramente establecido si puede causar daño fetal. Además, no se sabe si el BoNT se excreta en la leche humana. Por lo tanto, se recomienda retrasar la inyección de BoNT hasta que se complete el embarazo y haya terminado la lactancia. (39)

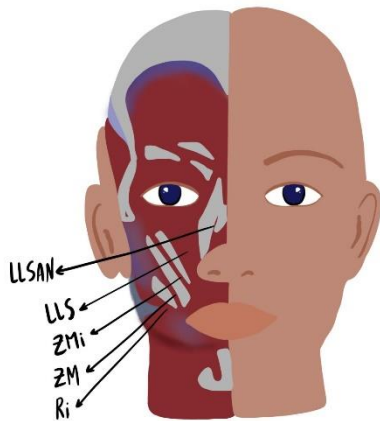
SITIO DE INYECCIÓN

Para obtener mejores resultados, se debe tener en cuenta el músculo y sitio de aplicación definido, junto con las diferencias en la dosis, el tipo específico de BoNT, la preparación y experiencia del operador y la precisión técnica. (6)

La actividad de la sonrisa está determinada por varios músculos faciales, como el elevador del labio superior (LLS), el elevador del ala de la nariz (LLSAN), el cigomático menor (Zm) y cigomático mayor (ZM), risorio (Ri), el orbicular de la boca (OO) y el depresor del septum nasal (DSN) (30)(40) **(FIGURA 2)**. Entre ellos, los tres primeros desempeñan una función más alta y determinan la cantidad de elevación del labio y, por lo tanto, deben ser los músculos afectados por la inyección de la toxina. Las fibras de estos músculos convergen en la misma área (lateral al ala nasal), y forman un triángulo, lo que indica que el punto de elección, comprende a los tres músculos en una sola inyección. (4)

FIGURA 2 Músculos principales implicados en la exposición gingival





Elevador del ala de la nariz (LLSAN), elevador del labio superior (LLS), cigomático menor (Zm), cigomático mayor (ZM) y risorio (Ri).

Según la opinión del Dr. Mario Polo, con una amplia experiencia en inyectar toxina botulínica en sonrisas gingivales, el músculo OO nunca debe inyectarse para este propósito en particular. El músculo OO arruga los labios; por lo tanto, no se atribuye ninguna acción de elevación del labio a este músculo. La inyección del DSN debe considerarse cuidadosamente en casos extremadamente severos, cuando la visualización gingival anterior excede los 13 mm, tampoco ha inyectado el ZM, porque está demasiado cerca de las comisuras y no tendría resultados agradables. (41)

Teniendo en cuenta la difusión e inmediatez de la toxina, en la cual algunos artículos hablan de un rango de 1 hasta 3 cm (42), se espera la reducción de la contracción muscular, lo que disminuye posteriormente la exposición gingival. Es crucial que el clínico comprenda la distribución y la morfología de los músculos objetivo, de modo que se pueda realizar una desactivación muscular altamente selectiva mientras se mantiene una sonrisa natural. (4)

El músculo elevador del labio superior, se origina en el reborde orbitario y se inserta en el labio superior; el elevador del ala de la nariz, se origina en el proceso frontal del maxilar y



Este obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

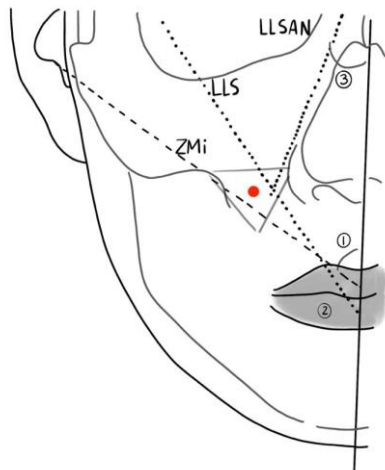
se inserta en el labio superior y el ala de la nariz. El cigomático menor, se origina en el hueso cigomático y se inserta en el tejido de la piel del labio superior.

Las variaciones en la morfología, distribución y actividad de los músculos, explican las variaciones en la expresión facial.

