



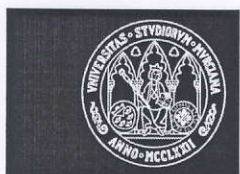
UNIVERSIDAD DE MURCIA

**DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA,
ESTOMATOLOGÍA, RADIOLOGÍA Y
MEDICINA FÍSICA**

**“Eficacia del Ácido Máfico 1% en Pacientes con
Xerostomía Inducida por Benzodiazepinas.”**

D. Juan José Fernández de Rota Conde

2015



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Ricardo Elías Oñate Sánchez, Profesor Titular de Universidad del Área de Estomatología y Director del Departamento* **DERMATOLOGÍA, ESTOMATOLOGÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA**, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada **“Eficacia del ácido málico 1% en pacientes con xerostomía inducida por benzodiazepinas”**, realizada por D. **JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ DE ROTA CONDE**, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. Jose Luís Calvo Guirado, D. Gerardo Gómez Moreno y D. Tomás Quirosa Moreno, este Consejo de Departamento, en sesión celebrada en fecha **24/03/2015**, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, 25 de marzo de 2015



Doctorando: D. JUAN JOSE FERNÁNDEZ DE ROTA CONDE

**Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*

**Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

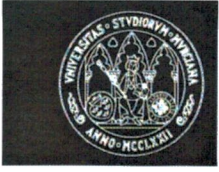
D. JOSE LUÍS CALVO GUIRADO, Profesor Titular de Universidad del Área de Estomatología en el Departamento de **DERMATOLOGÍA, ESTOMATOLOGÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA,**

AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “**Eficacia del ácido málico 1% en pacientes con xerostomía inducida por benzodiazepinas**”, realizada por D. **Juan José Fernández de Rota Conde**, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 24 de marzo de 2015





UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. GERARDO GÓMEZ MORENO, Profesor Titular de Universidad del Área de Estomatología en el Departamento de Estomatología, Universidad de Granada, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "EFICACIA DEL ÁCIDO MÁLICO 1% EN PACIENTES CON XEROSTOMÍA INDUCIDA POR BENZODIAZEPINAS", realizada por D. JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ DE ROTA CONDE, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 24 de Marzo de 2015



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. TOMÁS QUIROSA MORENO, Doctor de Universidad del Área de Psicología en el Departamento de Psicología del Ayuntamiento de La Zubia (Granada), AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "EFICACIA DEL ÁCIDO MÁLICO 1% EN PACIENTES CON XEROSTOMÍA INDUCIDA POR BENZODIAZEPINAS", realizada por D. JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ DE ROTA CONDE, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 24 de Marzo de 2015

AGRADECIMIENTOS

Durante estos diez años de profesión son muchas las personas que han participado en mi formación y evolución como odontólogo y persona. Quiero expresar en estas líneas mi más sincero agradecimiento a todas esas personas que con su apoyo y confianza desinteresada depositada en mi persona, han contribuido en la realización de esta tesis.

- En primer lugar y especialmente quiero mostrar mi gratitud y más sincero cariño al profesor Gerardo Gómez Moreno, porque sin tu ayuda hubiera sido imposible realizar este trabajo. Tu dirección de esta tesis doctoral ha sido ejemplar: por tu trabajo, orientación, motivación, seguimiento y supervisión de cada paso que he ido dando, pero especialmente por la confianza depositada en mi. Gracias por ser como eres.

- Al profesor Jose Luis Calvo Guirado, por dirigir este trabajo de investigación con maestría y abrirme desinteresadamente las puertas del Departamento de Dermamntología, Estomatología, Radiología y Medicina Física de la Universidad de Murcia.

- Al Dr. Tomás Quirosa Moreno, que sin tu colaboración y participación en este trabajo no hubiera sido posible llegar a este fin.

- A Antonio Aguilar-Salvatierra y Javier Guardia, por la participación activa durante toda la investigación, vuestra colaboración ha sido fundamental. Gracias.

- A Dentaïd por su colaboración y subvención del material necesario para este estudio.

- A mis profesores, compañeros y amigos, los profesores Maximio González-Jaranay Ruiz y Gerardo Moreu Burgos. Gracias por todos los conocimientos y consejos recibidos durate todo este tiempo en la Unidad docente de Periodoncia de la Facultad

de Odontología de Granada. Con vosotros empecé a recorrer mis primeros pasos en el mundo de la investigación y docencia, y sin vuestro buen hacer hubiera sido imposible realizar este trabajo. Espero seguir formando parte de este proyecto tan ilusionante que estamos contruyendo entre muchos en el Master de Periodoncia e Implantología de la Facultad de Odontología de Granada. Os estaré toda la vida agradecido. “Gracias Maestros”.

- A mis compañeros, los doctores Luis Tellez Bermejo, Jerónimo Rubio Roldán, Javier Fernández Delgado y Antonio Roa. Gracias por vuestro compañerismo y amistad durante todos estos años dentro y fuera de la Facultad de Granada.

- A mis padres, Maribel y Juan José; y a mis hermanos, Maribel y Tono. Por vuestro amor, cariño y comprensión.

- A mi mujer, María Henar y a mi hijo, Pablo. Gracias por darle sentido a mi vida y hacerme sentir tan feliz e importante. Os quiero.

Este proyecto ha sido financiado por: Proyecto de Investigación FIS PI10 / 00932, Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III (España) y Proyecto OTRI CNT-2856 en cooperación con la Universidad de Granada-Dentaid SL (Barcelona, España), en el marco de la investigación farmacológica Grupo de Investigación en Odontología CTS-654, patrocinado por la Junta de Andalucía (España).

DEDICATORIA

A las personas más importantes de mi vida. Mi mujer, María Henar, por acompañarme en el maravilloso viaje de la vida y poder hacer realidad mi mayor deseo, mi hijo Pablo.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1-Introducción | 10 |
| 1.1. La Saliva | 11 |
| 1.2. Glándulas Salivales. Desarrollo Embriológico, Histología, Anatomía Y Fisiología | 16 |
| 1.3. Xerostomía | 24 |
| 1.3.1. Xerostomía Por Fármacos | 27 |
| 1.4. Benzodiazepinas | 29 |
| 1.5. Tratamiento De Xerostomía | 33 |
| 1.6. Ácido Málico. | 37 |
| 2. Objetivos | 39 |
| 2.1. Objetivo General | 40 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 40 |
| 3. Material Y Métodos | 41 |
| 3.1. Población De Estudio. | 42 |
| 3.2. Diseño Del Estudio | 43 |
| 3.3. Análisis Estadístico | 52 |
| 4. Resultados | 53 |
| 5. Discusión | 57 |
| 6. Conclusiones | 63 |
| 7. Anexo | 65 |
| 8. Bibliografía | 70 |

ÍNDICE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Esquema de la glándula salivar.

Figura 2. Representación de la ubicación de las glándulas de Weber.

Figura 3. Representación de la ubicación de las glándulas de Blandin o de Nühn.

Figura 4. Representación de la ubicación de las glándulas de Von Ebner.

Figura 5. Estructura química de la Benzodiazepina

Figura 6. Mecanismo de acción del neurotransmisor natural GABA (ácido gamma-aminobutírico) y de las BZD en las células del sistema nervioso (neuronas) en el cerebro.

Figura 7. Fórmula estructural del ácido málico.

Figura 8. Diagrama de flujo CONSORT del ensayo.

Figura 9. Presentación de los esprays utilizados en el ensayo.

Figura 10. Áreas de la mucosa oral donde se aplicaban el spray los participantes.

Figura 11. Toma de muestras de saliva en una participante del ensayo.

Figura 12. Botes utilizados en la recolección de las muestras de saliva.

Figura 13. Parafina utilizada para la estimulación de la saliva estimulada.

Figura 14. Balanza de precisión usada en el estudio.

Figura 15. Conservación de las muestras de saliva tras su obtención.

Figura 16. Diagrama de resultados de la tasa de flujo salival no estimulado.

Figura 17. Diagrama de resultados de la tasa de flujo salival estimulado.

Tabla 1. Grupo de fármacos xerostomizantes.

Tabla 2. Cuestionario de boca seca (DMQ) que se realizó a los participantes al inicio y 2 semanas de la aplicación del producto/placebo.

Tabla 3 . Edad, sexo, valores DMQ, número de pacientes(%).

1-INTRODUCCIÓN

1.1. LA SALIVA

La saliva es una secreción exocrina compleja, importante en el mantenimiento de la homeostasis de la cavidad bucal (Mandel ID, 1989; Bradway SD et al, 1991). Su aspecto es incoloro, transparente, ligeramente viscoso, es insípida e inodora. Estas características dependen en gran medida de su composición, ya que la saliva es un 99% agua, mientras que el 1% restante está constituido por moléculas orgánicas e inorgánicas. Si la cantidad de la saliva es importante, la calidad también lo es para describir sus funciones, y viene determinado por su composición (Sreebny LM et al, 1992). Las funciones de la saliva son:

- Lubricación: mucina, glicoproteínas ricas en prolina, y agua (Llena Puy C, 2006; Bascones A et al, 2007).
- Antimicrobiana: lisocima, lactoferrina, lactoperoxidas, mucinas, cistinas, histatinas, inmunoglobulinas, Ig A y proteínas ricas en prolina.
- Mantenimiento de la integridad de la mucosa: mucinas, electrolitos y agua.
- Limpieza: agua.
- Capacidad tampón y remineralización: bicarbonato, fosfato, calcio, staterina, proteínas aniónicas ricas en prolina y flúor (Brady M et al, 2008).
- Preparación del bolo alimenticio: agua y mucinas.
- Digestión: amilasa, lipasa, ribonucleasas, proteasas, agua y mucinas.
- Sabor: agua y gustina.
- Fonación: agua y mucina.

Se ha demostrado que existe un polimorfismo genético en la saliva (Azen EA, 1972). Esto quiere decir que factores biológicos como la nutrición (Johansson I et al, 1992), así como características fisiológicas específicas (Baum BJ et al, 1983) pueden

modificar su contenido y función. Además existe una gran variación individual que influye en la prevalencia de caries dental y otras enfermedades bucales.

El papel protector que juega la saliva frente a la caries se debe principalmente a su velocidad y cantidad de flujo, ya que favorece la limpieza de sustratos bacterianos y protege las superficies bucales gracias a su capacidad amortiguadora. También contiene sustancias que incrementan el pH y agentes biológicos antimicrobianos (Lagerlof F et al, 1994). En este sentido, la concentración de un gran número de constituyentes moleculares (proteínas salivales) normales en saliva (Banderas JA et al, 1994) capaces de influir en el proceso carioso pueden estar afectados por muchos factores (Mandel ID et al, 1976), entre los que se encuentra el flujo salival (Dawes C et al, 1990).

La saliva también tiene un papel fundamental en la formación del biofilm oral. El biofilm oral es una biopelícula que recubre todas las estructuras orales, posee un componente celular, fundamentalmente bacteriano y otro acelular de un triple origen bacteriano, salival y de la dieta. A los pocos minutos de realizar un correcto cepillado dental se forma la película adquirida, que se define como una capa acelular formada por proteínas salivales y otras macromoléculas, y constituye el sustrato para una primera colonización de microorganismos, la cual bajo determinadas condiciones se transformará en placa dental. La película adquirida sirve como mecanismo de protección frente a la atrición y abrasión dental, además de barrera de difusión, ya que su carga es electronegativa (Bernimoulin JP et al, 2003).

La colonización bacteriana primaria ocurre mediante la adhesión irreversible y

específica entre los receptores de la película adquirida y las moléculas bacterianas conocidas como adhesinas, con especial mención a las proteínas ricas en prolina que se unen por su segmento amino-terminal al diente, que permiten dejar libre la porción carboxi-terminal para unirse a las bacterias; esta etapa dura entre 4 y 24 horas y en ella predominan las bacterias de metabolismo aerobio. La colonización secundaria puede durar entre 1 y 14 días, aumenta su espesor y en las zonas más profundas comienzan a predominar los microorganismos anaerobios.

Transcurridas dos semanas aproximadamente se forma la placa madura, de características anaerobias en zonas profundas y escasos nutrientes, lo que provoca un aumento en el acúmulo de productos de desecho, que pone en riesgo el número de células viables, si bien, la placa conserva una cierta estabilidad en su composición. La placa madura puede mineralizarse y formar el cálculo, que tiene como prerrequisito que la placa tenga un pH más alcalino que la saliva o el fluido crevicular circundante, lo cual puede deberse a una elevada actividad proteolítica. La actividad de las proteasas en la saliva está íntimamente relacionada con los índices de cálculo, así mismo la alta concentración de urea en la placa favorece la deposición de calcio y fósforo en la misma. Sobre esta placa calcificada pueden volver a iniciarse procesos como los anteriormente descritos, lo que irá incrementando su espesor (Sbordone L et al, 2003).

En la actualidad, el análisis de la saliva como herramienta de diagnóstico tiene una función importante, debido al gran cocimiento en su composición, lo que constituye un gran avance tanto para pacientes como para profesionales de la salud, por su facilidad a la hora de obtener una muestra sin la necesidad de realizar técnicas

invasivas para su recolección (Haeckel R et al, 1993). Estas sustancias pueden llegar a la saliva tanto por rutas intra como extracelulares. Las vías intracelulares más habituales son la difusión pasiva y el transporte activo, y la vía extracelular más conocida se basa en la ultrafiltración a través de las uniones celulares.

También se ha descrito que algunas moléculas pueden llegar a la saliva desde el suero, atravesando las barreras capilares, espacios intersticiales y membranas de las células acinares y ductales, hasta drenar por los túbulos de excreción. De la misma manera, puede haber paso de sustancias del líquido crevicular a la saliva (Llena Puy C, 2006). Por todo esto, es posible medir, cuantificar y monitorizar una amplia cantidad de componentes salivales moleculares y compararlos con los componentes del suero (Slavkin HC et al, 1998).

A pesar de todo, la saliva no se está utilizando de manera rutinaria como indicador de salud o enfermedad. Sin embargo, algunos clínicos comienzan a apreciar sus ventajas, a medida que se realizan estudios sobre sus aplicaciones en diferentes campos de la Medicina (Sreebny LM et al, 2005). Entre las aplicaciones diagnósticas de la saliva destacan:

- Diagnóstico en el riesgo de caries, por la posibilidad de detectar la presencia de *S. mutans* y *Lactobacillus spp.* (Llena MC et al, 2004) y de determinar la presencia de ácido láctico, causante de la desmineralización subsuperficial que da origen al inicio de la lesión de caries (Llena MC et al, 2004).

- Enfermedades infecciosas que afectan a la cavidad oral como las candidiasis pueden diagnosticarse por la presencia de *Candida spp.* en la saliva. También la presencia de bacterias periodontopatógenas puede diagnosticarse a través de la saliva, esto es

importante, no solo por la posibilidad de identificar la microflora específicamente más periodontopatógena, sino también por la importancia que juegan algunas de estas bacterias en el incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, nacimientos pretérmino y niños de bajo peso al nacer (Morrison HI et al, 1999).

