

Toxina botulínica tipo A en el tratamiento de sialorrea en pacientes con enfermedad de Parkinson

Alma Yolanda Alvarado-Gutiérrez¹, Jorge Hernández-Franco², Israel Sánchez-Villavicencio³

RESUMEN

La sialorrea se define como exceso de saliva en la boca que rebasa el margen de los labios. Es patológica la inyección de toxina botulínica tipo A pareciera ser la más segura pues ofrece un rango de efectividad de hasta 3 meses. *Objetivos:* estudiar si a dosis bajas (75 unidades) de abobotoxina tipo en la glándula parótida de pacientes con enfermedad de Parkinson y sialorrea, es efectiva sin presencia de efectos adversos. *Material y métodos:* estudio transversal, descriptivo en pacientes con la escala sialorrea *clinical scale for Parkinson disease (SCS-PD)*, de severidad y frecuencia para salivación (DSFS), tiempo de ingreso al estudio y a las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16. *Resultados:* se incluyeron 6 pacientes, con una media de edad de 67.3 años, 11.8 años de media de padecer Parkinson, 4 años de padecer sialorrea. El análisis de la disminución de un score global para SCS-PD desde el basal hasta la semana 12, presenta significancia estadística ($p=0.0030$) corroborando así el efecto benéfico de la toxina; por lo menos, durante 3 meses. *Conclusiones:* una dosis de 75 unidades de abobotoxina tipo A pareciera ser adecuado para el control del síntoma sin crear efectos adversos indeseables que comienza desde la primera semana de la aplicación manteniéndose hasta 3 meses de inicio del tratamiento.

Palabras clave: sialorrea, enfermedad de Parkinson, neumonía, toxina botulínica

Botulinum toxin type A in the treatment of sialorrhea in patients with Parkinson's disease

ABSTRACT

Drooling is defined as excess saliva in the mouth that exceeds the margin of the lips. The injection of botulinum toxin type A appears to be the safest as it offers a range of effectiveness up to 3 months. *Objectives:* To study whether low (75 units) of abobotoxina type in the parotid gland of patients with Parkinson's disease and drooling, dose is effective without the presence of adverse effects. *Methods:* cross-sectional study in patients with drooling scale clinical scale for Parkinson disease (SCS-PD), severity and frequency of salivation (DSFS), at the time of study entry and at weeks 1, 2, 4, 8, 12, 16. *Results:* 6 patients were included in the study, with a mean age of 67.3 years, 11.8 years on average for developing Parkinson's four years of suffering drooling. Analysis of decreasing an overall score for SCS-PD from baseline to week 12, presents statistical significance ($p = 0.0030$) thus corroborating the beneficial effect of the toxin for at least 3 months. *Conclusions:* a dose of 75 units abobotoxina type A appears to be suitable for symptom control without creating undesirable side effects start from the first week of the application keeping up to 3 months after starting treatment.

Key words: drooling, Parkinson's disease, botulinum toxin.

El efecto de la toxina botulínica en la sialorrea fue por primera vez estudiado en pacientes con enfermedad de Parkinson por Pal, *et al*, en 2000, encontraron una reducción significativa en la sialorrea

de sus pacientes con Parkinson. Hasta el momento se ha reportado la efectividad de la toxina en diversos estudios, en comparación con otros tratamientos médicos para la sialorrea, en la literatura la toxina