Se realizó un estudio con cadáveres adultos coreanos, en la Facultad de Odontología de la Universidad de Yonsei, en el cuál investigaron la distribución, las características morfológicas y la dirección de las fibras musculares, de los tres músculos elevadores labiales y propusieron un punto de inyección seguro y reproducible para la aplicación de BoNT (42). Este punto lo construyeron en un área triangular, conectando unos puntos de referencia en los cadáveres (punto lateral de ala nasal, puntos medios del pliegue nasolabial entre el ala de la nariz y la comisura labial y punto maxilar ubicado a un cuarto de distancia entre el ala nasal y trago) y se dieron cuenta que los tres vectores musculares, pasan a través de un área triangular formada por los puntos, en la cual, la mayoría pasaron por la mitad del triángulo, por lo tanto, el centro del triángulo se sugirió como un punto de inyección apropiado y se denominó el "punto de Yonsei". **(FIGURA 3)**. Este punto se localiza fácilmente, tiene baja variación individual y afecta a los tres músculos principales de la sonrisa, en lugar de aplicar una dosis en cada músculo, lo que lo hace ser muy fiable.

FIGURA 3 Punto de Yonsei





Vectores musculares que forman un triángulo para localizar el punto de inyección sugerido.

En este estudio, refieren, que una sonrisa asimétrica puede deberse principalmente a las diferencias en la actividad muscular, en lugar de las diferencias en la distribución muscular, ya que los ángulos formados por, el elevador del labio superior, el elevador del ala de la nariz y el cigomático menor, no fueron significativamente diferentes entre el lado derecho e izquierdo o entre el sexo femenino y masculino (42). Hay que tener en cuenta que esta investigación se realizó en sujetos asiáticos, por lo tanto, sería útil realizar estudios adicionales para comparar diferentes grupos étnicos.

DOSIS

La dosis debe estar relacionada con la cantidad de exposición gingival presente (**TABLA 1**) (41) y la gravedad del caso, es decir, cuando se presenta sonrisa gingival anterior, posterior, completa o asimétrica; por ejemplo, se han expuesto casos en la literatura, donde la exposición gingival anterior es mayor de 7 mm y es concurrente con la exposición gingival



Este obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

posterior, el operador, en lugar de aumentar la dosis de BoTNA en estos músculos, aumenta el número de sitios de aplicación de dos a cuatro, en los músculos elevadores del labio superior y cigomático menor. (6)

Tabla 1. Protocolo de inyección actual según la cantidad de exposición gingival.

Exposición gingival	Sitios de inyección: Número (Ubicación)	Dosis (por lado)	Unidades totales
4.0-5.0 mm	1 (LLSAN/LLS)	2.0 U / sitio	4.0 U
5.0-7.0 mm	1 (LLSAN/LLS)	2.5 U / sitio	5.0 U
7.0-8.5 mm	2 (LLSAN/LLS;LLS/Zmi)	2.0 U / sitio	8.0 U
>8.5 mm	2 (LLSAN/LLS;LLS/Zmi)	2.5 U / sitio	10.0 U

LLS, levator labii superioris; LLSAN, levator labii superioris alaeque nasi; Zmi, cigomático menor.

Al igual, las dosis se basan dependiendo de la marca (15)(20)

BoNTA se comercializa de la siguiente manera:

- Botox® (Allergan, Irvine, CA) en los Estados Unidos
- Dysport® (Speywood Pharmaceuticals, Maidenhead, Reino Unido) en Europa
- Xeomin® (Merz Pharmaceuticals, Alemania) en Alemania
- Prosigne® (Lanzhou Biological Products Institute, China) en China.

Y BoNTB se comercializa de la siguiente manera:

- Myobloc® (Elan Pharmaceuticals, San Diego, CA) y
- Neurobloc® (Elan Pharmaceuticals, Shannon, Condado de Clare, Irlanda).

Por ejemplo, cada vial de BOTOX contiene:

- 100 Unidades (U) de neurotoxina tipo A de Clostridium botulinum
- 0,5 miligramos de albúmina humana.
- 0.9 miligramos de cloruro de sodio en una forma estéril, secada al vacío sin un conservante.