- Enfermedades hereditarias como la fibrosis quística, considerada como una exocrinopatía caracterizada por una alteración en el transporte de electrolitos en las células epiteliales y la secreción de un moco viscoso por parte de las glándulas y los epitelios. La fibrosis quística se relaciona con una elevación en el contenido de sodio, cloro, calcio, fosfato, lípidos y proteínas en la saliva de las glándulas submaxilares, así mismo se encuentra en la saliva de estos pacientes la presencia de un factor de crecimiento epidérmico con actividad biológica pobre, con respecto al de las personas sanas y una elevación de la prostaglandina E2 (Slomiany BL et al, 1982).

- Diagnóstico de la enfermedad celíaca, por la detección en saliva de IgA y anticuerpos antigliadina. Es un método con una alta especificidad y una baja sensibilidad, al contrario de lo que sucede con las determinaciones en suero, que son altamente sensibles y menos específicas (Rujner J et al, 1996).

- Diagnóstico del síndrome de Sjögren, que junto a una biopsia de las glándulas salivales se observa presencia de infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos CD4, una reducción del flujo en reposo y estimulado; y cuantitativamente se encuentra un aumento de la concentración de otros componentes (Tishler M et al, 1999).

- Diagnóstico de enfermedades malignas como la presencia de anticuerpos frente a la proteína p53 en carcinoma oral de células escamosas, marcador tumoral c-erbB-2 en la saliva y suero de mujeres con cáncer de mama (marcador CA 125 con una mayor

especificidad y menor sensibilidad que sus valores en el suero) (Streckfus C et al, 2000).

- Enfermedades infecciosas como *Helicobacter pylori* mediante estudio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la detección de anticuerpos frente a otros agentes infecciosos como la *Borrelia burgdorferi*, *Shigella* o *Tenia solium* pueden ser detectados a través de la saliva.

- Infecciones víricas como la detección de antígenos en saliva de hepatitis A y B. También la presencia de anticuerpos para infecciones como rubeola, parotiditis, sarampión e infección por VIH.

- Para el control de drogas como el etanol, cocaína, benzodiazepinas, opiáceos y la presencia de tiocianato en fumadores (Navazesh M et al, 2002).

En conclusión, la saliva sirve como instrumento de diagnóstico o como elemento para monitorizar la evolución de determinadas enfermedades o la dosificación de determinados medicamentos. Según avancen las investigaciones se encontrarán más indicaciones, puesto que es sin duda un fluido ideal, debido a sus características de accesibilidad y ausencia de métodos cruentos en su obtención.

1.2. GLÁNDULAS SALIVALES. DESARROLLO EMBRIOLÓGICO, HISTOLOGÍA, ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

Las glándulas salivales comienzan a formarse entre la sexta y la octava semana del periodo embrionario. Cada una de ellas se origina en un lugar específico de la mucosa que tapiza el estomodeo (la cavidad bucal primitiva).

En primer lugar, se produce un engrosamiento del epitelio del estomodeo en el que la

glándula verterá su secreción a la boca. El brote epitelial forma un cordón celular macizo que se invagina en el ectomesenquima y más tarde se ramifica dicotómicamente a partir de su extremo distal romo. Posteriormente, los cordones desarrollan una luz en su interior, transformándose en conductos, mientras que los extremos distales se diferencian en acinos o unidades secretoras.

Se producen las diferenciaciones citológicas a nivel de las diferentes porciones ductuales y de las unidades secretoras terminales, originándose los distintos tipos celulares de acuerdo con las funciones que deberá cumplir cada uno de ellos. El ectomesenquima que rodea el epitelio da origen al tejido conectivo del estroma, que subdivide la glándula en lóbulos y lobulillos. Prácticamente, todas las glándulas salivales menores y parótidas serían de origen ectodérmico, en cambio las linguales posteriores junto con las submaxilares y sublinguales que se forman en el piso de la boca son de origen endodérmico. Los extremos secretores (acinos) pueden ser mucosos, serosos o seromucosos.

El borde externo o base de las células descansa sobre una membrana basal situada entre las células y el tejido conjuntivo donde se encuentran los nervios y vasos sanguíneos necesarios para diversos aspectos de la actividad celular. La base de las células se encuentra rodeada de tejido conjuntivo y parcialmente alrededor de cada acino secretor hay una célula mioepitelial, además, esta célula posee la capacidad de contraerse como un músculo. Sus proyecciones rodean el acino, así al contraerse lo comprime produciendo la liberación de su contenido al exterior por el sistema de conductos (Figura 1).

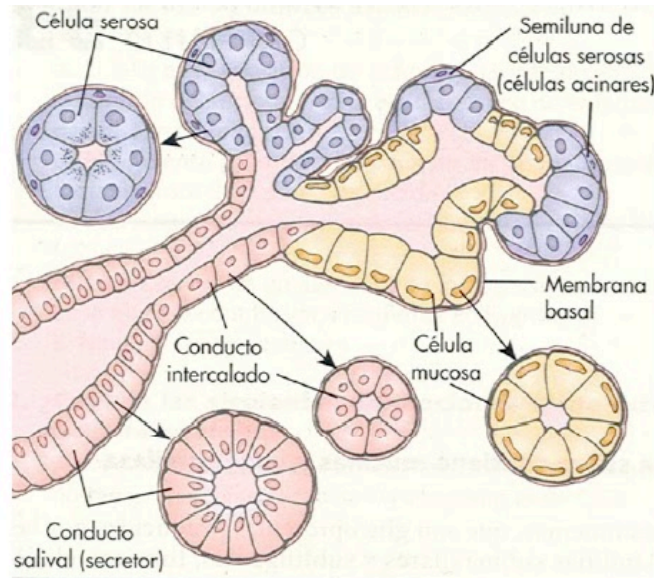


Figura 1. Esquema de la glándula salivar.

La secreción de los acinos mucosos es ligeramente viscosa debido a la producción de mucinas. Aunque la saliva producida por estos acinos es en un 99% agua, posee una serie de iones inorgánicos, como sodio, potasio y cantidades muy secundarias de amilasa. Morfológicamente, un acino mucoso es más tubular y posee una luz más larga que un acino seroso y las membranas celulares pueden observarse más fácilmente en las caras adyacentes de las células. El núcleo de una célula mucosa suele ser plano y se sitúa en la región basal de la misma que posee una forma piramidal.

Los acinos serosos producen una saliva de composición similar a la producida por los acinos mucosos, aunque su composición no presenta mucinas. Así la secreción serosa es más acuosa y transparente. El acino seroso es el principal productor de amilasa. La luz de los gránulos de secreción es pequeña y las membranas de las células adyacentes no se observa con facilidad. El núcleo es redondo y, a diferencia, de las células mucosas se encuentra próximo al centro celular.

Por último, están los acinos seromucosos, que se dan en las glándulas que tienen tanto

componente mucoso como seroso. En éstos pueden observarse los dos tipos de acinos separados o también juntos, constituyendo los acinos mixtos o seromucosos. Las células mucosas forman una estructura tubular y en el extremo del conducto un grupo de células serosas, que constituyen un cúmulo con forma de media luna que se denominan semilunar serosas. Debido a que poseen células de los dos tipos, su producción es una mezcla de saliva que se obtendría de acinos serosos y mucosos.

Sistema de conductos

Las glándulas salivales poseen una cantidad variable de lobulillos, según su tamaño y al tejido conjuntivo que lo rodea. Existen diferentes tipos de conductos, algunos dentro del lóbulo y algunos fuera de la glándula que se dirigen a la superficie de la cavidad oral. Por tanto, se puede clasificar este sistema de conductos en:

- Conductos intratubulares.
- Conductos intercalados.
- Conductos estriados o secretores.
- Conductos interlobulares.

Según su tamaño, hay que considerar la existencia de una serie de pequeñas glándulas salivales situadas en su mayor parte en la lámina propia de la mucosa o en la submucosa de la cavidad bucal, que desembocan a través de pequeños conductos. Estas glándulas menores, están diseminadas por toda la extensión de la mucosa de la cavidad bucal y son muy numerosas. Se distinguen glándulas salivales labiales, bucales o yugales, palatinas y linguales. Las glándulas salivales labiales y bucales llevan sus secreciones al vestíbulo de la cavidad bucal, y las linguales y palatinas lo hacen en la cavidad bucal propiamente dicha. Las gándulas palatinas se encuentran en

el paladar. Las glándulas labiales ocupan la cara posterior de los labios que ofrece un aspecto de relieve en su superficie. Las glándulas yugales o bucales se sitúan en la mucosa de las mejillas o también llamado glándulas molares para las que se sitúan en la mucosa cerca de la desembocadura del conducto parotídeo o de Stenon; las glándulas de Weber son las glándulas situadas bilateralmente en la zona dorsal de la base lingual, las glándulas de Blandin o de Nühn están en la cara inferior de la lengua, cerca de su apex, a ambos lados de la línea media y las glándulas de Von Ebner se distribuyen en el dorso y bordes laterales de la lengua, en la región de la V lingual.

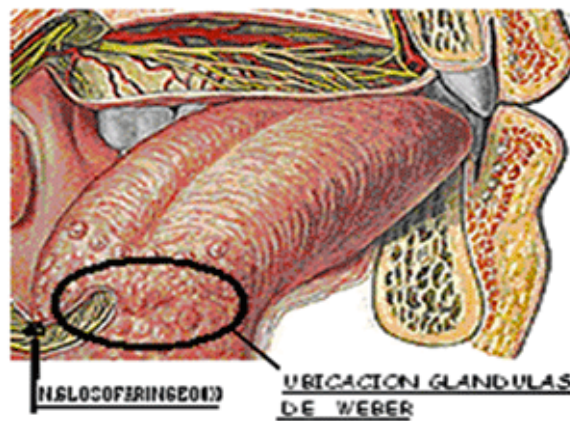


Figura 2. Representación de la ubicación de las glándulas de Weber (Putz R et al, 2002).

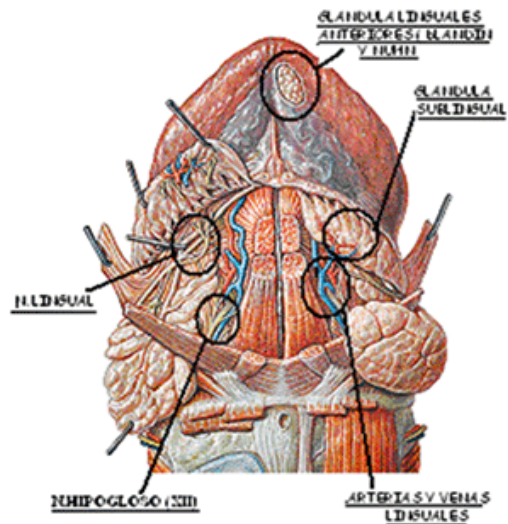


Figura 3. Representación de la ubicación de las glándulas de Blandin o de Nühn (Putz R et al, 2002).

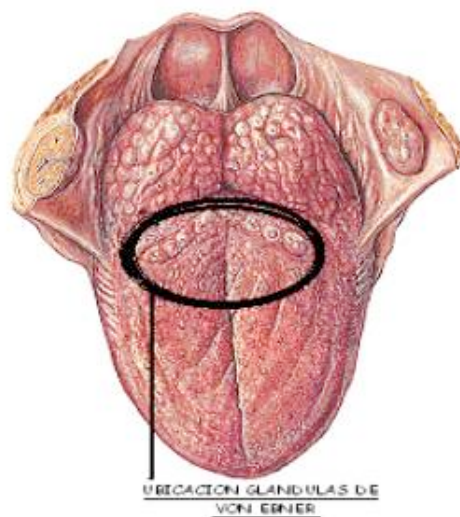


Figura 4. Representación de la ubicación de las glándulas de Von Ebner (Putz R et al, 2002).

Por otro lado, se encuentran las glándulas salivales de anatomía clásica, pares, de gran tamaño y que se encuentran por fuera de la mucosa e incluso a distancia de la cavidad bucal, aunque están unidas a esta cavidad a través de un conducto excretor; estas glándulas son: parótida, submandibular y sublingual. La saliva proviene en un 93% de las glándulas salivales mayores y el 7% restante de las menores. Su procedencia

original es estéril y pierde esta propiedad al entrar en contacto con la cavidad oral (fluido crevicular, microorganismos, restos alimenticios y células descamadas de la mucosa oral) (Llena Puy, 2006).

Existe dos tipos de saliva según su estimulación:

- La saliva basal o no estimulada, aquella que se obtiene cuando el individuo se encuentra despierto y en reposo, es mínima la estimulación glandular y en ausencia de estímulos exógenos (Sreebny LM et al, 1981).
- La saliva estimulada es la que se obtiene al activar la glándula por medio de mecanismos externos. Estos estímulos pueden ser debidos a la masticación o a través del gusto.

En un individuo sano la secreción salival diaria se estima entre 0,5 y 1,5 litros (Mese H, 2007). La glándula parótida produce saliva serosa, rica en amilasa, que constituye hasta el 50% del volumen total de saliva estimulada. La glándula submaxilar produce una secreción mixta, seromucosa. La glándula sublingual produce el 2% de la saliva no estimulada, fundamentalmente mucosa. Las glándulas salivales menores producen menos del 10% del volumen total de saliva y juegan un papel muy importante para mantener la lubricación en reposo. Las glándulas salivales menores presentes en el paladar son células acinares estrictamente mucosas, las glándulas labiales y bucales son de tipo mixto, mientras que las glándulas de von Ebner y el resto de glándulas menores son de secreción estrictamente serosa (Mese H, 2007).

La secreción diaria de saliva oscila entre 500 y 700 mL, con un volumen medio en la cavidad oral de 1,1 mL. Su producción está controlada por el sistema nervioso

autónomo. En reposo, la secreción oscila entre 0,25 y 0,35 mL/mn y procede sobre todo de las glándulas submandibulares y sublinguales. Ante estímulos sensitivos, eléctricos o mecánicos, el volumen puede llegar hasta 1,5 mL/mn. El mayor volumen salival se produce antes, durante y después de las comidas, alcanzando su pico máximo alrededor de las 12 del mediodía y disminuye de forma muy considerable por la noche, durante el sueño (Nauntofte et al, 2003).

La tasa de flujo de secreción salival depende del sistema nervioso, y de factores biológicos y ambientales. Algunas circunstancias fisiológicas como son la edad, el número de dientes presentes, el sexo, el peso corporal o el momento del día hacen que varíe. Con respecto a la edad, hay que señalar que, si bien la secreción de las glándulas submaxilares y sublingual puede estar ligeramente disminuida, no ocurre así con las parótidas en las personas de edad avanzada. Se puede apreciar una reducción de la saliva total no estimulada pero una buena respuesta a la estimulación, a pesar de la confluencia de otros factores tales como la polimedicación o de algunas enfermedades como diabetes, deshidratación o hipertensión arterial, que pueden agravar la sintomatología clínica (Cohen-Brown G et al, 2004; Dodds MW et al, 2005). También influye el tamaño glandular, peso corporal, el estado de hidratación, factores emocionales, exposición a la luz y ritmos cardíacos (Watanabe S et al, 1988).