botulínica es casi el doble. Desde ese primer descubrimiento, se han realizado estudios con las cuatro toxinas aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA), tres del tipo A y una tipo B. Se han realizado en total diez estudios doble ciego de toxina botulínica contra placebo en 267 pacientes que han demostrado la eficacia de estos tratamientos en sialorrea¹. Los efectos terapéuticos han sido mayores en niños comparados con adultos. Todos estos estudios tienen diferentes técnicas de localización glandular, tales como localización anatómica y guiada por ultrasonido figura 1. En cuatro estudios se aplicó toxina en la glándula parótida, uno en ambas parótidas, submandibular y un estudio no se especifica el lugar de localización. En todos los estudios, se inyectó toxina bilateralmente o de 1 a 3 inyecciones por glándula. Sólo dos estudios alcanzaron la evidencia A, al ser estudios *clase I*. Se encontraron 4 estudios entre 2004 y 2012 usando toxina botulínica tipo B en pacientes con enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica (Ondo 2004, Jackson 2009, Lagalla 2009, Chinnapongse 2012) y 3 usando tipo A (Lipp 2003, Lagalla 2006) donde usaron electromiografía para localización de la glándula, sin embargo, se reportó xerostomía en estos estudios como efecto secundario, sugiriendo que la dosis es muy grande. En otros dos estudios donde se comparan los efectos de la toxina botulínica A y B, ambos mostraron reducción significativa en la salivación, con el máximo efecto visto entre 2 y 8 semanas luego de la inyección, con una reducción desde el volumen inicial de producción que en algunos casos puede prolongarse de 3 a 6 meses. Los dos estudios de Wilken y Guidubaldi; corroboraron rápido inicio del efecto de la toxina botulínica, sólo el intervalo de mejoría se observa mejor en la toxina B que en la A, mostrando 3 días comparados con 7. En general, el efecto de la toxina logra disminución estadísticamente significativa en la producción de saliva, principalmente a las 12 semanas^{20,25}. Por lo general, el sitio de inyección recomendado es submandibular y parotídeo, ya que pacientes inyectados en sublinguales presentan posibilidades de disfagia, recomendándose la guía ultrasonográfica, pero la anatómica es la siguiente opción en caso de no contar con la primera.

En cuanto efectos secundarios, los que no se han presentado, siendo pocos los que corresponden a disfagia o xerostomía en 3.3% de los pacientes y 2.2% presentan neumonía¹. Los efectos secundarios en general desaparecen en el transcurso de 2 semanas.

Escalas de evaluación

En español DSFS Drooling severity and frequency scale escrita por Pal *et al*. Este describe dos dimensio-

nes, severidad y frecuencia, medido por el médico tratante, sin embargo, no está validada. La DRS, *Drooling rating scale*, descrita por Marks *et al* en 2001; es alternativa. La SCS-PD, sialorrea clinical scale for Parkinson disease, es validada porque mide la molestia que el paciente experimenta con sialorrea, puede ser contestada por el o cuidadores. Asimismo, incluye el elemento del estigma social que estos pacientes experimentan; considerándose la más precisa.

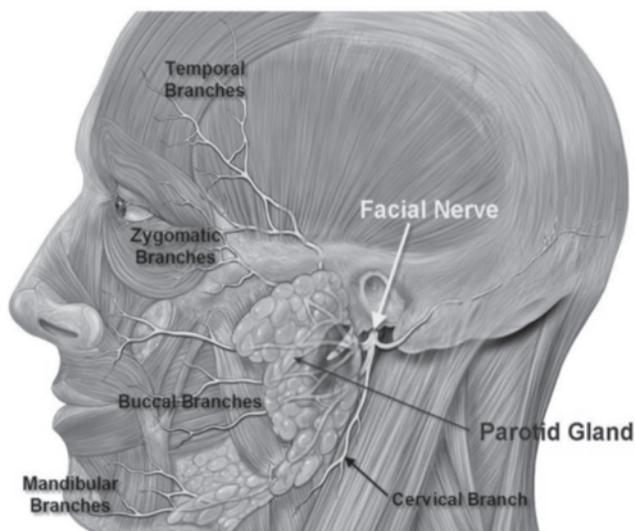


Figura 1. Localización y relaciones anatómicas de la glándula parótida.

La sialorrea es un problema de alta prevalencia en la enfermedad de Parkinson, es un síntoma no motor que tal vez sea poco interrogado, pero se ha comprobado que tiene efecto negativo en el funcionamiento social, alteraciones en el habla, dificultades para la alimentación, además de ser un potencial factor de riesgo para neumonía y asfixia.

El tratamiento es más efectivo para este síntoma es la aplicación de toxina botulínica.

No se encontró en la revisión de la literatura que en población mexicana se esté realizando este tratamiento; por lo que, en este estudio se realizará una descripción de la experiencia en pacientes mexicanos con diagnóstico de Parkinson que presenten sialorrea, logrando el control temporal de síntomas y con ello mejorando su calidad de vida.

Recibido: 27 de febrero 2015. Aceptado: 11 de marzo 2015.