Este obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Hay otras, que vienen en un frasco de 50 UI. Estos contenidos del frasco de 50 UI se diluyen en 1,25 ml de solución salina al 0,9% para dar una solución de 4 UI/0,1 ml. Con esta concentración, se pueden inyectar pequeñas cantidades de solución, lo que proporciona una aplicación precisa de la toxina y menos difusión. Cuando se utiliza una solución menos potente, la cantidad de solución inyectada se incrementa y la difusión en los músculos vecinos puede aumentar, lo cual podría causar efectos secundarios no deseados. (1)

No hay una tasa de conversión acordada universalmente para estas toxinas disponibles. La dosis total de toxina botulínica inyectada por lado varía entre estudios, que van de 1.95 UI a 6 UI y de 2.5 UI a 7.5 UI para onabotulinumtoxinA y abobotulinumtoxinA, respectivamente. Al parecer, según reportes, tanto la dosis baja, como la dosis alta podrían usarse eficazmente en el tratamiento de la sonrisa gingival.(30)

La dosis también se puede definir según la fase de trabajo, es decir, hay autores que empiezan con dosis bajas y van incrementando según la respuesta clínica, después de 2 ó 3 semanas de seguimiento aproximadamente o por el contrario, comienzan con dosis altas, de 5 UI y luego aplican 0.625 UI por lado como mantenimiento (42). Lo más recomendable, por ser un enfoque más seguro, es iniciar con dosis bajas de toxina y retoques posteriores si es necesario, ya que como se mencionó anteriormente, la inyección de toxina en dosis bajas, pueden ser tan efectivas como las dosis más altas. (6)

Aunque se necesitan estudios adicionales para determinar una dosis ideal, algunos autores han considerado o informado inyecciones de 2.5 unidades por lado en LLSAN, LLS y Zm como ideales para resolver temporalmente la sonrisa gingival, debido a los músculos hiperfuncionales del elevador del labio superior.

PROTOCOLO DE APLICACIÓN

La toxina botulínica tipo A es un polvo hidrófilo, almacenado al vacío, estéril y estable. La reconstitución se produce a partir de la mezcla suave del diluyente, es decir, solución salina (cloruro de sodio al 0,9%) dentro de la botella, evitando la formación de espuma en el complejo, lo que puede dar como resultado la desnaturalización de la toxina. La solución



Este obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

debe almacenarse a una temperatura de 2 a 8° C y utilizarse en un plazo de 4 a 8 horas o según lo recomendado por el fabricante para garantizar su esterilidad y eficacia. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que la eficacia de la toxina sigue siendo la misma hasta 15 días después de la reconstitución, sin producirse contaminación bacteriana.(4)

Las jeringas más utilizadas son jeringas de insulina de 1 ml con agujas de calibre entre 26 y 30. Estas agujas no son traumáticas para el tejido y mínimamente dolorosas debido a su tamaño.

Todavía hay debate sobre la preparación de la piel antes de la inyección; no existe un consenso basado en la evidencia sobre si la piel debe ser desinfectada con alcohol o clorhexidina para prevenir una infección local, o que esto debe evitarse debido a la creencia de que el alcohol puede inactivar la BoNT-A (1). No suele ser necesaria la anestesia local, aunque hay reportes en los cuales la utilizan; es factible el uso de anestesia tópica antes de la inyección (31).

Se recomienda la aspiración antes de la inyección para evitar la deposición involuntaria de toxina en las arterias faciales. (15)

ALMACENAMIENTO

Un factor de diferenciación significativo para BoNTA-INCO es su requisito libre de almacenamiento. Los viales sin abrir pueden almacenarse durante 36 meses a temperatura ambiente, refrigerarse o congelarse. En estudios de formulación, han demostrado su estabilidad hasta 4 años a temperatura ambiente y hasta 6 meses a 60 ° C.

Los frascos sin abrir de BoNTA-ONA requieren refrigeración, pero pueden almacenarse hasta por 36 meses.

De manera similar, los viales sin abrir de BoNTA-ABO requieren refrigeración; el fabricante no especifica durante cuánto tiempo se puede guardar antes de usarlo.

Todas las formulaciones requieren refrigeración después de la reconstitución.

