

Toxina botulínica tipo A, una nueva opción en el tratamiento de la sialorrea en niños con parálisis cerebral

Botulinun toxin A as a treatment to control sialorrhoea in children with cerebral palsy

Doris Valencia Valencia, Andryu Mendoza

RESUMEN

Objetivo: la sialorrea más allá de los cuatro años de edad en un niño es un evento patológico, que ocurre cuando existe un daño neurológico que altera el mecanismo de la deglución. Considerando las diferentes utilidades de la toxina botulínica tipo A y entendiendo la inervación de las glándulas salivales, nosotros propusimos que la inyección intraglandular de toxina botulínica tipo A podría reducir la secreción de saliva y consecuentemente disminuir la sialorrea presente en un gran porcentaje de estos pacientes.

Materiales y métodos: treinta y seis pacientes con diagnóstico de parálisis cerebral y severa sialorrea fueron seleccionados para aplicación de toxina botulínica tipo A, bajo guía ecográfica. Una dosis de toxina botulínica tipo A fue inyectada en las glándulas parótidas y submandibulares bilateralmente. Para evaluar el impacto se utilizaron test cualitativos que median los criterios de disminución de la salivación según los padres, la mejoría en las habilidades de alimentación y el número de baberos que se cambiaban día a día.

Resultados: en los 36 pacientes evaluados se encontró mejoría en los ítems evaluados. El tiempo de máximo efecto fue de 9 meses, variando entre seis y doce meses. Los padres reportaron una reducción satisfactoria de la salivación en todo el periodo. Solo un paciente reportó no disminución de la sialorrea ni mejoría en el proceso de alimentación.

Ningún tipo de efecto adverso fue reportado ni sistémico ni local. No hubo alteraciones en la función motora de ningún paciente.

Conclusión: la aplicación de toxina botulínica tipo A en las glándulas submandibulares y parótidas bilateralmente, bajo guía ecográfica y anestesia general en niños con sialorrea, es una técnica prometedora para reducir la producción de saliva y por ende la sialorrea en los niños con parálisis cerebral, y probablemente una alternativa terapéutica que ayude al tratamiento de la salivación en niños con daño neurológico.

Palabras clave: toxina botulínica tipo A, parálisis cerebral, sialorrea, calidad de vida.

Recibido:

14 de abril de 2011

Aceptado:

15 de junio de 2011

Autores:

Doris Valencia Valencia
Médico Epidemiólogo
Especialista en Medicina
Física y Rehabilitación.
Departamento de Medicina
Física y Rehabilitación, Facultad
de Medicina, Universidad Nacional
de Colombia, Fundación Hospital
la Misericordia, Bogotá, Colombia.

Andryu Mendoza
Estadístico, Universidad
Nacional de Colombia.

Correspondencia:

dvalenciava@unal.edu.co

ABSTRACT

Objective: the sialorrhea is a disabling symptom in children with Cerebral Palsy. Botulinum toxin A has been suggested as a treatment of sialorrhea because it acts blocking acetylcholine release from independent and motor nerve terminals. The purpose is to measure the efficacy of the Botulinum toxin A in the treatment of sialorrhea in order to reduce disability and disagreeable symptom that can adversely affect feeding and socialization of the children with cerebral palsy.

Methods: this is a prospective pseudo experimental study in 36 patients with diagnosis of cerebral palsy. All patients received infiltrations with Botulinum toxin type A: two points of 10 units in parotids, and one point of 15 units in submandibular. They were applied bilaterally, guide by ultrasound and under general anesthesia. It applied a qualitative scale previous to the application of the toxin, and 15 days 3 months, 6 and 9 months later to the infiltration. That scale measured the behavior of the children, as far as number of used bibs, feeding, intensity and frequency of the sialorrhea. Epi info 2000 3.2.4 was used.

Results: 36 children with diagnosis of cerebral palsy with ages between 13 and 17 years were studied; 18 men and 12 women. All children had significant changes in the number bibs used before and after the application. It was relevant the mother's perception about diminution of salivation, and progress in the feeding.

Conclusion: this study suggests that Botulinum toxin A concerning the parotids and submandibular glands in patients with Cerebral Palsy can reduce, in a significant way, salivary flow during 36 weeks. There were no significant adverse side-effects and it was remarkable success on patients and families quality of life.