¹Médico residente del curso de posgrado de Alta Especialidad en Rehabilitación Neurológica. ²Profesor titular del curso de Rehabilitación Neurológica Tutor de Tesis. Correspondencia: Alma Yolanda Alvarado-Gutiérrez. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama. 14269 México, D.F. E-mail: almayolandaalvarado@hotmail.com

OBJETIVO

Describir si la inyección de dosis bajas de *abobotulinum* toxina A en la glándula parótida de pacientes con enfermedad de Parkinson que presentan sialorrea, es efectiva para disminuir subjetivamente la acumulación de saliva producida.

Características demográficas de pacientes incluidos en el estudio con el tiempo de máxima efectividad en el control de la sialorrea luego de la inyección de toxina botulínica.

Determinar el tiempo total de efectividad en el control de la sialorrea luego de la inyección de *abobotulinum* toxina A; así como, listar presencia de efectos secundarios derivados de la administración de *abobotulinum* toxina A.

JUSTIFICACIÓN

La disfagia es un problema que con frecuencia aqueja a pacientes con enfermedad de Parkinson, hasta en un 90% en estadios avanzados de la enfermedad. La sialorrea, se manifiesta como la pérdida de la capacidad de deglución automática secundaria a hipocinesia, discinesia, distonía y en menos de los casos al empeoramiento motor secundario a fármacos como los neurolépticos que puede afectar a más del 70% de los pacientes.

El uso de fármacos sistémicos no ha tenido una adecuada aceptación, debido a la posibilidad e incidencia de efectos a nivel cognitivo. Los fármacos tópicos no se encuentran disponibles en nuestra población.

Por lo anterior, la toxina botulínica es el tratamiento más efectivo e inocuo que podemos ofrecer a los pacientes, logrando con ello, mejoría del síntoma disminuyendo la posibilidad de eventos de microaspiración o infecciones de vías respiratorias de repetición, disminución del aislamiento social, para mejorar su calidad de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, descriptivo en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática y problema de sialorrea, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Criterios de selección

Inclusión: pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática, acorde con los criterios

clínicos de la UKPDSBB (*UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*). Presencia de sialorrea, calificada en 3 ó más del ítem 6 de las actividades de la vida diaria del UPDRS. Ausencia de disfagia, calificada en más de 2 del ítem 7 de las actividades de la vida diaria del UPDRS. Firma de consentimiento informado.

Exclusión: no cumplir con los criterios de inclusión, no completar el seguimiento requerido. Tener alguna alergia conocida a los componentes de la toxina botulínica. Diagnóstico concomitante de alguna enfermedad neuromuscular y/o embarazo. Estar tomando aminoglucósidos.

Se explica cuáles son los puntos a cubrir dentro del estudio, los procedimientos a realizar y se da la firma de consentimiento informado de aceptación.

Se le determina al paciente en forma inicial su edad, años de diagnóstico de Parkinson, estadio Hoehn y Yahr, año de diagnóstico de la sialorrea, se aplican las siguientes escalas: *Sialorrhea Clinical Scale for Parkinson Disease (SCS-PD)*, y de severidad y frecuencia para la salivación (*DSFS*).

Posterior a esto, se escoge la glándula parótida donde el paciente refiere el predominio de la sialorrea (algunos refieren lateralidad) o la derecha por *default*. Con técnica aséptica, se inyecta la porción superficial de la glándula, preauricular, penetración de la aguja de 1 a 1.5 cm, inyectando 150 unidades de toxina botulínica A, *abobotoxina*, (*Dysport*, *IPSEN*), con una jeringa de 1 ml con aguja de 30 g. La toxina botulínica A es diluida en 2.5 ml de solución salina al 0.9%.

Los pacientes completan las escalas al tiempo de ingreso al estudio y a las semanas 1, 2, 4, 8, 12, 16. Se interroga la presencia de efectos adversos a la semana 1, 2 y 4, de las cuales se incluye dolor o eritema en el sitio de inyección, disfagia, debilidad para masticación, o generalizada. Todas las mediciones se realizaron al mismo tiempo del día, después de haber comido o tomado líquidos por lo menos una hora previa.

Análisis estadístico

Se utilizó programa SPSS versión 17, con descripciones de porcentajes y proporciones para variables numéricas y nominales respectivamente.

La severidad, frecuencia y escalas de sialorrea serán comparadas usando la prueba exacta de Fisher, y significancia en la reducción de la frecuencia y severidad con la prueba de Wilcoxon. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo.