Las instrucciones del fabricante indican que BoNTA-ONA y BoNTA-INCO deben usarse dentro de las 24 horas posteriores a la reconstitución; el fabricante de BoNTA-ABO especifica 4 horas. (7)



DURACIÓN DEL EFECTO

La relajación muscular clínica observada depende del serotipo que se utilice, la duración del efecto con el complejo BoNT A, persiste durante 4 a 6 meses, que es más prolongada que en los demás. Por el contrario, la actividad proteolítica de los otros serotipos de toxinas, evidencia duraciones más cortas; BoNT-C durante 25 días, BoNT-B durante 10 días, BoNT-F durante 2 días y BoNT-E durante 0.8 días. (10)

Los efectos clínicos de BoNTA aparecen en 2 a 10 días después de la inyección, y el efecto más visible ocurre 14 días después de la inyección, los cuales son reversibles. (4)

Hay reportes de estudios en los cuales, sus resultados disminuyen gradualmente con el tiempo, aunque se mantienen satisfactoriamente y no han regresado a los valores iniciales después de 12 semanas e incluso algunos autores hablan de 24 semanas. (40)(43)

Además, la prolongación de la dosis de BoNTA, conlleva a una parálisis muscular que se produce después de varias inyecciones y finalmente puede ocasionar una atrofia muscular parcial y disminución permanente de la capacidad de contracción, incluso después de la desaparición del efecto de la toxina (6)(30).

Una de las preocupaciones, es la posible formación de anticuerpos bloqueadores, que conducen a la falta de respuesta a las inyecciones posteriores de BoNT (39), por este motivo la toxina botulínica debe administrarse 2-3 veces al año, dependiendo de la declinación de su efecto. (15)

Estos resultados deben considerarse con precaución, porque muchos factores externos y las características individuales del paciente pueden influir en los efectos de la aplicación de BoNTA. Los factores, como la inyección adecuada de la toxina en el músculo, la concentración de la solución, la susceptibilidad individual y la variación metabólica, pueden influir en la longevidad de los efectos. Los pacientes con piel grasa y acné pueden no lograr resultados considerables y pueden requerir un tratamiento más agresivo, mientras que los mayores de 65 años pueden mostrar una respuesta al tratamiento reducida. (6)



EFFECTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES

Como la mayoría de los efectos beneficiosos de la BTX son temporales, afortunadamente, también lo son las complicaciones asociadas con esta forma de terapia.

Los problemas de seguridad graves asociados con el uso estético de BoNTA son raros. Las complicaciones y los eventos adversos después de los procedimientos suelen ser leves, transitorios y a menudo prevenibles (39). La evaluación previa del paciente, junto con una estrategia de inyección precisa, ayudan a garantizar resultados seguros y efectivos. (44)

A pesar de ser un procedimiento simple, puede asociarse con algunos eventos adversos como dolor en el lugar de la inyección, hematomas, infección, edema, cefalea, disfonía, disfagia, ptosis, babeo y dificultad para sonreír, hablar o comer, alargamiento del labio superior y asimetría de la sonrisa, que se mejora con inyecciones adicionales (4). Aunque la mayoría de estos eventos adversos se corrigen fácilmente con el retoque en la visita de seguimiento, algunos pueden causar una disfunción que puede durar varios meses.

Ocasionalmente, los pacientes también quedan insatisfechos después de la aplicación de BoNT por varias razones, incluidas las arrugas estáticas residuales, demasiada parálisis muscular, asimetría y cambios funcionales. (16)

Estas complicaciones se deben con mayor frecuencia a técnicas de inyección deficientes o cantidades inadecuadas de toxina botulínica y experiencia limitada (41); de hecho, varios autores acordaron, que estas inyecciones deberían reservarse para profesionales altamente experimentados. (45)

CONCLUSIONES

1. La toxina botulínica como alternativa de tratamiento para la sonrisa gingival, proporciona una terapia eficaz, mínimamente invasiva, rápida, segura y efectiva con una alta satisfacción del paciente.
2. Produce resultados armónicos cuando se aplica en los músculos específicos, respetando la dosis adecuada, el tipo de sonrisa y la etiología del problema.



3. La toxina botulínica, sin duda ha ampliado el horizonte de la odontología estética y está convenciendo a los odontólogos para que la introduzcan en sus prácticas clínicas.
4. Todavía hay muchas afecciones dentales que requieren la aprobación de la FDA para ser tratadas con toxina botulínica, ya que se está extendiendo su uso sin tener etiqueta.