Fisiológicamente, se produce una mayor secreción salival durante el periodo de la erupción dentaria, que se relaciona con una hiperestimulación de los receptores periféricos de la mucosa oral, también durante la primera mitad del embarazo y durante la menstruación, así como con los estímulos olfativos, mecánicos (como la

masticación) y gustativos como ácidos o dulce, se produce una hiperestimulación de la secreción salival.

1.3. XEROSTOMÍA

La xerostomía es la sensación subjetiva de sequedad bucal, producida, en muchos casos, por una secreción salival disminuida o cambios en la composición bioquímica de la saliva. La saliva juega un papel fundamental en el mantenimiento de la salud oral. Tiene un papel lubricante y protector frente a infecciones sobre la mucosa y las superficies dentarias. Además, los pacientes con xerostomía refieren a menudo dificultades para masticar, tragar alimentos o incluso hablar, sobre todo aquellos que son portadores de prótesis dentales (Cassolato SF et al, 2003).

Hay que establecer la diferencia entre xerostomía e hiposalivación o hiposecreción salival. La xerostomía es un concepto subjetivo de “sensación de boca seca”, mientras que la hiposalivación se refiere a una disminución de la tasa de flujo salival, y por tanto, es objetivo y cuantificable. Se considera hiposalivación cuando encontramos tasas inferiores a 0.1–0.2 mL/min de saliva total en reposo, ó 0.7mL/min de saliva total estimulada (Navazesh M et al, 1992). La mayoría de los casos de xerostomía aparecen en pacientes con hiposalivación, aunque no siempre. Clásicamente, se acepta que cuando el flujo salival se reduce en torno al 50%, aparecen los signos y síntomas de xerostomía (Dawes C, 1987; Wolff MS et al, 1999). Aún así, también se describen casos de xerostomía con flujos salivales normales, así como sujetos con una secreción disminuida que no refieren ningún problema oral (reducciones por debajo del 50%, generalmente).

Etiología de la xerostomía

La xerostomía, aunque produce una serie de molestias a causa de la sequedad de boca que siente el paciente, no es una enfermedad, sino una situación clínica a la que se llega por multitud de causas. Según el nivel del reflejo salival donde la alteración se produzca, encontramos diferentes niveles:

1. Alteraciones de los estímulos aferentes: situaciones donde existen una disminución de estímulos periféricos extraorales (como visuales u olfatorios) o bien bucales (como los de tipo mecánico, térmico o gustativo), que influirán en una menor información aferente y conducirán a una menor producción de saliva, que es lo que aparece en personas mayores (Handelman SL et al, 1986).

2. Alteraciones a nivel central: situaciones clínicas como ciertos procesos psicopatológicos como el estrés, la ansiedad y anorexia nerviosa; alteraciones de cuadros centrales de tipo hipofisario o situaciones de xerostomía después de un traumatismo craneoencefálico (Nickol HL, 1969). Sin embargo, este tipo de xerostomía no suele venir acompañada por una hiposalivación (disminución en la secreción de saliva), mientras que en el caso de la xerostomía inducida por fármacos sí suele ser así (Bergdahl M et al, 2000).

3. Alteraciones de las vías eferentes vegetativas: son las situaciones más frecuentes, afecciones que inhiben la transmisión nerviosa a este nivel como el consumo excesivo de tabaco (a pesar de que la nicotina actúa inicialmente estimulando la secreción salival), adicción de drogas en toxicómanos y uso de fármacos xerostomizantes (algunos tienen acción también a nivel central) (Scoop IW et al, 1978).

4. Alteraciones de las propias glándulas:

a) Por falta de materiales para la producción de saliva: la falta de aporte de productos necesarios puede presentarse en pacientes con falta crónica de proteínas,

aunque esta situación clínica no suele darse frecuentemente. Por el contrario, la falta de aporte hídrico o su excesiva pérdida en pacientes deshidratados, diabéticos o uso continuo de diuréticos, sí son situaciones clínicas más frecuentes.

b) Por falta o destrucción del parénquima salival: la aplasia total de tipo ectodérmico en formación de las glándulas salivales mayores es muy rara, al igual que la resecciones quirúrgicas totales (McDonald E et al, 1986).

Lo más prevalente son situaciones clínicas en la que se produce una destrucción del parénquima glandular a causa de procesos de tipo autoinmunes como es el síndrome de Sjögren, caracterizado por una infiltración linfocitaria y destrucción progresiva de las glándulas salivales y lagrimales, lo que produce una xerostomía de difícil solución.

5. Alteraciones de los conductos de drenaje de las glándulas salivales: la obstrucción de los conductos de drenaje puede producir retenciones y disminución de la saliva total, en cuadros clínicos como la litiasis con carácter múltiple, en sialoadenitis crónicas con estenosis de los conductos y excepcionalmente en estenosis congénitas ductales con disminución de la secreción y atrofia del parénquima glandular.

En resumen, son muchas las circunstancias clínicas que pueden alterar en estos niveles los potenciales creados para generar saliva en las glándulas salivales, algunos se presentan clínicamente con mucha más frecuencia y otros menos frecuencia.

Los tres factores etiológicos más importantes que se relacionan con esta condición son: radioterapia de cabeza y cuello, ciertas condiciones sistémicas (síndrome de Sjögren primario o secundario a otras enfermedades autoinmunes, estrés, depresión y diabetes) y la terapia con determinados fármacos (donde vamos a centrar nuestro

estudio) (Cassolato SF et al, 2003; Gupta A et al, 2006; Silvestre-Donat FJ et al, 2004).

1.3.1. XEROSTOMÍA POR FÁRMACOS

Son demasiados, más de 500 (Carranza FA et al, 2002) y muy variados los fármacos que tienen efecto xerostomizante (42 grupos farmacológicos) por diversos motivos (Gupta A et al, 2006). Fundamentalmente, fármacos que tienen una acción directa sobre el sistema nervioso autónomo, que regula la secreción de las glándulas (acción anticolinérgica, bloqueantes adrenérgicos,...) o indirecta sobre el sistema nervioso central (antipsicóticos, ansiolíticos). También aquellos fármacos que reducen fluidos corporales, principalmente diuréticos.

Según estudios previos, los fármacos más relacionados con la aparición de la xerostomía son los antidepresivos (Murray Thomson W et al, 2006). Los antidepresivos clásicos (tricíclicos) son los de mayor efecto xerostomizante. A los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) también se les ha relacionado con la xerostomía, sobre todo cuando se asocian a benzodiazepinas, aunque esta asociación es más débil que la de los antidepresivos tricíclicos (de Almeida P del V et al, 2008).

Además de los antidepresivos, hay otros fármacos como son las benzodiazepinas (cuya prescripción está aumentando en los últimos años), diuréticos (eliminación de líquido) y otros antihipertensivos como los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA), así como los hipoglucemiantes orales (a los que se les atribuye una relación causal). Otros fármacos como el ácido acetilsalicílico (AAS) como

antiagregante plaquetario o los suplementos de hierro también se han relacionado con la aparición de sensación de boca seca (Murray Thomson W et al, 2006) .

| GRUPO DE MEDICAMENTOS | EJEMPLOS |
|----------------------------|-----------------------------|
| Anoréxicos | Fenfluramina |
| Ansiolíticos | Lorazepam, Diazepam |
| Anticonvulsivos | Gabapentin |
| Antidepresivos Tricíclicos | Amitriptilina, Imipramina |
| Antidepresivos ISRS | Sertralina, Fluoxetina |
| Antieméticos | Meclizina |
| Antihistamínicos | Loratadina |
| Antiparkinsonianos | Biperideno, Selegilina |
| Antipsicóticos | Clozapina, Clorpromazina |
| Broncodilatadores | Ipratropium, Albuterol |
| Descongestionantes | Pseudoefedrina |
| Diuréticos | Espironolactona, Furosemida |
| Relajantes musculares | Baclofen |
| Analgésicos narcóticos | Meperidina, Morfina |
| Sedantes | Flurazepam |
| Antihipertensivos | Prazosin hydrochloride |
| Antiartrítico | Piroxicam |

Tabla 1. Grupo de fármacos xerostomizantes.

El hecho de que los fármacos más xerostomizantes se correspondan con los fármacos más prescritos (tratamiento de enfermedades cardiovasculares y desórdenes mentales) explica la gran prevalencia de esta condición, que aumenta con la edad debido no sólo a la acumulación de patología sistémica y a la polimedicación, sino también a una degeneración progresiva del parénquima glandular inherente al envejecimiento. La prevalencia en sujetos mayores de 65 años oscila entre el 20% y el 46%, según diversos autores (Gupta A et al, 2006; Locker D, 1993; Narhi TO, 1994). Algunos

fármacos quimioterápicos son capaces de provocar alteraciones transitorias en el flujo salival y hasta el 40 % de los pacientes en tratamiento de cáncer refieren este efecto secundario.

La acción anticolinérgica es de los diferentes mecanismos de acción por fármacos de xerostomía la que con mayor frecuencia se produce. El receptor colinérgico muscarínico M3 media la neurotransmisión colinérgica parasimpática a las glándulas salivales y lagrimales (Wynn RL et al, 2001; Smith RG et al, 1994). Los bloqueadores ganglionares y particularmente los beta-bloqueantes pueden causar sequedad de boca asociado con la activación del sistema nervioso central y glándula salival en sus receptores alfa 2-adrenérgicos. Por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) producen sequedad de boca en aproximadamente el 13% de los pacientes (Scully C et al, 2004).

1.4. BENZODIAZEPINAS

En 1930 Leo Sternback descubrió las benzodiazepinas (BZD), sin embargo hasta el año 1957 no se introdujo en la práctica clínica el uso del clordiazepóxido (benzodiazepina ansiolítica), con el nombre comercial Librium®, comercializado por los laboratorios Roche (López-Muñoz F et al, 2000).

A partir de 1963, con la introducción del diazepam (Valium®, Roche, Nutley, Nueva Jersey) las BZD se utilizaron a gran escala gracias al incremento del margen de seguridad y eficacia terapéutica respecto de las sustancias empleadas hasta entonces como ansiolíticos, y que condujo rápidamente al remplazo de los barbitúricos (Lalive AL et al, 2011). Así, actualmente las BZD conforman el grupo de fármacos más utilizado para el tratamiento de la ansiedad. Se utilizan más de 15 tipos de éstos para

el tratamiento de una amplia variedad de malestares psicológicos y físicos, ya que generan menos efectos secundarios que los barbitúricos, son relativamente segura en el caso de sobredosis y tienen menor riesgo de generar dependencia.

Estructura química.

Las BZD son fármacos sintéticos que poseen estructuralmente un núcleo común, el anillo benzodiazepínico que consta de un benceno (A) y un anillo 1,4- diazepina o 1,5 diazepina (B), unido en el carbono 5 a otro anillo bencénico (C), el cual puede ser remplazado por otros heterociclos (figura 5). La sustitución en el carbono 7 por halógenos como cloro, bromo aumentan la actividad ansiolítica, mientras que la sustitución por un grupo nitro aumenta la acción hipnótica y la anticonvulsivante.

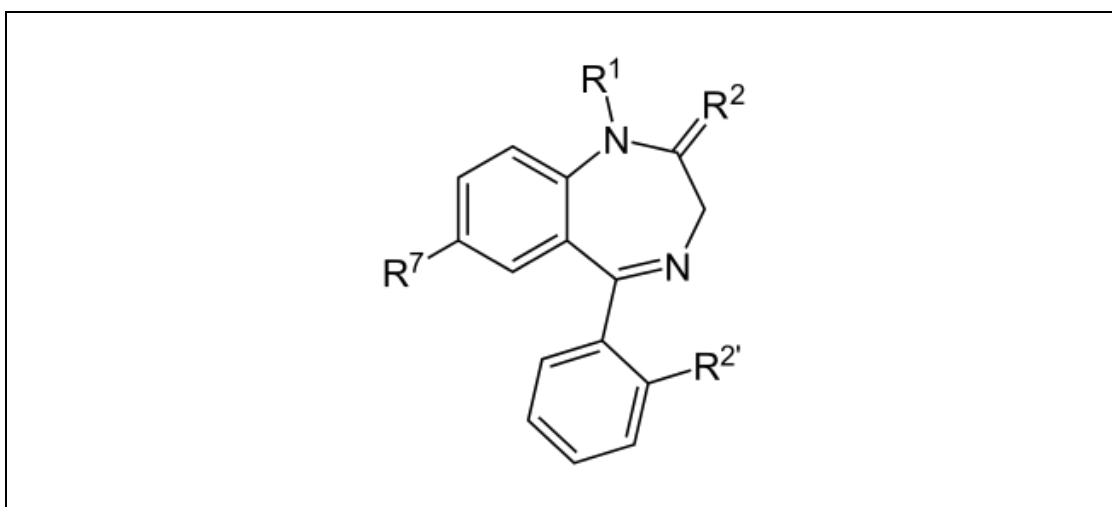


Figura 5. Estructura química de la BZD (wikipedia.org).

Clasificación.

Las benzodiazepinas se pueden clasificar según su duración de acción en:

- BZD de acción larga (vida media de eliminación mayor de 40 horas): clobazam, clorazepato, clordiazepóxido, diazepam, flurazepam, halazepam, medazepam, pinazepam, prazepam.
- BZD de acción intermedia (vida media de eliminación entre 20 y 40 horas): bromazepam, clonazepam, flunitrazepam, nitrazepam.
- BZD de acción corta (vida media de eliminación entre 5 y 20 horas): alprazolam, lormetazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam.
- BZD de acción ultracorta (vida media menor de 5 horas): brotizolam, midazolam, triazolam.

Mecanismo de acción.

Todas las BZD actúan aumentando la acción de una sustancia química natural del cerebro, el GABA (ácido gamma-aminobutírico). El GABA es un neurotransmisor, es decir, un agente que transmite mensajes desde una neurona hacia otra. El mensaje que el GABA transmite es un mensaje de inhibición: le comunica a las neuronas con las que se pone en contacto que disminuyan la velocidad o que dejen de transmitir. Como entorno al 40% de los millones de neuronas del cerebro responden al GABA, esto significa que el GABA tiene un efecto general tranquilizante en el cerebro; en cierto modo es el hipnótico y tranquilizante natural con que cuenta el organismo. Las BZD aumentan esta acción natural del GABA, ejerciendo de esta forma una acción adicional (frecuentemente excesiva) de inhibición en las neuronas. Producen una

hiperpolarización, con disminución de la excitabilidad neuronal ya que aumentan los efectos inhibidores. Lo anterior se traduce en efectos clínicos: ansiolítico, miorelajante, hipnótico y anticomicial. A dosis altas, llegan a producir amnesia, sedación intensa y depresión respiratoria y cardiovascular. Por lo que las BZD están indicados en el tratatamiento de la dependencia de alcohol, convulsiones, ansiedad, pánico, agitación e insomnio.

