



Boca seca actitud terapéutica.

Guía Clínica

**Boca seca actitud terapéutica.
GUÍA Clínica**

Boca seca actitud terapéutica – GUÍA Clínica
2025

SEMO. Sociedad Española de Medicina Oral
SEGER. Sociedad Española de Gerodontología

ISBN: 978-84-09-70186-5
Depósito legal: M-6846-2025

Los autores declaran que no hay conflictos de intereses y cuando aparece una marca comercial es porque así lo refiere la literatura

Índice

Índice de tablas y figuras.....	4
Abreviaturas.....	6
Presentación de SEMO y SEGER.....	10
1. Presentación.....	18
2. Autoría.....	20
3. Grupo de trabajo.....	24
4. Resumen de recomendaciones.....	28
5. Alcance y Objetivos.....	36
5.1. Antecedentes.....	38
5.2. Justificación.....	54
5.3. Población diana.....	55
6. Metodología.....	56
6.1. Preguntas PICO.....	59
6.2. Cuestiones clínicas.....	60
6.3. Criterios de inclusión.....	60
6.4. Criterios de exclusión.....	61
6.5. Estrategias de búsqueda.....	61
6.6. Análisis del nivel de evidencia.....	61
7. Resultados.....	64
7.1. Edad, enfermedades sistémicas y/o polimedicación.....	66
7.1.1.-Terapéutica farmacológica.....	69
7.1.2.-Terapéutica tópica-sustitución (predominantemente no farmacológica)	74
7.1.3.-Tratamientos alternativos.....	84
7.1.3.1.-Suplementos dietéticos.....	91
7.2. Radioterapia.....	92
7.2.1.-Terapéutica farmacológica.....	96
7.2.2.- Terapéutica tópica-sustitución (predominantemente no farmacológica)	107
7.2.3.-Tratamientos alternativos.....	117
7.3. Síndrome Sjögren.....	125
7.3.1.-Tratamientos farmacológicos.....	137
7.3.2.-Terapéutica tópica-sustitución (predominantemente no farmacológica)	153
7.3.3.-Tratamientos alternativos.....	158

8. Problemas clínicos analizados. Recomendaciones.....	162
8.1-Edad, enfermedades sistémicas y/o polimedicación.....	164
8.1.1.- <i>Cuál es el tratamiento de la boca seca debida a la edad, enfermedades sistémicas y/o polimedicación.....</i>	164
8.1.2.- <i>Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en la situación anterior.....</i>	164
8.1.3.- <i>Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (no preferentemente farmacológicos) en la situación anterior.....</i>	167
8.1.4.- <i>Eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en la situación anterior.....</i>	170
8.1.4.1.- <i>Eficacia de los suplementos alimenticios en la situación anterior.....</i>	172
8.2. Radioterapia.....	173
8.2.1.- <i>Cuál es el tratamiento de la boca seca en los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello.....</i>	173
8.2.2.- <i>Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en la situación anterior.....</i>	173
8.2.3.- <i>Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (no preferentemente farmacológicos) en la situación anterior.....</i>	177
8.2.4.- <i>Eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en la situación anterior.....</i>	180
8.3. Síndrome Sjögren.....	184
8.3.1.- <i>Cuál es el tratamiento de la boca seca en pacientes con enfermedad y/o Síndrome de Sjögren</i>	184
8.3.2.- <i>Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en la situación anterior.....</i>	184
8.3.3.- <i>Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (no preferentemente farmacológicos) en la situación anterior.....</i>	185
8.3.4.- <i>Eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en la situación anterior.....</i>	187
9. Conclusiones y recomendación de tratamiento.....	188
9.1.-Recomendación de tratamiento.....	193
10. Bibliografía.....	198

Índice de tablas y figuras

Tabla 5.1.	Componentes de la saliva. Adaptado de Prieto Valtueña & Yuste Ara (2019) y Mittal <i>et al.</i> (2016).	41
Tabla 5.2.	Principales causas de xerostomía.	49
Tabla 5.3.	Medicamentos que causan xerostomía. Adaptado de Tanasiewicz <i>et al.</i> (2016).	45
Tabla 5.4.	Síntomas clínicos más habituales.	48
Tabla 5.5.	Criterios Europeos de evaluación del síndrome de Sjögren.	52
Tabla 5.6.	Tratamiento de la xerostomía, la salivación insuficiente y las complicaciones bucales relacionadas. Basada en Napeñas <i>et al.</i> (2009).	53
Tabla 5.7.	Tratamiento propuesto por López López <i>et al.</i> (2014).	53
Tabla 5.8.	Alternativas terapéuticas propuestas por Ulloa & Frades (2016).	54
Tabla 5.9.	Niveles de evidencia para estudios (NICE).	62
Tabla 5.10.	Grados de recomendación para estudios de tratamiento con análisis cuantitativo (SIGN).	62
Tabla 7.1.	Tipos de estudios analizados.	66
Tabla 7.2.	Diferentes tratamientos farmacológicos utilizados en los estudios.	70
Tabla 7.3.	Resumen de todos los productos farmacológicos analizados en esta revisión.	70
Tabla 7.4.	Resumen de las alternativas no farmacológicas.	80
Tabla 7.5.	Resumen de otras alternativas de tratamiento.	89
Tabla 7.6.	Resumen de los suplementos dietéticos utilizados en el tratamiento de la boca seca.	92
Tabla 7.7.	Tipos de estudios analizados.	93
Tabla 7.8.	Número de estudios publicados por regiones (n: población total).	94
Tabla 7.9.	Tipo de tratamientos empleados en los distintos artículos (n: población total).	94
Tabla 7.10.	Diferentes cuestionarios empleados en los estudios revisados.	95
Tabla 7.11.	Estudios.	97
Tabla 7.12.	Se muestra el valor <i>p</i> para aquellos dominios en los que las diferencias entre control e intervención fueron significativas.	101
Tabla 7.13.	Sustitutos salivales utilizados en los estudios.	108
Tabla 7.14.	Resumen de las alternativas no farmacológicas.	115
Tabla 7.15.	Características de los estudios agrupados por intervención.	118
Tabla 7.16.	Características de la población estudiada y protocolos de aplicación de la acupuntura.	119
Tabla 7.17.	Características de la población estudiada y protocolos de aplicación de ALTENS.	121
Tabla 7.18.	Características de la población estudiada y lugar de inyección de las células madre.	122
Tabla 7.19.	Estudios de extractos herbales.	125
Tabla 7.20.	Tipo de estudios analizados. EC: Ensayo Clínico, ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.	126
Tabla 7.21.	Clasificación del tipo de Síndrome de Sjögren según los distintos artículos.	127
Tabla 7.22.	Estudios analizados por regiones. Nº: Número de estudios publicados por regiones.	127
Tabla 7.23.	Tipo de tratamientos empleados en los distintos artículos. Nº: número de artículos.	128
Tabla 7.24.	Diferentes tratamientos farmacológicos utilizados en los estudios.	129
Tabla 7.25.	Resumen de todos los productos analizados en esta revisión.	138
Tabla 7.26.	Diferentes métodos farmacológicos estudiados.	139
Tabla 7.27.	Diferentes tratamientos no farmacológicos.	153
Tabla 7.28.	Diferentes tratamientos alternativos.	159

Figura 7.1	Pacientes tratados en los diferentes estudios con un método u otro, de manera individualizada o comparativa.	69
Figura 7.2.	Diferentes tratamientos farmacológicos agrupados, utilizados en los estudios.	69
Figura 7.3.	Alternativas terapéuticas no farmacológicas agrupadas.	84
Figura 7.4.	Resumen de otras alternativas de tratamiento.	88
Figura 7.5.	Pacientes tratados en los diferentes estudios con un método u otro, de manera individualizada o comparativa.	95
Figura 7.6.	Porcentaje de pacientes en los que se observa aumento del flujo salival no estimulado a lo largo del tiempo, según la dosis administrada. (Johnson <i>et al.</i> , 1993; Rieke <i>et al.</i> , 1995).	99
Figura 7.7.	Porcentaje de pacientes en los que se observa aumento del flujo salival no estimulado a lo largo del tiempo, comparación placebo vs pilocarpina. (LeVeque <i>et al.</i> , 1993; Rieke <i>et al.</i> , 1995).	99
Figura 7.8.	Porcentaje de pacientes de cada grupo de estudio que vieron aumentado el volumen de saliva parotídea no estimulada. (LeVeque <i>et al.</i> , 1993; Rieke <i>et al.</i> , 1995).	100
Figura 7.9.	Porcentaje de pacientes que presentaron los diferentes efectos adversos a la pilocarpina.	104
Figura 7.10.	Aumento del volumen salival en reposo y estimulado, provocado por el betanecol y la pilocarpina. (Gorsky <i>et al.</i> , 2004).	105
Figura 7.11.	Diferencia entre el flujo basal y final, en reposo y estimulado. Se muestra el valor <i>p</i> entre grupos e intragrupo si resultó significativo. (Chambers <i>et al.</i> , 2007).	106
Figura 7.12	Distribución de la muestra en los diferentes tratamientos alternativos.	117
Figura 7.13.	Pacientes tratados en los diferentes estudios con un método u otro, de manera individualizada o comparativa.	128

Abreviaturas

AA	Acupuntura auricular
ADSC	Células madre derivadas del tejido adiposo o Adipose Derived Stem Cells en inglés
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
ENS	Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea similar a la acupuntura
Anti- Ro/SSA	Antígeno A relacionado con el síndrome anti-Sjögren (<i>anti-Sjögren's syndrome related antigen A</i>)
Anti- La/SSB	Aticuerpos dirigidos contra la proteína SS-B (La)
ANTT	Anetol tritona
ASS	Sustituto de saliva artificial
AT	Acetónido de triamcinolona
AT-MSCs	Células madre mesenquimatosas derivadas del tejido adiposo AT (<i>Adipose Tissue-derived Mesenchymal Stem Cells</i>)
BET	Betaína
BH	Benzidamina
b.i.d	Dos veces al día (del latín " <i>bis in die</i> ")
BOAS	Síndrome de Obstrucción de las Vías Aéreas de las Razas Braquicéfalas (<i>Brachycephalic Obstructive Airway Syndrome</i>)
C	Control
Ca	Calcio
CGRP	Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>)
CHX	Clorhexidina
Cl	Cloro
CMC	Carboximetilcelulosa
CODS	Puntuación Clínica de Sequedad Oral o Escala de Challacombe (<i>Clinical Oral Dryness Score or Challacombe Scale</i>)
CoQ10	Coenzima Q10
COVID	Enfermedad por Coronavirus (<i>Coronavirus Disease</i>)
CTCAE	Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CV	Cevimelina
DG	Diagnóstico
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DM	Diabetes Mellitus
DMQ	Cuestionario de boca seca (<i>Dry Mouth Questionnaire</i>)
EAT-10	Herramientas de Evaluación de la Alimentación (<i>Eating Assessment Tool</i>)
EC	Ensayo clínico
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EC Crossover	Ensayo clínico cruzado
EICH	Enfermedad de Injerto Contra Huésped
EMS	Electroestimulación Muscular
EORTC	Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
Eqizym MCA	Combinación: 300µg de selenito de sodio + enzimas proteolíticas y lecitina
ESSDAI	Índice de actividad de la enfermedad del síndrome de Sjögren
ESSPRI	Índice informado por el paciente del síndrome de Sjögren (<i>EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index</i>)
ETD	De la Evidencia a la Decisión (<i>Evidence to Decision</i>)
EVA	Escala Visual Analógica
F	Flúor
FACIT	Fatiga: Evaluación Funcional del Tratamiento de Enfermedades Crónicas (<i>Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>)
FACT-General	Evaluación General de la Terapias Contra el Cáncer-General (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – General</i>)
FDI	Federación Dental Internacional
GC	Gel Comercial
GCP	Glucosilceramida Extraída de la Piña
GOHAI	Índice de Evaluación General de la Salud Bucal (<i>General Oral Health Assessment Index</i>)
GRADE	Calificar la Evidencia Para Tomar una Decisión (<i>Agrade Evidence to Decision</i>)
GRIX	Cuestionario de Groningen sobre Xerostomía Inducida por Radioterapia (<i>Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire</i>)

Gy	Gray (unidad de dosis absorbida corresponde a 1 J/kg)
HEC	Hidroxietilcelulosa
HIC	Hemorragia Intracraneal
HNQOL	Cuestionario de Calidad de Vida de Cabeza y Cuellos (<i>Head and Neck Quality of Life questionnaire</i>)
HO	Instrucciones orales (sobre los enjuagues)
HTA	Hipertensión Arterial / Presión Arterial
Hz	Hertz, que es la unidad de frecuencia en el Sistema Internacional de Unidades
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogeno
I	Intervención
IFN α	Interferón alfa
IgA	Inmunoglobulina A
IgG4	Inmunoglobulina G4
IECE	Ejercicios Intra y Extraorales de Coordinación y Estimulación
INF	Interferón
IDWG	Aumento de Peso en Interdiaísis (<i>Interdialytic Weight Gain</i>)
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
IT	Intervención Terapéutica
IV	Intravenoso
K	Potasio
LD-IL-2	Interleuquina 2
LENT SOMA scale	Efectos Tardíos de los Tejidos Normales Subjetivos, Objetivo, Manejo y Análisis (<i>Late Effects of Normal Tissues Subjective, Objective, Management, and Analytic</i>)
LI4	Punto del meridiano del Intestino Grueso
LLLT	Terapia Láser de Bajo Nivel
LV	Longovital
MAI	Índice de capacidad de mezcla (Mixing Ability Index en inglés)
MALT	Tejido linfóide asociado a mucosas (mucosa associated lymphoid tissue, en inglés)
MAO	Monoaminooxidasa
MAS-84	Carboximetilcelulosa
MEDLINE	(Medicine Line) base de datos bibliográfica de artículos científicos en revistas biomédicas y de salud
Mg	Magnesio
mg	Miligramo, unidad de medida de peso en el sistema métrico
min	Minuto, unidad de tiempo.
ml	Mililitro, unidad de volumen en el Sistema Internacional de Unidades
MMP2	Metaloproteinasas de matriz subtipo 2
MMP9	Metaloproteinasas de matriz subtipo 9
MTF	Extracto de dos plantas que contienen catequinas del té verde
mW	Miliwatio, unidad de potencia en el sistema métrico
NAC	N-acetilcisteína
NaF	Fluoruro de sodio
NaMFP	Monofloruro fosfato de sodio
NICE	Niveles de evidencia para estudios
NRS	Escala de calificación Numérica-11 (<i>Numerical Rating Scale-11, Stress NRS-11</i>)
OAG	Guía de Evaluación Oral (<i>Oral Assessment Guide</i>)
OGT	Triéster de Glicerol Oxigenado
OH-QoL16	Medición de la Calidad de Vida Relacionado con la Salud Oral (<i>Oral Health-Related Quality-of-Life measure</i>)
OHIP	Perfil de Impacto de la Salud Oral (<i>Oral Health Impact Profile</i>), versión 14 o 49
OMJ	Gelatina humectante oral
ORL	Otorrino Laringología
P	Fósforo
PBM	Fotobiomodulación
PG E	Prostaglandinas E
pH	Potencial de Hidrógeno
PICO	Formato: (Población, Intervención, Comparación, Resultado)
PubMed	Public Medicine (base de datos gratuita que permite buscar literatura científica)
ppm	Partes por millón (ppm) es una unidad de medida con la que se mide la concentración
q.i.d	Cuatro veces al día (del latín “ <i>quater in die</i> ”)
QLQ-H&N35	Cuestionario de Calidad de Vida de Cabeza y Cuello (H&N): 35 puntuaciones (<i>Quality of Life Questionnaire Head and Neck (H&N)-35 scores</i>)

RM	Resonancia magnética
RT	Radioterapia
RS	Revisión Sistemática
SB	Bicarbonato Sódico
SBA	Síndrome de Boca Ardiente
SC	Se refiere a un modelo específico de cepillo de dientes eléctrico de la línea Sonicare
SEGER	Sociedad Española de Gerodontología
SEGEM	Sociedad Catalana de Médicos Generales y de Familia
San	Santiago
SEMO	Sociedad Española de Medicina Oral
SF-36	Short Form 36
SIGN	Grados de recomendación para estudios de tratamiento con análisis cuantitativo
SLS	Lauril sulfato de sodio
SnF	Fluoruro de estaño
SnF2	Fluoruro de estaño II
SP6	Punto del meridiano del Bazo
SR	Sobre refiere el autor
SS	Síndrome de Sjögren
SS-P	Síndrome Sjögren Primario
SS-S	Síndrome Sjögren Secundario
SSI	Inventario de Síntomas de Sequedad (<i>Sicca Symtoms Inventory</i>)
STE o SWS	Saliva total estimulada (Stimulated Whole Saliva en inglés)
STN o UWS	Saliva total no estimulada (Unstimulated Whole Saliva en inglés)
ST36	Punto del meridiano del Estómago
SXI	Shortened Xerostomia Inventory
TEAS	Estimulación eléctrica transcutánea de puntos de acupuntura o Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation en inglés
TENS	Estimulación nerviosa transcutánea o Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation en inglés
TE 17	Punto del meridiano del Triple Warmer
TGP	Glucósidos totales de peonía
t.i.d	Tres veces al día (del latín ter “ <i>ter in die</i> ”)
TOMASS	Prueba de Masticación y Deglución de Sólidos (<i>Test of Masticating and Swallowing Solids</i>)
TPM	Medicina Tradicional Persa
TRN	Triclosán
Ttm (Tto)	Tratamiento
T&CM	Medicina Tradicional y Complementaria
U	Universidad
UI	Unidades Internacionales
UCI	Unidades de cuidados Intensivos
UW-QOL	Cuestionaaro de Calidad de Vida de la Universidad de Washington (<i>University of Washington Quality of Life Questionnaire</i>)
VAS o VAS-Q	Escala Visual Analógica o Visual-Analogue Symptomatic questionnaire en inglés
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VIP	Péptido intestinal vasoactivo
VO	Vía Oral
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
vs	Versus
Walizer MDQ	Cuestionario de Walizar sobre Sequedad Bucal (<i>Walizer Mouth Dryness Questionnaire</i>)
WOS	Web of Science
WST	Prueba de Deglución de Agua (<i>Water swallowing test</i>)
XeQoLs	Escala de Calidad de Vida Relacionada con la Xerostomía de la Universidad de Michigan (<i>University of Michigan Xerostomia-related Quality of Life Scale</i>)
XI	Inventario de Xerostomía (<i>Xerostomia Inventory</i>)
XQ	Cuestionario de Xerostomía (<i>Xerostomia Questionary</i>)
μs	Microsegundo
YMJ	Yukmijihwang-tang, fórmula herbal tradicional de la medicina oriental, específicamente de origen corea
ZnSO ₄	Sulfato de zinc

Presentación de SEMO y SEGER



En España uno de cada cuatro adultos tiene sensación de boca seca. Esta cifra puede incrementarse hasta el 70% en los mayores de 65 años. Es un problema de salud importante, por su frecuencia, su afectación morfológica y funcional de la cavidad oral y repercusión sistémica y, desgraciadamente, con muy mala solución terapéutica. Es por ello necesario la realización de trabajos y estudios para mejorar la efectividad de los diferentes tratamientos.