Este obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaspers GWC, Pijpe J, Jansma J. The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2011;40(2):127–33.
2. Diaspro A, Cavallini M, Patrizia P, Sito G. Gummy Smile Treatment: Proposal for a Novel Corrective Technique and a Review of the Literature. *Aesthetic Surg J*. 2018;38(12):1330–8.
3. Suber JS, Dinh TP, Prince MD, Smith PD. OnabotulinumtoxinA for the Treatment of a “ Gummy Smile .” *Aesthetic Surg J*. 2014;34(3):432–7.
4. Pedron IG, Mangano A. Gummy Smile Correction Using Botulinum Toxin With Respective Gingival Surgery. *J Dent Shiraz Univ Med Sci*. 2018;19(3):248–52.
5. Silberberg N, Goldstein DMD, Smidt A. Excessive gingival display — Etiology , diagnosis , and treatment modalities. *Quintessence Int*. 2009;40:809–18.
6. Figueiredo T, Tavares DM. Duration of effectiveness of Botulinum toxin type A in excessive gingival display : a systematic review and meta-analysis. *Braz Oral Res*. 2018;32:1–11.
7. Alastair Carruthers, Michael Kane, Timothy Flynn PH and NS are. The Convergence of Medicine and Neurotoxins : A Focus on Botulinum Toxin Type A and Its Application in Aesthetic Medicine—A Global, Evidence-Based Botulinum Toxin Consensus Education Initiative Part I: Botulinum Toxin in Clinical and Cosmetic Practice. *Dermatol Surg*. 2013;39:493–509.
8. Scott BYAB. BOTULINUM TOXIN INJECTION OF EYE MUSCLES TO CORRECT STRABISMUS *. *AM OPHTH Soc*. 1981;LXXIX(1).
9. Dressler D, Saberi A. Botulinum Toxin : Mechanisms of Action. *Eur Neurol*. 2005;53:3–9.
10. Dolly JO, Aoki KR. The structure and mode of action of different botulinum toxins. *Eur Neurol*. 2006;13:1–9.
11. Lee, Hwa-jin, Sung-Jin Kima Kee-Joon Leea, b Hyung-Seog Yua b H-SB. Repeated injections of botulinum toxin into the masseter muscle induce bony changes in human adults : A longitudinal study. *KOREAN J Orthod*. 2017;47(4):222–8.



12. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes : a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur Neurol.* 2001;8:21–9.
13. Blasi J, Chapman ER, Link E, Binz T YS, De Camilli P, Sudhof TC, Niemann H JR. Botulinum neurotoxin A selectively cleaves the synaptic protein SNAP-25. *Nature.* 1993;365:160–3.
14. PAIVA A DE, A.MEUNIER F, MOLGO J, AOKIŞ 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(March):3200–5.
15. NAYYAR P, KUMAR P, SINGH PVNA. Botox : Broadening the Horizon of Dentistry. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(12):25–9.
16. Gendler E, Nagler A. Aesthetic use of BoNT : Options and outcomes.
17. Mills R, Bahroo L, Pagan F. An Update on the Use of Botulinum Toxin Therapy in Parkinson ' s Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15:511.
18. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum Toxin Type A as a Migraine Preventive Treatment. *Headache.* 2000;40:445–50.
19. Contarino MF, Tijssen MAJ. Clinical Practice : evidence-Based Recommendations for the Treatment of Cervical Dystonia with Botulinum Toxin. *Front Neurol.* 2017;8(35):1–11.
20. Srivastava S, Kharbanda S, Shah V. Applications of botulinum toxin in dentistry : A comprehensive review. *Natl J Maxillofac Surg.* 2015;6:152–9.
21. Anger JT, Weinberg A, Suttorp MJ, Litwin MS, Shekelle PG. Outcomes of Intravesical Botulinum Toxin for Idiopathic Overactive Bladder Symptoms : A Systematic Review of the Literature. *J Urol [Internet].* 2010;183(6):2258–64.
22. M ARC H ECKMANN , M.D., A NDRÉS O. C EBALLOS -B AUMANN , M.D., AND G ERD P LEWIG MD. Botulinum toxin a for axillary hyperhidrosis (excessive sweating). *New Engl J Med BOTULINUM.* 2001;344(7):488–93.
23. Kruger THC, Wollmer MA. Toxicoin Depression e An emerging indication for botulinum toxin treatment.
24. Wollmer MA, Boer C De, Kalak N, Beck J, Götz T, Schmidt T, et al. Facing depression with botulinum toxin: A randomized controlled trial. *J Psychiatr Res [Internet].* 2012;46(5):574–81.
25. Jadhao VA, Lokhande N , Habbu SG , Sewane S , Dongare S GN. Eficacia de la toxina botulínica en el tratamiento del dolor miofascial y las características de fuerza oclusal de los músculos masticatorios en el bruxismo. *Indian J Dent Res.* 2017;28493–7.