Consideraciones éticas

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con

lo estipulado en el Reglamento de la ley General en Salud en Materia de Investigación para la Salud, con lineamientos de Helsinki, título segundo, capítulo I,

artículo 17, sección II: investigación con riesgo mínimo. Se anexa hoja de consentimiento informado solicitando la aprobación del Comité de Ética Institucional.

Tabla 1. Variables operacionales.

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	FUENTE
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo que una persona ha vivido	Años de vida de un paciente	Instrumento recolector de datos en entrevista con el paciente
Género	Cualitativa nominal	Condición con lo que se diferencian macho y hembra de especies animales	Masculino Femenino	Instrumento recolector de datos en entrevista con el paciente
Tiempo de padecer Parkinson	Cualitativa discreta	Años desde que la persona fue diagnosticada con enfermedad de Parkinson, según criterios de la UKPDSBB (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank)	Años en que es diagnosticado con enfermedad de Parkinson.	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
Etape de Hoehn y Yahr	Ordinal	Abordaje de la severidad de síntomas de Parkinson	Enfermedad unilateral Enfermedad bilateral que recupera el <i>pull test</i> Enfermedad leve a moderada bilateral con inestabilidad postural, físicamente independiente Discapacidad severa, incapaz de caminar o permanecer independiente En silla de ruedas o postrado en cama asistido	Instrumento recolector de datos en entrevista con el paciente
Tiempo diagnóstico de sialorrea	Cuantitativa discreta	Años que la persona fue diagnosticada con sialorrea	Años en que es diagnosticada la sialorrea	Instrumento recolector de datos en entrevista con el paciente
UPDRS sialorrea	Ordinal	Clasificación en diversos <i>items</i> , experiencia del paciente acerca de sialorrea	1. Sin sialorrea 2. Leve, pero definitivamente un exceso de saliva en boca y puede tener babeo en las noches 3. Saliva moderadamente excesiva, babeo mínimo. 4. Salivación marcada, con algo de sialorrea 5. Babeo constante, requiere pañuelo	Instrumento recolector de datos en entrevista con el paciente
UPDRS disfagia	Ordinal	Clasificación en diversos <i>items</i> , experiencia del paciente acerca de disfagia	1. Normal 2. Rara vez 3. Ocasional 4. Requiere comida blanda 5. Requiere sonda nasogástrica o gastrostomía	Instrumento recolector de datos en entrevista con el paciente

Tabla 1. Variables operacionales (continuación).

Sialorrea Clinical Scale for Parkinson Disease (SCS -PD),	Ordinal	Clasificación en diversos ítems, experiencia del paciente acerca de sialorrea y actividades diarias	<p>a. Durante el día, ¿Cuándo siente que hay más saliva en su boca?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nunca 2. Sólo en el tiempo de comer 3. En el transcurso del día, no relacionado con alimentos 4. Todo el tiempo, aún y cuando esté dormido <p>b. Cuando está dormido, ¿Cuánta saliva hay en su boca?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No noto un incremento en saliva 1. Noto un incremento de saliva en mi boca, pero no mojo mi almohada 2. Mi almohada se encuentra mojada 3. Mi almohada y las ropas de cama se encuentran mojadas <p>c. Mientras está despierto</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No babeo 1. La saliva moja mis labios 2. La saliva se acumula en mis labios, pero no babeo 3. Yo babeo <p>d. La acumulación de saliva en la boca, ¿impide que hable?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Debo deglutir con frecuencia para evitar dificultades 2. Tengo problemas para hablar 3. No puedo hablar <p>e. La acumulación de saliva en la boca, ¿impide su alimentación?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Debo tragar con frecuencia para evitar dificultades 2. Tengo problemas para comer 3. No puedo comer <p>f. ¿Cuántas veces babea durante el día?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Nunca 1. Más de 3 veces 2. Con frecuencia, tengo que cargar un pañuelo conmigo todo el tiempo 3. Permanentemente <p>g. Cuando usted está en eventos sociales, la saliva se acumula también?</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. No 1. Noto la acumulación, pero no me molesta 2. Me doy cuenta que otra persona lo nota, pero puedo controlar la situación (ej. con un pañuelo) 3. He evitado los eventos sociales 	Instrumento recolector de datos en entrevista con paciente
---	---------	--	---	---

Tabla 1. (continuación).