Por eso valoramos muy positivamente la realización de esta guía clínica “Boca seca. Actitud terapéutica”. Este proyecto, que se inició hace tiempo, ha representado un enorme esfuerzo por parte de todas las personas que han estado implicadas en él.

Queremos felicitar en nuestro nombre y en el de la Sociedad Española de Medicina Oral (SEMO), en primer lugar, a los principales responsables de este trabajo, el Prof. José López López y la Profa. Pía López Jornet. También a todos los coautores y los que forman parte de este grupo de trabajo por la realización de esta guía clínica, exhaustiva, precisa, de alta calidad científica y tan necesaria para el odontólogo en su actividad diaria. Agradecemos que hayan consentido que nosotros tuviésemos la oportunidad de participar en el desarrollo de la misma.

Consideramos un acierto que hayan contado con el apoyo de dos sociedades científicas, la SEMO y la Sociedad española de Gerodontología (SEGER), muy involucradas con la promoción de la salud bucal y concretamente con la xerostomía.

Esta guía clínica comienza con un planteamiento inicial del problema, exponiendo los antecedentes epidemiológicos, fisiopatológicos, etiológicos, clínicos, métodos de diagnóstico y posibilidades de tratamiento que definen a esta compleja enfermedad,

Justifica el trabajo en base a que no hay revisiones sistemáticas recientes que aborden el problema del tratamiento de la boca seca, tanto si su causa es por patología sistémica/envejecimiento y/o medicación, como si lo es por temas más específicos como síndrome de Sjögren y radioterapia de cabeza y cuello. Establece como objetivos el tratamiento de la xerostomía en estos tres escenarios y en base a tres premisas terapéuticas: a) Tratamiento de estimulación farmacológica; b) Tratamiento tópico de sustitución/estimulación (no específicamente farmacológico) y c) Tratamientos experimentales y/o alternativos. De igual manera se presentan una serie de recomendaciones en base a los niveles de evidencia encontrados en la revisión.

La metodología utilizada es la adecuada para conseguir un trabajo de alta calidad científica. Se establecen 3 preguntas PICO que buscan responder a determinar la eficacia de tratamientos farmacológicos, de agentes tópicos no farmacológicos y de tratamientos experimentales o alternativos en pacientes con xerostomía o hiposalivación. Determina criterios clínicos y de inclusión y exclusión para la selección de los trabajos seleccionados y analiza los diferentes niveles de evidencia.

Los resultados, después de una búsqueda exhaustiva de trabajos, los exponen en relación con los 3 problemas estudiados (patología sistémica/envejecimiento y/o medicación, síndrome de Sjögren y radioterapia de cabeza y cuello) determinando cuales son los más utilizados y su eficacia, tanto fármacos, soluciones tópicas no farmacológicas y tratamientos experimentales y alternativos.

Por todo ello consideramos esta guía clínica “Boca seca. Actitud terapéutica” un trabajo muy bien realizado y que será de uso indispensable para dentistas y médicos que tengan que tratar pacientes con esta condición y poder ofrecerles una adecuada atención y mejorar su calidad de vida.

Rocío Cerero Lapiedra
Expresidenta de SEMO

Andrés Blanco Carrión
Presidente de SEMO



La Sociedad Española de Gerodontología (SEGER), desea expresar su agradecimiento a los impulsores de esta Guía, los Profesores Dña. Pía López Jornet y D. José López López, por su amable invitación a participar en el desarrollo de la misma.

El problema de la boca seca es una condición que afecta a millones de personas en todo el mundo. Aunque puede parecer un problema menor, sus implicaciones pueden ser significativas y afectar la calidad de vida de quienes la padecen. Su desarrollo puede ser consecuencia de la ingesta farmacológica (antihistamínicos, antidepresivos, antihipertensivos, etc.), enfermedades sistémicas como el síndrome de Sjögren, diabetes o incluso tratamientos médicos como la radioterapia. Además, factores como la deshidratación, el consumo de tabaco y el estrés pueden contribuir a esta condición.

Sus consecuencias pueden ser importantes; así, la falta de saliva puede llevar a problemas dentales, como caries y enfermedades de las encías. También puede dificultar la capacidad para tragar y hablar, lo que puede afectar la vida social y emocional. Además, la boca seca puede aumentar el riesgo de infecciones bucales, como la candidiasis, y causar un mal aliento persistente.

El papel fundamental de las sociedades científicas debe ser la difusión del conocimiento, a través de conferencias, simposios, congresos y publicaciones científicas contribuyendo a la actualización de nuestros profesionales en los últimos avances en técnicas, tratamientos o tecnologías. También deben abogar por políticas de salud pública relacionadas con la odontología. Al promover la investigación y la implementación de prácticas basadas en evidencia, estas organizaciones contribuyen a mejorar la salud bucal de la población y a influir en las políticas de salud a nivel local y nacional. En resumen, las sociedades científicas son esenciales para el desarrollo y la mejora de la odontología.

En base a estas premisas, la presentación y realización de una “*Guía sobre boca seca*”, representa un claro ejemplo de investigación colaborativa entre sociedades científicas como SEMO y SEGER, en el que han tenido la oportunidad de reunir a un grupo importante de expertos en este campo con el propósito de analizar este problema, y que tras numerosas reuniones de trabajo, han alcanzado unos resultados que con toda seguridad van a enriquecer al colectivo odontológico, pero sobre todo a nuestros pacientes.

La estructura definitiva que se consensuó, entre todos los participantes, fue la de analizar tres circunstancias: las enfermedades sistémicas y pacientes polimedicados; la radioterapia y el síndrome de Sjögren. El resultado inicial fue de 9.191 publicaciones que tras una intensa revisión se analizaron a texto completo 566 publicaciones, quedando tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, un total de 231 publicaciones con un tamaño muestral de 13.990 pacientes.

Los resultados que se ofrecen en el texto están acompañados de diferentes tablas y figuras que hacen que su interpretación pueda ser más rápida y sencilla, finalizando con una serie de recomendaciones y un análisis de la evidencia científica para cada uno de los problemas planteados.

Es nuestro deseo y confiamos en que esta Guía pueda ser de utilidad, no solo para los profesionales que se dedican directamente a tratar estos pacientes, sino también, para todo el colectivo odontológico, así como los médicos de atención primaria y los geriatras, entre otros profesionales sanitarios.

José M^a Martínez-González
Presidente de la SEGER

1.-Presentación

1.-PRESENTACIÓN

La xerostomía, definida como la sensación subjetiva de boca seca, representa un problema clínico significativo que afecta a una proporción creciente de la población, especialmente a adultos mayores y personas polimedicadas. Además, esta condición es particularmente prevalente en pacientes que han recibido radioterapia en la región de la cabeza y el cuello, así como en aquellos que padecen enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Sjögren. Esta condición, aunque frecuentemente ignorada, puede tener implicaciones importantes en la calidad de vida, la ausencia de flujos salivales adecuados afecta funciones críticas, como la lubricación oral, la digestión inicial, la masticación y la deglución, así como la protección contra infecciones y la remineralización dental. Estas disfunciones llevan a complicaciones severas, como caries agresivas, enfermedades periodontales, infecciones micóticas y problemas protésicos.

El desarrollo de esta guía clínica se justifica por la necesidad de estandarizar el manejo de la misma y proporcionar herramientas basadas en la evidencia para un tratamiento eficaz de la xerostomía/hiposalivación. A pesar de la prevalencia estimada del 22-40% en población general y cifras más altas en subgrupos como pacientes oncológicos o con enfermedades autoinmunes, las estrategias de manejo actuales suelen ser inconsistentes. Esto se debe a una combinación de factores, como la variabilidad en la práctica clínica, el desconocimiento de las mejores prácticas y la limitada disponibilidad de protocolos claros y accesibles.

La xerostomía no solo es un síntoma aislado, sino que con frecuencia coexiste con hiposalivación, definida como una disminución objetiva en el flujo salival, que exacerba las complicaciones orales y sistémicas. Su etiología incluye causas multifactoriales, como efectos adversos de medicamentos, radioterapia, enfermedades sistémicas (p. ej., síndrome de Sjögren), y factores relacionados con el estilo de vida. Estas complejidades requieren un enfoque integral y multidisciplinario que abarque tanto intervenciones farmacológicas como no farmacológicas.

Esta guía responde a las recomendaciones internacionales de desarrollar herramientas de práctica clínica basadas en evidencia que no solo disminuyan la variabilidad diagnóstica y terapéutica, sino que también incorporen las preferencias y necesidades de los pacientes. Su elaboración sigue estándares rigurosos de revisión sistemática de literatura científica, adaptando los hallazgos al contexto local para asegurar su aplicabilidad.

En un contexto de recursos limitados, una guía específica sobre xerostomía también puede optimizar el uso de estos al priorizar intervenciones eficaces y costo-efectivas. Por ejemplo, las estrategias como

el uso de agentes estimulantes salivales, sustitutos de saliva, modificaciones dietéticas, y/o hidratación son pilares fundamentales que deben ser integrados en la práctica diaria.

En resumen, esta guía es una respuesta a la creciente prevalencia y relevancia clínica de la xerostomía. Proporciona un marco para mejorar el diagnóstico temprano, el manejo efectivo y la prevención de complicaciones, contribuyendo así a una mejora sustancial en la calidad de vida de los pacientes afectados.

Profesora Pía López Jornet
Catedrática de Medicina Bucal, Universidad de Murcia

2.-Autoría

2. AUTORÍA

Autores

José López López. Profesor Titular de Medicina Oral, Universidad de Barcelona.

Pía López Jornet. Catedrática de Medicina Oral, Universidad de Murcia.

Andrés Blanco Carrión. Profesor Titular de Medicina Oral, Universidad de Santiago de Compostela.

José María Martínez González. Profesor Titular de Cirugía maxilofacial, Universidad Complutense de Madrid

Rocío Cerero Lapiedra. Profesora Titular de Medicina Oral, Universidad Complutense de Madrid

Isabel Gallardo Castillo. Profesora Contratada Doctora de Medicina Oral, Universidad de Sevilla.

Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez. Profesor Titular de Medicina Oral, Universidad de Sevilla.

Gisela Cristina Vianna Camolesi. Profesora Colaboradora unidad de Medicina Oral, Universidad de Santiago de Compostela.

Alba Pérez González. Profesora Colaboradora unidad de Medicina Oral, Universidad de Santiago de Compostela.

María Luisa Somacarrera Pérez. Catedrática de Medicina Oral, Universidad Europea de Madrid.

Grupo de trabajo

<i>Grupos de revisión</i>		
Pía López Jornet	U. de Murcia	majornet@um.es
José López López	U. de Barcelona	jl.lopez@ub.edu
Carlos Omaña Cepeda	U. de Barcelona	omanacepeda@ub.edu
Albert Estrugo Devesa	U. de Barcelona	albertestrugodevesa@gmail.com
Enric Jané Salas	U. de Barcelona	enjasal9734@gmail.com
Beatriz González Navarro	U. de Barcelona	beatrizgonzaleznavarro@gmail.com
Sonia Egido Moreno	U. de Barcelona	sonia8891@hotmail.com
Ángel Martínez-Sahuquillo M.	U. de Sevilla	asahuquillo@us.es
Isabel Gallardo Castillo	U. de Sevilla	igallardo@us.es
M ^a . José Cobos Fuentes	U. de Sevilla	mjosecobos@gmail.com
María Luisa Somacarrera Pérez	U. Europea de Madrid	mluisa.somacarrera@uem.es
Carmen Martín Carreras Presas	U. Europea de Madrid	carmen.martin2@universidadeuropea.es
Antonio Fco. López Sánchez	U. Rey Juan Carlos	antonio.lopez@urjc.es
Jesús Rodríguez Molinero	U. Rey Juan Carlos	jesus.rodriguez.molinero@urjc.es
Rocío Martín Muñoz	U. Rey Juan Carlos	rt.martin@alumnos.urjc.es
Andrés Blanco Carrión	U. de San. de Compostela	andres.blanco@usc.es
Gisela Cristina Vianna Camolesi	U. de San. de Compostela	giselacristina.vianna@rai.usc.es
Eva Otero rey	U. de San. de Compostela	evam.otero@usc.es
Alba Pérez González	U. de San. de Compostela	perlopjm@gmail.com
Karem Ortega	U. de San. de Compostela	klortega@usp.br
Pilar Gándara Vila	U. de San. de Compostela	pilar.gandara@usc.es
José M. Martínez González	U. Complutense de Madrid	jmargo@odon.ucm.es

Rocío Cerero Lapiedra	U. Complutense de Madrid	rcererol@odon.ucm.es
Cristina Barona Dorado	U. Complutense de Madrid	cbarona@ucm.es
Natalia Martínez Rodríguez	U. Complutense de Madrid	nataliamartinez@ucm.es
María Castro Janeiro	U. Complutense de Madrid	mcastr11@ucm.es
Carmen Mallagaray	U. Complutense de Madrid	mmallagr@ucm.es

Revisores

Eugenio Velasco Ortega	U. de Sevilla	evelasco@us.es
Yolanda Jiménez Soriano	U. de Valencia	yolanda.Jimenez@uv.es
Leticia Bagán Debón	U. de Valencia	leticia.bagan@uv.es
Pablo Ramos García	U. de Granada	pabloramos@ugr.es
Rosa López- Pintor Muñoz	U. Complutense de Madrid	rmlopezp@odon.ucm.es

Colaboradores Institucionales

Rocío Cerero Lapiedra	SEMO	rcererol@odon.ucm.es
José María Martínez González	SEGER	jmargo@ucm.es

Sociedades científicas

SEMO. Sociedad Española de Medicina Oral

SEGER. Sociedad Española de Gerodontología

Apoyo metodológico

Xabier Marichalar Mendía

Constanza Saka Herran

Mayra Schemel Suárez

Revisores externos

Dr. Antonio Bascones Martínez

Catedrático de Universidad, Universidad Complutense de Madrid

Dr. Pedro Bullón Fernández

Catedrático de Universidad. Universidad de Sevilla

Dr. Miguel Ángel González Moles

Catedrático de Universidad. Universidad de Granada

Dra. Isabel Roig Grau

Vocal de la SEMG Catalunya y médico de familia

Dr. Rui Albuquerque

Responsable de Medicina Oral, King's College. London

Dr. Juan José Segura Egea

Catedrático de Universidad. Universidad de Sevilla

3.-Grupo de trabajo

3.-GRUPO DE TRABAJO

La SEMO y la SEGER son dos sociedades científicas adscritas al Consejo General de Dentistas de España. Ente sus objetivos esta la promoción de la salud entre la población, así como la formación continuada de los profesionales de la Odontología, en el campo de la medicina oral y de la atención odontológica en el paciente mayor respectivamente.

En este contexto, surgió la iniciativa de elaborar esta guía, para lo cual se contactó con otros miembros de ambas sociedades. Se realizan varias reuniones a las que se convoca a los responsables de diferentes Universidades, solicitado su participación en el grupo inicial, para desarrollar una metodología de trabajo. El grupo “por unanimidad” solicita que la guía sea tutelada y avalada por las sociedades SEGER y SEMO, solicitando este compromiso a ambas sociedades que es aceptado.

El grupo está constituido por un amplio grupo de expertos docentes en el ámbito de la medicina oral, la Gerodontología y la cirugía maxilofacial. Todos ellos con una amplia trayectoria docente e investigadora. Se encuentran representadas un gran número de universidades públicas y privadas y muchos de los autores tienen una amplia experiencia en el manejo del problema que ocupa a esta guía clínica. Se constituyen diferentes grupos de 3-4 miembros que realizan el trabajo de revisión de los artículos seleccionados y/o la revisión de las diferentes versiones del manuscrito. La versión final es validada por todos los miembros del grupo de trabajo y revisada de forma externa por expertos en la materia.

Esperamos que pueda ser de utilidad, no solo para los profesionales que se dedican directamente a tratar estos pacientes, si no también, para todo el colectivo odontológico, así como los médicos de atención primaria y los geriatras, entre otros profesionales sanitarios.

4.-Resumen de recomendaciones

4.-RESUMEN DE RECOMENDACIONES

A.-Pacientes polimedicados y/o con enfermedad sistémica

-P-1.-¿Cuál es el tratamiento de la boca seca causada por **la edad, enfermedades sistémicas y/o polimedicación**?

Se han revisado 87 estudios que comprenden un total de 5.767 pacientes (no todos son estrictamente de este grupo) y se han analizado múltiples tratamientos con efectividad variable. 3.474 mujeres, 1.172 hombres y en 1.121 no se especifica el sexo. Sólo hay tres estudios de serie de casos y el resto son ensayos clínicos de diferente grado de evidencia. La mejor eficacia corresponde a los métodos farmacológicos, destacando de entre ellos la pilocarpina (tanto tópica como sistémica), cercano a un grado de recomendación A. También ha obtenido buenos resultados el ácido málico en espray con un nivel de recomendación B/A, así como otros productos estimulantes-sustitutos salivales (nivel de recomendación C/B). Algunos métodos alternativos (láser, electroestimulación, acupuntura) podrían catalogarse recomendación C y en casos concretos de B.

-P-2.- Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en la situación anterior

Se han revisado 967 pacientes, de los que solo 463 presentan xerostomía por el uso de fármacos y/o edad y/o causa idiopática (de ellos 65 por tramadol), 27 son mujeres postmenopáusicas y 106 incluyen pacientes por medicamentos, edad, RT y SS. Así, si extrapolamos pacientes de otros grupos mixtos, podríamos computar un total aproximado de 513 pacientes. La pilocarpina en sus diferentes presentaciones es la que mejor resultado presenta (Nivel de recomendación A/B). (Tabla 7.2). La fisostigmina en enjuagues, recomendación C. La anetol-tritiona (retirada del mercado) recomendación D/C. Yohimbina D/C. El resto de los productos analizados no son efectivos.