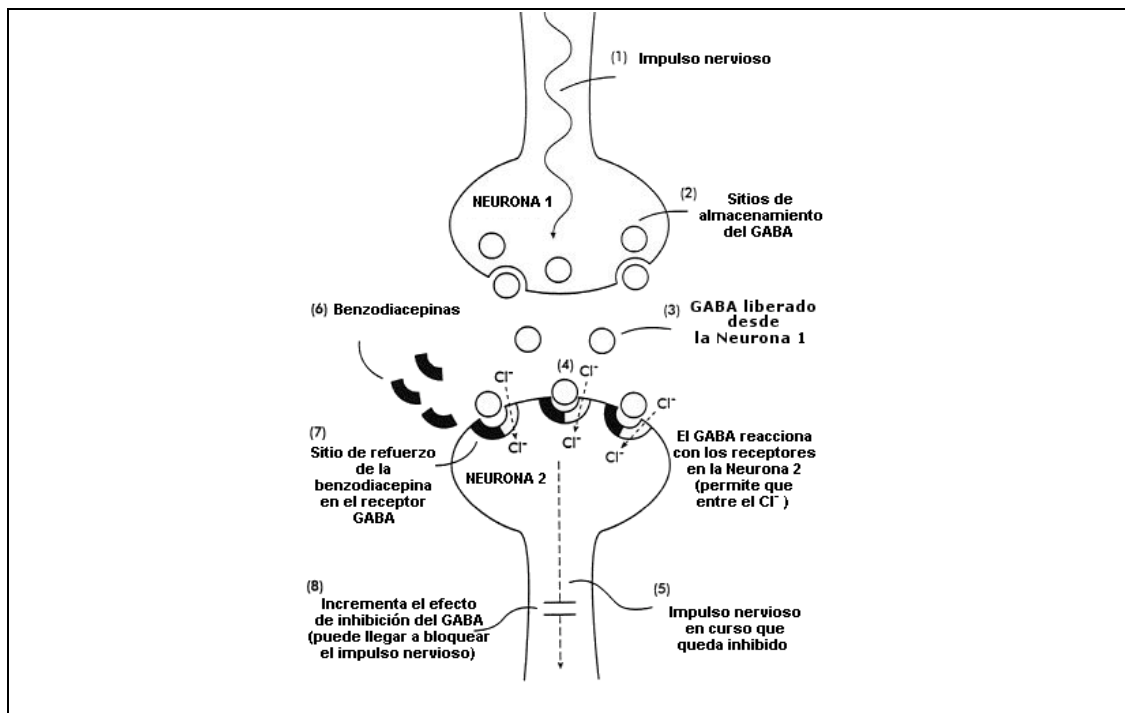


Figura 6. Mecanismo de acción del neurotransmisor natural GABA (ácido gamma-aminobutírico) y de las BZD en las células del sistema nervioso (neuronas) en el cerebro (Ashton H, 2002). (1,2) Impulso nervioso que hace que el GABA sea liberado de los sitios en que está almacenado en la neurona 1; (3) El GABA liberado en el espacio interneuronal; (4) El GABA reacciona con los receptores de la neurona 2; la reacción permite la entrada de los iones de cloruro (Cl) en la neurona; (5) Este efecto inhibe o detiene el progreso del impulso nervioso; (6,7) Las BZD reaccionan con el sitio de refuerzo de los receptores GABA; (8) Esta acción aumenta los efectos inhibidores del GABA; el impulso nervioso en curso puede quedar bloqueado completamente.

1.5. TRATAMIENTO DE XEROSTOMÍA

Existen diferentes posibilidades terapéuticas para tratar la xerostomía, pero cada caso debe plantearse de forma individualizada y siempre teniendo en cuenta la premisa de que es una situación clínica secundaria. Por tanto, siempre que se conozca y sea posible, se deberá tratar la causa inicial. En los casos en que no exista esa posibilidad, el tratamiento será sintomático. El tratamiento de la xerostomía dependerá del grado y severidad del cuadro clínico e irá enfocado a proteger la cavidad bucal de los efectos de una insuficiente función salival. Dependiendo de las circunstancias, las medidas a tener en cuenta en el tratamiento de la xerostomía son:

1. Tratamiento y prevención bucal.

Consiste en mantener la cavidad bucal en las mejores condiciones de higiene óptimas para evitar las sobreinfecciones (Jane Salas E. et al, 1995), incluyendo la superficie lingual, empleando cepillos dentales de cerda suave y pastas dentífricas no irritantes y colutorios con productos antimicrobianos. La clorhexidina (gel o colutorios) puede resultar muy útil para controlar el riesgo de caries y enfermedad periodontal (Jane Salas E et al, 1995; Velasco E et al, 1994). Realizar visitas regulares al dentista, limitar el consumo de alimentos con azúcares refinados, sobre todo entre comidas, evitar el alcohol y, especialmente el tabaco (McDonald E et al, 1991) y por supuesto el paciente debe tener una ingesta adecuada de agua (Carmona L, 1994).

En los pacientes mayores portadores de prótesis dentales removibles se recomienda la limpieza de sus prótesis, que deben ser retiradas por la noche durante las horas de sueño e introducirse en una solución de clorhexidina al 0'12 % para controlar el desarrollo de *Candida Albicans*, o bien en una solución acuosa de hipoclorito sódico (Chimenos Kustner E, 1996). Si se presentan grietas labiales, se recomienda cremas

protectoras hidratantes de aplicación tópica.

Realizar enjuagues de una solución acuosa con glicerina (Wiesenfeld D et al, 1983), vaselina (McDonald E et al, 1991) y parafina (Roberts BJ, 1982), puede resultar beneficioso por su acción humectante.

2. Revisión del tratamiento farmacológico xerostomizante.

Hay que evaluar la supresión, sustitución o reducción de dosis de fármacos causantes de xerostomía (Grad H et al, 1985; Sreebny LM et al, 1986; Loesche WJ et al, 1995; Streckfus C, 1995; González E et al, 1995). Los psicofármacos, diuréticos y los antihipertensivos son los fármacos con mayor capacidad xerostomizante, pero esos efectos suelen desaparecer, aunque no siempre, cuando realizamos la supresión de los medicamentos (Persson RE et al, 1991). Es recomendable una relación interprofesional (cardiólogo, psiquiatra, internista, etc) y odontólogo, para valorar los efectos secundarios del fármaco y estudiar la duración y dosis del tratamiento (Bagan Sebastian JV et al, 1994).

Existe una correlación entre el número de medicamentos usados, la frecuencia de xerostomía y un elevado índice de caries radicular en personas que toman 3 o más medicamentos que los que no toman o toman 1 ó 2. (Loesche WJ et al, 1995; Fox PC, 1998).

3. Estimulación de la salivación (sialogogos).

Cuando existe función residual de las glándulas salivales, una opción de tratamiento es ejercer un efecto a nivel local, estimulándolas con sustancias conocidas como los sialogogos, por estimulación mecánica o por estimulación que producen algunos

sabores, aumentando con la masticación de alimentos duros (zanahorias) o chicle (sin azúcar). Otra manera es mantener semillas en la boca como huesos de aceitunas o de cerezas en la boca (Carmona L, 1994) y la ingesta controlada de alimentos ácidos (ácido cítrico) que estimulan la salivación, teniendo en cuenta el poder desmineralizante de estos ácidos sobre el esmalte de los dientes (Sreenbny LM, 1989). Existe pulverizadores de ácido cítrico al 3,5%, saturado con fosfato dicálcico (Pro-flow®), que estimulan la secreción salival sin decalcificar las superficies dentales. Algunos estudios proponen el empleo de un preparado (Saliram®), compuesto de ácido cítrico, esencia de cítricos, aromas, conservante y disolvente, aumentando más de un 50% la secreción salival en pacientes con xerostomía (Guijarro B et al, 2001).

La otra opción es actuar a nivel sistémico usando fármacos con acción colinérgica o anticolinesterásica para estimular la secreción salival. Los más usados son la pilocarpina, cevimelina y carbacol (Ramos-Casals M et al, 2010; Tomiita M et al, 2010; Joensuu H, 1994). El uso de estos sialogogos puede causar efectos secundarios como náuseas, diarrea, poliuria e insomnio, por lo que debe ser valorado su uso en pacientes con diversas patologías como asma e hipertensión arterial (Margaix-Muñoz M et al, 2009).

4. Sustitutos de saliva o saliva artificial.

Su uso está reservado especialmente en pacientes desprovistos de parenquima glandular funcional o que no responden a la estimulación salival. Unos de los enfoques clásicos de sustitutos salivales era el uso de agua, leche o salivas artificiales (Vissink A et al, 1988). Los sustitutos salivales a los que más referencias bibliográficas hacen referencia son: los que contienen mucina de origen bovino extraída

de la glándula submandibular, los que contienen metilcelulosa (como solución acuosa), carboximetilcelulosa y la hidroximetilcelulosa (Wiesenfeld D et al, 1983; Reijden W et al, 1996) y las soluciones que contienen sales minerales como el potasio, cloro, sodio, magnesio, calcio, fósforo y flúor (Fox PC et al, 1985).

Las soluciones artificiales que contienen mucina son las más aceptadas por parte de los pacientes, por su similitud en viscosidad a la saliva natural, por su carencia de sabor y su capacidad lubricante sobre los tejidos blandos. Por el contrario, las soluciones con carboximetilcelulosa al poseer alta viscosidad y no tener una elevada capacidad de lubricación sobre los tejidos, no son tan bien aceptadas por parte de los pacientes.

Las soluciones preparadas con sales tienen como principal objetivo la remineralización de los tejidos duros y protegerlos de caries.

Hay preparados comerciales (Biotene® y Oralbalance®) (GlaxoSmithKline Consumer Healthcare, L.P. Philadelphia, PA, Estados Unidos) que contienen enzimas primarias de saliva humana: lisozima, lactoferrina, lactoperoxidasa y glucosa oxidasa. Su función principal es la de restaurar funciones inmunológicas y antimicrobianas que están deprimidas en pacientes con xerostomía, protegiendo a la cavidad oral de riesgo de caries y candidiasis (Cassolato SF et al, 2003).

5. Otros tratamientos.

Actualmente el tratamiento de la xerostomía es un campo de la odontología en el que se realizan continuas investigaciones, con la finalidad de encontrar resultados más efectivos que los actuales. Entre las más estudiadas destacan: la electroestimulación

neural con aparatos eléctricos como el Biosonics® que aplicado sobre la lengua y el paladar parece estimular los nervios orales y faríngeos, induciendo un incremento de la salivación (Weiss WW et al, 1986; Lafaurie G et al, 2009), uso de rituximab y epratuzumab (Margaix-Munoz M et al, 2009), oxígeno hiperbárico (Vissink A et al, 2009), amifostina (Kouvaris JR et al, 2007), melatonina (Gomez-Moreno G et al, 2010), hierbas chinas (Murakami M et al, 2009) y la acupuntura, que según algunos estudios aumenta la estimulación hasta un 50%, debido a mecanismos reflejos, provocando la excitación parasimpática e aumentando el metabolismo de las células acinares, mioepiteliales y del conducto salival (Blom M et al, 2000; Blom et al, 1996).

1.6. ÁCIDO MÁLICO.

El ácido málico es un ácido dicarboxílico (figura nº7) que se encuentra en ciertos ser producido de forma natural por el cuerpo humano. Este ácido fue aislado originalmente de la manzana por el químico sueco Carl Wilhelm Scheele en 1785. En 1787, Antoine-Laurent de Lavoisier, químico francés, sugirió llamarlo “*acide Malique*” de la palabra en latín “malum”, que significa manzana (Abraham G et al, 1992).

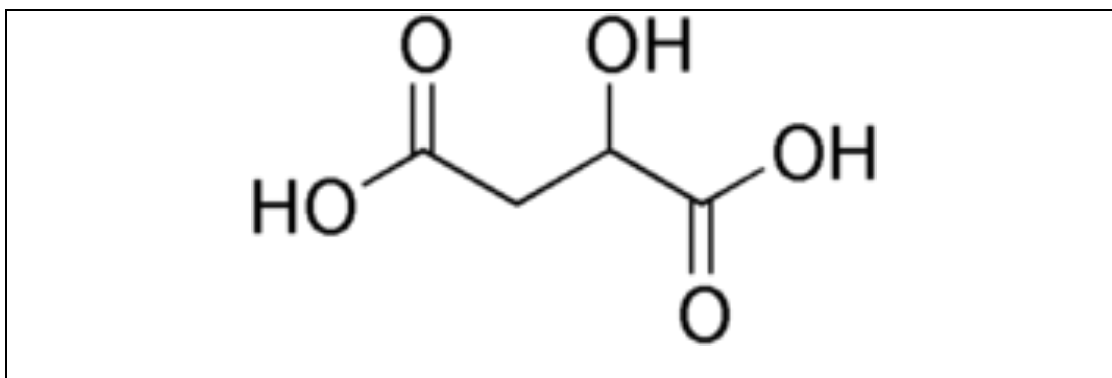


Figura 7. Fórmula estructural del ácido málico (Wikipedia.org)

El ácido málico se caracteriza por ser de sabor amargo suave y persistente, de aspecto cristalino en estructura, incoloro y soluble en agua. El ácido málico participa activamente en el metabolismo y en la producción de energía del cuerpo, participando en el ciclo de Krebs , en la producción de energía por parte de las mitocondrias de las células a partir de los alimentos. Además también ayuda en la recuperación tras ejercicios físicos, contrarrestando la acumulación de ácido láctico. El ácido málico en combinación con el magnesio puede mitigar los síntomas de la fibromialgia, disminuyendo la fatiga y el dolor (Russell J et al, 1995). Es un ingrediente que forma parte de la composición de pastas dentales y enjuagues bucales debido a su efecto antiséptico en la reducción de bacterias orales, estimulando la producción de saliva. El uso de estimulantes gustativos en el manejo de la boca seca no es nuevo.

El ácido cítrico y málico se han descrito en la literatura como agentes estimulantes de la secreción salival aunque, en principio, su uso se descartó por el potencial de desmineralización sobre el esmalte de estos ácidos (Anneroth G et al, 1980; Davies AN, 2000). En relación al ácido málico, estudios recientes desmienten su potencial desmineralizante cuando se usa a concentraciones de 4.7% y se combina con xilitol y fluoruros. La bajada en el pH salival que se produce tras la aplicación del producto en ningún momento sobrepasa el valor crítico de la desmineralización de la hidroxiapatita (pH 5.5) (da Mata AD et al, 2009).

En este trabajo, emplearemos como producto experimental el ácido málico al 1%, combinado con fluoruro y xilitol, estando seguros de que su aplicación no presenta efectos indeseables en el paciente y mejorará la sensación de boca seca.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Nuestro trabajo pretendió evaluar la eficacia clínica de un sialogogo tópico en spray de ácido málico 1% combinado con fluoruros y xilitol, durante 2 semanas (a demanda) en el tratamiento de la xerostomía inducida por benzodiazepinas y comparar su efecto con un placebo.

2.2 Objetivos específicos

1. Evaluar si la aplicación de un spray de ácido málico 1% durante 2 semanas a demanda es eficaz en la mejora subjetiva de xerostomía por benzodiazepinas mediante un cuestionario específico.
2. Evaluar si la aplicación de un spray de ácido málico 1% durante 2 semanas a demanda en pacientes con xerostomía por benzodiazepinas aumenta las tasas de flujo salival en reposo y estimulado.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Población de estudio.