Key words: botulinum toxin A, cerebral palsy, quality of life, sialorrhea.

INTRODUCCIÓN

La salivación excesiva puede ser una importante característica clínica social y emocional que si aparece mas allá de los cuatro años de edad, es una expresión de alteración en la fase oral de la deglución, que afecta de manera significativa al niño y a su familia, traduciendo un daño en el sistema nervioso central. El pobre control en la coordinación de la deglución permite que se presente una excesiva cantidad de saliva en la cavidad oral. Los factores que predisponen a la salivación en los niños con parálisis cerebral son: la espasticidad, la pérdida del control motor selectivo, una disminución en la frecuencia de la deglución, un aumento de la sensibilidad intraoral, o una permanente lengua protruida¹. La salivación en los niños con parálisis cerebral empeora si existe un trastorno cognitivo asociado.

Se ha reportado por muchos autores un 10% a 47% de pacientes con parálisis cerebral².

La salivación es mediada por el sistema nervioso autónomo, en un complejo control neural del sistema simpático y parasimpático. Las glándulas submandibulares producen aproximadamente 60% a 70% de la saliva mientras que las parótidas producen del 25% al 30% del total de la cantidad de saliva cuando se está en reposo. Con el estímulo la actividad de las glándulas parótidas aumenta, interviniendo de manera significativa en el proceso de alimentación, lo que ha llevado a algunos investigadores a intervenir sólo con toxina botulínica a las glándulas submandibulares. El sistema parasimpático controla la secreción glandular, los impulsos simpáticos evocan respuestas que tienden a modular la composición de la saliva.

El tratamiento de la sialorrea ha sido extensamente descrito en la literatura. Los métodos de tratamientos se dividen en no quirúrgicos y quirúrgicos³. Las opciones quirúrgicas propuestas van desde la denervación de las glándulas salivales realizando neurectomías transtimpánicas, cierre del conducto salivar de la parótida o submandibular, o extracción de una o varias glándulas salivales.

Las terminaciones simpáticas postganglionares secretan acetilcolina y bloquean los receptores, inhibiendo la estimulación nerviosa de las glándulas salivares. Las drogas anticolinérgicas pueden ser usadas para disminuir la secreción de la saliva, pero presentan efectos sistémicos amplios⁴ que desaconsejan su uso.

En estudios en perros Shaari y cols.⁵ demostraron que la toxina botulínica tipo A reduce la producción de saliva al producir un bloqueo en la liberación de acetilcolina de la terminal nerviosa. Se ha estudiado el mecanismo de acción para el bloqueo de la salivación de la siguiente manera: el Snap 25 es una proteína citoplasmática comprometida en la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica, al romper el estímulo de la acetilcolina causando quimiodenervación, la vía secretoria se bloquea y por ende el estímulo para la producción de saliva. Este proceso de denervación y reinnervación se presenta más lento que en las células musculares lo que explicaría la eficacia por más tiempo del efecto bloqueador. Bushara y cols.⁶ han sugerido la hipótesis de que la aplicación de toxina botulínica en las glándulas parótidas para tratar la sialorrea en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica es eficaz y de duración mayor que en las células musculares.

En vista de las propiedades farmacológicas de la toxina botulínica tipo A, nosotros esperamos la reducción en la producción de saliva y por consiguiente la disminución de la salivación en los pacientes estudiados.

Este estudio presenta el resultado de la inyección de toxina botulínica realizada bajo guía ecográfica y anestesia general en las glándulas parótidas y submandibulares de 36 niños con diagnóstico de parálisis cerebral, quienes presentaban severa sialorrea.

MATERIALES Y MÉTODOS

Treinta y seis niños con diagnóstico de parálisis cerebral quienes tenían severa sialorrea fueron seleccionados de la consulta de Medicina Física y Rehabilitación infantil de la fundación Hospital la Misericordia.

A todos los pacientes se les hizo firmar un consentimiento informado si su discapacidad motora lo permitía y a todos los padres.