-P-3.-Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (no farmacológicos) en la situación anterior

Se analizan 2.677 pacientes, de los que 965 (36,1%) pertenecen al grupo edad, polifarmacia y causa desconocida. Hay un grupo heterogéneo de 342 (13,2%) pacientes que incluye pacientes polimedicados, RR y SS. Los productos pretenden mejorar la sintomatología, si cabe, y son muy variados. Suelen ser productos enzimáticos en diferente forma de

presentación (en colutorios, chicle o pasta dental) que actúan como sustitutos y algunos con capacidad estimuladora. (Tabla 7.4). Ninguno de los productos presenta recomendación mayor a C y solo podría llegar a recomendación B para algunas situaciones concretas, como pacientes VIH+ (recomendación B para la Bencidamida + clorhexidina o enjuague de triclosán + flúor, solo en las primeras 4 semanas); toallitas húmedas para pacientes UCI; Xerostom® si valoramos solo la sintomatología (B); o los buenos resultados de algunos trabajos con Biotene® (recomendación B/C). Resultados semejantes se obtienen para soluciones de glicerol o ácido cítrico al 3% (recomendación C) o para el ácido málico al 1%, que se podría considera B/C, apoyado por trabajos recientes. O incluso enjuagues con miel y tomillo (recomendación C/B, en base a un único estudio para pacientes con IRC). En este mismo aspecto merece la pena comentar los enjuagues con mucílago de linaza (recomendación D/C). (Tabla 7.4).

-P-4.- ¿Qué efectividad tienen los tratamientos experimentales o alternativos para la boca seca en la situación anterior?

En 1.228 pacientes, según esta revisión, se utilizan métodos que podríamos considerar alternativos. 896 (72,9%) corresponden a edad, fármacos y motivos varios y de ellos un grupo específico de 196 (15,9%) de los que 73 son diabéticos tipo 2. Casi todos los tratamientos empleados muestran un nivel de recomendación C/B. Destacan la electroestimulación, el láser y la acupuntura que se acercan al B, para ciertos grupos, pero la mayor parte de los estudios tienen sesgos marcados. También es de destacar los estudios en base a ejercicios periorales con recomendación C/B. (Tabla 7.5).

En este apartado nos parece también adecuado hablar de algunos estudios que utilizan suplementos dietéticos como herramienta (Tabla 7.6). Todos ellos con recomendación D, no efectividad.

B.-Pacientes con tratamiento de radioterapia de cabeza y cuello

-P-5.- ¿Cuál es el tratamiento de la boca seca en pacientes con **tratamiento de radioterapia de cabeza y cuello**?

Se ha revisado un total de 52 artículos a texto completo, todos ellos ensayos clínicos, y siete de ellos multicéntricos, con un total de 4.166 pacientes y con una edad media de 58,9 años. El 72,89% son hombres y el tratamiento más estudiado con diferencia ha sido el

farmacológico de uso sistémico, con una $n = 2.021$. Por el contrario, los tratamientos no farmacológicos se emplearon en 1.059 pacientes y los alternativos en 1.086, si bien algunos de ellos se comparaban con tratamiento farmacológico (166 pacientes). La conclusión es difícil por varios motivos. En primer lugar, no hay cuestionarios estandarizados para los síntomas y signos utilizados por los investigadores. En segundo lugar, la evidencia publicada dificulta la realización de metaanálisis y por tanto no se acaban de obtener datos científicamente validados. Nosotros hemos intentado, al igual que en el apartado anterior, agrupar las alternativas terapéuticas en varios grupos. Los métodos farmacológicos se muestran efectivos con un nivel de recomendación B/A. Finalmente hemos comentado los métodos alternativos, que resultan muy dispares en sus resultados con un nivel de recomendación B/C.

-P-6.- Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en la situación anterior

De los 2.187 pacientes tratados, de una forma u otra, con estimulación farmacológica (a los 2.021 con métodos farmacológicos como tratamiento analizado, hay que añadirle 166 pacientes en los que el método analizado fue un sustituto salival o un tratamiento experimental), la pilocarpina, única sustancia disponible en España, se ha utilizado en un total de 1.534 pacientes. Hay un trabajo de pilocarpina disuelta en boca también con buenos resultados y uno de pilocarpina en spray con resultados algo más dudosos. Así pues, la recomendación para la pilocarpina sería B/A. La anetoltriona podría tener una recomendación C/D, pero solo en base a un estudio en 9 pacientes y no se puede adquirir en España. Igual recomendación haríamos para el betanecol, pero nos quedaríamos en una C para la cevimeлина, dada la dificultad de extrapolación de los resultados por el sesgo de los estudios analizados (Tabla 7.11).

-P-7.- Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (no farmacológicos) en la situación anterior

De los 4.166 pacientes, 934 han recibido tratamientos tópicos, 825 pacientes tratamientos de sustitución y 109 de estimulación mecánica. La variedad de productos empleados es muy amplia, destacando la línea Biotene® (6 estudios, 190 pacientes). (Tabla 7.13).

Los diferentes productos analizados en esta revisión, así como su grado de recomendación se resumen en la Tabla 7.13. Merece la pena destacar que casi todos están en nivel de

recomendación B/C. Podemos destacar Biotene® con varios estudios y recomendación B/A. Al igual que el gel CMC, o el gel de Aloe Vera, o el Oral7®, todo y que hay pocos estudios se podría etiquetar también de B; o las mucinas, con varios estudios también de B. La estimulación mecánica con chicle, en esta revisión tiene un nivel de recomendación C.

-P-8.-Eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en la situación anterior

De los métodos alternativos, los más estudiados son la acupuntura y la neuroestimulación eléctrica con TENS y ALTENS. Recientemente algunos autores han propuesto el uso de células madre mesenquimales (MSC) para reparar las glándulas salivales dañadas. Por último, hay un único ensayo con 70 pacientes que analiza el efecto de un spray de *Trehalosa* al 10% en el flujo salival, el pH, los síntomas de xerostomía y la calidad de vida y un estudio no controlado que analiza tres extractos: *Prunus mume* (ciruela umeboshi), raíz de *notoginseng* (ginseng), raíz de *Trichosanthis* (calabaza de serpiente), y 3 fórmulas que combinan diversas plantas (Tabla 7.15). Así pues, la acupuntura tendría un nivel de recomendación B, pero salvo un estudio, los demás trabajos son de muestras muy pequeñas; también hemos de tener en cuenta que muchos profesionales la continúan considerando una pseudociencia, ver nota de pie de página nº 90 en la página 171. La electroestimulación también tiene un nivel de recomendación B, pero muchos trabajos son de los mismos autores y no se aprecian diferencias claras entre TENS y ALTENS. Los cuatro estudios de preparados herbales, todo y que son complejos de analizar nos permiten una recomendación B/C. Tanto el láser como los humidificadores se han analizado en un solo estudio cada uno, con tamaños muestrales insuficientes y corto periodo de seguimiento, por lo que la evidencia de estos se encontraría en el nivel 3 y no consideramos oportuno ni factible, determinar el grado de recomendación.

C.-Pacientes con síndrome de Sjögren

-P-9.- ¿Cuál es el tratamiento recomendado para la boca seca en pacientes con síndrome de Sjögren?

Se han incluido 93 artículos con un total de 5.442 pacientes de los cuales 4.057 fueron mujeres (74,30 %) y 911 hombres (16,68 %) y en 8 artículos no se especificó el número de pacientes por sexo (n=474). De ellos 17 son EC *Crossover*, 12 EC antes-después, 50 ECA, 11 EC y 3 de baja evidencia (2 series de casos y 1 de cohortes retrospectivo). En cuanto al

diagnóstico de los participantes incluidos en 56 artículos fue de síndrome Sjögren, (dos artículos síndrome Sjögren con sialoadenitis y en un artículo el diagnóstico fue de xerostomía y se incluyeron a pacientes con síndrome de Sjögren). En 35 artículos el diagnóstico fue de síndrome Sjögren primario (uno de ellos asociado al linfoma MALT), en 2 artículos síndrome Sjögren secundario. En cuanto al tipo de tratamiento, en 3.728 pacientes se emplean fármacos, en 1.389 métodos tópicos de sustitución-estimulación (con escaso efecto farmacológico) y en 306, métodos alternativos. Si bien los tratamientos más estudiados y efectivos son la pilocarpina y la cevimelina, el tratamiento de esta enfermedad requiere un enfoque integral que englobe estrategias farmacológicas, tópicas, no farmacológicas y experimentales. Consiguiendo en general buenos resultados con un nivel de recomendación A/B para la pilocarpina y en menor grado para la cevimelina (no comercializada en España), como lo demuestran algunas revisiones sistemáticas recientes.

-P-10.-Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en la situación anterior

En esta revisión 3.728 pacientes (71 artículos) han sido tratados con fármacos para mejorar su sintomatología oral asociada al SS. Los resultados han sido variados, y en muchas ocasiones sin efectos positivos o con elevado grado de efectos adversos (Tabla 7.26). La mayor parte son trabajos bien estructurados, pero en un elevado número de ellos no hay grupo control y muy pocos son multicéntricos. Una vez analizadas las recomendaciones podemos atribuir a la pilocarpina y la cevimelina, recomendación A/B; al interferón, recomendación B/A. La prednisolona oral, recomendación C. La nizatidina, recomendación C. El mizoribine, las irrigaciones con esteroides y otros fármacos utilizados, recomendación D, sin datos concretos (Tabla 7.26); es importante, no obstante tener presente que es un tratamiento directo para la boca seca, aunque la mejoría del control inmunológico podría tener un efecto indirecto en los síntomas glandulares.

-P-11.-Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (no farmacológicos) en la situación anterior

En 1.389 pacientes se han empleado tratamientos tópicos de sustitución y estimulación que se han mostrado eficaces para aliviar algunos de los síntomas asociados a Sjögren (Tabla 7.27). Todos ellos presentan un nivel de evidencia C/D, bien porque los resultados son escasos, bien porque son solo utilizados en un único estudio. Podemos mencionar solo los

que tienen resultados claramente positivos: catequinas a base de té, ácido málico, LongoVital®, Saliment®, Chicle PTC®, Xerostom® y una solución de células madre.

P-12.-Eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en la situación anterior

Se han estudiado varios métodos alternativos (306 pacientes): acupuntura, láser, sialendoscopia y dispositivos de electroestimulación. Los resultados son variados y solo para la acupuntura y el láser podríamos establecer un nivel de recomendación D/C, en base a algunos síntomas controlados. La sialendoscopia se analiza en tres trabajos publicados alguno con nivel de evidencia 2+, y todo que es una técnica de difícil aplicación también le podemos dar aun recomendación C/D.

5.-Alcance y objetivos

5.-ALCANCE Y OBJETIVOS

5.1-. *Antecedentes*

Introducción

La boca seca se define como el conjunto de signos y síntomas que acompañan a la disminución del flujo salival en situaciones de reposo. Aunque se utilizan de forma indistinguible boca seca y xerostomía, corresponden en realidad a términos diferentes. Xerostomía es la sensación subjetiva de boca seca y la disminución del flujo salival se denomina hiposialia.

Una interesante reflexión al respecto nos hace Dawes, ya en el 2004, en su artículo (Dawes, 2004). Nos define xerostomía, como la sensación subjetiva de boca seca, y ocurre cuando la tasa de flujo salival es menor que la tasa de pérdida de líquido que se produce en la boca por evaporación y absorción de agua a través de la mucosa oral. Es de destacar que la evaporación ocurre durante la respiración bucal, y puede alcanzar una tasa máxima de alrededor de 0,21 ml/min en reposo, si bien suele ser mucho menor. Estudios recientes determinan que el volumen de saliva residual después de tragar es del 71% del total en pacientes con hiposalivación grave y que notan la boca muy seca. Esta saliva residual ocasiona una película particularmente fina en el paladar. Así para este autor la xerostomía parece deberse, no a una ausencia total de líquido oral, si no a áreas localizadas de sequedad de la mucosa, especialmente en el paladar. Esto nos lleva a la pregunta de cuánta saliva es suficiente para evitar la sensación de boca seca. Dato especialmente importante porque los efectos colaterales, como un aumento de la caries, a menudo en zonas que normalmente no son propensas a la caries, como los bordes incisales; la eliminación reducida de bacterias y alimentos, lo que provoca dolor en las mucosas, gingivitis, queilitis, fisuras en la lengua e infección de los conductos salivales; la candidiasis recurrente; la dificultad para masticar, hablar y tragar; y el aumento de la frecuencia de depósito de cálculos salivales; son especialmente sensibles a un flujo salival bajo y no tanto a la sensación de boca seca. Pensemos a este respecto que la velocidad de flujo medio de la saliva total no estimulada es aproximadamente 0,3 ml/min, pero con un rango notablemente amplio de 0,008–1,85 ml/min. A este respecto autores como Sreebny *et al.* (1992) consideran que un flujo salival no estimulado de 0,1 ml/min (y 0,5ml/min durante la masticación de parafina) son indicativos de hiposalivación, mientras que para autores como Dawes (2004) lo es cuando baja del 40-50% en reposo.

La realidad es que algunos pacientes se quejan de boca seca, pero al explorar su cavidad oral, en muchas ocasiones no encontramos signos objetivos que la justifiquen (Silvestre-Donat *et al.*, 2004).

La sensación de boca seca no siempre se asocia con una hipofunción de las glándulas salivales. Se puede demostrar que más de un tercio de los pacientes con xerostomía tiene los niveles de producción salival normales lo que sugiere que los factores psicológicos pueden también influir en el desencadenamiento de la enfermedad (Bergdahl *et al.*, 2000). Lo que sí podemos afirmar es que la xerostomía es una sensación subjetiva de boca seca y suele asociarse a hipofunción de las glándulas salivales. Esta hipofunción puede desencadenar cambios en la composición o una reducción en la cantidad secretada que puede ser objetivada por diferentes métodos (López Jornet *et al.*, 2006, López-López *et al.*, 2014). De tal manera que objetivamente hablamos de hiposialia o hiposecreción salival cuando se evidencia una tasa de flujo salival por debajo de 0,1- 0,2 ml/min en la saliva total en reposo y por debajo de 0,4-0,7 ml/ min en la saliva total estimulada (Silvestre-Donat *et al.*, 2004). La secreción salival en reposo, preferentemente mucosa y encargada de lubricar, procede de las glándulas submaxilares y sublinguales en un 70%, en un 15-20% de las parótidas y en un 5-8% de las glándulas salivales menores. Por el contrario la saliva estimulada es más responsabilidad de las glándulas parótidas, cuya secreción serosa puede llegar al 45-50% del volumen total (Pedersen *et al.*, 2018; Dreyer *et al.*, 2021). Así las diferentes variaciones en su composición pueden afectar a multitud de funciones orales (Xu *et al.*, 2019).

Una calidad y volumen adecuados de saliva son necesarios para proteger los tejidos bucales. Cuando no ocurre esto, aparecen alteraciones funcionales y estructurales en la cavidad bucal, con una repercusión sistémica, alteraciones psicológicas e incluso un compromiso de la nutrición.

La boca seca es muy frecuente, se calcula que uno de cada cuatro adultos la padecen y la FDI la considera como “la enfermedad del hombre moderno”. En una revisión en el año 1997, se calculó que tenían boca seca el 21,3% de hombres y el 27,3% de mujeres, y estas cifras se incrementaban con la edad. (Nederfors *et al.*, 1997). En revisiones sistemáticas se han encontrado cifras de prevalencia muy dispares, en 2006 entre 0,9% y 64,8% (Orellana *et al.*, 2006). Más recientemente, en 2018, con una gran heterogeneidad entre los estudios (2% - 40%) encuentran una prevalencia global para la xerostomía del 22% (Agostini *et al.*, 2018). En esta revisión, diferencian la prevalencia global de xerostomía (23,0%) de la prevalencia general de hiposalivación (20,0%). También podemos referirnos a una reciente revisión (Stoopler *et al.*, 2024) que cifra el problema en una prevalencia global de síntomas de boca seca en el 23% (IC del 95%, 18% a 28%), y que analiza el riesgo de algunos síntomas como la dificultad para tragar y hablar, sed y halitosis, o el riesgo de candidiasis oral que lo cifra en el 11,5% mayor (IC del 95%, 3,6% a 27%).

En lo que sí existe unanimidad en todos los trabajos, es que esta prevalencia aumenta en las mujeres, debido fundamentalmente entre otros, a factores hormonales, diabetes gestacional y la incontinencia

urinaria, debido en este último caso a los fármacos empleados para su tratamiento. También se encuentra una prevalencia más alta en algunas enfermedades sistémicas, síndrome de Sjögren, diabetes y la polifarmacia.

Existe un incremento en la prevalencia de boca seca con la edad, con datos de 30% (Turner *et al.*, 2007), 46% (Närhi, 1994) o inclusive del 64,8% (Orellana *et al.*, 2006). Los motivos de este incremento son no tanto el envejecimiento que por sí mismo tiene un efecto mínimo en los tejidos orales y su función, si no sobre todo a los factores extrínsecos de los adultos mayores (enfermedades crónicas, polifarmacología) (Soto *et al.*, 2023). En una encuesta realizada recientemente sobre la salud bucal de los mayores en España por la Sociedad Española de Gerodontología (SEGER) encuentran que:

- Casi la mitad reconoce tener la boca seca (46%)
- Se incrementa con la edad (65-69, 40%; 70-79, 46%; >80, 51%)
- Más en mujeres (48%) que en varones (43%)
- Relación de boca seca con estado de salud bucodental (muy malo 80%, malo 64%)
- Relación geográfica (Centro 50%, Sur 47%, Norte-Centro 46%, Este 45%, Noroeste 43%, Noreste 41%)

Aunque no hay muchos datos en población joven, en los últimos años hemos visto un incremento de xerostomía en este grupo de población, 9,3% (Jamieson *et al.*, 2020), 20-30% (Bascones *et al.*, 2007). En una encuesta realizada en estudiantes de la Facultad de Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela sobre el consumo de psicofármacos y boca seca encuentran que uno de cada cinco individuos estudiados presenta boca seca (20,7%) y existe una clara relación entre el consumo de psicofármacos y boca seca ($p=0,023$). Otro de los posibles factores es el consumo de fármacos antihipertensivos (Ramírez Martínez-Acitores *et al.*, 2022), y la mayor agresividad de enfermedades autoinmunes (Fulvio G *et al.*, 2023).