En este trabajo de investigación participaron sesenta y un participantes que han padecido sensación de sequedad de boca (xerostomía) bajo tratamiento con benzodiazepinas, (12 participantes estaban siendo tratados con bromazepam, diez con lorazepam, diez con alprazolam, ocho con clorazepato dipotásico, siete con diazepam, seis con clonazepam, tres con tetrazepam, tres con tepazepam y dos con zolpidem). Se distribuyeron de forma aleatoria y equilibrado por tasa de secreción salival en dos grupos de 32 y 29 individuos, que fueron igualmente ponderados en función de los medicamentos que estaban recibiendo.

El estudio fue realizado tras obtener la autorización del Comité de Ética de investigación de la Universidad de Granada (España). Los datos registrados e intervenciones fueron realizadas con el consentimiento de cada uno de los participantes según el acuerdo de Helsinki II. Todos los participantes del estudio fueron reclutados y supervisados por un psicólogo del Servicio de Psicología, Ayuntamiento de La Zubia (Granada, España) provenientes del:

- i) Servicio de Psicología, Ayuntamiento de La Zubia (Granada, España),
- ii) Facultad de Odontología de la Universidad de Granada (España) en la investigación farmacológica en Odontología laboratorio Grupo (CTS-654).

Criterios de inclusión.

El principal criterio de inclusión que marcamos al inicio del estudio fue que los participantes estuvieran en tratamiento con benzodiazepinas como mínimo un mes antes de participar y que presentaran xerostomía como consecuencia de la medicación.

No se tendrán en cuenta otras condiciones orales como edéntulos o portadores de prótesis. Tampoco habrá límite de edad a la hora de la inclusión en el ensayo.

Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión para este estudio, fue descartar posibles causas de padecer xerostomía que no se relacionaran únicamente con las benzodiazepinas, y fueron:

- antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello,
- pacientes tratados con quimioterapia,
- síndrome de Sjögren y/o enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, poliartritis nodosa, esclerosis sistémica o lupus eritematoso),
- individuos con diabetes y /o la terapia con hipoglucemiantes orales,
- sujetos en tratamiento crónico con fármacos con intenso poder xerostomizante (antidepresivos tricíclicos, antihipertensivos, anticolinérgicos, bloqueantes adrenérgicos o antiasmáticos),
- sujetos alcohólicos crónicos

3.2. Diseño del estudio

El estudio se diseñó como un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego siguiendo las directrices establecidas por The CONSORT Statement (<http://www.consort-statement.org/consort-statement/>). El cálculo del tamaño muestral se realizó a partir de la desviación estándar de la variable principal: Cuestionario Sequedad de boca (DMQ). A partir de una muestra piloto realizada previamente de 11 sujetos, (antes de la investigación, se obtuvo el consentimiento informado por escrito), se realizó un cálculo de muestra para determinar cuál sería el mínimo tamaño muestral que confirmara de forma fiable la hipótesis de que la pulverización tópica del sialogogo

ácido málico 1 %, combinado con xilitol y fluoruro, es eficaz para el tratamiento de la boca seca inducida por medicamentos de benzodiazepinas durante un período de dos semanas.

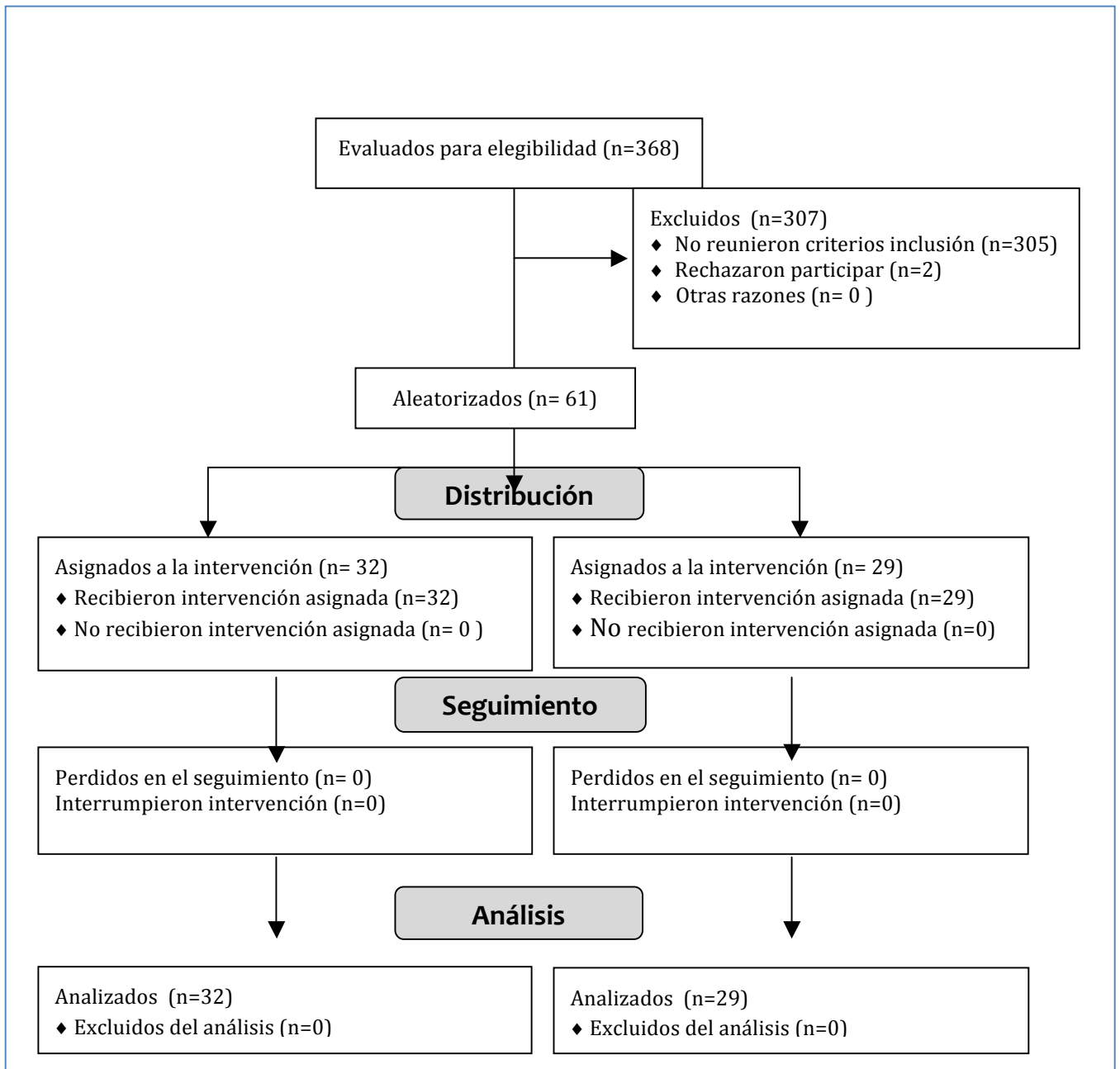


Figura 8. Diagrama de flujo CONSORT del ensayo.

La variable (DMQ) y la recogida de saliva se registraron el mismo día y por el mismo investigador. Una vez que los participantes habían firmado el formulario de

consentimiento informado y la anamnesis se habían llevado a cabo, se preguntó a cada paciente la siguiente pregunta: "¿Con qué frecuencia siente usted la boca seca?" Las opciones de respuestas disponibles fueron: "nunca", "en alguna ocasión", "frecuentemente" o "siempre". Los que respondieron "frecuentemente" o "siempre" fueron considerados como "Paciente con xerostomía".

Nuestra única intervención clínica entre los 32 sujetos del grupo de estudio fue la entrega a los pacientes de un sialogogo tópico, que contiene ácido málico 1%, el 10% de xilitol y fluoruro de 0,05% (Xeros Dentaïd spray ©, Dentaïd, Barcelona, España) durante dos semanas.

Sin embargo, al grupo control de 29 participantes se le dio un placebo con la misma presentación y composición (con la excepción del ácido málico al 1%). La distribución aleatoria se realizó a través del sitio web <http://www.randomization.com>, obteniendo un plan de asignación al azar, que asigna a los participantes dentro del grupo de estudio o al grupo control, en el que cada participante va codificado con un número de 001 a 061. Este número corresponde al número de historia de cada participante y se va asignando de forma consecutiva en función del momento de entrada al estudio y en orden creciente (el primer participante del estudio es codificado como "001" y el segundo como "002", y así sucesivamente hasta "061"). El plan de aleatorización generado asocia a cada código numérico (participante) una de estas dos etiquetas: "Test" (será tratado con un espray que contiene ácido málico 1%); o "Placebo" (será tratado con un espray que no contiene ácido málico). Este plan de aleatorización fue entregado a una persona ajena al estudio en un sobre opaco en un ambiente seguro y sólo se abrió al final del estudio, con la finalidad de evitar que

tanto los participantes como los investigadores puedan conocer la identificación del producto y por tanto, la composición del producto que se ha empleado durante el proceso. Ambos sprays fueron manipulados por personal ajeno, en dos frascos opacos idénticos (sin marca) etiquetados A y B que contienen, respectivamente, “test” (spray que contiene ácido málico 1%) o “placebo” (spray que no contiene ácido málico). Por tanto, a un grupo se le tratará con spray ácido málico 1% (a demanda, máximo 8 aplicaciones/día) durante 2 semanas, mientras que al grupo control, se le proporcionará un placebo con la misma presentación y composición, a excepción del ácido málico. Ninguno de los participantes abandonaron el ensayo.



Figura 9. Presentación de los sprays utilizados en el ensayo.

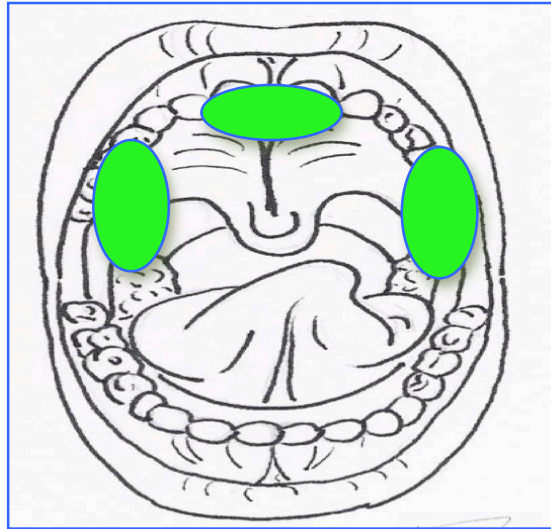


Figura 10. Áreas de la mucosa oral donde se aplicaban el spray los participantes.

Cuestionario de boca seca

El cuestionario de boca seca, también conocido como DMQ (Tabla 2) por sus siglas en inglés de *Dry Mouth Questionnaire* fue desarrollado por Vissink A (Vissink A et al, 1987), Gravenmade EJ (Gravenmade EJ et al, 1993), van der Reijden WA (van der Reijden WA et al, 1996) y Regelink G (Regelink G et al, 1998) y se utilizó en nuestro ensayo clínico con el fin de obtener información sobre la severidad subjetiva de sequedad de la boca antes y después del tratamiento con ácido málico/placebo. Cada participante respondió a un cuestionario inicial (DMQ 1) sobre los síntomas relacionados con la sequedad bucal, antes de aplicarse el spray (1% de ácido málico o placebo). Después de 2 semanas de uso, los pacientes respondieron al DMQ 1 de nuevo, así como un cuestionario adicional (DMQ 2) sobre la eficacia del aerosol recibido. El DMQ 1 se utilizó para evaluar la severidad inicial de la xerostomía y en particular su repercusiones a nivel oral: problemas al masticar, tragar, dormir y el impacto general en la vida diaria. El cuestionario DMQ 1 consta de 7 preguntas que

se responden con valores que oscilan entre 0 y 4. El valor 0 corresponde con una sensación intensa de boca seca o de dificultad severa para masticar, tragar, y hablar, mientras que valores de 4 se correlacionan con ausencia de boca seca y de dificultades para realizar actos de la vida diaria.

DMQ 1

Las preguntas deben ser contestadas inicialmente y después de 2 semanas de uso del agente

| Pregunta | Respuesta (Escala 0-4) |
|---|-------------------------------|
| <i>¿Cómo de seca está su boca?</i> | <i>Muy seca-Nada seca</i> |
| <i>¿Padece sequedad bucal durante el día?</i> | <i>Muy seca-Nada seca</i> |
| <i>¿Padece sequedad bucal durante la noche?</i> | <i>Muy seca-Nada seca</i> |
| <i>¿Tiene un sabor desagradable en la boca?</i> | <i>Muy seca-Nada seca</i> |
| <i>¿La sequedad bucal le impide dormir?</i> | <i>Muy seca-Nada seca</i> |
| <i>¿La sequedad bucal le impide tragar?</i> | <i>Muy seca-Nada seca</i> |
| <i>¿La sequedad bucal le impide comer?</i> | <i>Muy seca-Nada seca</i> |

DMQ 2

Las preguntas deben ser contestadas después de 2 semanas de uso del agente

| Pregunta | Respuesta (Escala 0-4) |
|--|-------------------------------|
| <i>¿Con que frecuencia emplea el agente?</i> | <i>..... veces al día</i> |
| <i>¿Cuánto tiempo está su boca húmeda tras usar el agente?</i> | <i>..... min.</i> |
| <i>¿Se reduce la sequedad bucal cuando usa el agente?</i> | <i>Mucho-No se reduce</i> |
| <i>¿Cómo de seca está su boca cuando usa el agente?</i> | <i>Muy seca-Nada seca</i> |
| <i>¿Qué le parece el sabor del agente?</i> | <i>Muy agradable-Malo</i> |
| <i>¿Qué molestias se reducen cuando usa el agente?</i> | |
| <i>Sequedad durante el día</i> | <i>Mucho-No se reduce</i> |
| <i>Sequedad durante la noche</i> | <i>Mucho-No se reduce</i> |
| <i>Quemazón en la boca</i> | <i>Mucho-No se reduce</i> |
| <i>Sabor desagradable</i> | <i>Mucho-No se reduce</i> |
| <i>Dificultad para dormir</i> | <i>Mucho-No se reduce</i> |
| <i>Dificultad para hablar</i> | <i>Mucho-No se reduce</i> |
| <i>Dificultad para tragar</i> | <i>Mucho-No se reduce</i> |
| <i>Dificultad para comer</i> | <i>Mucho-No se reduce</i> |

Tabla 2. Cuestionario de boca seca (DMQ) que se realizó a los participantes al inicio y 2 semanas de la aplicación del producto/placebo.

El DMQ 2 se utilizó para evaluar el impacto del producto/placebo en los síntomas de sequedad en la boca, y se basa también en una escala de 0 a 4, donde 0 representa una

restricción frecuente de la función oral y 4 corresponde a ninguna restricción de la función oral/no sensación de boca seca. El aumento de las puntuaciones DMQ indican una mejora de la boca seca. La frecuencia y la duración de las aplicaciones en la cavidad oral también fueron registradas.

Sialometría

Por otra parte, fue valorado la posible hiposialia mediante sialometría antes y después de la aplicación del spray de ácido málico. Se cuantificó la tasa de flujo salival de todos los participantes, tanto en reposo como estimulado, mediante la masticación con parafina. Previamente a la recolección de las muestras, se advirtió al paciente de que debía abstenerse de comer, beber y/o fumar en la hora previa a la toma de saliva, así como de cepillarse los dientes. Esta prueba se realizó siempre en la misma franja horaria, de 9:00 a 11:00 AM, para evitar cualquier variación circadiana.