Los criterios de inclusión fueron: condiciones médicas que no contraindicaran el tratamiento, inyección de toxina botulínica no menos de 3 meses, no antecedentes de hipersensibilidad a la toxina botulínica, no uso de drogas anticolinérgicas, no procedimientos previos en cavidad oral.

Para clasificar los pacientes y delimitar la severidad del problema, se tomaron dos tipos de cuestionarios que evaluaban: severidad de salivación, número de baberos utilizados en el día, cambios en el hablar y cambios en el comer.

De cada uno de los niños se registró su edad, sexo, severidad de la salivación, características del habla (hablar), características del proceso de alimentación (comer), la dosis, el número de puntos que se aplicaron, el número de glándulas a las que se le aplicaron, el diagnóstico control para salivación, el diagnóstico control para hablar, y el diagnóstico control para comer. Dentro de los datos se encuentran algunos datos faltantes en los diversos controles.

Las características de los pacientes en las diversas variables continuas son anotadas en la tabla 1.

Tabla 1

	Media	Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Rango	Rango intercuartil
Edad	9,22	9	4,97	2	18	16	7,75
Dosis	63,05	60	11,52	40	160	40	11,25
N. glándulas	3,899	4	0,471	2	4	2	0
N. puntos	4,11	4	0,8323	2	6	4	0
Salivación	7,667	8	1,23	5	10	5	1
Salivación Crl	3,333	2	2,086	0	7	7	3,25

Se presentó el doble de niños que de mujeres, es decir 12 mujeres y 24 hombres. Todos los pacientes recibieron el tratamiento bilateralmente. Tan sólo a dos individuos se les aplicó en dos glándulas y a tres individuos en tres glándulas; a los demás individuos se les aplicó en cuatro glándulas. A un individuo se le aplicó en dos puntos, a otro en cinco, a cinco individuos a los cuales se les aplicó en seis puntos y a los demás individuos en cuatro puntos.

Uno de los ítems respuesta es la salivación; como se puede ver, presenta un rango intercuartilico muy bajo y de hecho la mediana concuerda con el tercer cuartil, lo que implica que se presentan varios resultados alrededor de 8 en salivación. Se presentan tres datos atípicos que corresponden a niveles de salivación 5 y 10 en este primer diagnóstico. Por otro lado, la *salivación control* presentó una disminución notable no tan marcada en media como en mediana, el rango intercuartil aumentó un poco, lo que implica que los datos control presentan mayor dispersión que los datos iniciales; adicionalmente, ya no hay presencia de datos atípicos como sí se marcaba inicialmente. Hubo un cambio decreciente en los resultados: al tomar la diferencia de las dos variables estas arrojan en promedio un valor de -4,33 con un valor mínimo en -8 y un máximo en 0¹ y desviación estándar de 2,24; como podemos ver, hay cambios notorios en salivación con individuos que no presentaron cambios. Hay que tener en cuenta que *salivación control* cuenta con 18 datos faltantes y esta diferencia se realizó respecto a

los 18 datos que se tienen en salivación y salivación control.

Los otros dos ítems son hablar y comer. Para hablar se registraron inicialmente veintidós personas con diagnóstico malo, nueve con un diagnóstico regular, tres niños con un diagnóstico bueno. Para los resultados en *Hablar control* se registran cinco personas con diagnóstico malo, quince personas con diagnóstico regular y cinco personas con un diagnóstico bueno; esto implica que en el control disminuyó notablemente la cantidad de pacientes con diagnóstico malo, para regular se aumenta la cantidad, existió un leve aumento en diagnóstico bueno. Al observar la variable *comer*, inicialmente se presentan ocho casos con diagnóstico malo, dieciséis casos con diagnóstico regular y diez casos con diagnóstico bueno, adicionalmente dos casos con diagnóstico gastrostomía. Para los resultados en tratamiento se tiene un caso con diagnóstico malo, diez niños con diagnóstico regular y trece personas con un diagnóstico bueno, una persona con gastrostomía. Para esta valoración hubo una notoria disminución de pacientes con diagnóstico bajo, una leve disminución para pacientes con diagnóstico regular y gastrostomía, y un leve crecimiento en diagnóstico bueno. Como podemos ver, los cambios en la valoración *hablar* son un poco más notorios que en la valoración en *comer*.