Su etiología es variable, pero si excluimos la radioterapia y el síndrome de Sjögren (SS), las alteraciones glandulares asociadas a la edad y al consumo de medicamentos son los principales responsables (López-López *et al.*, 2014; Alsakran Altamimi, 2014). La clínica es variada incluyendo alteraciones orales como dificultad para masticar, hablar o deglutir y complicaciones a medio y largo plazo como lesiones mucosas, infecciones y afectación del órgano dental; o extraorales, generalmente relacionada con enfermedades asociadas a la propia hiposalivación: sequedad ocular, nasal, vaginal, etc.

Fisiopatología de la secreción salival

La saliva que se encuentra en la cavidad oral bañando las mucosas y los dientes, se denomina saliva total o mixta, se obtiene a partir de la secreción de las glándulas salivales mayores, menores y de otros elementos como células descamadas, líquido crevicular y microorganismos (generalmente saprófitos). Su composición es básicamente agua (99%) y el 1% restante puede contener diferentes niveles de componentes orgánicos (amilasa, peroxidasa, lipasa, mucinas, lisozima, lactoferrina, IgA secretora, calicreinas, cistatinas, hormonas y factores de crecimiento, entre otros) e inorgánicos (sales, y otros componentes como sodio, potasio, calcio magnesio, cloruros y carbonatos) (Tabla 5.1) (Prieto Valtueña & Yuste Ara, 2019; Mittal *et al.*, 2016).

Tabla 5.1. Componentes de la saliva. Adaptado de Prieto Valtueña & Yuste Ara, 2019 & Mittal *et al.*, 2016.

Componente	Función
<i>Inorgánicos</i>	
Agua (99%)	Limpieza, lubricación y disolución de los alimentos
Iones de Cloro	Activan la amilasa o ptialina
Bicarbonato	Neutraliza el pH de los alimentos [Su capacidad tampón y de remineralización se realiza en unión a fosfatos, calcio, estaterina, proteínas ricas en prolina y fluoruros]
Calcio	Evita su pérdida por los dientes y ayuda a la digestión
Tiocianatos	Protección frente a las bacterias
Otros: Calcio, Sodio, Potasio, Cobre, Plomo, Cadmio, Fosfatos, etc.	Estabilización de reacciones, mantenimiento y protección de la mucosa y superficie dental. [unido a otros electrolitos, agua y mucina]
<i>Orgánicos</i>	
Lisozima, Lactoferrina, Lactoperoxidasa, Mucinas, Cistinas, Histinas, Estaterina, Inmunoglobulinas, Gluproteínas ricas en prolina, IgA	Efecto antimicrobiano y antifúngico
Mucina y glucoproteínas ricas en prolina	Lubricación. [En combinación con agua]
Amilasa, Lipasa, Ribonucleasas, Proteasas [en unión con mucinas y agua]	Digestión. [La amilasa hidroliza parcialmente el almidón, la lipasa inicia la digestión de las grasas]
Estaterina	Inhibe la precipitación del fosfato cálcico al unirse a los cristales de hidroxiapatita
Gustina [en unión a agua]	Gusto
Mucina [en unión a agua]	Fonación
Opiorfina	Calma el dolor [Más potente que la morfina]

La composición de la saliva puede variar si analizamos cada glándula por separado. Así las parótidas y las glándulas linguales menores son predominantemente serosas; las glándulas salivales menores palatinas son ricas en mucina, produciendo una saliva más viscosa; mientras que las glándulas restantes son mixtas, con acinos serosos y mucosos, con un predominio de secreción serosa en las submaxilares y más mucosa en las glándulas salivales menores (Mese & Matsuo, 2007). El volumen total se estima en 600-700 ml (en reposo un 60% submaxilar, 25% parótidas, sublinguales 7-8% y las glándulas salivales menores un 8%; pero cuando hay un estímulo masticatorio, las parótidas pueden representar el 50% del total).

La secreción salival depende del sistema nervioso autónomo y se regula mediante reflejos, así durante el proceso de masticación y deglución, los quimiorreceptores gustativos, los mecanorreceptores del ligamento periodontal y la encía, los nociceptores de la mucosa oral, los receptores de estiramiento del esófago y estómago, así como receptores olfativos, generan señales nerviosas. Estos impulsos aferentes se transmiten mediante los nervios trigémino, facial, glossofaríngeo y vago, hasta los núcleos sensoriales del tallo cerebral y desde él, van a los centros salivales del bulbo raquídeo y centros cerebrales superiores, que ejercerán control central, estimulador o depresor de la secreción salival. Es de esta manera que fenómenos como la depresión, la ansiedad, el estrés o el sueño, provocan una hiposecreción salival (Martínez-Sahuquillo, 2021). En la eferencia, el reflejo depende de las neuronas secretoras simpáticas y parasimpáticas que inervan las glándulas. Los nervios simpáticos, después de hacer sinapsis en el ganglio cervical superior, siguen los vasos sanguíneos hasta las glándulas, liberando noradrenalina que activa los receptores adrenérgicos α_1 y β_1 . La inervación parasimpática de la parótida es a través el glossofaríngeo, previa sinapsis en el ganglio ótico; y las submaxilares y sublinguales mediante el nervio facial, previa sinapsis en el ganglio submandibular. Estas terminaciones liberan acetilcolina actuando sobre los receptores colinérgicos muscarínicos M1 y M3.

Así, de forma coordinada, la activación parasimpática de fibras vasodilatadoras aumenta el flujo sanguíneo proporcionando agua para la secreción, mientras que las vasoconstrictoras simpáticas permanecen inactivas, no produciéndose la transferencia de electrolitos y agua desde el intersticio hasta la luz acinar. Por otro lado, las células acinares secretan líquido bajo la estimulación de los receptores colinérgicos M1 y M3 y adrenérgicos α_1 . Por el contrario, la secreción de proteínas viene mediatizada por los adrenérgicos β_1 , así como por la estimulación mediante el péptido intestinal vasoactivo -VIP- (transmisor no colinérgico, no adrenérgico). Al mismo tiempo las células mioepiteliales por acción simpática-parasimpática se contraen e impulsan la saliva al exterior. Durante su trayecto por los conductos la saliva se hace hipotónica y se enriquece en bicarbonato, mejorando su efecto tampón (Hall *et al.*, 2016).

La composición y el volumen salival dependen principalmente del equilibrio simpático/parasimpático, pero también del sexo, edad, tamaño glandular, grado de hidratación, alimentación, nivel de ejercicio, estado emocional, etc. La no estimulada tiene un ritmo circadiano, alcanzando el nivel más bajo en el sueño y el más alto a media tarde. El envejecimiento provoca un cierto deterioro degenerativo de las glándulas, y si bien parece conservarse su potencial funcional bajo los estímulos adecuados y la capacidad de respuesta de la glándula parótida (la más importante en la estimulación), parece estable en ancianos sanos no medicados (Sreebny *et al.*, 1992). No obstante, la realidad es que el flujo salival total, parece disminuir con la edad (López-Jornet & Bermejo-Fenoll, 1994; Eliasson *et al.*, 2006), de hecho, algunos autores, relacionan la xerostomía, que no el flujo, directamente con la edad (Niklander *et al.*, 2017).

Etiología de la boca seca

La tasa de secreción puede modificarse por afectación de las vías de control o bien por alteración de la propia glándula. Si la hiposecreción es total hablamos de asialia o aptialismo y si es parcial se denomina hiposialia o sialopenia. La asialia sólo se da en ausencia congénita o en atrofia total de todas las glándulas (Martínez-Sahuquillo, 2021). Una clasificación posible es: **A)** Ausencia o disminución de los estímulos periféricos. **B)** Alteraciones del sistema nervioso central. **C)** Desórdenes de la innervación glandular. **D)** Trastorno en la producción salival; que podemos subdividirlo en i.-Por insuficiente material de producción de saliva. El metabolismo de las glándulas salivales depende del metabolismo general. Si un paciente presenta estado de deshidratación la producción de saliva se verá afectada. Y ii.-Por destrucción del parénquima salival. Las dos situaciones clínicas más representativas son el síndrome de Sjögren y la atrofia postradioterapia. **E)** Restricciones en el transporte (estenosis en los conductos excretores, entre otros factores). **F)** Reacciones a cuerpo extraño; aquí englobaríamos pacientes generalmente de edad que son portadores de prótesis dentales y manifiestan una conducta de deglución constante que se traduce en una sensación de sequedad (xerostomía) (López-López *et al.*, 2014) (Tabla 5.2).

En referencia a la etiología, una revisión interesante al respecto es la que nos presenta el grupo del Medical School, Dental College and Hospital, Bharati Vidyapeeth (Mhatre *et al.*, 2024), y el trabajo de Stoopler *et al.* (2024) que repasa las diferentes etiologías y su posible relación con el incremento de candidiasis oral. De igual manera entre las enfermedades sistémicas no se incluía de forma habitual la enfermedad celiaca, pero una reciente revisión sistemática publicada por un grupo de Granada aclara que estos pacientes presentan frecuentemente xerostomía (Martín-Masot *et al.*, 2025)

Tabla 5.2. Principales causas de xerostomía

CAUSAS DE XEROSTOMÍA	
1.-Enfermedades sistémicas	2.-Medicamentos [los más destacados]
Síndrome de Sjögren, Amiloidosis, Sarcoidosis	Antidepresivos tricíclicos, Antiespasmódicos, Neurolépticos
Enfermedad de injerto contra huésped	Inhibidores de la MAO, Agentes antiparkinsonianos, Litio
Hepatitis C	Agonistas adrenérgicos centrales, Diuréticos, Descongestionantes nasales
Cirrosis biliar	Antihistamínicos, Broncodilatadores
Fibrosis quística	3.Radioterapia en cabeza y cuello
Diabetes mellitus	4.Quimioterapia
Alteraciones psicológicas	5.Cirugía de glándulas salivales
Enfermedad celiaca	5.Hábitos
Infección por VIH	Alcoholismo
Agnesia glandular	Hábito tabáquico
Iatrogénica	

Por otro lado, Martínez-Sahuquillo (2021), nos propone en su capítulo una clasificación práctica y de fácil aplicación:

a.-Alteraciones funcionales de las glándulas salivales. Aquí incluye las causas que alteran el reflejo salival a nivel central o de las vías vegetativas, así como las causas sistémicas que modifican la homeostasis. Dentro de este apartado podemos encontrar:

i.-Disminución de los estímulos periféricos como podrían ser las dietas blandas o las inmovilizaciones mandibulares, es decir la falta de masticación consistente.

ii.-Fármacos. Es sin duda uno de los factores más determinantes. Hasta 500 fármacos refieren algunos autores que pueden ser responsables de hiposalivación (Tanasiewicz *et al.*, 2016) (Tabla 5.3). De hecho, se estima que el 80% de los fármacos prescritos pueden ocasionarla y el principal mecanismo es una acción de tipo anticolinérgica o simpaticomimética en la unión neuroglandular. Otros fármacos pueden actuar a nivel central como los opioides y las benzodiacepinas; o ser de acción mixta como los antidepresivos tricíclicos (presentan una acción periférica anticolinérgica y central actuando sobre el reflejo salival). Otros como los diuréticos actúan directamente en la secreción por alteración electrolítica. En este factor etiológico hay dos elementos importantes a considerar, la polifarmacia (entendida como más de cuatro fármacos) incrementa el riesgo y la suspensión del medicamento (siempre que sea posible) suele revertir el problema (Torbeck *et al.*, 2021).

iii.-Tabaco y alcohol. Si bien la nicotina es un estimulante de la secreción salival, la realidad es que los fumadores tienen hiposecreción. Esto es debido a que el tabaco actúa como inductor enzimático interaccionando con otros medicamentos, y el calor y el humo desecan la mucosa. De

igual forma actúa el alcohol debido a su interacción medicamentosa y su factor desecante (Rossow, 2021).

iv.-Factores psicológicos como el miedo, la ansiedad, estrés, esquizofrenia o demencia.

v.-Afectación de la vía vegetativa. La afectación de los nervios trigémino, facial, glossofaríngeo o los núcleos centrales cerebrales puede ser una causa de hiposalivación.

vi.-La deshidratación que se produce en estados febriles o shock hipovolémico; así como la pérdida de agua en la sudoración, respiración, vómitos, diarreas, poliuria o pérdidas hemáticas severas puede ser causa de hiposalivación. Mención especial merece la diabetes en la que además de la disminución del volumen extracelular por la poliuria, en algunos casos puede existir una neuropatía autonómica asociada (Borgnakke *et al.*, 2015)

vii.-Se han descrito diversas patologías sistémicas que pueden ocasionar hiposalivación: hipoproteinemias, alcoholismo crónico, malnutrición, déficits vitamínicos, anorexia nerviosa, gastropatías, esclerosis múltiple, anemias megaloblásticas; y no olvidemos que, en otros cuadros sistémicos, la disminución salival puede ser debida a la medicación.

Tabla 5.3. Medicamentos que causan xerostomía. Adaptado de Tanasiewicz *et al.* (2016).

Diuréticos	Clorotiazida, Hidroclorotiazida
Antidepresivos	Amitriptilina, Imipramina, Reboxetina, Paroxetina, Bupropión
Agentes antihistamínicos	Clemastina, Bromferinamina, Loratadina, Clorferinamina, Ebastina
Neurolépticos	Derivados de fenotiazinas, Butirofenonas, Tioxanteno
Broncodilatadores	β 2-adrenomiméticos, Glucocorticoides inhalados, Bromuro de ipratropio
Ansiolíticos	Derivados de las benzodiazepinas: Diazepam, Oxazepam, Lorazepam
Agentes anticolinérgicos (antimuscarínicos, parasimpaticolíticos)	Atropina, Homatropina, Escopolamina
Agentes hipotensores	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: Enalapril, Captopril, Lisinopril, Perindopril
Opioides	Morfina, Codeína, Metadona, Petidina
Inmunoestimulantes	Interferón- α
Supresores del apetito	Sibutramina
Fármacos antimigrañosos	Rizatriptán y otros agonistas selectivos del receptor de serotonina

b.-Alteraciones estructurales de las glándulas salivales. Cuando un proceso afecta a una sola glándula se adaptan el resto y es poco frecuente la disminución salival. El problema aparece cuando hay afectación múltiple, generalmente por un cuadro sistémico.

i.-Aplasia o hipoplasia de las glándulas salivales. Es un proceso poco frecuente que en ocasiones se asocia a otras anomalías congénitas como paladar hendido, disostosis mandíbulo-facial o displasia ectodérmica.

ii.-La radioterapia empleada en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello daña las células acinares, especialmente las serosas, así como los vasos sanguíneos y los nervios. Todo ello provoca una atrofia del parénquima glandular y una esclerosis vascular. La disminución salival comienza en la primera semana y puede durar hasta 3 meses después de la exposición. El nivel de afectación dependerá del volumen glandular irradiado y de la dosis acumulada. Dosis menores de 25-30 Gy pueden recuperarse en unos 6 o 12 meses, pero dosis mayores de 40-60 Gy suelen ser irreversibles (Vives-Soler *et al.*, 2016). Todo y que en los últimos años las nuevas técnicas en radioterapia, sea la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) (Avkshtol *et al.*, 2023) o la pronototerapia (terapia de protones) han mejorado sustancialmente este problema (Juvkam *et al.*, 2024)

iii.-Enfermedades autoinmunes. El síndrome de Sjögren (SS), del que ya hemos comentado algunos aspectos y que tiene una prevalencia cercana al 0,1%, es una causa frecuente de hiposalivación; afecta más a mujeres de más de 40 años e involucra a todas las glándulas exocrinas, ocasionando un infiltrado linfocitario benigno. Su carácter de enfermedad sistémica lo determina la hiperactividad de las células B, con una hipergammaglobulinemia y múltiples autoanticuerpos. Uno de cada cuatro pacientes desarrolla un infiltrado linfocitario extraglandular que afecta a múltiples órganos y en estos pacientes el riesgo relativo para desarrollar un linfoma de No Hodgkin es elevado. Pensemos además que un 20-30% de los pacientes con SS pueden tener asociado una artritis reumatoide, y más raramente otras conectivopatías (lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, etc.). También pueden tener otras enfermedades autoinmunes como cirrosis biliar primaria. Un cuadro parecido, con infiltrado linfocitario, pero sin parotiditis, ni marcadores serológicos, puede desarrollarse, generalmente al año de un trasplante de médula ósea alogénica, por una enfermedad de injerto contra huésped (EICH) (Vitali *et al.*, 2021).

iv.-Enfermedad de las glándulas salivales asociada a VIH. Los pacientes VIH positivo pueden presentar una entidad similar al SS, presentan infiltrado linfocitario del parénquima glandular con islas epimioepiteliales, hiperplasia de los ganglios intraparotídeos y cavidades quísticas. Es más frecuente en niños (20% frente a 0,5% en adultos) y no suele tener relación directa con el grado de inmunosupresión. Cursa con sialomegalia de las parótidas y xerostomía. Se diferencia del SS, además de por la edad de aparición, porque predominan los linfocitos CD8 en el infiltrado y no hay anticuerpos circulantes del SS.

v.-Sarcoidosis. En las sarcoidosis puede haber síndrome seco. Es una enfermedad que cursa con tumefacción parotídea uni o bilateral en un 3% de los casos, es debido a una sialoadenitis de células epitelioides. La presentación salival suele coexistir con lesiones sarcoidóticas en otras localizaciones. La forma clínica denominada uveoparotiditis cursa con parotidomegalia bilateral, fiebre y uveítis, cuando se acompaña, además, de parálisis facial se denomina síndrome de Heerfordt (Tamme *et al.*, 2007; Jha *et al.*, 2021).

Por otro lado, cada vez el papel de la disbiosis se analiza más en patología oral, así es de destacar el trabajo realizado por Saúco *et al.*, 2023, que analizando el microbioma y la hiposalivación en 50 mujeres con y sin SS, concluyen que las alteraciones ecológicas locales podrían impulsar el cambio en el microbioma.

Clínica

Entre las manifestaciones clínicas en los pacientes nos podemos encontrar (Martinez-Sahuquillo, 2021) (Tabla 5.4):

A. Manifestaciones orales de carácter funcional

Las principales molestias que refiere el paciente están centradas en las alteraciones funcionales debido a la dificultad para masticar, hablar o deglutir junto con alteraciones del gusto; todo ello afectará a la calidad de vida y también puede contribuir a crear cambios en el patrón nutricional.