Durante la prueba, el paciente debía estar sentado en una silla cómoda y en un ambiente relajado durante 5 minutos. Tras este tiempo, dimos las instrucciones de hacer los mínimos movimientos posibles, incluso no tragar durante la recolección de saliva. El tiempo transcurrido entre el último uso del sialogogo y las mediciones de flujo salival fue de 6 horas.



Figura 11. Toma de muestras de saliva en una participante del ensayo.

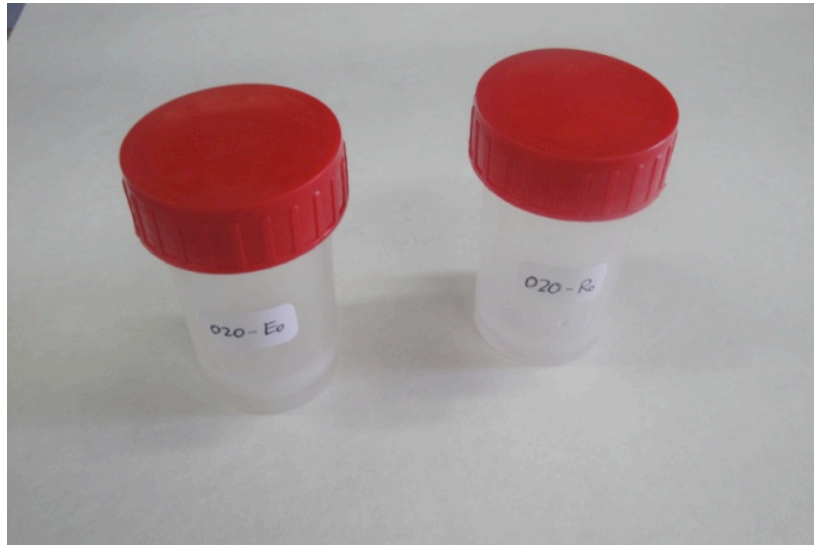


Figura 12. Botes utilizados en la recolección de las muestras de saliva.

Saliva total estimulada con parafina.

- Masticación de una gragea de parafina de 1 g a 55 ciclos/minuto, durante 6 minutos.
- La saliva recolectada durante el primer minuto fue desechada.
- Se recogió saliva estimulada durante 5 minutos en un tubo, dejando caer la saliva acumulada en un tubo de plástico cada 30 segundos.
- La saliva se recogió en recipientes de plástico de 20 mL, que fue calibrado (en 0,001g) utilizando una balanza de precisión (Cobos M-150, Cobos, Barcelona, España). Como la saliva está constituida en un 99% por agua y 1 g de agua equivale a 1 mL, asumimos que 1 g de saliva es 1 mL, por lo que tras pesar las muestras expresamos la tasa de flujo salival como ml/min (Navazesh M et al, 1982).



Figura 13. Parafina utilizada para la estimulación de la saliva estimulada

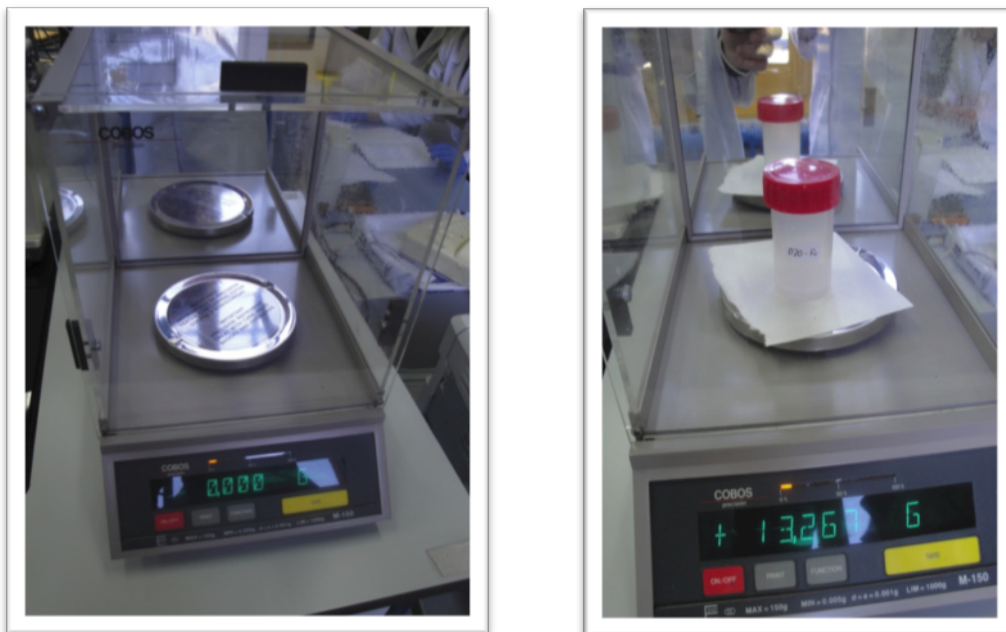


Figura 14. Balanza de precisión usada en el estudio.

Saliva total en reposo.

- Tras tragar una vez todo el contenido de saliva en la boca, se empieza a depositar saliva en un tubo de plástico cada 30 segundos durante 15 minutos.

•De la misma manera que en el caso anterior, se calculó la tasa de flujo de saliva en reposo.

Según Navazesh M (Navazesh M et al, 1992), hablaremos de hiposialia o hiposalivación cuando obtengamos tasas de secreción en reposo iguales o inferiores a 0.16 mL/min. Todo esto se realizó a cada sujeto antes y después de la aplicación del producto durante un tiempo determinado (3 semanas). Con ello, se pretendió ver si realmente existe una mejora percibida por el paciente y por el operador.

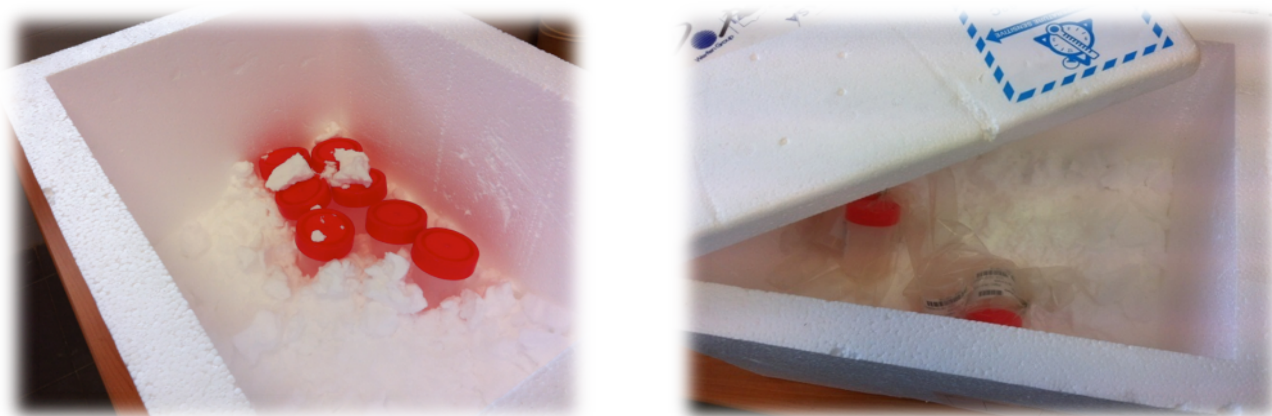


Figura 15. Conservación de las muestras de saliva tras su obtención.

3.3. Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software informático SPSS v.20.0 (IBM SPSS, Nueva York, NY, EE.UU.). El propósito principal era contrastar los datos obtenidos en el DMQ en la etapa inicial y final del ensayo clínico mediante la prueba U de Mann-Whitney. Se aplicó el test t de Student para analizar tanto las tasas de flujo salival no estimulada y estimulada. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

En la Tabla 3 se observa los resultados obtenidos del grupo de estudio en comparación con los resultados del grupo control en relación con las variables: edad, sexo, puntuaciones DMQ (sensación de sequedad de boca) y del número de aplicaciones de spray. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la edad media y los grupos ($p > 0,05$), y entre el género y los grupos ($p > 0,05$). 78,1% de los pacientes tratados con ácido málico 1% experimentaron cierta mejoría de la sequedad de boca, en comparación con sólo 13,7% de los pacientes tratados con el placebo. Uno de los participantes del grupo de estudio experimentó un empeoramiento respecto a su situación inicial, mientras que tres miembros del grupo de control también empeoraron.

Después de dos semanas de la aplicación de ácido málico 1% (grupo de estudio), los resultados de la tasa de flujo salival no estimulado aumentó de $0,14 \pm 0,06$ mL/min a $0,21 \pm 0,09$ mL/min ($P=0,038$), mientras que los pacientes tratados con el placebo varió de $0,15 \pm 0,05$ mL/min a $0,17 \pm 0,07$ mL/min ($P > 0,05$) (Figura 16). En cuanto a la tasa de flujo salival estimulado, los pacientes tratados con ácido málico 1%, experimentaron un aumento medio significativo de $0,70 \pm 0,38$ mL/min a $0,87 \pm 0,32$ mL/min después de dos semanas ($p=0,043$), mientras que los pacientes tratados con el placebo experimentaron un insignificante aumento medio de $0,69 \pm 0,33$ mL/min a $0,74 \pm 0,26$ mL/min después de dos semanas ($P > 0,05$) (Figura 17).

| VARIABLES | GRUPO EXPERIMENTAL | GRUPO PLACEBO |
|--|---------------------------|----------------------|
| Tamaño de muestra | 32 | 29 |
| Edad | 48.8± 8.7 | 49.4± 7.3 |
| Sexo | | |
| Hombres | 6 | 5 |
| Mujeres | 26 | 24 |
| Puntuación de DMQ | | |
| 0 semanas | 1.3± 0.5 | 1.2 ± 0.5 |
| 2 semanas | 3.0 ± 0.6* | 1.5± 0.7 |
| Número pacientes(%) Mejora | 25 (78.1) | 4 (13.7) |
| Número pacientes(%) empeoramiento | 1 (3.1) | 3 (10.3) |
| Número aplicaciones/día | 4.4±1.5* | 6.5±1.6 |

* Significación estadística (p< 0,05) entre el grupo experimental *versus* grupo control

Tabla 3 . Edad, sexo, valores DMQ, número de pacientes(%) que han mejorado y empeoraron y número de aplicaciones de los participantes al inicio y al final del estudio (2 semanas). Valores medios ± desviación estándar

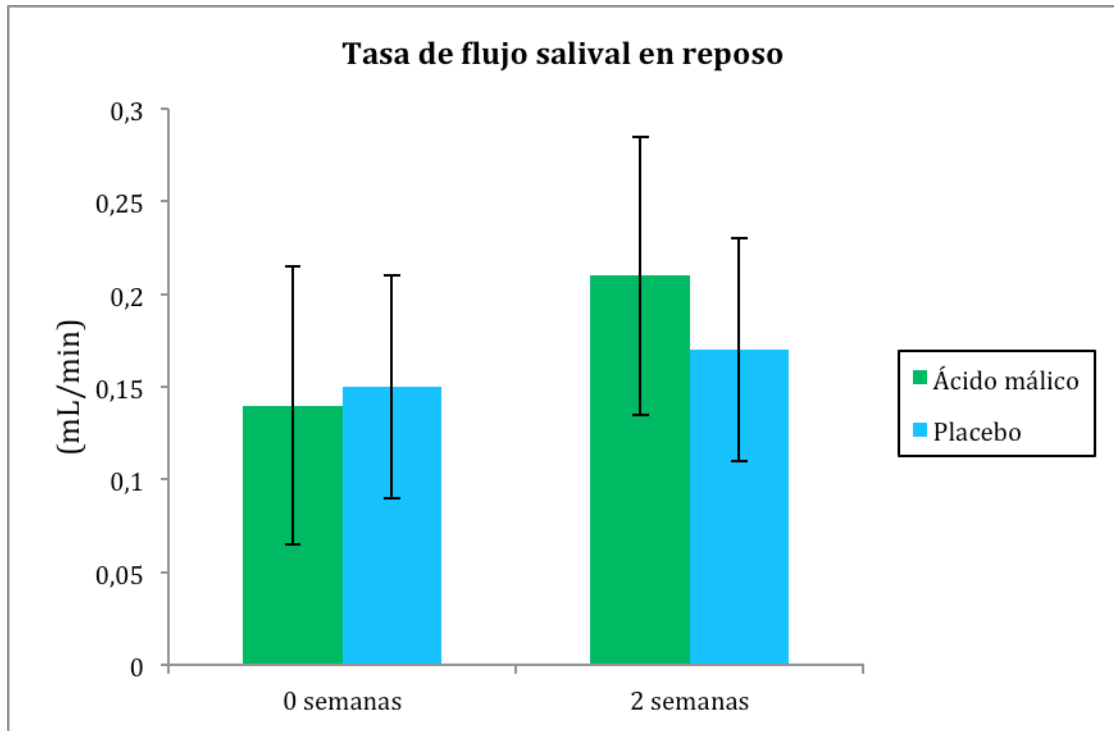


Figura 16. Diagrama de resultados de la tasa de flujo salival no estimulado.

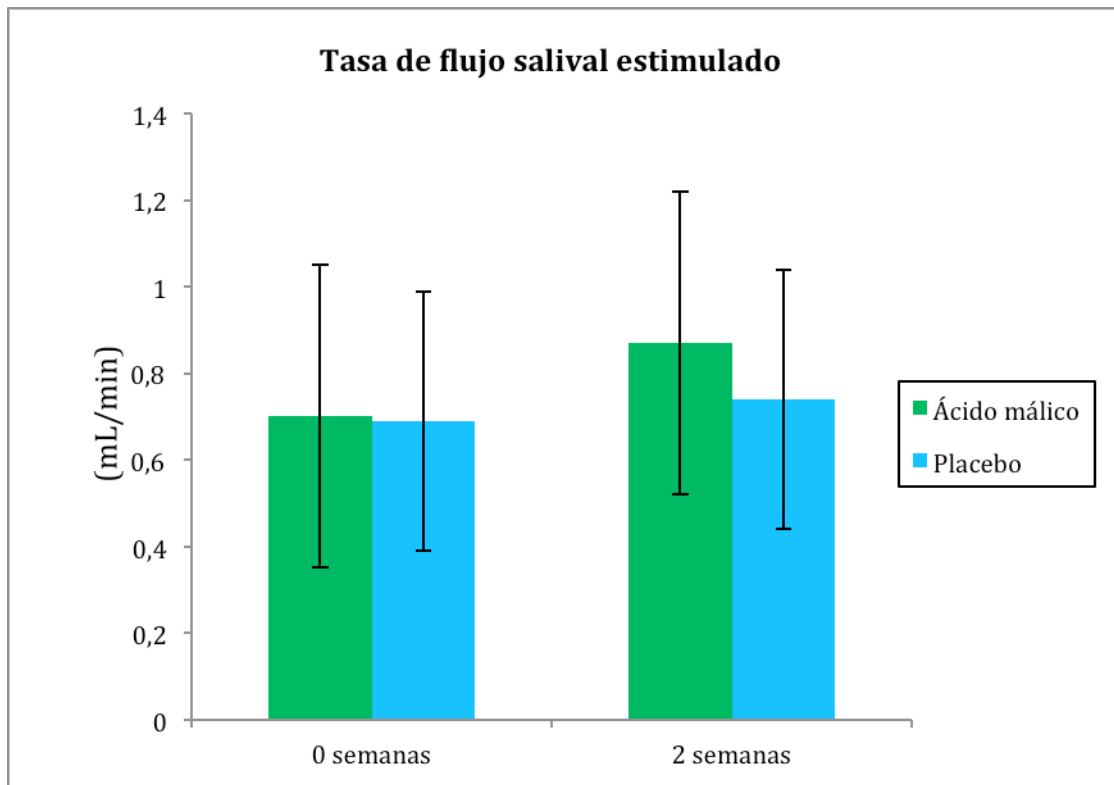


Figura 17. Diagrama de resultados de la tasa de flujo salival estimulado.