Escala de severidad y frecuencia para la salivación (DSFS).	Ordinal	Clasificación de severidad o frecuencia de la sialorrea que el paciente califique	Severidad 1. Seco (nunca babea) 2. Leve (sólo los labios mojados) 3. Moderado (labios y barbilla mojados) 4. Severo (ropa sucia) 5. Profuso (ropa, manos húmedos y mojados) Frecuencia 1. Nunca 2. Ocasionalmente (no diario) 3. Frecuente (diario) 4. Constante	Instrumento recolector de datos en entrevista con EL paciente
Efecto secundario	Cuantitativa nominal	Efecto no deseado por el uso del toxina botulínica	a. Dolor en el sitio de inyección b. Eritema en el sitio de inyección, c. Disfagia, d. Debilidad para masticación, e. Debilidad generalizada	Instrumento recolector de datos en entrevista con el paciente

RESULTADOS

Se logró reclutar a 6 pacientes que cumplieran criterios de selección, que desearan participar en el estudio. Las características demográficas y clínicas de cada uno de ellos se muestran en la tabla 2. La tabla 3 individualiza los resultados por paciente.

Después de la inyección de toxina botulínica, los pacientes reportaron inicio de beneficios desde la primera semana de aplicación. El análisis de resultados se hacen en términos de la escala SCS-PD, severidad y frecuencia por separado.

Para SCS-PD, la mejor respuesta se obtiene en la primera semana de aplicación, donde en general, el promedio de puntuación por ítem disminuyó desde el 50 hasta el 75%. Se observa que se mantiene el efecto máximo en casi todos los ítems de la escalas; por lo, menos hasta la semana 4. Un efecto moderado hasta la semana 12 y prácticamente nulo hasta la semana 16. Al realizar el análisis de un score global para esta escala desde el basal hasta la semana 12, presenta significancia estadística ($p= 0.0030$), corroborando; así el, efecto benéfico de la toxina durante 3 meses. Cuando se evalúa cada uno de los ítems, se observa, que las actividades de las cuales el paciente no se beneficia con la inyección de la toxina botulínica, corresponden a la dificultad que presentan para alimentarse dada la presencia de sialorrea e imposibilidad de acudir a eventos sociales debida a sialorrea. El mayor beneficio se reporta en las siguientes actividades; salivación todo el tiempo (ítem A de la escala SCS-PD, $p= 0.0026$); reporte de la cantidad de saliva en boca al estar dormido (ítem B de la escala SCS-PD, $p= 0.0066$); cantidad de saliva al estar despierto (ítem C de la esca-

la SCS-PD, $p= 0.044$); impedimento para la comunicación verbal (ítem D de la escala SCS-PD, $p= 0.042$) y número de veces que se presenta el babeo durante el día (ítem F de la escala SCS-PD, $p= 0.0090$).

En la escala de severidad, se encontraron en el basal, dos pacientes severos, dos moderados y dos leves, los cuales, a la semana de aplicación mejoraron a tres moderados, dos leves y dos secos. Sólo se mantuvo el efecto máximo hasta la semana cuatro en cinco pacientes (un leve regreso a severo) y en la semana 16 ya todos se comportaron como el basal. No se reportó significancia estadística para estos cambios desde el basal hasta la primera inyección de toxina (tabla 4).

En la escala de frecuencia, se clasificaron en el

Tabla 2. Variables demográficas de los pacientes incluidos.

VARIABLE		RESULTADOS
Edad	Media (SD)	67.3 ± 9
Género	Femenino	4
	Masculino	2
Años de padecer Parkinson	Media (SD)	11.8 ± 8
Hoen y Yahr	Etapa	
	II	1
	III	3
	V	2
Años de padecer sialorrea	Media (SD)	4 ± 3
UPDRS sialorrea	Media (SD)	4 ± 1
UPDRS diafagia	Media (SD)	1.7 ± 1

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes.

Sujeto	Edad	Género	Años de Parkinson	HyY	Años de sialorrea	UPDRS sialorrea	UPDRS disfagia
1	64	M	7	3	1	5	2
2	62	M	9	3	5	4	1
3	67	F	2	2	1	3	1
4	63	M	17	3	3	3	2
5	85	M	25	5	10	4	2
6	63	F	11	5	4	5	2

basal a los pacientes de la siguiente forma: ocasional uno, frecuente tres y constante dos, que mejoraron a la semana uno a nunca uno, ocasional dos y frecuente tres. A la semana en dos aún se mantenían los efectos, reportándose significancia estadística en los cambios mencionados ($p=0.49$); sin embargo, a partir de la semana 12, los pacientes comenzaron a regresar al basal y a la semana 16 se encontraron sin cambios (tabla 5).