*B. Manifestaciones orales de carácter orgánico (Saleh *et al.*, 2015)*

- 1) Caries. La disminución de saliva facilita que las bacterias se acumulen en las superficies dentales, con el riesgo de causar caries muy agresivas que pueden llevar a la pérdida dental en poco tiempo.
- 2) Enfermedades periodontales. La sequedad bucal favorece el acúmulo de placa bacteriana. El mecanismo de limpieza se deteriora, aumentando la frecuencia y gravedad de las enfermedades propias de los tejidos periodontales.
- 3) Problemas protésicos. Si la disminución del flujo salival es considerable, se producen cambios en la mucosa oral e inestabilidad de las prótesis dentales removibles, creando problemas de adaptación y aumentando las lesiones por roce o fricción.
- 4) Problemas mucosos. La mucosa aparece seca, eritematosa, sensible y dolorosa y en muchas ocasiones existe una sensación urente o de quemazón principalmente en la lengua. Los labios suelen estar involucrados presentando aspecto de sequedad, descamación y fisuras. La lengua presenta sequedad en el dorso y en estadios más evolucionados hay depilaciones y fisuras.

5) Predisposición a infecciones. La sequedad oral condiciona una disminución de los factores de defensa bucal, existiendo una tendencia a desarrollar infecciones orales, principalmente por colonización de *Candida albicans*.

6) Halitosis. Un déficit en la producción de saliva ocasiona halitosis por estancamiento de los alimentos o bien por la acción de los propios fármacos con acción xerostomizante.

C. Síntomas extraorales

Muchas veces la xerostomía se acompaña de síntomas extraorales como la xeroftalmia siendo ésta una de las manifestaciones más patentes del síndrome de Sjögren, además de sequedad en otras mucosas como en fosas nasales, garganta, genitales, faringe y aparato respiratorio. También suele coexistir sequedad de piel.

Tabla 5.4. Síntomas clínicos más habituales.

SÍNTOMAS ORALES	SÍNTOMAS EXTRAORALES
Síntomas principales	-Ojos: Visión borrosa, sensación cuerpo extraño, prurito, sensación arenilla, necesidad de utilizar lágrimas artificiales. -Genital: Sequedad, prurito, ardor, vaginitis recurrente -Piel: Descamación, fisuración -ORL: Sequedad nasal
-Boca seca (Xerostomía) -Disfagia -Disfonia -Dificultad masticar -Dificultad en usar prótesis dentales -Necesidad de tomar agua con frecuencia durante las comidas -Necesidad frecuente de mantener la boca húmeda -Levantarse de la cama para beber	
Otros	
-Sensación de ardor en la lengua -Disgeusia -Caries atípicas, erosiones dentales -Problemas Periodontales, halitosis -Fisuras, ulceraciones, queilitis angular -Tumefacción de las glándulas salivales	

Diagnóstico

La xerostomía es un síntoma y gran diversidad de métodos se han desarrollado para objetivarlo.

1. Historia clínica

La valoración de la historia clínica de forma exhaustiva nos permite identificar los posibles factores implicados. La historia de la enfermedad actual debe incluir: inicio, los patrones temporales (p. ej., constante o intermitente, presencia solo al despertar), factores provocadores, incluidos factores situacionales o psicógenos (p. ej. si la xerostomía ocurre solo durante períodos de estrés psicológico

o ciertas actividades), evaluación del estado de líquidos (p. ej. hábitos de ingesta de líquidos, vómitos o diarrea recurrentes) y hábitos de sueño. (Hopcraft & Tan, 2010).

Es importante detallar en orden cronológico la información sobre el inicio y la evolución de la sintomatología. Debemos indicar la presencia de una xerostomía irreversible por destrucción total del parénquima o una xerostomía reversible por consumo de fármacos de forma ocasional. En la inspección podemos observar signos indirectos en el dorso de la lengua como lobulaciones, fisuraciones y atrofia de las papilas filiformes. La mucosa oral adquiere un aspecto seco, atrófico y eritematoso. Los labios y comisuras presentan sequedad y descamación. Los dientes pueden presentar caries múltiples y también se pueden apreciar signos inflamatorios en la encía (Nederfors, 2000).

La presencia y la gravedad de la xerostomía se pueden evaluar de varias maneras. Por ejemplo, se puede sostener un depresor de lengua contra la mucosa bucal durante 10 segundos. Si el depresor de la lengua se cae inmediatamente al soltarlo, el flujo salival se considera normal. Cuanto mayor sea la dificultad para retirar el depresor, más grave será la xerostomía. En las mujeres, el signo del lápiz labial, donde el lápiz labial se adhiere a los dientes frontales, puede ser un indicador útil de xerostomía. Si parece haber sequedad, se deben palpar las glándulas submaxilares, sublinguales y parótidas mientras se observa la salida de los conductos de la parótida y submaxilar en busca de flujo de saliva (Guggenheimer & Moore, 2003).

Por otro lado, la severidad de la xerostomía se puede cuantificar mediante un test multi-respuesta validado (The Xerostomia Inventory o XI). Este cuestionario es una herramienta válida para cuantificar la severidad de la sequedad bucal en los diversos estudios clínicos y epidemiológicos. Consta de 11 preguntas a las que el paciente responde “nunca”, “casi nunca”, “en alguna ocasión”, “relativamente frecuente” o “muy frecuentemente”. Se trata de una recopilación de los síntomas clínicos más relacionados con la xerostomía. Cada respuesta tiene una puntuación, y al final del test se suma la puntuación de cada ítem. La puntuación final puede variar entre 11 y 55 puntos (Serrano *et al.*, 2016).

2. Sialometría

Uno de los principales métodos de diagnóstico de la alteración de flujo de las glándulas salivales, se basa en la medición del flujo. La sialometría es una herramienta útil para los profesionales con el objetivo de poder identificar a los pacientes con trastornos de las glándulas salivales y debe formar parte del estudio rutinario.

La sialometría sigue siendo una prueba importante para los pacientes con alteración de flujo de saliva, estando validada para el diagnóstico de síndrome de Sjögren considerándose patológico un volumen total de saliva igual o menor a 1,5 ml en 15 minutos.

Se debe realizar también una prueba de estimulación de las glándulas, que se puede llevar a cabo mediante estimulantes químicos gustativos (ácido cítrico) o mecánicos (masticación de parafina). Dado que la saliva tiene unos ritmos circadianos, es muy importante la estandarización del procedimiento; se debe citar al paciente a primera hora de la mañana e instruir previamente en no cepillarse los dientes, comer o beber al menos 90 minutos antes del registro.

3. Estudios hematológicos

En caso de sospechar que la sequedad oral forma parte de un proceso inmunológico, se debe buscar parámetros de laboratorio como factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, velocidad de sedimentación globular (VSG), etc.

4. Sialoquímica

Un signo indirecto no patognomónico de la sequedad bucal es el descenso del pH oral. Se ha demostrado que existen cambios en pacientes diabéticos que incluyen un aumento de amilasa y disminución de sodio. También se producen alteraciones en la composición de la saliva en pacientes con fibrosis quística, sialoadenitis y síndrome de Sjögren.

5. Técnicas de imagen

i.-Sialografía. La técnica de imagen para valorar a los pacientes con alteración del flujo de saliva se realizará dependiendo del cuadro clínico. En la sialografía en pacientes con síndrome de Sjögren podremos observar imágenes altamente significativas (sialectasias, imágenes abigarradas y lentitud en la eliminación del contraste) aunque en ningún caso específicas. Este procedimiento actualmente está cuestionado para los pacientes que presentan síndrome de Sjögren (Lopez-Jornet, 2002).

ii.-Estudios salivales isotópicos: La exploración isotópica de las glándulas salivales aporta argumentos diagnósticos, topográficos, morfológicos y funcionales interesantes. Sus indicaciones son limitadas y fundamentalmente informan sobre alteraciones secretorias. Es posible identificar la disfunción glandular midiendo el grado de captación y el tiempo de eliminación del tecnecio 99. El estudio dinámico valora la fase vascular y la de acumulación e incorporación activa del trazador al parénquima glandular. El estudio estático posterior informa sobre la fase de excreción glandular. En el síndrome de Sjögren la infiltración linfocitaria y la atrofia acinar producen disminución de la

incorporación, asimetrías y retraso en la excreción, cuya intensidad está en relación con el grado de evolución de la enfermedad.

iii.-En la ecografía, la disminución de la ecogenicidad de la glándula parótida puede ser un procedimiento útil y no invasivo para el estudio de posibles casos de síndrome de Sjögren. Últimamente se utiliza para evaluar la participación de las principales glándulas salivales y finalmente, para diagnosticar la enfermedad. Nos indica si las lesiones son únicas o múltiples, líquidas o sólidas, homogéneas o no, limitadas o difusas y sugiere datos sobre la benignidad o malignidad del cuadro; pero el inconveniente principal que presenta es la falta de capacidad de diagnóstico.

iv.-La tomografía axial computarizada es otro método con la que se han ampliado las posibilidades diagnósticas.

v.-La resonancia magnética (RM) también se ha utilizado en pacientes con síndrome de Sjögren en un intento de identificar signos característicos. La RM de las glándulas salivales no es un procedimiento adecuado como examen de rutina para el diagnóstico o el seguimiento del SS. En los pacientes con sospecha de transformación maligna, el estudio de RM es de elección y debe efectuarse.

6. Biopsia de glándulas salivales

La biopsia de glándulas salivales es el *gold standard* de diagnóstico de la xerostomía en SS. Se debe realizar el estudio histopatológico de las glándulas salivales en caso de sospecha de un síndrome de Sjögren. El cuadro histológico característico consiste en un infiltrado inflamatorio intersticial focal de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, acompañado de atrofia acinar. En caso de que se sospeche un síndrome de Sjögren es conveniente realizar los tests lagrimales (Schirmer, Rosa de Bengala) (Tabla 5.5).

Tratamiento

En lo referente al tratamiento, todo y que siempre es conveniente analizar la etiología, la realidad es que en la actualidad no disponemos de un tratamiento efectivo para la xerostomía y las complicaciones que de ella se derivan, no obstante, sí hay varias opciones terapéuticas con resultados variables (Tulek *et al.*, 2021; Kontogiannopoulos *et al.*, 2023; Alcázar-Hernández *et al.*, 2024).

Sabemos que se han planteado diferentes estrategias terapéuticas para la boca seca y sus complicaciones, estableciendo diferentes clasificaciones desde la que proponen Napeñas *et al.*, (2009): 1.-Manejo de los síntomas; 2.-Medidas preventivas; 3.-Tratamiento de las

condiciones orales desfavorables; 4.-Medidas para incrementar el flujo salival; y 5.-Mejorar las condiciones sistémicas asociadas (Tabla 5.6).

Podemos mencionar la más sencilla que recogen López-López *et al.* (2014) en su trabajo: 1.- Valoración de los fármacos que toma el paciente (etiológico preventivo); 2.-Medidas complementarias; 3.-Medidas específicas; 4.-Estimulación local de la función salival; 5.-Sialogogos; y 6.-Sustitutos salivales (Tabla 5.7).

Tabla 5.5. Criterios Europeos de evaluación del síndrome de Sjögren.

<i>I</i>	<i>Síntomas oculares: respuesta positiva al menos a una de las tres preguntas seleccionadas:</i> 1. ¿Ha tenido a diario, durante más de tres meses, sensación de ojos secos? 2. ¿Sensación de arenilla o picor? 3. ¿Utiliza lágrimas artificiales?
<i>II</i>	<i>Síntomas orales: respuesta positiva al menos a una de las tres preguntas seleccionadas:</i> 1. ¿Ha tenido a diario, durante más de tres meses, sensación de boca seca? 2. ¿Ha tenido de adulto, de forma repetida o persistentemente, hinchazón en el área de las glándulas salivales? 3. ¿Bebe líquidos frecuentemente para ayudar a tragar comida seca?
<i>III</i>	<i>Signos oculares: Evidencia objetiva de afectación ocular definida como un resultado positivo en al menos una de las siguientes pruebas:</i> -Test de Schirmer positivo -Prueba de Rosa Bengala positiva
<i>IV</i>	<i>Histopatología:</i> Biopsia de glándula salival menor. Presencia de un foco > 4 mm ² de tejido glandular salival
<i>V</i>	<i>Afectación de glándula salival:</i> Evidencia objetiva de afectación de glándula salival definida por un resultado positivo en al menos una de las siguientes tres pruebas diagnósticas: 1. Escintigrafía salival 2. Sialografía parotídea 3. Flujo de saliva mixta no estimulada menor o igual a 1'5 ml en 15 min
<i>VI</i>	<i>Autoanticuerpos:</i> presencia en el suero de al menos uno de los siguientes autoanticuerpos: -Anticuerpos anti- Ro/SSA, Anticuerpos anti- La/SSB -Anticuerpos antinucleares -Factor reumatoide
Criterios de exclusión: linfoma preexistente, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sarcoidosis, enfermedad de injerto contra huésped, sialoadenosis, enfermedades relacionadas con IgG4 positiva, uso de medicamentos antidepresivos, antihipertensivos, neurolépticos o parasimpaticolíticos	

Tabla 5.6. Tratamiento de la xerostomía, la salivación insuficiente y las complicaciones bucales relacionadas. Basada en Napeñas *et al.* (2009).

Manejo de los síntomas -Modificaciones de dieta y hábitos Sorbos de agua frecuentes y regulares / Evitar alimentos secos, duros, pegajosos y ácidos. / Evitar el exceso de cafeína y alcohol. -Sustitutos salivares y lubricantes Saliva artificial / Enjuagues / Geles / Aerosoles / Pastas dentales -Uso de humidificadores de ambiente durante las horas de sueño
Medidas preventivas -Aumento de la frecuencia de las revisiones bucodentales -Uso diario de dentífricos fluorados -Tópicos: Prescripción libre (NaF al 0,05%) / Bajo prescripción (NaF al 1,0%; SnF al 0,4%)
Tratamiento de las afecciones bucales -Caries dentales Terapia restauradora, flúor tópico -Candidiasis bucal Clorhexidina (CHX) al 0,12 %: enjuague, 10 ml dos veces al día Pomada de nistatina/triamcinolona para queilitis angular: aplicar tópicamente 4 veces al día (sr) Clotrimazol: 10 mg disueltos por vía oral 4-5 veces al día durante 10 días Terapia sistémica para pacientes inmunodeprimidos Tratamiento antimicótico de prótesis dentales: sumergir la prótesis durante 30 minutos al día en CHX o hipoclorito de sodio al 1% -Infecciones bacterianas Antibióticos sistémicos durante 7-10 días -Prótesis mal ajustadas o en mal estado Ajuste de prótesis dentales Rebase duro o blando Uso de adhesivos para prótesis dentales Prótesis soportadas por implantes
Aumentar el flujo salival -Caramelos y/o chicles sin azúcar, de menta, caramelos que contengan xilitol -Sialogogos Pilocarpina: 5-10 mg por vía oral 3 veces al día Cevimelina: 30 mg por vía oral 3 veces al día -Acupuntura
Manejar la enfermedad y/o condiciones sistémicas subyacentes -Manejo multidisciplinario con otros profesionales sanitarios

(sr): Según refiere el autor.

Tabla 5.7. Tratamiento propuesto por López López *et al.* (2014).

Medidas generales • No fumar ni consumir alcohol • Higiene dental: Uso de pasta dental fluorada, enjuague bucal con antimicrobianos • Control periódico por el profesional sanitario • Usar un humidificador • Masticar chicle o consumo de dulces sin azúcar para estimular la salivación • Ingesta de 2 litros de agua a diario dividida en pequeños sorbos de forma frecuente
Sustitutos de saliva
Sialogogos
Tratamientos alternativos
Tratamientos preventivos en pacientes oncológicos

O la que proponen en su trabajo Ulloa & Frades (2016) (Tabla 5.8) y que podemos resumir en: a) Tratamiento etiológico; b) Sintomático que incluye los estimulantes locales, sistémicos y los sustitutos; y c) Preventivo de las complicaciones.

Tabla 5.8. Alternativas terapéuticas propuestas por Ulloa & Frades (2016).

Sistemática de actuación en la boca seca
1.-Valoración crítica de los fármacos que toma
2.-Medidas complementarias -Beber 2-3 litros de agua al día (infusiones, zumos sin azúcares añadidos, leche, etc.) -Evitar ambientes desecantes, como el aire acondicionado y calefacciones excesivas -Evitar tabaco y alcohol (tópico y sistémico), son secantes e inductores enzimáticos, así como elevadas dosis de cafeína (café, bebidas de cola, etc.) -Evitar y combatir el estrés (mediante ejercicio físico regular) -Higiene bucodental periódica -Visitas frecuentes al dentista para prevenir y tratar lesiones incipientes
3.-Medidas específicas -Estimular la función remanente de las glándulas salivales si es posible -Si no hay función salival remanente, contrarrestar los efectos negativos con protección y lubricación externa -Tratar precozmente los trastornos asociados con la boca seca (caries, candidiasis, gingivitis, periodontitis, etc.) -Paliar los signos y síntomas de la boca seca (sequedad oral, candidiasis, úlceras, dolor etc.) -Valorar el control de la ansiedad y el estrés si se presenta (ketazolam 15/30 mg después de cenar)
4.-Estimular la función salival -Masticar chicle sin azúcares cariogénicos, de sabores intensos -Chupar pastillas o comprimidos de parecida composición -Masticar alimentos consistentes -Estimulación eléctrica (aparato Biosonics®) -Acupuntura
5.-Administrar sialagogos (estimulantes farmacológicos, con acción agonista colinérgica)
6.-Sustitutos salivales (deben reunir algunas características: pH fisiológico, de sabor agradable, sin ácidos ni azúcares, con antisépticos; de viscosidad similar a la saliva, con iones [F, Ca, P, K, Mg, Cl] y enzimas [lisozima, peroxidasa] -Leche, soluciones de carboximetilcelulosa, aceite de oliva -Sustitutos salivales comerciales (combinaciones de lo anterior) -Saliva autógena -Técnicas especiales de sustitución salival. Incluye un amplio abanico de posibilidades, entre las que se encuentran los dispositivos intramucosos y los depósitos en prótesis dentales, así como otros sistemas

5.2.-Justificación

En base a lo anterior parece claro que no hay revisiones sistemáticas recientes que aborden el problema del tratamiento de la boca seca, tanto si su origen es por patología sistémica/envejecimiento y/o medicación, como si lo es por causas más específicas como síndrome de Sjögren y radioterapia de cabeza y cuello.