5. DISCUSIÓN

La xerostomía es una alteración oral que está aumentando en los últimos años debido a un mayor uso de ciertos medicamentos xerostomizantes y por el aumento de una población envejecida. La Federación Dental Internacional define la Xerostomía como “la enfermedad del hombre moderno” debido a su carácter casi epidémico. Algunos estudios aseguran que la prevalencia de sequedad bucal en pacientes comprendidos entre 18 y 34 años es de un 20% y en mayores de 55 años hasta un 40% (Sreenby LM et al, 1998). Por lo tanto, podemos afirmar que la xerostomía no es sólo un problema de la tercera edad, incluso hay estudios que afirman que la edad del paciente no influye en el flujo salival, a excepción de pacientes mujeres postmenopáusicas (Heft M et al, 1984; Ben-Aryeh H et al, 1984). De hecho, los resultados de nuestro estudio han sido realizados en pacientes con una media de edad en el grupo experimental de 48.8 ± 8.7 años y en el grupo placebo de 49.4 ± 7.3 años.

Los factores etiológicos más frecuentes que causan xerostomía son: radioterapia de cabeza y cuello, ciertas condiciones sistémicas (síndrome de Sjögren, enfermedades autoinmunes, estrés, depresión y diabetes) y la terapia con determinados fármacos, como factor etiológico más importante (Scully C et al, 2004). Debido a la gran polimedicación de la sociedad y el gran abanico de fármacos xerostomizantes, entre los que se encuentra el grupo de las benzodiazepinas extensamente usadas, consideramos necesario el estudio de este grupo de pacientes y el control de la xerostomía como un problema de salud oral. Las BZD se utilizan como tratamiento en el control de la ansiedad, como sedantes/hipnóticos, como relajante muscular en el tratamiento de la epilepsia, para ayudar a las personas adictas al alcohol y como anestésico antes de la cirugía.

La xerostomía por BZD es un estado reversible, ya que las glándulas salivales conservan su funcionalidad, únicamente durante su efecto las BZD aumentan la acción natural del GABA, ejerciendo una acción de inhibición sobre las neuronas. Por este motivo, el tratamiento recomendado en este tipo de pacientes es el uso adecuado de estimulantes o sialogogos acompañado de un correcto control bucodental, a pesar de que sus efectos terapéuticos son más transitorios y menos duradero, pero también sus efectos secundarios son menos potentes (Navazesh M et al, 1982), en comparación con los sialogogos sistémicos con acción colinérgica o anticolinesterásica que representan una opción terapéutica eficaz, pero por lo general se evitan debido a la importancia cuantitativa y cualitativa de sus efectos secundarios, como sofocos, sudoración o náuseas.

El uso de sialogogos tópicos con principios activos ácidos no es reciente, como la aplicación continua de ácido cítrico (Gambon DL et al, 2009), chicles que contienen 0,06 mg de ácido ascórbico o ácido málico en combinación con cantidades importantes de sorbitol y manitol (Anneroth G et al, 1980). Es sabido que pueden causar efectos negativos y se les asocia un mayor riesgo de caries por la acción erosiva de estos agentes sobre la dentina. Estos productos fueron retirados del mercado debido a las altas concentraciones de ácido y especialmente el formato en goma de mascar, puesto que aumentaba el contacto directo prolongado sobre las superficies dentales. Como consecuencia de estos efectos secundarios negativos sobre la estructura dental, surgieron investigaciones sobre estos productos, modificando el formato en sprays y alterando su composición y concentración, demostrando su control en el tiempo y la acción directa sobre las mucosas, obteniendo óptimos resultados (Chunmuang S et al, 2007; Hove LH et al, 2008; da Mata AD et al, 2009).

El estudio de da Mata et al, sobre la aplicación tónica en sprays de ácido málico 4,7% en combinación con fluoruro y xilitol sobre 60 pacientes, demostró que durante la aplicación del producto bajaba el ph a unos niveles no inferior de 5,5 (ph=5'5, nivel crítico de desmineralización de la hidroxiapatita), normalizando el ph salival pasado 20 minutos de la aplicación. Sin embargo, los niveles de ph fueron inferiores a 5,5 cuando no se combinaba con fluoruros y xilitol. Por lo tanto, la asociación de ácido málico con xilitol y fluoruros pulverizado parece ser una opción segura como sialogogo tónico, desmintiendo el potencial desmineralizante. Por este motivo, consideramos que el spray de ácido málico 1% con xilitol/fluoruros puede ser una buena opción terapéutica en el manejo de la xerostomía leve y reversible producida por benzodiazepinas (Gómez-Moreno G et al, 2013; Gómez-Moreno G et al, 2013).

La estimulación de las glándulas salivales por medio de los sabores está ampliamente demostrado, en especial el uso de sustancias ácidas y amargas. El ácido málico actúa como una sustancia capaz de generar un estímulo gustativo sabor amargo. Su mecanismo de acción está vinculado a la disociación de ácido málico en H⁺, que se unen al agua para convertirse en iones hidronio (H₃O⁺), generando una estimulación de la secreción de saliva para diluir la concentración de ácidos en la cavidad oral. El xilitol y fluoruros no estimulan la saliva pero reducen la erosión y el potencial cariogénico.

Para la recogida de datos con el fin de obtener información sobre la severidad subjetiva de sequedad de la boca antes y después del tratamiento con ácido málico/placebo, recurrimos al cuestionario de boca seca (DMQ), ampliamente demostrado como una buena herramienta, fácil y rápida en la obtención de información de los pacientes con xerostomía (Vissink A et al, 1987; Gravenmade EJ

et al, 1993; van der Reijden WA et al, 1996; Regelink G et al, 1998). Además de esto, su escala de 0 a 4 puede ser reemplazada fácilmente por una Escala Analógica Visual (VAS) de 10 cm.

Los resultados obtenidos de nuestro ensayo clínico aleatorizado sobre la eficacia del ácido málico 1% en pacientes con xerostomía por benzodiazepina, demuestra que este producto es válido para el tratamiento de esta patología, tanto en tasas de saliva estimulada y no estimulada. Estos resultados, concuerdan con los obtenidos por da Mata et al (da Mata AD et al, 2009), aunque dicho estudio se realizó sobre individuos sanos que no sufrían de xerostomía. Los resultados del DMQ demuestra que el 78,1% de los pacientes tratados con ácido málico 1% experimentaron cierta mejoría de la sequedad de boca, en comparación con sólo 13,7% de los pacientes tratados con el placebo; resultados que concuerdan con los obtenidos por Gómez-Moreno G et al, en el control de la xerostomía inducida por antihipertensivos (Gómez-Moreno G et al, 2013) y en el estudio sobre el control de la xerostomía inducida por antidepresivos (Gómez-Moreno G et al, 2013).

Los participantes del grupo de estudio no sentían la necesidad de una nueva aplicación por pulverización hasta 6-7 horas más tarde, por lo que cuatro aplicaciones de pulverización por día fueron suficientes. El grupo control necesitó una aplicación adicional cuatro horas más tarde y por lo tanto utiliza el espray seis veces al día. En este sentido, podemos afirmar que la formulación en esprays es un método de administración adecuada para la gestión de la boca seca inducida por fármacos, permitiendo el contacto rápido y temporal con la mucosa oral (Chunmuang et al, 2007; Hove et al, 2008).

Existen pocos estudios sobre esta materia, principalmente por la acción de las

sustancias ácidas tópicas y su repercusión en las caries dentales, cuando no se combina con sustancias (xilitol y fluoruros) y en las concentraciones adecuadas de ácido. En este sentido, nuestra nuestra línea investigación de este grupo de investigadores, es pionera en el campo de la terapia de xerostomía por fármacos con estimulantes tópicos salivales ácidos.

6. CONCLUSIONES

Una vez formulados los objetivos y analizados los resultados del presente trabajo de investigación se procede a exponer las conclusiones obtenidas:

1. La aplicación tópica de espray de ácido málico 1% durante dos semanas mejoró la sensación de boca seca producida por el consumo de benzodiazepinas.
2. El uso de espray de ácido málico 1% tras su utilización durante dos semanas aumentó las tasas de flujo salival en reposo y estimulado en pacientes con xerostomía por benzodiazepinas.

7. ANEXO

Anexo 1

COMISIÓN DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

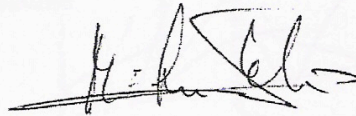
La Comisión de Ética en Investigación de la Universidad de Granada, oído el informe preliminar del Presidente del Comité en Investigación Humana, emite informe favorable a la metodología en la investigación titulada "Xerostomía inducida por fármacos: nuevas líneas de investigación" que dirige D./Dña. Gerardo Gómez Moreno.

Granada a 16 de noviembre de 2009



LA PRESIDENTA

Fdo: M^a Dolores Suárez Ortega



LA SECRETARIA

Fdo: M^a Luisa Calvache Quesada



UGR Universidad de Granada
Facultad de Medicina

UNIVERSIDAD DE GRANADA
16 NOV 2009
CÓDIGO DE BARRAS
111

Avda. de Madrid, 11
18071 Granada (España)
Tlf. 34-958 24 35 03/04/05/06
Fax: 34-958 29 18 34
Correo electrónico: decamed@ugr.es

Reunida la Comisión de Ética en Investigación Humana de la Universidad de Granada, presidida por el Prof. Dr. Indalecio Sánchez-Montesinos García, Decano de la Facultad de Medicina, para la evaluación y emisión de informe de ética en investigación del proyecto titulado: "XEROSTOMÍA INDUCIDA POR FÁRMACOS: NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN" del investigador principal Dr. Gerardo Gómez Moreno.

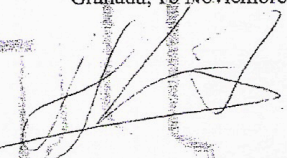
La valoración ética del proyecto se refiere al análisis del respeto a los principios fundamentales de la declaración de Helsinki, del convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, de la declaración universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (convenio de Oviedo), y del resto de las normas autonómicas, nacionales e internacionales sobre ética en investigación humana.

En consecuencia se ha procedido a estudiar la memoria científica del proyecto de investigación y en concreto lo referente a los principios éticos de respeto a la dignidad humana, confidencialidad, no discriminación y proporcionalidad entre los riesgos y los beneficios esperados de la investigación.

La Comisión de Ética en Investigación Humana de la Universidad de Granada ha elaborado un juicio colegiado emitiendo el **INFORME FAVORABLE** correspondiente (artículo 9.6 de la orden CTE/311/2003) por la adecuación del proyecto de investigación arriba mencionado a la ética y la legalidad vigente.



Granada, 16 Noviembre 2009


Prof. Indalecio Sánchez-Montesinos García
Presidente de la Comisión de Ética

Anexo 2

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

D./Dña....., de años de edad y con DNI nº, manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer la recolección de dos muestras de saliva para cubrir los objetivos del Proyecto de Investigación titulado “EFICACIA DEL ÁCIDO MÁLICO EN EL TRATAMIENTO DE LA XEROSTOMÍA FÁRMACO-INDUCIDA” con el fin de mejorar el disconfort y las dificultades que derivan de la sensación de sequedad bucal secundaria a la toma de ciertos fármacos durante un tiempo determinado.

He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos he incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la Ley 15/1999 de 13 de Diciembre.

Tomando ello en consideración, OTORGO MI CONSENTIMIENTO a que la toma de 2 muestras de saliva y su posterior procesamiento, tenga lugar y sea utilizada para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Granada, a de de 20....

Fdo. D/Dña

Anexo 3

CUESTIONARIO DE SALUD GENERAL PARA ENSAYO CLÍNICO

DATOS DE FILIACIÓN:

| | | | | |
|----------------------------|--|----------------------------|-----------------|-------------|
| Nombre y Apellidos: | | | | |
| DNI | | Fecha de nacimiento | | Edad |
| Domicilio | | | Teléfono | |

HISTORIA MÉDICA:

| | |
|---|--|
| Enfermedades cardiovasculares: (hipertensión, IAM, angina de pecho...) | |
| Enfermedades respiratorias: (asma, neumonía, bronquitis...) | |
| Enfermedades endocrino-metabólicas: (diabetes, hipo/hipertiroidismo...) | |
| Enfermedades infecciosas: (hepatitis, SIDA, TBC, herpes...) | |
| Enfermedades nerviosas: (depresión, esquizofrenia...) | |
| Alteraciones de la coagulación: (hemofilia, aspirina diaria, sintrom...) | |
| Alergias: | |
| Enfermedades congénitas: (S. de Sjögren, ...) | |
| Antecedentes oncológicos: (radioterapia de cabeza y cuello...) | |
| Alteraciones hematológicas: (anemia, plaquetopenia...) | |
| ¿Está Usted Embarazada? | |
| Otras observaciones: Fármacos que consuma, hospitalizaciones...) | |

El/la paciente se responsabiliza de la veracidad de los datos anteriormente reflejados y afirma que no oculta información adicional en relación con su estado de salud

8. BIBLIOGRAFÍA

- Abraham G, Flechas J. Management of fibromyalgia: rationale for the use of magnesium and malic acid. *J Nutr Med* 1992;3: 49–59.
- Anneroth G, Nordenram G, Bengtsson S. Effect of saliva stimulants (Hybrin and malic acid) on cervical root surfaces in vitro. *Scand J Dent Res* 1980;88:214-8.
- Ashton, H. The Ashton Manual Supplement. Benzodiazepines: how they work and how to withdraw [sede Web]. Newcastle: Benzo.org.uk;1999-2013[actualizada agosto del 2002]. Disponible en: <http://www.benzo.org.uk/manual/bzcha01.htm>.
- Azen EA. Genetic polymorphism of basic proteins from parotid saliva. *Science* 1972; 176:673-4.
- Anneroth G, Nordenram G, Bengtsson S. Effect of saliva stimulants (Hybrin and malic acid) on cervical root surfaces in vitro. *Scand J Dent Res* 1980;88:214–8.
- Bagan Sebastian JV. Patología oral inducida por medicamentos. *Av Odontoestomatol*, 1994;10:37-9.
- Banderas JA, González M. Saliva y cavidad bucal. Parte II: Proteínas salivales: funciones biológicas en el mantenimiento de la homeostasis bucal. *Pract Odontol* 1994;15:13-20.
- Bascones A, Tenovuo J, Turner M, Mac-Veigh I, López-Ibor JM, Lanzos E, Aliaga A. Conclusiones del Simposium 2007 de la Sociedad Española de Medicina Oral sobre “Xerostomía . Síndrome de boca Ardiente”. *Av Odontoestomatol* 2007; 23:119-26.
- Baum BJ, Bodner L. Aging and oral motor functions: Evidence for altered performance among older persons. *J Dent Res* 1983;62:2-6.
- Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 2000;79:1652-8.