Nosotros usamos toxina botulínica tipo A (Botox, Allergan). La dosis era dependiente del peso del niño a saber una unidad por kilogramo de peso, en las glándulas parótidas y

submandibulares. Estas dosis estuvieron en concordancia con lo sugerido para la población pediátrica en el manejo de la espasticidad. La toxina botulínica fue diluida en 1cc de solución salina al 0,9%, la inyección se realizó bajo guía ecográfica y de manera lenta para disminuir los efectos de la difusión de la misma. Un solo punto de inyección fue realizado en las cuatro glándulas, usando una aguja 25 G. Las inyecciones fueron realizadas bajo anestesia general.

Los pacientes fueron evaluados a la semana de la aplicación de la toxina, específicamente para evaluar efectos adversos inmediatos a saber alteración en el mecanismo de la deglución, coriza, fiebre y malestar general. Posteriormente a las tres semanas y luego cada dos meses por un año. Antes y después de la aplicación de la toxina los padres eran preguntados sobre la salivación, actividades de alimentación, uso de baberos y cambios en la calidad de vida.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y RESULTADOS

Como se mencionó inicialmente, el impacto del tratamiento se evalúa por medio de tres ítems: un nivel de salivación, un comportamiento alimenticio (*comer*) y un comportamiento al *hablar*. Estas variables respuesta toman un comportamiento pre-post, en el cual las variables correspondientes a *comer* y al número de baberos (*hablar*) son de tipo categóricas, y la variable *respuesta glándulas* es de tipo continuo. Inicialmente analizaremos las variables categóricas y posteriormente la variable de glándulas.

En la tabla 2 se muestra el comportamiento pre-post de las variables categóricas. La mayoría de las personas pasan de un diagnóstico malo a regular en el *hablar*, mientras que para *comer* la mayoría de personas presenta un diagnóstico inicial regular y pasan a un diagnóstico bueno. Los registros presentes en las casillas triangulares inferiores presentan el informe de las personas que empeoran; estas frecuencias son muy pequeñas, tales que algunas de ellas presentan registro nulo.

Para el análisis de las respuestas categóricas pre-post y siguiendo el objetivo de disminuir la sialorrea presente en un gran porcentaje de estos pacientes, se crean dos variables adicionales las cuales constan de tres categorías: empeoró, permaneció igual y mejoró. Son dos ya que una representa el comportamiento en el *comer* y la otra el comportamiento al *hablar*. En la tabla 3 se presenta el comportamiento de las mismas. En el *comer* la mayoría de individuos presentan una mejoría, mientras que en el *hablar* hay la misma cantidad de individuos que mejoraron y siguieron igual. Un individuo empeoró en el *hablar* y un individuo empeoró para el *comer*.

Al plantear una hipótesis estadística para rectificar la disminución de la sialorrea probamos una hipótesis para la proporcionalidad de individuos que empeoraron, que se mantuvieron y que mejoraron, es decir si π_1 representa la proporción de niños que empeoraron, π_2 la proporción de niños que no presentaron cambios en los diagnósticos y π_3 la proporción de individuos que presentaron mejoría, se plantean cuatro escenarios correspondientes a cuatro hipótesis nulas, presentes en la tabla 3,

Tabla 2

		Post			Post			
		Malo	Regular	Bueno	Comer	Malo	Regular	Bueno
Pre	Malo	4(16%)	9(36%)	2(8%)	Malo	1(4,1%)	3(12,5%)	2(8,3%)
	Regular	0(0%)	6(24%)	1(4%)	Regular	0(0%)	6(25%)	8(33,3%)
	Bueno	1(4%)	0(0%)	3(12%)	Bueno	0(0%)	1(4,1%)	3(12,5%)

Tabla 3

	Empeoro	Igual	Mejoro
Hablar	1(4%)	12(48%)	12(48%)
Comer	1(4,1%)	10(41,6%)	13(54,1%)

$$X^2 = \sum_{i=1}^3 \frac{(n_i - n\pi_i)^2}{n\pi_i} \text{ Propuesto por Karl Pearson (1900)}$$

$$G^2 = 2 \sum_{i=1}^3 n_i \log\left(\frac{n_i}{n\pi_i}\right) \text{ Propuesto por Wilks (1938)}$$

$$I(\gamma) = \frac{2}{\gamma(\gamma+1)} \sum_{i=1}^3 n_i \left(\left(\frac{n_i}{n\pi_i}\right)^\gamma - 1 \right), \gamma = \frac{2}{3} \text{ Propuesto por Cressie y Read (1984)}$$