Es por ello por lo que proponemos una revisión sistemática que aborde como objetivo el tratamiento de la xerostomía en estos tres escenarios y en base a tres premisas terapéuticas: a) Tratamiento de estimulación farmacológica; b) Tratamiento tópico de sustitución/estimulación (preferentemente farmacológico) y c) Tratamientos experimentales y/o alternativos. De igual manera se elaborará una guía de recomendaciones en base a los niveles de evidencia encontrados en la revisión.

5.3.-Población diana

La guía pretende revisar los posibles tratamientos de todos aquellos pacientes que presenten xerostomía (sensación de boca seca) y/o hiposalivación (disminución de la saliva en reposo y/o estimulada por debajo de los límites considerados normales). Recordemos que la saliva total no estimulada (STN) normal es de 0,1 a 1 ml/min; la hiposalivación total en reposo se estima a partir de <0,1 ml/minuto. Mientras que Saliva total estimulada (STE) es de 0,3 a 3,5 ml/min; y la hiposalivación total estimulada: <0,5ml /min.

A efectos prácticos hemos dividido la guía en tres grupos de interés. Pacientes en los que el problema se asocia claramente a la enfermedad de Sjögren. Pacientes en los que se asocia con radioterapia de cabeza y cuello. Y un tercer grupo que reúne todas las otras causas, destacando la polimedicación, edad, enfermedades sistémicas, pacientes institucionalizados, etc. Es importante destacar que muchos estudios clínicos incluyen pacientes pertenecientes a diferentes grupos. Siempre que ha sido posible, hemos tratado de diferenciar a los pacientes según estas categorías. En los casos donde esta distinción no fue posible, se ha indicado explícitamente en los comentarios asociados a cada artículo.

6.-Metodología

6.-METODOLOGÍA

La metodología que se ha desarrollado para elaborar esta guía de práctica clínica se basa en las directrices del documento “Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud”.

Se han estructurado los siguientes pasos:

- 1.- En primer lugar, se procedió a la constitución del grupo elaborador de la guía en el cual se integró un grupo multidisciplinar de profesores de diferentes universidades españolas.
- 2.- En segundo lugar, las preguntas clínicas en relación con la eficacia del tratamiento se enunciaron en formato PICO. Las búsquedas se centraron en tres tipos de pacientes: por un lado, pacientes que padecían boca seca en función de la edad, alguna enfermedad sistémica y/o debido a la polimedicación; por otro lado, pacientes con tratamiento previo de radioterapia de cabeza y cuello y pacientes diagnosticados de síndrome de Sjögren. En cuanto a la patología principal, se tuvieron en cuenta pacientes con: xerostomía, hiposialia, boca seca, hipofunción salival, sialopenia e hiposalivación.
- 3.- A continuación, se procedió a la búsqueda bibliográfica de los estudios originales en las bases de datos PubMed/MEDLINE y Web of Science. Las búsquedas se ciñeron a los tipos de estudio más adecuados para dar respuesta a la pregunta clínica, centrándose preferentemente en ECAs. El periodo de búsqueda abarca todos los trabajos disponibles hasta el 30 de septiembre del 2024 cuando se realizó la última actualización de búsqueda, sin restricción de idiomas y sin restricción por fecha de publicación (i.e., sin límite de fecha inferior).
- 4.- El primer cribado de los estudios se realizó por título y resumen por pares.
- 5.-Una vez establecidos los artículos a revisar, estos se distribuyeron entre los diferentes grupos de trabajo. Todos fueron revisados al menos por dos grupos de trabajo que consensuaron los resultados obtenidos en base a un archivo formato Excel sobre los resultados relevantes y otro sobre los aspectos metodológicos del trabajo en cuestión. En caso de discrepancias se consultó con los asesores metodológicos: CSH y MS.
- 6.-Se estableció la evaluación de la calidad de los trabajos y por tanto las recomendaciones de los resultados obtenidos en base a lo que se conoce como “marco de trabajo EtD (Evidence to Decision) que lo propuso el grupo de trabajo GRADE (aGRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. 2016;353:i2016. <http://doi.org/10.1136/bmj.i2016>.)”

7.- La búsqueda inicial fue realizada por tres investigadores que compararon los resultados entre sí y eliminaron los trabajos repetidos (CSH, MS, XMM). Una vez clasificados los trabajos por grupos de interés en base al título y el resumen (si había dudas se recurría a la lectura completa), los trabajos se revisaron para la extracción de datos selectiva y análisis metodológico por dos grupos diferentes de investigadores (3-4 investigadores por cada grupo), de al menos dos universidades diferentes; configurando un total de 6 grupos de trabajo. Los grupos contrastaron los resultados obtenidos y las dudas se resolvieron mediante reuniones periódicas con uno de los asesores, CSH.

En cuanto al análisis de sesgo, de selección, de medición, de confusión y de información se trataron de minimizar al analizar cada grupo por separado, la metodología y resultados de los trabajos revisados.

6.1.-Preguntas PICO

Se plantean tres preguntas PICO en base al tipo de intervención: ¿Cuál es el nivel de evidencia del tratamiento en las pacientes con boca seca?

PICO 1: ¿Cuál es la eficacia de la estimulación farmacológica en el tratamiento de pacientes con xerostomía o hiposalivación debida a la edad, enfermedades sistémicas y/o polimedicación?

P. Paciente con xerostomía y/o hiposalivación.

I. Fármacos que estimulan la salivación.

C. Variación antes y después del tratamiento empleado.

O. Mejora en la cantidad de saliva y/o en la prueba de calidad de vida.

PICO 2: ¿Cuál es la eficacia de los agentes tópicos de sustitución/estimulación (no farmacológicos) en el tratamiento de pacientes con xerostomía o hiposalivación en pacientes con tratamiento de radioterapia de cabeza y cuello?

P. Paciente con xerostomía y/o hiposalivación.

I. Agentes tópicos de sustitución y/o estimulación (no farmacológicos).

C. Variación antes y después del tratamiento empleado.

O. Mejora en la cantidad de saliva y/o en la prueba de calidad de vida.

PICO 3: ¿Cuál es la eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en el tratamiento de pacientes con xerostomía o hiposalivación en los pacientes con síndrome de Sjögren?

- P. Paciente con xerostomía y/o hiposalivación.
- I. Tratamientos experimentales y/o alternativos.
- C. Variación antes y después del tratamiento empleado.
- O. Mejora en la cantidad de saliva y/o en la prueba de calidad de vida.

6.2.-Cuestiones Clínicas

- P-1.- ¿Cuál es el tratamiento de la boca seca debida **a la edad, enfermedades sistémicas y/o polimedicación?**
- P-2.- Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en la situación anterior.
- P-3.-Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (preferentemente no farmacológicos) en la situación anterior.
- P-4.-Eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en la situación anterior.
- P-5.- ¿Cuál es el tratamiento de la boca seca en pacientes con **tratamiento de radioterapia de cabeza y cuello?**
- P-6.- Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en la situación anterior.
- P-7.-Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (preferentemente no farmacológicos) en la situación anterior.
- P-8.-Eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en la situación anterior.
- P-9.- ¿Cuál es el tratamiento de la boca seca debida en los pacientes **con síndrome de Sjögren?**
- P-10.-Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en la situación anterior.
- P-11.-Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (preferentemente no farmacológicos) en la situación anterior.
- P-12.-Eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en la situación anterior.

6.3.-Criterios de inclusión

- Artículos en inglés, español u otros idiomas, siempre que al menos el resumen estuviese en inglés y se pudiese acceder a los datos mediante traducción.

- Ensayos clínicos en pacientes con síntomas de boca seca (xerostomía) o hiposalivación por envejecimiento-radioterapia-inmune. Incluyendo revisiones sistemáticas (para análisis de resultados), estudios de cohortes, estudios de casos y controles y series de casos de un mínimo de 8 pacientes.
- Que analicen parámetros para la sequedad oral. Objetivos: tasa de flujo salival (saliva total no estimulada [STR] o saliva total estimulada [STE]), o gammagrafía de las glándulas salivales, o imágenes de resonancia magnética funcional de las glándulas salivales. O parámetros subjetivos: (Escala Visual Analógica [EVA], o Cuestionario de Xerostomía, o Calidad de vida, o duración de la efectividad, o satisfacción del paciente con el tratamiento).
- Que el estudio compare los parámetros salivales antes y después de la intervención.

6.4.-Criterios de exclusión

- Estudios *in vitro*, los informes/series de casos menor a 8, las cartas al editor.
- Estudios en animales.
- No se excluyeron estudios con conflictos de interés significativos o financiados exclusivamente por la industria farmacéutica.
- Que no comparen los parámetros salivales antes y después de la intervención.

6.5.-Estrategias de búsqueda

-Patient definition: “Sjögren's syndrome” OR Xerostomia OR Hyposalialia OR -Dry mouth OR “Oral radiotherapy” OR Polypharmacy OR “Systemic diseases and oral pathology” OR “Salivary hypofunction” OR Sialopenia.

Comparación: Se establece entre: “topical agents” OR “topical stimulation” OR “topical salivary substitutes” OR “systemic agents” OR “combinations of topical and systemic agents” AND “treatment of xerostomia” OR “dry mouth”

6.6.-Análisis del nivel de evidencia

Para analizar cada uno de los trabajos escogidos se estableció la evaluación su cualidad y por tanto las recomendaciones de los resultados obtenidos en base a lo que se conoce como “marco de trabajo EtD (Evidence to Decision) que lo propuso el grupo de trabajo GRADE (aGRADE Evidence to

Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. BMJ. 2016;353:i2016. <http://doi.org/10.1136/bmj.i2016.>”. De manera práctica se han analizado inicialmente las publicaciones mediante tablas, por los diferentes grupos de trabajo mediante los criterios CEBM (Oxford Centre for Evidence-based Medicine, 2009), porque tal y como nos indica Mella Sousa (2012), esta clasificación analiza criterios referentes a tratamiento, prevención y etiología entre otros. Para la recomendación final utilizamos los niveles de evidencia para estudios de terapia (NICE) (NICE, 2009), así como los grados de recomendación para estudios de tratamiento (SIGN) (SIGN, 2008) (Tablas 5.9 y 5.10).

Tabla 5.9. Niveles de evidencia para estudios (NICE).

Nivel de evidencia	Interpretación
1++	Metaanálisis de alta calidad, RS de EC o EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, RS de EC o EC bien realizados con poco riesgo de sesgos
1–	Metaanálisis, RS de EC o EC con alto riesgo de sesgos
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2–	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Los estudios clasificados como 1– y 2– no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo. RS: Revisión sistemática; EC: Enayo clínico.

Tabla 5.10. Grados de recomendación para estudios de tratamiento con análisis cuantitativo (SIGN).

Grados de recomendación	Interpretación
A	Al menos un metaanálisis o un EC con asignación aleatoria como 1++, que se directamente aplicable a la población diana; o un RS o EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia en los resultados. Evidencia a partir de la apreciación NICE
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios clasificados como 2++, que sean directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados 2++
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios clasificados como 2+, que sean directamente aplicables a la población diana y que demuestran globalmente consistencia en los resultados; o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4; o extrapolación de estudios 2+, o consenso formal

RS: Revisión sistemática; EC: Ensayo clínico.

7.-Resultados

7.-RESULTADOS

7.1.-Edad, enfermedades sistémicas y/o polimedicación.

La última búsqueda se realizó el 30 de septiembre de 2024. El número total de artículos que arrojó la búsqueda fue 6.671; 3.627 en PubMed y 3.044 en WOS. Después de eliminar los duplicados, se revisaron los títulos y resúmenes de 2.238 artículos que cumplen los criterios de elegibilidad. Tras la evaluación de los resúmenes, 2.001 artículos fueron excluidos y 237 fueron revisados a texto completo. De los 237, solo 87 cumplen criterios de inclusión para el objetivo de este trabajo, con una muestra total de 5.767 pacientes, 3.474 mujeres (74,8% de los que especifican) y 1.172 hombres (25,4% del total que especifican); un total de 12 estudios con una “n” de 1.121, no especifican el sexo. El tiempo medio de los estudios es de 8,3 semanas y en 7 estudios se analizan tiempos menores a un día (318 pacientes). El rango de tiempo de análisis oscila desde 3,5 horas del estudio Babaei *et al.* (2011) en 32 pacientes varones sanos que analiza el efecto de la pilocarpina en diferentes concentraciones; hasta el de Blom *et al.* (1992), que analiza el efecto durante 12 meses de la acupuntura frente a placebo en 21 pacientes (12 son síndrome de Sjögren y 9 con otras patologías). En la tabla 7.1 podemos ver el tipo de estudios analizados.

Tabla 7.1. Tipos de estudios analizados. EC: Ensayo Clínico; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

TIPO DE ESTUDIO	N	Otros datos
EC <i>Crossover</i>	18	1 multicéntrico
Estudio antes después	9	1 multicéntrico, 5 EC, 2 serie de casos, 1 estudio prospectivo
ECA	45	1 multicéntrico, 1 con dos protocolos diferentes, 1 estudio piloto; 11 de ellos ECA en paralelo
EC	11	6 estudios antes y después y 1 de ellos es multicéntrico
Serie de casos	3	2 son estudios antes después
Estudio clínico cuasiexperimental	1	
Total	87	

Es de destacar que solo 3 estudios son serie de casos (57 pacientes en total), con nivel de evidencia muy baja: Dakovic *et al.* (2020) que analiza 22 pacientes durante tres meses en los que incluye SS, radioterapia y enfermedad de injerto contra huésped. Analiza el efecto de un dispositivo intraoral magnético, mediante la EVA de xerostomía y flujo salival no estimulado. Obtiene un flujo no estimulado de 0,235 (DS $\pm$ 0,033) ml/min a los tres meses, frente a 0,154 ($\pm$ 0,036) al inicio con un

$p < 0,001$. En lo referente a la valoración EVA de severidad de la sequedad pasa de 71,82 (DS $\pm$ 14,355) a 49,09 (DS $\pm$ 15,708); Malestar oral de 63,64 (DS $\pm$ 15,9) a 45,45 (DS $\pm$ 17,11); Dificultad hablar de 51,82 (DS $\pm$ 23,22) a 35 (DS $\pm$ 19,7) y Dificultad tragar de 42,27 (DS $\pm$ 17,77); todos ellos con $p < 0,001$. El de Matear & Barbaro (2005), analiza 20 pacientes con sequedad por fármacos y enfermedades sistémicas. Utiliza Biotene®¹ en pasta y gel como sustituto y mediante un cuestionario propio y sin reportar desviaciones medias, obtiene en 10 días una reducción significativa de la sequedad oral y de los síntomas asociados, tanto diurnos como nocturnos y los pacientes relatan una menor necesidad de consumo de líquidos para tragar ($p = 0,004$). Este mismo producto es utilizado por Salom *et al.* (2015), en un ensayo clínico *crossover* y multicéntrico, en 209 pacientes durante 9 semanas, con una media de edad de 85 y 173 mujeres frente a 73 hombres. Son pacientes con xerostomía por fármacos o cualquier condición médica y comparando Aequasyl®², Novasial®³ y Biotene®, todos en formato aerosol y valorando mediante EVA: dificultad masticar, tragar, hablar, alteración de gusto y sensación de ardor. Todos reducen los síntomas, pero Novasial® es el producto con mejores efectos y significativo en algunas de las mediciones, pero en ningún caso superior al 20% de mejora, tanto en el análisis global como por subgrupos. En el caso concreto de Biotene®, la reducción media es del 8,85%, siendo la máxima de 13% para la sensación de sequedad y la mínima de 4,5% de reducción, para la dificultad de masticar. En este último efecto, Novasial® obtiene un 13,9% de reducción y Aequasyl® un 7,5% de reducción. Finalmente, en lo que se refiere a serie de casos el estudio de Burgess & Lee (2012), analizan 15 pacientes, durante una semana, 14 mujeres y un hombre. Estudia la sequedad nocturna (humedad de boca y/o incomodidad al despertar) mediante unos discos adhesivos (XyliMelts®, OraCoat®)⁴. El producto obtiene resultados significativos con una $p = 0,001$ y 0,017 respectivamente.

En este mismo orden de cosas Aequasyl® ha sido también testado en otro ECA *crossover* en 30 pacientes, pero con solo dos horas de evaluación; eran adultos institucionalizados con cuidados paliativos y se analiza mediante un cuestionario la mejora de la incomodidad y la dificultad para hablar (Kvalheim *et al.*, 2019). En el estudio se compara el producto con Glycerol® (solución acuosa de glicerol al 17%) y Salient®⁵. Los tres productos producen mejora de los síntomas, pero solo Salient® y Aequasyl® perduran las dos horas con un $p < 0,001$. No obstante, la mayor parte de

¹Biotene®: Xilitol, encima lactoperoxidasa, lactoferrina, lisozima, enzima glucosidasa, agua, propilenglicol, almidón hidrogenado parcialmente hidrolizado, poloxamer 407, hidroxietil celulosa, benzoato sódico (E-211), aroma, ácido benzoico, zinc gluconato, aloe vera, lactato cálcico, tiocianato potásico.

²Aequasyl®: Triésteres de glicerol oxidados (OGT) 94.4%, ácidos grasos oxidados de origen vegetal (aceite de maíz), dióxido de silicio, aspartamo y aroma.

³Novasial®: Utilizando clara de huevo como base, por sus propiedades químicas, Novasial® contiene un complejo sistema de proteínas que le confieren propiedades fisiológicas cercanas a las de la saliva humana. Esta composición confiere al producto una capacidad microespumante espontánea y propiedades protectoras similares a las de la saliva natural. <https://www.silvereco.fr/novasial-la-nouvelle-solution-des-laboratoires-unither-contre-la-secheresse-buccale/311880>.

⁴XyliMelts®: Xylitol (de mazorcas de maíz), goma arábica, goma de celulosa, menta natural suave, carbonato de calcio, estearato de magnesio. Accesible en: <https://www.oracoat.com/>.

⁵Salient®: Gel patentado por Salient Pharma, para mejorar la boca seca. Accesible en: <https://salientpharma.dk/om-salient>.

pacientes prefirieron el glicerol dada su mayor eficacia, todo y que su duración era muy limitada en el tiempo.