Tabla 4. Cambios en la severidad de sialorrea luego de aplicación de toxina botulínica.

Sujeto	Severidad basal	Severidad a 1 semana de aplicación	Severidad a 4 semanas de aplicación	Severidad a 12 semanas de aplicación
1	4	3	3	4
2	3	2	2	3
3	2	2	2	2
4	2	1	1	2
5	3	3	3	3
6	4	1	4	4

Tabla 5. Cambios en la frecuencia de sialorrea luego de aplicación de toxina botulínica.

Sujeto	Frecuencia basal	Frecuencia a 1 semana de aplicación	Frecuencia a 4 semanas de aplicación	Frecuencia a 12 semanas de aplicación
1	4	3	3	4
2	3	3	2	3
3	2	2	2	2
4	3	2	2	3
5	3	3	3	3
6	4	2	1	4

No se reportaron efectos adversos en ninguno de los seis pacientes evaluados en ninguna de las revisiones.

DISCUSIÓN

Este estudio contribuye a la literatura que afirma el impacto positivo de dosis bajas de toxina botulínica aplicada en la glándula parótida para mejorar la medición subjetiva de la disminución del flujo salival sin inducir efectos adversos intolerables.

La literatura en general, se encuentra a favor de inyectar en la glándula parótida debido a que se preserva la producción submandibular de amilasa, kaliceína, IgA y con ello prevenir la caries dental, además de ser una glándula accesible a la cual puede inyectarse por localización anatómica, apoyando el estudio de Pal *et al*, donde a pesar de la aplicación bajo guía anatómica, más de dos tercios de los pacientes tuvieron una mejoría significativa de la sialorrea.

La literatura menciona aplicación de dosis de 75U hasta 150U por glándula o dividir la dosis entre 180 | Vol. 20 | No. 3 julio-septiembre 2015 |

dos de ellas, y a pesar del método de medición, todos concluyen lo mismo: la aplicación es segura, baja tasa de efectos adversos, efectos iniciales desde la primera semana y el beneficio sostenido desde 90 hasta 180 días según el estudio revisado.

Las debilidades del presente estudio, son el limitado número de pacientes con el que contamos, comparados con los descritos en la literatura, además de que sólo se describe la disminución en sialorrea por medio de escalas subjetivas. Sin embargo, la escala de SCS-PD, a pesar de ser subjetiva, da una idea más concreta de las actividades que si se ven influenciadas positivamente por el control de la sialorrea, además, en el estudio de Perez Lloret, *et al*, se demostró que colocar algodones dentales para medir la sialorrea en pacientes con Parkinson, no resultaba muy fidedigno.

Es necesario ampliar la muestra y contar con un método cuantitativo de medición de saliva, para obtener resultados más fidedignos y poder establecer relaciones de causalidad adecuadas. Asimismo, necesitamos difundir más este síntoma no motor en pacientes con enfermedad de Parkinson, ya que es susceptible a ser tratado de manera efectiva y segura.

CONCLUSIONES

Una dosis de 75 U abobotoxina tipo A, inyectado en la glándula parótida de pacientes con enfermedad de Parkinson y sialorrea, pareciera ser adecuado para el control del síntoma, no crea efectos adversos, y este efecto comienza desde la primera semana de la aplicación, manteniéndose hasta el tercer mes del inicio del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Amanda Amrita Lakraj, Narges Moghimi, Bahman Jabbari. Sialorrhea: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins* 2013; 5: 1010-31.
2. Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, Hobson A, Barlow J, *et al*. Cranial nerve modulation of human cortical swallowing motor pathways. *Am J Physiol* 1997; 272: G802-G808.
3. Volonte MA, Porta M, Comi G. Clinical assessment of dysphagia in early phases of parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002;23:S121-S122.
4. Glickman S, Deane CN. Treatment of relative sialorrhoea with botulinum toxin type a: Description and rationale for an injection procedure with case report. *Eur J Neurol* 2001; 8, 567-71.
5. Hung CC, Fu PK, Wang HY, Chan CH, Lan TH. Treatment effects of traditional Chinese medicines suoquan pill and wuling powder on clozapine-induced hypersalivation in patients with schizophrenia: study protocol of a randomized, placebo-controlled trial. *J Chin Integr Med* 2011; (9): 495-502.
6. Scully C, Limeres J, Gleeson M, Tomás I, Diz P. Drooling. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 321-7.
7. Holsinger FC, Bui DT. Anatomy, function, and evaluation of the