Cada una de las estadísticas anteriores y bajo H_0 asintóticamente presentan una distribución Chi cuadrado con tres grados de libertad ($\chi^2(3)$). Como podemos observar, son pruebas basadas en la distancia que se tiene entre la observación real y el valor esperado por la hipótesis nula.

En la tabla 4 se presentan cuatro escenarios para el ítem de *hablar*, notando que la proporción de individuos que empeoran es π_1 , la proporción de individuos que no presentan un cambio es π_2 y que la proporción de individuos que mejora es π_3 . Cada uno de estos escenarios asume que tan solo un 4% de la población empeora, esto debido a que es el correspondiente estimador para este; las demás proporciones son las que varían, con el interés de validar que hay más individuos que mejoran.

Tabla 4

π_1	π_2	π_3	Estadístico	Valor	p-valor
4%	41%	55%	X^2	0,521	0,704
			G^2	0,515	0,772
			$I\left(\frac{2}{3}\right)$	0,519	0,771
4%	36%	60%	X^2	0,016	0,449
			G^2	1,54	0,46
			$I\left(\frac{2}{3}\right)$	1,5	0,453
4%	31%	65%	X^2	0,0344	0,17
			G^2	3,21	0,2
			$I\left(\frac{2}{3}\right)$	3,356	0,186
4%	26%	70%	X^2	0,06382	0,0411
			G^2	5,659	0,059
			$I\left(\frac{2}{3}\right)$	6,1	0,047

adicionalmente las correspondientes de las estadísticas y los p-valores de cada una de ellas.

Tres de las estadísticas usadas para la validación de las diferentes pruebas de hipótesis son⁹:

Como se puede observar, en todos los escenarios no se rechazan las hipótesis nulas con excepción del último escenario, en el cual la estadística de Wilks no rechaza la hipótesis a un 5% de significancia, lo cual indica que no hay evidencia estadística para rechazar la idea de que la mayor parte de los niños presentan mejoría. Aunque este rechazo se hace más fuerte en escenarios en los cuales la proporción de individuos que mejora tiende a ser igual a la proporción de individuos que permanecen con un mismo diagnóstico pre-post. Es decir, la proporción de individuos mejora, pero esta proporción no es tan grande.

Análogamente, como se presentó en la tabla 4 para el diagnóstico de *hablar*, la tabla 5 nos muestra los resultados ahora para el diagnóstico en el comportamiento alimenticio

Tabla 5

π_1	π_2	π_3	Estadístico	Valor	p-valor
4%	36%	60%	X^2	0,351	0,838
			G^2	0,346	0,841
			$I\left(\frac{2}{3}\right)$	0,3498	0,839
4%	31%	65%	X^2	1,31	0,517
			G^2	1,25	0,5337
			$I\left(\frac{2}{3}\right)$	1,294	0,523
4%	26%	70%	X^2	3,12	0,209
			G^2	2,84	0,24
			$I\left(\frac{2}{3}\right)$	3,022	0,22
4%	21%	75%	X^2	6,271	0,0627
			G^2	5,324	0,5324
			$I\left(\frac{2}{3}\right)$	5,9	0,59

(*comer*). Cada uno de los diversos escenarios presenta un rechazo en la hipótesis nula, lo cual implica que no hay evidencia estadística para rechazar la idea de que el 60% de las personas presentan mejoría, el 36% permanece en el mismo estado y 4% empeora a un nivel de significancia del 5%. Incluso el no rechazo se presenta al asumir que 75% de los niños mejoran, el 21% permanecen igual y el 4% empeoran. Como podemos observar, los p-valores aumentan a medida que en los diferentes escenarios la proporción de personas que mejoran tiende a ser similar a la proporción de niños que presentan igual diagnóstico pre-post. Este comportamiento es similar con los resultados en el diagnóstico al *hablar*, aunque el mejoramiento es más notorio en el *comer*.