- Bernimoulin JP. Recent concepts in plaque formation. *J Clin Periodontol* 2003;30:7-9.
- Ben-Aryeh H, Miron D, Szargel R. Whole saliva secretion by old and young adults. *J Dent Res* 1984;63:1147-8.
- Blom M, Lundeberg T. Long-term follow-up of patients treated with acupuncture for xerostomia and the influence of additional treatment. *Oral Diseases* 2000;6,15-24.
- Blom M, Dawidson Y, Fernberg JO, Johnson G, Angmar- Mansson B. Acupuncture treatment of patients with radiationinduced xerostomia. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1996;32:182-90.
- Brady M, Furlanetto D, Hunter RV, Lewis S, Milne V. Intervenciones dirigidas por el equipo clínico para mejorar la higiene bucal de los pacientes después de un accidente cerebrovascular (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Bradway SD, Levine MJ. Salivary glands and saliva. *Encyclopedia of human biology*. Nueva York: Academic Press, Inc. 1991;6:689-700.
- Carmona L. Terapia local del síndrome de Sjögren. Una revisión práctica. *Rev Esp Reumatol* 1994; 21:259-62.
- Carranza FA, Newman MG, Takei TT. *Carranza's Clinical Periodontology*. Philadelphia: 2002.
- Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology* 2003;20:64-77.
- Chimenos Kustner E: Candidiasis oral en el anciano. En: Bullón P, Velasco E. *Odontoestomatología geriátrica*. Madrid: Ed. IM&C, 1996; 229-40.

- Chunmuang S, Jitpukdeebodindra S, Chuenarrom C, Benjakul P. Effect of xylitol and fluoride on enamel erosion in vitro. *J Oral Sci* 2007;49:293–7
- Cohen-Brown G, Ship JA. Diagnosis and treatment of salivary gland disorders. *Quintessence Int* 2004;35:108-23.
- da Mata AD, da Silva Marques DN, Silveira JM, Marques JR, de Melo Campos Felino ET, et al. Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow: a randomized controlled trial. *Oral Dis* 2009;15:220-8.
- Davies AN. A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 2000;14:197-203.
- Dawes C. Factors influencing salivary flow rate and composition. En: Edgar WM, O'Mullane DM, ed. *Saliva and dental health*. Londres: Br Dental J 1990:1-18.
- Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987;66:648-53.
- de Almeida P del V, Gregio AM, Brancher JA, Ignacio SA, Machado MA, de Lima AA, et al. Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemistry composition of the saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:58-65.
- Dodds MW, Jonson DA, Yeh CK. Health benefits of saliva: a review. *J Dent* 2005;33:223-33.
- Fox PC. Acquired salivary dysfunction. Drugs and radiation. *Ann NY Acad Sci* 1998;842:132-7.
- Fox PC, van der Ven PF, Sonies BC, Weiffenbach JM, Baum BJ. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *JADA*. 1985;110:519-25.
- Gambon DL, Brand HS, Nieuw Amerongen AV. The erosive potential of candy sprays. *Br Dent J* 2009;206:530–1.

- Gomez-Moreno G, Guardia J, Ferrera MJ, Cutando A, Reiter RJ. Melatonin in diseases of the oral cavity. *Oral Dis* 2010;16:242–7.
- Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, Uribe-Marioni A, Cabrera-Ayala M et al. The efficacy of a topical sialogogue spray containing 1% malic acid in patients with antidepressant-induced dry mouth: a double-blind, randomized clinical trial. *Depress Anxiety* 2013;30:137-42.
- Gómez-Moreno G, Guardia J, Aguilar-Salvatierra A, Cabrera-Ayala M, Maté-Sánchez de-Val JE et al. Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18:49-55.
- González E, López A, Granados M, Hernández G. Hiperplasias gingivales farmacoinducidas. *Aten Primaria* 1995;16:367-72.
- Grad H, Grushka M, Yanover L. Drug induced xerostomia. The effects and treatment. *J Can Dent Assoc* 1985;4:296-9.
- Gravenmade EJ, Vissink A. Mucin-containing lozenges in the treatment of intraoral problems associated with Sjögren’s syndrome. A double-blind crossover study in 42 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:466-71.
- Guijarro B, López AF, Hernández G. Tratamiento de la xerostomía. *Medicina Oral* 2001;6:7-18.
- Gupta A, Epstein JB, Sroussi H. Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc* 2006;72:841-6.
- Handelman SL, Baric JM, Espeland MA, Berglund KL. Prevalence of drugs causing hyposalivation in an institutionalized geriatric population. *Oral Surg* 1986;62:26-31.
- Haeckel R, Hanecke P. Application of saliva, sweat and tear fluid for diagnostic purposes. *Ann Biol Clin* 1993; 51:903-10.
- Heft M, Baum BJ. Unstimulated and stimulated salivary flow rates in different age

- groups. *J Dent Res* 1984;63:1182-1185.
- Hove LH, Holme B, Young A, Tveit AB. The protective effect of TiF₄, SnF₂ and NaF against erosion-like lesions in situ. *Caries Res* 2008;42:68-72.
 - Jane Salas E, Chimenos Kustnee E, López Lopez J, Rosello Llabres X: El síndrome de la boca seca en el anciano. *Av Odontoestomatol*, 1995; 11: 667-72.
 - Joensuu H. Treatment for post-irradiation xerostomia. *N Engl J Med* 1994;220:141-2.
 - Johansson I, Saellstrom AK, Rajan BP, Parameswaran A. Salivary flow and dental caries in Indian children suffering from chronic malnutrition. *Caries Res* 1992;26:38-43.
 - Kouvaris JR, Kouloulis VE, Vlahos LJ. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *Oncologist* 2007;12:738-47.
 - Lafaurie G, Fedele S, Lopez RM, Wolff A, Strietzel F, Porter SR et al. Biotechnological advances in neuro-electro-stimulation for the treatment of hyposalivation and xerostomia. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* 2009;14:E76-80.
 - Lagerlof F, Oliveby A. Caries-protective factors in saliva. *Adv Dent Res* 1994;8:229-38.
 - Lalive AL, Rudolph U, Luscher C, Tan KR. Is there a way to curb benzodiazepine addiction? *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13277.
 - Llana Puy C. The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:449-55
 - Llana MC, Bagan JV. Chlorhexidine varnish application and fluoride self-administration for dental caries control in head and neck irradiated patients. A three year follow-up. *Oral Biosci Med* 2004;1:187-93.

- Llena MC, Almerich JM, Forner L. Determinación de ácido láctico en el dorso de la lengua. Su relación con la presencia de caries activa. RECOE 2004;9:303-7.
- Locker D. Subjective reports of oral dryness in an older adult population. Community Dent Oral Epidemiol 1993;21:165-8.
- Loesche WJ, Bromberg J, Terpenning MS, Bretz WA, Dominguez BL, Grossman NS. Xerostomia, xerogenic medications and food avoidances in selected geriatric groups. J Am Geriatr Soc 1995;43:401-7.
- López-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E. La “década de oro” de la psicofarmacología (1950-1960): trascendencia histórica de la introducción clínica de los psicofármacos clásicos. Congreso Virtual de Psiquiatría 1 de Febrero -15 de Marzo 2000. Disponible en: http://www.psiquiatria.com/congreso/mesas/mesa34/conferencias/34_ci_c.htm.
- Mandel ID The role of saliva in maintaining oral homeostasis. J Am Dent Assoc 1989;119:298-304.
- Mandel ID, Wotman S. The salivary secretions in health and disease. En: Rankow RM, Polayes IM, ed. Disease of the salivary glands. Filadelfia: Saunders, 1976:32-5.
- Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Poveda R, Jiménez Y, Sarrión G. Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;14:325-30.
- McDonald E, Marino C. Dry mouth: diagnosis and treating its multiple causes. Geriatrics 1991;46:61-3.
- McDonald FG, Mantas J, McEwen Cg, Ferguson MM. Salivary gland aplasia: an ectodermal disorder? J Oral Pathol 1986;15:115-7.
- Mese H, Matsuo R. Salivarysecretion, taste and hyposalivation. J Oral Rehabil 2007; 34:711-23.

- Morrison HI, Ellison LF, Taylor GW. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J Cardiovascular Risk* 1999;6:7-11.
- Murakami M, Wei MX, Ding W, Zhang QD. Effects of Chinese herbs on salivary fluid secretion by isolated and perfused rat submandibular glands. *World J Gastroenterol* 2009;15:3908-15.
- Murray Thomson W, Chalmers JM, John Spencer A, Slade GD, Carter KD. A longitudinal study of medication exposure and xerostomia among older people. *Gerodontology* 2006;23:205-13.
- Narhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res* 1994;73:20-5.
- Nauntofte B, Tenevuo JO, Lagerlöf F. Secretion and composition of saliva. In: Fejerskov O and Kidd E, eds. *Dental Caries. The disease and its clinical management.* Oxford. Blackwell Munksgard; 2003. p. 7-29.
- Navazesh M, Denny P, Sobel S. Saliva: A fountain of opportunity. *J Calif Dent Assoc* 2002;30:783-8.
- Navazesh M, Christensen CM, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1992;71:1363-9.
- Navazesh M, Christensen CM. A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. *J Dent Res* 1982;61:1158–62.
- Nickol HJ. Xerostomie als Unfallfolge. *Arch Otorhinolaryngol* 1969;194:621.
- Persson RE, Izutsu KT, Truelove EL, Persson R. Differences in salivary flow rates in elderly subjects xerostomaticmedications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1991;72:42.
- Putz R. Pabst R. *Atlas de anatomía humana sobotta Tomo 1 Cabeza, cuello y miembro superior.* (2002). Pp: 108, 117, 120.

- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010;304:452-60.
- Regelink G, Vissink A, Reintsema H, Nauta JM. Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia. *Quintessence Int* 1998;29:383-8.
- Reijden W, Kwaak H, Vissink A, Veerman E, Nieuw A. Treatment of xerostomia with polymer- based saliva substitute in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:57-62.
- Roberts BJ. Help for the dry mouth patient. *J Dent* 1982;10:226-34.
- Rujner J, Socha J, Barra E, Gregorek H, Madalinski K, Wozniewicz B, et al. Serum and salivary antigliadin antibodies and serum Ig A anti-endomysium antibodies as a screening test for coeliac disease. *Acta Pediatr* 1996;85:814-7.
- Sbordone L, Bortolaia C. Oral microbial biofilms and plaque-related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clin Oral Investig* 2003;7:181-8.
- Scoop IW, Heyman RA. Dryness of the mouth. *NY J Dent* 1978; 48:173-176.
- Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:221-39.
- Silvestre-Donat FJ, Miralles-Jorda L, Martinez-Mihi V. Protocol for the clinical management of dry mouth. *Med Oral* 2004;9:273-9.
- Slavkin HC. Toward molecularly based diagnostics for the oral cavity. *J Am Dent Assoc* 1998;129:1138-43.
- Slomiany BL, Aono M, Murthy VL, Slomiany A, Levine MJ, Tabaka LA. Lipid composition of submandibular saliva from normal and cystic fibrosis individuals. *J Dent Res* 1982;61:1163-6.

- Smith RG, Burtner AP. Oral side effects of the most frequently prescribed drugs. *Spec Care Dentist* 1994;14:96-102.
- Sreebny LM. Saliva in health and disease: an appraisal and update. *Int Dent J* 2000;50:140-61.
- Sreenbny LM. Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Int Dent J* 1989;39:197-204.
- Sreebny LM, Baum BJ, Edgar WM, Epstein JB, Fox PC, Larmas M. Saliva: Its role in health and diseases. *Int Dent J* 1992;42:291-304.
- Sreebny LM, Valdini A, Yu A. Xerostomia. Part II: Relationship to nonoral symptoms, drugs, and diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;68:419-27.
- Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth. *Gerodontology* 1986;5:75-99.
- Sreenby LM, Valdini A. Xerostomía. Part I: Relationship to other oral symptoms and salivary gland hypofunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1998;66:451-8.
- Streckfus C, Bigler L, Tucci M, Thigpen JT. A preliminary study og CA15-3, c-erbβ-2, epidermal growth factor receptor, cathepsin-D, and p53 in saliva among women with breast carcinoma. *Cancer Invest* 2000;18:101-9.
- Streckfus C. Salivary function and hypertension: areview of the literature and a case report. *J Am Dent Assoc* 1995;126:1012-7.
- Tishler M, Yaron I, Shiraiz I, Levartovsky D, Yaron M. Salivary and serum soluble interleukina-2 receptor in primary Sjögren syndrome. *Arch Oarl Biol* 1999;44:305-8.
- Tomiita M, Takei S, Kuwada N, Nonaka Y, Saito K, Shimojo N, Kohno Y. Efficacy and safety of orally administered pilocarpine hydrochloride for patients with juvenile-onset Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2010;20:486-90.

- van der Reijden WA, van der Kwaak H, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of Xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:57-63.
- Velasco E, Machuca E., Martínez -Sahuquillo A, Rios V, Bullón P: Xerostornía en el paciente geriátrico. *Arch Odontoestomatol* 1994;10:546-53.
- Vissink A, Panders AK, Gravenmade EJ, Vermey A. The causes and consequences of hyposalivation. *Ear, nose, & throat journal* 1988;67:166-8, 173-6.
- Vissink A, Raghoobar GM, Roodenburg JL, Reintsema H, Spijkervet FK, Witjes MJ et al. Does hyperbaric oxygen therapy improve quality of life? *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38:99-100.
- Vissink A, Schaub RM, van Rijn LJ, Gravenmade EJ, Panders AK, Vermey A. The efficacy of mucin-containing artificial saliva in alleviating symptoms of xerostomia. *Gerodontology* 1987;6:95-101.
- Watanabe S, Dawes C. A comparison of the effects of tasting and chewing foods on the flow rate of whole saliva in man. *Arch Oral Biol* 1988;33:761-4.
- Weiss WW, Brenman HS, Katz P, Bennett JA. Use of an electronic stimulator for treatment of dry mouth. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44:845-50.
- Wiesenfeld D, Stewart AM, Mason DK. A critical assessment of oral lubricants in patients with xerostomia. *Br Dent J* 1983;155:155.
- Wolff MS, Kleinberg I. The effect of ammonium glycopyrrolate (Robinul)-induced xerostomia on oral mucosal wetness and flow of gingival crevicular fluid in humans. *Arch Oral Biol* 1999;44:97-102.
- Wynn RL, Meiller TF. Drug and dry mouth. *Gen Dent* 2001;49:10-4.