- salivary glands. *Salivary. Glands Disorders* 2007; 1:1-16.
8. Hollinshead WH. *Anatomy for Surgeons*; Hoeber Medical Division, Harper and Row: New York, NY, USA, 1968; 551-6.
 9. Garrett JR, Proctor GB. Control of salivation. In the scientific basis of eating: taste and smell, salivation, mastication and swallowing and their dysfunctions; frontiers of oral biology; linden, D., Roger, W.A., Eds.; Karger: Basel, Switzerland, 1998;135-55.
 10. Myer CM., 3rd. Sialorrhea. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36:1495-500.
 11. Borg M, Hirst F. The role of radiation therapy in the management of sialorrhea. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 1113-9.
 12. Lloret SP, Nano G, Carosella A, Gamzu E, Merello M. A double-blind, placebo-controlled, randomized, crossover pilot study of the safety and efficacy of multiple doses of intra-oral tropicamide films for the short-term relief of sialorrhea symptoms in parkinson's disease patients. *J. Neurol. Sci.* 2011, 310, 248–250.
 13. Mato, A, Limeres J, Tomas I, Muñoz M, Abuin C, Feijoo JF, et al. Management of drooling in disabled patients with scopolamine patches. *Br. J. Clin. Pharmacol* 69, 684–688.
 14. Crysdale, W.S. Management options for the drooling patient. *Ear Nose Throat J.* 1989;68:820, 825-6, 829-30.
 15. Lim EC, Seet RC. Use of botulinum toxin in the neurology clinic. *Nat Rev Neurol* 2010;6:624-36.
 16. Thomsen TR, Galpern WR, Asante A, Arenovich T, Fox SH. Ipratropium bromide spray as treatment for sialorrhea in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:2268-73.
 17. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. Botulinum toxin a as treatment for drooling saliva in pd. *Neurology* 2000;54,244-7.
 18. Ondo WG, Hunter C, Moore W. A double-blind placebo-controlled trial of botulinum toxin B for sialorrhea in parkinson's disease. *Neurol* 2004;62:37-40.
 19. Jackson CE, Gronseth G, Rosenfeld J, Barohn RJ, Dubinsky R, et al. Randomized double-blind study of botulinum toxin type B for sialorrhea in ALS patients. *Muscle Nerve* 2009; 39, 137-43.
 20. Lagalla, G, Millevolte M, Capecci M, Provinciali L, Ceravolo G. Botulinum toxin type A for drooling in parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord* 2006; 21, 704-7.
 21. Chinnapongse, R, Gullo K, Nemeth P, Zhang P, Griggs L. Safety and efficacy of botulinum toxin type B for treatment of sialorrhea in Parkinson's disease: A prospective double-blind trial. *Mov Disord* 2012;27:219-26.
 22. Lipp AT, Trottenberg, Schink T, Kupsch A, Arnold G. A randomized trial of botulinum toxin a for treatment of drooling. *Neurology* 2003;61:1279-81.
 23. Wilken B, Aslami B; Backes H. Successful treatment of drooling in children with neurological disorders with botulinum toxin A or B. *Neuropediatrics* 2008;39:200-4.
 24. Guidubaldi, A, Fasano A, Ialongo T, Piano C, Pompili M, et al. Botulinum toxin a versus b in sialorrhea: A prospective, randomized, double-blind, crossover pilot study in patients with amyotrophic lateral sclerosis or parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26,313-9.
 25. Alrefai AH, Aburahma SK, Khader YS. Treatment of sialorrhea in children with cerebral palsy: A double-blind placebo controlled trial. *Clin Neurol. Neurosurg* 2009; 111, 79-82.
 26. Perez Lloret S, Pirán Arce G, Rossi M, Caivano Nemet ML, Salsamendi P, et al. Validation of a new scale for the evaluation of sialorrhea in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22:107-11.

ARTÍCULO SIN CONFLICTO
DE INTERÉS