En orden de evidencia podemos mencionar el estudio cuasi experimental de Nam & Uhm (2016), que estudia 41 pacientes (32 mujeres y 9 hombres) adultos mayores institucionalizados, durante cuatro semanas. El grupo prueba es de 21 pacientes, y el de control de 20, pero no son equivalentes ni aleatorizados, se eligen por conveniencia. Analiza el efecto de ejercicios⁶ intra y extraorales para mejorar el bienestar. Los ejercicios son de 25 minutos, 6 veces por semana, durante 4 semanas y obtiene: i.-Síntomas boca seca (cuestionario 6 ítems, respuesta escala Likert 10 puntos), mejoría con $p<0,00$; ii.-Función motora oral (cuestionario 5 ítems 0= nada / 2= mucho) una $p<0,001$; iii.-Secreción salival (ml/min), un valor $p=0,00$; iv.-Finalmente si bien la halitosis y el pH mejoraron en el grupo intervención, no hubo variaciones en la IgA salival (mg/dL), conocemos que su disminución empeora la salud oral, entre los dos grupos ($p=0,119$). En lo referente al efecto del ejercicio, contamos con el ensayo clínico de Kim *et al.* (2021), que en 96 pacientes (74 mujeres y 22 hombres) compara ejercicios de 2 minutos, 2 veces al día durante 8 semanas frente a ejercicios y masticar chicle y control. Para analizar los resultados utiliza el MAI (*Mixing Ability Index*)⁷ y la medición de flujo salival no estimulado. Ambos parámetros mejoran significativamente en los dos grupos frente al control, pero el flujo lo hace más en el grupo que solo hace ejercicios.

Si continuamos presentado los diferentes métodos utilizados en los trabajos analizados, los podemos agrupar en: métodos farmacológicos (tratamientos tópicos y sistémicos) (967 pacientes), no farmacológicos (incluye tópicos y estimulantes) (2.677 pacientes), métodos alternativos (1.228 pacientes) y suplementos dietéticos (895 pacientes) (Figura 7.1). Cuando en un estudio hay dos opciones lo incluimos en los dos grupos y alguno de los tratamientos podría calificarse dentro de un grupo u otro.

⁶La gimnasia oral (llamada Kami kami) se desarrolló en el Centro de Salud Pública de la ciudad de Kochi, que fundó HoriKawa en Japón (2009) y se utilizó para producir el videoclip de la versión coreana (denominado IECE) después de recibir el permiso de uso. El programa duraba 25 minutos y comprendía mover y estirar los músculos intra y periorales (incluyendo labios, lengua, encías, paladar blando/duro, mejillas, etc.). Se realizaron intervenciones de 1 a 4 por minuto en la sala conjunta y se realizaron seis veces por semana durante un total de 4 semanas (Ibayashi *et al.*, 2008, Lee *et al.*, 2010, Kim *et al.*, 2011, Kim & Park 2012). Los participantes del grupo experimental se sentaron en posición vertical y practicaban mientras miraban el videoclip IECE con asistentes que no participaban en la recolección de los datos. Al final el grupo control realiza también la intervención.

⁷Una descripción detallada se puede encontrar en: Kim HE, Kim BI. Measures of Dynamic Chewing Function, Rather than the Number of Teeth, are a Better Predictors of the Elderly's Ability to Intake Food and Nutrients. J Evid Based Dent Pract. 2017 Sep;17(3):274-277. doi:10.1016/j.jebdp.2017.06.009.

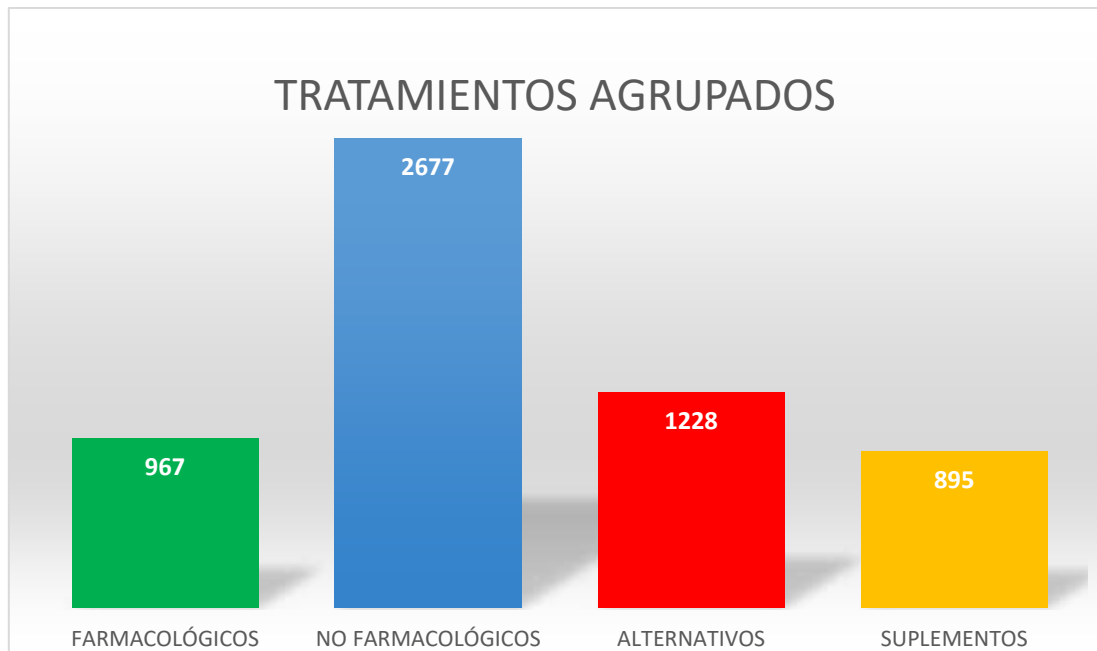


Figura 7.1. Pacientes tratados en los diferentes estudios con un método u otro, de manera individualizada o comparativa. N=5.767.

7.1.1.-Terapéutica farmacológica

En los 967 pacientes en 19 artículos en los que se ha utilizado un tratamiento farmacológico para realizar el estudio, se han valorado un total de 10 productos, con resultados variados. (Figura 7.2, Tabla 7.2 y 7.3).

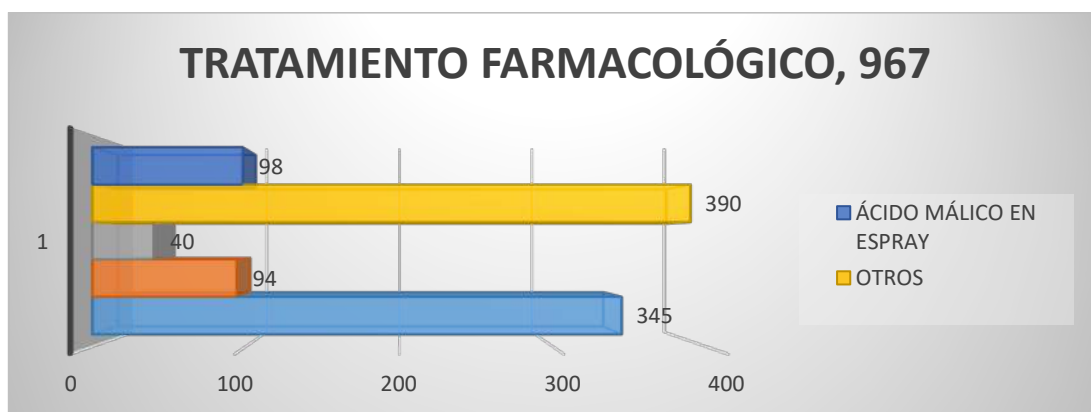


Figura 7.2. Diferentes tratamientos farmacológicos agrupados, utilizados en los estudios.

Tabla 7.2. Diferentes tratamientos farmacológicos utilizados en los estudios.

N=967	Producto	Resultados	Rec**
	Pilocarpina		A/B
227	<i>Pilocarpina sistémica</i>	+	A/B
25	<i>Pilocarpina adhesiva</i>	+	C
93	<i>Pilocarpina enjuagues</i>	+	C
40	Fisostigmina enjuagues	+	C
98	Ácido málico en spray ⁸	+	B/C
94	Anetoltritiona	+	C/D
10	<i>Yohimbina / Anetoltritiona</i>	±	-
60	<i>Yohimbina</i>	+	C/D
17	Amifostina en cáncer de tiroides	+	-
106	Nicotinamida sistémica	-	-
27	Estriol, seguimiento un año	-	-
9	Dihidroergotamina	-	-
161 [92]*	Aclatonium / Solifenacina	±	C/D

+: significativo; ±: parcialmente isgnificativo, -: no significativo; *: sólo se estudian 92 pacientes que son tratados con A clatonium asociado a la Solifenacina por vejiga hiperactiva; **:

Rec: Recomendación en base a la escala NICE-SIGN (NICE, 2009).

Tabla 7.3. Resumen de todos los productos farmacológicos analizados en esta revisión.

Producto	Autor [Estudio]	Pacientes	Grupos	Analizado	Resultados
Pilocarpina sistémica	Dmochowski <i>et al.</i> , 2014 [ECA Crossover]	130 pacientes con vejiga hiperactiva y sequedad bucal	-Tolteridone + pilocarpina. -Tolteridone sola. -Placebo.	Xerostomía (EVA) Flujo en un g. concreto	Significativo para EVA, no para flujo
	Götrick, <i>et al.</i> , 2004 [ECA Paralelo]	65 pacientes que presentan xerostomía por utilización de tramadol	5 mg de pilocarpina y grupo control con placebo	Flujo salival a las 2 horas	Significativo
	Babae <i>et al.</i> , 2011 [ECA]	32 mujeres sanas jóvenes. Estimulación salival a los 5 min. de dar pilocarpina vs cuajada de leche y vs placebo	-Pilocarpina -Cuajada de leche -Placebo	pH Flujo salival	El pH en los grupos El Flujo no significativo
Pilocarpina adhesiva	Gusmão <i>et al.</i> , 2021 [ECA]	25 pacientes	-Tabletas adhesivas de pilocarpina 5 mg -Placebo	Xerostomía con Inventory Test	Significativo en todas las mediciones

⁸El ácido málico (ácido L-hidroxiutanodioico, o ácido L-hidroxisuccínico) es el ácido principal en muchas frutas (albaricoques, moras, arándanos, cerezas, uvas, duraznos, peras, ciruelas y membrillos y está presente en concentraciones más bajas en otras frutas, como los cítricos). Es utilizado ampliamente como suplemento alimenticio, y en la elaboración de vinos, crema de leche, mermeladas, postres, productos de confitería y horneados, entre otros. No es un medicamento, pero dada la estructura del estudio analizado, hemos creído conveniente incluirlo en este apartado, todo y que, para su análisis posterior y recomendación, lo hemos incluido, junto a otros estudios que lo utilizan combinado, en el apartado siguiente.

Pilocarpina enjuagues	Bernardi <i>et al.</i> , 2002 [ECA]	40 voluntarios sanos	-Pilocarpina enjuagues a (0,5,1 y 2%) vs Placebo suero	Flujo salival a las 2 horas	Significativo el 2%
	Kim <i>et al.</i> , 2014 [ECA]	53 pacientes	-Pilocarpina 0,1% vs 0,5% vs suero salino	Flujo salival Sensación de boca seca	Significativo, pero no son estables a las 4 semanas
Fisostigmina en enjuagues	Hedner <i>et al.</i> , 2001 [ECA]	8 sanos y 12 con xerostomía	-Fisostigmina 8mg/ml en sanos y 1,16mg/ml en los que presentan xerostomía vs placebo	Flujo salival	Significativo
	Khosravani <i>et al.</i> , 2009 [ECA]	20 pacientes con xerostomía	-Fisostigmina 1,8mg/ml	Flujo salival	Significativo
Ácido málico al 1%, SalivAktiv®	Bardellini <i>et al.</i> , 2019 [ECA]	28 pacientes trasplantados con xerostomía	-Ácido málico al 1% vs placebo	Flujo saliva (DMQ) ⁹	Significativo
Ácido málico al 1% Xeros Dentaïd®	Niklander <i>et al.</i> , 2018	70 pacientes con xerostomía por fármacos o idiopática	Xeros Dentaïd® + NaF al 0,05%) vs spray solo de NaF + xilitol.	Flujo salival Calidad de vida	Significativo
Anetoltritiona	Hamada <i>et al.</i> , 1999	94 pacientes con xerostomía por diferentes causas	-Anetoltritiona vs saliva artificial	Flujo salival	Significativo y se mantiene 2 semanas
Yohimbina	Bagheri <i>et al.</i> , 1997	11 pacientes con xerostomía por fármacos antid.	-Yohimbina vs anetoltritiona	Flujo salival	Significativo para Yohimbina
	Bagheri <i>et al.</i> , 1992	31 pacientes con fármacos antid y sanos	-Yohimbina a diferentes dosis vs grupo control	Flujo salival	Significativo en todas las dosis
	Bagheri <i>et al.</i> , 1994	29 pacientes con fármacos antid y sanos	-Yohimbina a diferentes dosis vs grupo control	Flujo salival	Significativo en todas las dosis
Amifostina	Bohuslavizki <i>et al.</i> , 1999	17 pacientes con cáncer de tiroides	-Sin grupo control	Flujo salival	Significativo
Nicotinamida	Björnström <i>et al.</i> , 1990	106 pacientes variados: mayores, RT, SS, psiquiátricos	-Nicotinamide vs (Ascoxal-T®, Mucidan®, Salivin® y V6® vs tres sustitutos locales (Rinse solution®, Saliment® y Salisynt®)	Flujo salival	No resultados significativos
Estriol	Eliasson <i>et al.</i> , 2003	27 mujeres postmenopáusicas con o sin síntomas de xer.	-Estriol vs nada	Flujo salival	Mejora el flujo salival pero no el estimulado
Dihidroergotamina	Heiberg & Lingjærde 1992	9 pacientes tratados con fármacos antid y xer	-Dihidroergotamina vs placebo	Flujo salival Síntomas	No significativo
Aclatonium	Park <i>et al.</i> , 2019	161 pacientes con vejiga hiperactiva y se analizan solo 92	-5 mg de solifenacina + 150 mg de aclatonio vs 5 mg de solifenacina + placebo	Síntomas	Mejoran los síntomas en todos los pacientes asociada a la solifenacina

Xeros Dentaïd®: ácido málico al 1% + xilitol 10% + NaF al 0,05%; vs: versus; NaF: Fluoruro de Sodio; g: grupo; antid: antidepresivos; xer: xerostomía.

⁹DMQ: (Dry mouth Questionnaire), desarrollado en 1991 por Vissink A, Gravenade EJ, Van der Reijden WA y Regelin G. Se compone de 7 preguntas que corresponden al nivel de los problemas orales que pueden presentarse como: dificultad para tragar, hablar, dormir, masticar y su impacto en la vida cotidiana. Cada valor oscila entre 0 a 4, donde 0 corresponde a una intensidad de sequedad oral alta con presencia de los problemas mencionados; y 4 correspondería a la ausencia total de la sequedad oral o de problemas orales a consecuencia del síntoma. Para saber más se recomienda el trabajo final de Máster de Laura Paulin Cubides Villamil (Universidad de la Coruña): Comparación de la eficacia de dos tratamientos salivales en el tratamiento de la xerostomía por ingesta de medicamentos en pacientes con lesión medular. Accesible en <https://ruc.udc.es/dspace/handle/2183/31756>.

Si nos centramos en la pilocarpina, 3 estudios analizan el tratamiento sistémico. Dmochowski *et al.* (2014), analizan en 130 pacientes con vejiga hiperactiva y sequedad bucal, durante 12 semanas con un autolavado de 4 semanas, el efecto de la tolteridone + pilocarpina, frente a tolteridone sola y placebo; mide el flujo salival estimulado (en un grupo muy reducido) y la xerostomía en todo el grupo, mediante escala EVA. Los resultados son significativos para el primer grupo, en lo que se refiere a la Escala EVA, no así en cuanto a incremento del flujo. El grupo tolteridone como único tratamiento se comporta adecuadamente. Götrick *et al.* (2004), presentan un interesante trabajo en 65 pacientes que presentan xerostomía por utilización de tramadol, tratados con 5 mg de pilocarpina frente a placebo. El resultado es muy significativo en cuanto al flujo salival a las dos horas con $p < 0,01$. Babaei *et al.* (2011) analizan, en 32 mujeres sanas jóvenes, el efecto de estimulación salival a los 5 minutos de pautar pilocarpina, frente a cuajada de leche y frente a placebo. El pH disminuye significativamente en los dos primeros grupos y no en el de placebo; pero el flujo no mejora de manera significativa en ninguno de ellos. El estudio de Gusmão *et al.* (2021), analiza 25 pacientes (22 mujeres y 3 hombres) y utiliza tabletas mucoadhesivas de pilocarpina 5 mg durante 7 días, frente a placebo. La xerostomía analizada mediante el Inventory Test mejora de forma significativa en todas las mediciones. En lo referente a enjuagues disponemos de dos trabajos, el Bernardi *et al.* (2002) y el de Kim *et al.* (2014). El primero estudia en 40 voluntarios sanos, el efecto de diferentes concentraciones de enjuagues de pilocarpina (0,5, 1 y 2%) vs suero salino. Solo la concentración de 2% se muestra significativa. El segundo analiza el efecto de realizar enjuagues durante cuatro semanas en 53 pacientes (enjuagues con 0,1% de pilocarpina frente a 0,5% de suero salino); los resultados son muy positivos a corto plazo (60 minutos), tanto para la sensación de sequedad como para el flujo, pero no se mantienen estables a largo plazo en el control de las 4 semanas.

La fisostigmina, de efectos semejantes a la pilocarpina, ha sido analizada en forma de enjuagues en pacientes sanos por Hedner *et al.* (2001), se ha mostrado útil para aumentar el flujo salival frente al placebo, tanto en pacientes sanos como en pacientes con xerostomía, pautando 8mg/ml en los 8 pacientes sin xerostomía frente a 1,6mg/ml en los 12 con xerostomía. El análisis se realiza en un tiempo de estudio de 30 minutos. Estos mismos datos los presenta Khosravani *et al.* (2009), en un estudio de 20 pacientes en los que consiguen una disminución de la sensación de sequedad duradera de hasta 120 minutos frente al placebo, también con 1,8mg/ml.