Para evaluar el comportamiento en glándulas se planteó la hipótesis nula:

$$H_0; \theta_{pre} = \theta_{post}$$

$$H_1; \theta_{pre} > \theta_{post}$$

Al examinar la pruebas por medio del estadístico de Wilcoxon, se obtiene $W=276$ con

un p-valor de 0,99, lo cual implica el rechazo de la hipótesis a favor de la hipótesis alternativa. Es decir, la mediana de los valores post en *glándulas* es mucho menor a la mediana de los resultados pre en glándulas incluso a niveles de significación grandes.

Para enfrentar el correspondiente cambio pre-post que se presenta en el diagnóstico a medida que cambia la dosis, categorizamos la dosis en cuatro niveles: el primero corresponde a dosis de 40 y 50, el segundo a dosis de 60, el tercero a dosis de 70 a 78 y el cuarto a dosis mayores de 80. Adicionalmente a esto asignamos rangos a las variables respuesta para *hablar* y *comer*, así, a un diagnóstico malo le asignamos 1, a un diagnóstico regular el 2 y a un diagnóstico bueno le asignamos el 3. La categorización de la dosis en el diagnóstico de *glándulas* se presenta en dos escenarios: individuos con dosis de 40 a 60 e individuos con dosis mayores a 70.

El Gráfico 1 muestra los diagramas de perfiles para el comportamiento en *hablar*, *comer* y *glándulas*. La tendencia creciente en los

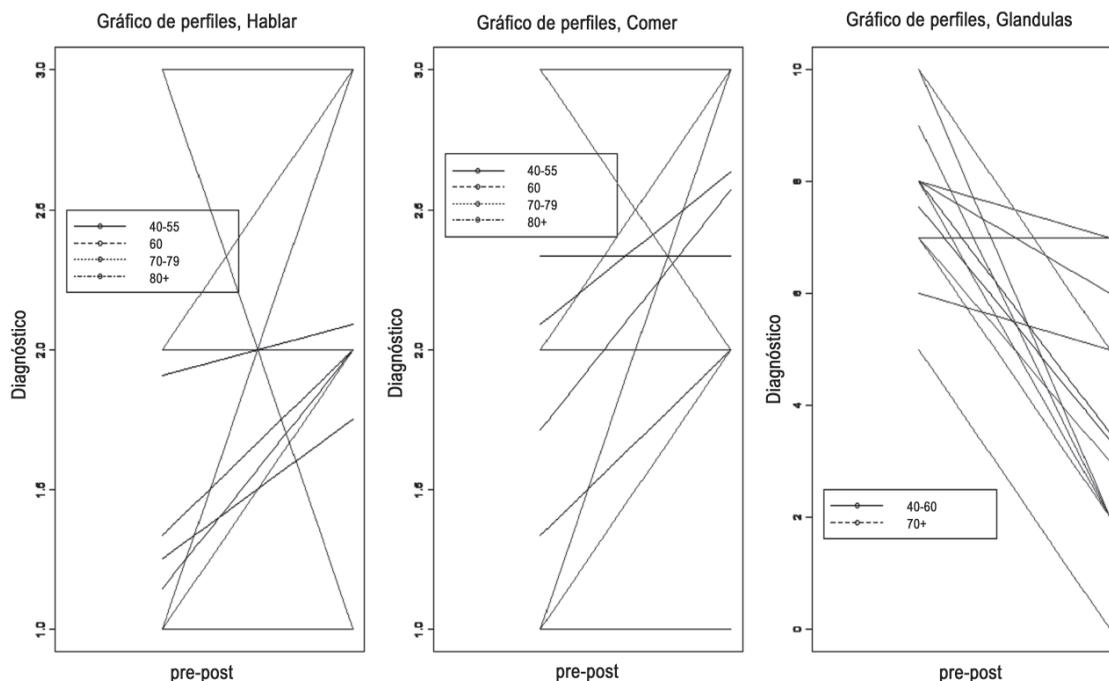


Gráfico 1

gráficos de *hablary comer* implica un mejoramiento en promedio para cada una de las dosis, aunque un comportamiento más eficiente se presenta al comparar la inclinación de las pendientes; como podemos observar, la mayor inclinación se presenta al usar dosis mayores a 80, seguido de usar dosis entre 40 y 50, seguido por dosis de 70 a 78 y se obtiene una menor mejoría con una dosis de 60; estos resultados son influenciados por el desbalanceamiento. El comportamiento en *comer* es similar; tanto, que la dosis que presenta menor eficiencia en el mejoramiento es con 70 a 78. El comportamiento en glándulas es similar para la discretización de la variable.