26. Kanatas A, Karnezi S, Rana M, Mücke T, Anja L, Fichter A, et al. Botulinum toxin as a therapeutic agent to prevent relapse in deep bite patients. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg.* 2016;44:584–9.
27. Krismariono A, Airlangga U. Coronally Positioned Vestibule for Gummy Smile. *J Int Dent Med Res.* 2018;11(2):707–11.
28. Monaco A, Streni O, Chiara M, Giuseppe M, Roberto M, Giannoni M. Gummy smile: clinical parameters useful for diagnosis and therapeutical approach. *J Clin Pediatr Dent.* 2004;29(1):19–26.
29. Wu H, Lin PJ, Zhou L, Bai D. Classification and Craniofacial Features of Gummy Smile in Adolescents. *J Craniofac Surg.* 2010;21(5):1474–9.
30. Nasr MW, Jabbour SF, Sidaoui JA, Haber RN, Kechichian EG. Botulinum Toxin for the Treatment of Excessive Gingival Display : A Systematic Review. *Aesthetic Surg J.* 2015;1–7.
31. Mostafa D. A successful management of sever gummy smile using gingivectomy and botulinum toxin injection : A case report. *Int J Surg Case Rep*
32. Palomo L, Palomo JM, Bissada NF. Salient Periodontal Issues for the Modern Biologic Orthodontist. *Semin Orthod.* 2008;14(4):229–45.
33. Dolt; AH, Robbins JW. Altered passive eruption: An etiology of short clinical crowns. *Quintessence Int.* 1997;28:363–72.
34. Rossi R, Rossi R. Treatment of Altered Passive Eruption : Periodontal Plastic Surgery of the Dentogingival Junction. *Eur J Esthet Dent.* 2014;3(February 2008).
35. Chu SJ, Karabin S, Mistry S. Short tooth syndrome: Diagnosis, etiology, and treatment management. *CDA J.* 2004;32(2).
36. Gabri D. Surgical Treatment of Excessive Gingival Display Using Lip Repositioning Technique and Laser Gingivectomy as an Alternative to Orthognathic Surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;1–11.
37. Rosenblatt A. Lip Repositioning for Reduction of Excessive Gingival Display : A Clinical Report. *J Periodontics Restor Dent.* 2006;26:433–7.
38. Borodic G. Immunologic resistance after repeated botulinum toxin type an injections for facial rhytides. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2006;22(3):239–40.
39. KLEIN AW. Complications , Adverse Reactions , and Insights With the Use of Botulinum Toxin. *Dermatol Surg.* 2003;29(5):549–56.
40. Mazzuco R, Alegre P, Biopharm I. Gummy smile and botulinum toxin: A new approach based on the gingival exposure area ´. *DERMATOLOGIC Surg Gummy.* 2010;63:1042–51.
41. Polo M. Botulinum Toxin for the Treatment of Excessive Gingival Display : A Systematic Review. *Aesthetic Surg J.* 2016;36(1):89–92.



42. Hwang W, Hur M, Hu K, Song W, Koh K. Surface Anatomy of the Lip Elevator Muscles for the Treatment of Gummy Smile Using Botulinum Toxin. *Angle Orthod.* 2009;79:70–7.
43. Sucupira E, Clinic E, Janeiro R De, Toxin B. A Simplified Method for Smile Enhancement: Botulinum Toxin Injection for Gummy Smile. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(726).
44. Joseph N. COSMETIC ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY OPTIONS. *J Am Dent Assoc [Internet].* 2000;131(6):756–64.
45. Baş B, Özan B, Muğlalı M, Çelebi N. Treatment of masseteric hypertrophy with botulinum toxin : A report of two cases. *J Sect Orofac Pain.* 2010;15(4):649–52.