DISCUSIÓN

Este estudio investiga los efectos de una sola dosis de toxina botulínica en glándulas salivales para la disminución de la salivación en 36 niños con diagnóstico de parálisis cerebral.

En 33 de los 36 niños se reportaron tanto por los test evaluados como por el informe de los padres mejoría de más del 60% en la alimentación, mejoría de más del 70% en el habla, y disminución de más del 65% en la producción de saliva, encontrando que al aumentar la dosis la respuesta es mejor, por lo cual en pacientes que se les aplicó entre 70 y 80 unidades la respuesta fue mejor que en aquellos que se aplicó 40 a 50 unidades.

Generalmente los efectos de la toxina botulínica en la reducción de la espasticidad pueden ser desde tres hasta seis meses. En varios estudios Jost⁷ describió que la toxina botulínica para la sialorrea tiene un efecto mucho mayor que puede ir hasta los siete meses. Nuestro estudio mostró un efecto que el promedio de duración fue hasta los nueve meses. Solamente un paciente no mostró reducción de la salivación, posiblemente por dosis inadecuada, desproporción entre el tamaño de las glándulas y el volumen de inyección.

A todos los pacientes se les aplicó con anestesia general sin encontrar ninguna complicación derivada de la anestesia ni del procedimiento.

Estudios posteriores se requerirán para evaluar la completa efectividad de la toxina botulínica en la disminución de la secreción de saliva y la toma de decisión de si es necesario hacerla en glándulas parótidas y submandibulares o solo en submandibulares como lo aconsejan algunos investigadores. Un estudio prospectivo comparativo con mayor número de pacientes será indispensable para aconsejar su uso de esta manera.

REFERENCIAS

1. Crysdale WS. Management option for the drooling patient. *Eur Nose Throat J* 1989;68:825-830.
2. Ekedahl C. Surgical treatment of drooling *Acta otorrinolaringologica* 1974;77:215-220.
3. Van De Heyning PH, Marquet JF, Creten WL. Drooling in children with cerebral Palsy. *Acta otorrinolaringológica Belg* 1980;34:691-705.
4. Bachrach SJ, Walter RS, Tzcinski K. Use of glycopirrolato and other anticholinergic medications for sialorrhea in children with cerebral palsy. *Clinic Pediatric (Phila)* 1998; 37:485-490.
5. Buchara KO. Sialorrhea in amyotrophic laterals aclerosis a hypothesis of a new treatment botulinun toxin A injection of the parotid gland. *Med Hipopheses* 1997;48:337-339.
6. Camp-Bruno JA, Winsberg BG, Green Pearson AR, Abrams JP. Efficacy of bntropine therapy for drooing. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:309-319.
7. Jost WH. Treatment of drooling in Parkinson Disease with botulinun toxin A *Mov Disord* 1999;14:1057.

8. Porta M, Gamba M, Bertacchi G, Vaj P. Treatment of sialorrhoea with ultrasound guided botulinum toxin type A injection in patients with neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:38-40.
9. Hotaling AJ, Madgy DN, Kuhns LR, Filipek L, Belenky WM. Postoperative technetium scanning in patients with submandibular duct diversion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:1331-1333.
10. Jongerius PH, Van den Hoogen FJ, Van Limbeek J, Gabreëls FJ, Van Hulst K, Rottevee JJ. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. *Pediatrics* 2004;114:620-627.
11. Benson J, Daugherty KK. Botulinum toxin A in the treatment of sialorrhea. *Ann Pharmacother* 2007;41:79-85.
12. Black JD, Dolly JO. Interactions of 125I-labelled botulinum neurotoxin with nerve terminals. II. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerve terminals by acceptor-mediated endocytosis. *J Cell Biol* 1986;103:535-544.