El ácido málico también ha sido utilizado con éxito por Bardellini *et al.* (2019), en un estudio con Saliv Aktiv® (ácido málico al 1%), en 28 pacientes trasplantados con xerostomía frente a placebo, obteniendo buenos resultados tanto en el cuestionario oral DMQ como en el incremento de flujo. No

presentan datos de estabilización en el tiempo. De igual manera un trabajo de Niklander *et al.* (2018), estudia durante 2 semanas 70 pacientes con xerostomía por fármacos o idiopática comparando Xeros Dentaïd® (ácido málico al 1% + xilitol 10% + fluoruro de sodio al 0,05%) vs spray solo de fluoruro de sodio + xilitol. Se obtiene mejora en la calidad de vida y el flujo salival, pero la comparación entre grupos no está bien establecida.

El agonista muscarínico, anetoltritiona (tritioanetol tritioparametoxifenilpropeno), hoy descatalogado, es analizado en un trabajo en 94 pacientes con xerostomía por diferentes motivos (Hamada T *et al.*, 1999). Lo comparan frente a saliva artificial, obteniendo una mejoría significativa tanto en el flujo estimulado como en el no estimulado, el efecto se mantiene en las dos semanas del estudio. Por el contrario, en el trabajo de Bagheri *et al.* (1997), lo compararon en 11 pacientes con xerostomía por fármacos antidepresivos, durante 11 días, frente a la yohimbina (un alcaloide indol derivado de la corteza del árbol *Pausinystalia johimbe* en África central y muy utilizado para la disfunción eréctil) con resultados claramente favorables a este último producto. Este mismo grupo tiene otros dos trabajos con yohimbina, (Bagheri *et al.*, 1992; 1994), con 31 y 29 pacientes respectivamente en los que obtienen resultados significativos para el flujo salival tanto en pacientes sanos como en pacientes con disminución del flujo salival por fármacos antidepresivos, tanto en la dosis de 4, 10 o 14mg.

La amifostina ha sido referenciada como preventiva en pacientes con cáncer de tiroides que van a ser irradiados, mejorando la función de las glándulas salivales. El trabajo se realizó en 17 pacientes que iban a ser irradiados con yodo, obteniendo mejoría tanto en el funcionamiento de la glándula parótida como la submandibular (Bohuslavizki *et al.*, 1999). De hecho, su capacidad preventiva, que no terapéutica se ha evaluado en el cáncer de cabeza y cuello (Ji *et al.*, 2023).

Finalmente, dentro de este grupo ha sido utilizada la nicotinamida¹⁰ sistémica (Björnström *et al.*, 1990), en un estudio de 106 pacientes con xerostomía de diferente origen, frente a sustitutos y estimulantes, sin encontrar resultados positivos para el producto. El estriol, en un trabajo en 27 mujeres perimenopáusicas, parece mejorar algo el flujo labial, pero no tiene repercusión en el flujo estimulado o no estimulado global (Eliasson *et al.*, 2003). La dihidroergotamina (Heiberg & Lingjærde, 1992), se utilizó en 9 pacientes tratados con fármacos antidepresivos y xerostomía, durante 10 días, con un periodo “de lavado” de cuatro días, no mejorando ni síntomas ni flujo. En un estudio de 2019 realizado por Park *et al.*, se evaluó el uso de 150 mg de aclatonium en comparación

¹⁰La vitamina B₃, niacina, ácido nicotínico o vitamina PP, es una vitamina hidrosoluble, que actúa en el metabolismo celular como grupo de coenzimas o precursora de ellas. Sus derivados, NADH y NAD⁺, y NADPH y NADP⁺, son esenciales en el metabolismo energético de la célula y en la reparación del ADN. La ingesta de altas dosis de niacina produce un bloqueo o disminución de la lipólisis en el tejido adiposo, alterando así los niveles de lípidos en sangre. La niacina es utilizada en el tratamiento de la hiperlipidemia, debido a que reduce las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Accesible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/nicotinamida>.

con placebo en pacientes con vejiga hiperactiva tratados con 5 mg de solifenacina. Los resultados no mostraron diferencias significativas en la eficacia del tratamiento entre los grupos. Sin embargo, el aclatonium redujo la incidencia de boca seca sin comprometer la eficacia de la solifenacina en pacientes que no presentaban este síntoma previamente¹¹.

7.1.2.-Terapéutica tópica (predominantemente no farmacológica) (Tabla 7.4, Figura 7.3)

En este apartado incluimos los productos que se consideran solo sustitutos como los que tienen una capacidad de estimulación tópica, incidiendo en cada caso en el tema. Un total de 2.677 pacientes han sido analizados en 40 trabajos que utilizan tratamientos médicos no farmacológicos, de ellos 4, comparando con métodos farmacológicos y 5 con métodos alternativos. También podríamos incluir en este apartado los dos trabajos que hay con ácido málico en espray (Xeros Dentaïd® y SalivAktiv®¹²) (Bardellini *et al.*, 2019; Niklander *et al.*, 2018), que incrementarían en 98 pacientes y que analizamos en el apartado previo de fármacos.

No es fácil agrupar de una manera coherente todas las posibilidades de tratamiento empleadas, en la Tabla 4, presentamos una aproximación. La mayor parte de los productos además de humedecer la boca se comportan como estimulantes mecánicos o con acción sialagoga.

-Hay dos interesantes trabajos que utilizan chicles en pacientes en hemodiálisis. En el de Aagaard *et al.* (1992) se compara un chicle con factores enzimáticos (Chicle V6®), vs un chicle con mucina vs placebo; en el de Duruk & Eşer (2016), se compara el mismo producto vs no intervención. Los resultados son algo mejores para el chicle de mucina, pero no hay diferencias entre los grupos. Otro trabajo, el de Fan *et al.* (2013), también en pacientes con hemodiálisis, pero no incrementa el flujo salival. Finalmente, el trabajo de Risheim & Arneberg (1993), que utiliza chicle vs pastillas en 18 pacientes reumáticos con disminución marcada del flujo salival, durante 14 días; mejora significativamente ($p<0,005$) el flujo en ambos grupos, antes y después de utilizar, pero sin diferencia entre ellos y el trabajo no tiene grupo control. En el tema de los chicles también está el trabajo de Kim *et al.* (2021), que comentaremos en el apartado de tratamientos alternativos.

También en pacientes ancianos con insuficiencia renal crónica hay un interesante trabajo del 2023 (Ibrahim *et al.*, 2023) que mediante enjuagues bucales con miel de tomillo consigue unos beneficios significativos tanto en lo subjetivo como en lo objetivo en un mes de seguimiento. Es interesante

¹¹La Solifenacina, es un antagonista competitivo específico de los receptores muscarínicos subtipo M3, con lo que inhibe la contracción del detrusor. Y que lo que se hace es añadir al tratamiento, en estos pacientes, de manera complementaria, Acaltonium (fármaco espasmolítico y parasimpaticomimético), versus placebo, observando una mejoría en la boca seca asociada a la enfermedad de base.

¹²SalivAktiv®: Glicerina vegetal, agua; xilitol, lactato de calcio, ácido málico, betaina, citrato de sodio tribásico dihidrato, polivinilpirrolidona, urea, fosfato de sodio monobásico, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, aroma de menta; benzoato de sodio.

destacar que en los dos grupos se instauran medidas habituales para el control de la sequedad bucal: i.-Acciones diarias necesarias para combatir la xerostomía; ii.-Determinar y documentar cualquier efecto adverso o incumplimiento causado por la miel de tomillo (como parte de la seguridad de la intervención); iii.-Se dieron instrucciones detalladas a los pacientes sobre los mejores alimentos para comer y las bebidas que debían evitar porque podrían empeorar su xerostomía; iv.-Se les indicó a los pacientes que brindaran el mejor tratamiento enfatizando el valor de los exámenes de salud bucal regulares y la buena higiene bucal.

-Los enjuagues con Jengibre y Aloe Vera también han sido analizados, en el primer caso un trabajo de Badooei *et al.* (2021), en 105 pacientes diabéticos, en los que mejoran los resultados claramente con el jengibre frente aloe vera. Por otro lado, el trabajo de Ross (2020) utiliza la aloe vera en gel en pacientes intubados en UCI, con mejoría clara a favor de la aloe vera, pero con pocos datos extraíbles de la metodología. Finalmente, el trabajo del grupo de Murcia (López-Jornet *et al.*, 2011), en 29 pacientes con xerostomía por fármacos (pasta dental con triclosan 0,3%, flúor 2500 ppm, vitamina E 0,2%, glicirinato potasico 0,15%, pantenol 0,2%, Aloe Vera 0,05% vs enjuague y pasta dental con sustitutos enzimáticos salivales, Biotene®), en ambos grupos mejora tanto el flujo como los síntomas. También podríamos incluir aquí el trabajo ya citado en el apartado anterior, realizado en 80 pacientes con IRC, que consiguen una mejoría significativa mediante enjuagues con miel (Ibrahim *et al.*, 2023).

-Enlazando con este trabajo, el producto Biotene®, es uno de los más estudiados. Seis trabajos lo analizan en sus diferentes presentaciones. Barbe *et al.* (2019), lo comparan con un gel de patente propia (Gel Dr. Wolf) con resultados similares para la mejora subjetiva. Este mismo autor (Barbe *et al.*, 2018), en un estudio más amplio en 40 pacientes con xerostomía de origen farmacológico, en que también analiza la calidad de vida, compara GUM Hydral®¹³ vs Biotene® Oral. Ambos productos mejoran síntomas de xerostomía y calidad de vida después de su utilización. No hay diferencias significativas entre los grupos. Solo Oralbalance aumenta significativamente el flujo salival estimulado, pero no difiere de manera significativa de Hydral®. Siguiendo con este producto Matear & Barbaro (2005), en su trabajo de 20 pacientes con xerostomía por fármacos y/o enfermedades sistémicas, reduce todos los síntomas de la xerostomía en 10 días de uso de pasta y colutorio, pero no hay grupo control. Salom *et al.* (2015), realizan un interesante trabajo en 209 pacientes con xerostomía debida a fármacos y/o enfermedades sistémicas (es de destacar que incluye radioterapia y síndrome de Sjögren). Establecen tres grupos, con un periodo de tratamiento de 2 semanas y “un lavado” de 7 días. Novasial® (barra de dosis única de 5 ml) vs Aequasyl® (aerosol oral de triéster

¹³GUM Hydral®: Contiene 1,10% de monofluorofosfato sódico (1450ppm de ión flúor), por lo que favorece la remineralización del esmalte y la prevención de la caries. Proporciona un alivio inmediato y duradero de los síntomas asociados a la xerostomía o síndrome de la boca seca.

de glicerol oxigenado) vs Biotene® (aerosol humectante), todos 4 veces/día por 2 semanas. Novasial® mejora significativamente los síntomas de xerostomía comparado con Aequasyl® pero no con Biotene®. Novasial® mejora significativamente la alteración del gusto. No hay diferencias en los otros eventos y no se observan diferencias en el subgrupo de pacientes con xerostomía inducida por medicación. Es de destacar que el beneficio es moderado (no excede un 20%). Novasial® vs Aequasyl® para la xerostomía $p=0,015$ y para la dificultad al masticar en el caso de Novasial® vs Biotene®, $p=0,02$. El trabajo de Gil-Montoya *et al.* (2008), también analiza los resultados de Biotene® en 20 pacientes ancianos con xerostomía; analiza el efecto de enjuagues con Biotene® y Oral Balance gel®, vs placebo, incluye datos sobre xerostomía, colonización por *Cándidas* y calidad de vida mediante OHIP-14, no encontrando diferencias significativas entre los grupos. Finalmente, Milleman *et al.* (2016), en 52 pacientes con xerostomía por fármacos, analizan en un mismo grupo durante dos semanas y con lavado de una semana un dentífrico: pasta Enamelon® Gel¹⁴ + Fluoruro estañoso al 4% vs Oral Balance® gel. Los resultados muestran que hay mayor eficacia de Biotene® que Enamelon®. Sin diferencias en el alivio de las molestias de la boca seca y efecto lubricante e hidratante duradero.

-Otros tres autores también utilizan derivados del glicerol para mejorar la xerostomía. Así, Mouly *et al.* (2007), en 74 pacientes con xerostomía por fármacos comparan un spray oral de triéster de glicerol oxigenado (OGT) vs sustituto de saliva artificial (ASS [Saliveze®]¹⁵). En el 2008, Mouly *et al.* plantean el mismo estudio en 41 pacientes mayores institucionalizados. En ambos estudios se muestra mayor eficacia de OGT que ASS en mejorar síntomas de xerostomía, dificultad para hablar y alteraciones de gusto, pero sin diferencias significativas en las mediciones objetivas. El otro trabajo sobre el glicerol es el de Kvalheim *et al.* (2019). En él se analiza en 30 pacientes institucionalizados con cuidados paliativos y con un seguimiento de solo 2 horas, 17% de solución de glicerol vs glicerol triéster oxigenado (Aequasyl®) vs Salient®¹⁶. Todos los productos producen alivio de los síntomas inmediatamente después de la aplicación, es mayor con glicerol, pero su efecto no se mantiene en el tiempo (2 horas); sí se mantienen más los otros dos productos.

-Otros sustitutos/estimulantes salivales y con mayor o menor cantidad de productos enzimáticos son: un gel humectante propuesto por Dalodom *et al.* (2015), que en 118 pacientes con diabetes e hipertensión que reportan xerostomía, obtiene mejoría significativa de los síntomas subjetivos, pero

¹⁴Enamelon®: Gel transparente a base Fluoruro estannoso al 0,45% (1150 ppm F). https://www.premierdentalco.com/wp-content/uploads/2021/05/Enamelon_Gel_INTL_IFU_R3.pdf

¹⁵Una saliva artificial (ASS, Saliveze) proporcionado por el patrocinador. Es una solución acuosa que contiene electrolitos (cloruro de calcio 0,15 mg/ml, cloruro de magnesio 0,05 mg/ml, sodio cloruro 0,05 mg/ml, cloruro de potasio 1,2 mg/ml, fosfato de sodio 0,28 mg/ml y sorbitol 30 mg/ml. (Wyvern Medical Limited -Herefordshire, REINO UNIDO-)

¹⁶Salient®: Es un producto recientemente desarrollado, que tiene la marca CE y está clasificado como un dispositivo médico dispositivo, clase IA. Salient está disponible comercialmente en 2019; sus ingredientes principales son óxido de polietileno y hidroxipropilmetilcelulosa. Kvlhein, 2019

no de los objetivos y no hay grupo control. Bielfeldt *et al.* (2021) utilizan pastillas Ipalat Hydro®¹⁷ vs Parafilm® “M”¹⁸, obtienen franca mejoría con $p < 0,0001$ para el flujo estimulado y 0,0016 para la sintomatología, pero el estudio es de solo tres días. Björnström & Axéll (1990), en un estudio de 106 pacientes (pacientes mayores, RT, SS, psiquiátricos y otros) de 23 semanas de seguimiento, comparan cuatro estimulantes (Ascoxal-T®¹⁹, Mucidan®, Salivin® y V6®) vs tres sustitutos locales (Rinse solution®, Saliment® y Salisynt®) y un estimulante sistémico: nicotinamida, ya hemos comentado anteriormente que no hay resultados positivos para el estimulante sistémico en comparación con los otros grupos. Blixt-Johansen *et al.* (1992), en su estudio de 52 pacientes institucionalizados con diversas causas de xerostomía y en seguimiento de 9 semanas, sin grupo control, utilizan Saliva Orthana®²⁰, obtiene mejora significativa en el pH, facilidad para comer y grado de estomatitis. Femiano *et al.* (2011), en un estudio en paralelo en 54 pacientes con xerostomía inducida por fármacos analizan una solución de ácido cítrico 3% (pH 3,5) vs sustituto salival sin ácido cítrico (pH=7). Obtiene como resultados que el sustituto salival con o sin ácido cítrico mejora los síntomas de xerostomía frente al grupo que no lo contiene, y que el enjuague con ácido cítrico tiene un efecto más tiempo (1 hora) que el sustituto salival. En general los sustitutos salivales no fueron efectivos en aumentar el flujo salival no estimulado.

Algunos trabajos combinan estimulantes sistémicos con los de acción local. Así, López-Jornet *et al.* (2012), utilizan Xeros® Dentaïd, con buenos resultados, en el capítulo de sistemas alternativos lo comentamos más a fondo. Este mismo producto es utilizado por Gómez-Moreno *et al.* (2013a), en 70 pacientes en tratamiento antidepressivo, Xeros Dentaïd®²¹ (1 % ácido málico, 10% xilitol y 0,05% flúor) y grupo control; los resultados muestran una mejora significativa de los síntomas de xerostomía y aumenta el flujo salival estimulado y no estimulado después de 2 semanas comparado con placebo (Gómez-Moreno *et al.*, 2013a). Estos mismos autores tienen otros trabajos con el mismo producto en el 2013 (Gómez-Moreno *et al.*, 2013b) en 41 pacientes con xerostomía por edad y 2014 (Gómez-Moreno *et al.*, 2014), en 45 pacientes con xerostomía por fármacos antihipertensivos. Finalmente, el ácido málico al 1% (Xerostom® spray), ha sido utilizado en 6 estudios (dos comentados en el apartado anterior) con una muestra total de 359 pacientes. El trabajo de Sedighi *et al.* (2024), también

¹⁷Hipalat Hydro®: Goma arábica, natrosol, hialuronato de sodio y carragenina.

¹⁸Parafilm “M”®: Es una cera insípida que se ha utilizado en otros estudios para la estimulación mecánica de la saliva. Descrito inicialmente por Gittings S, Turnbull N, Henry B, Roberts CJ, Gershkovich P. Characterisation of human saliva as a platform for oral dissolution medium development. Eur J Pharm Biopharm. 2015;91:16–24.

¹⁹Ascoxal® tabletas (Astra): 100 mg de ácido ascórbico, 70 mg de percarbonato de sodio y 0,2 mg de sulfato de cobre. Esta tableta se disuelve en aproximadamente 25 ml de agua y se usa como enjuague bucal. Su uso es dudoso en el tratamiento de la gingivitis (Astra Likemedel AB, Södertälje). Accesible en: <https://www.finna.fi/Record/tmk.161053487964600>.

²⁰Saliva Orthana®: Spray patentado para la mucosa bucal (Orthana Ltd, Copenhagen, Dinamarca distribuido por Nycomed AB). Contiene: mucina, xilitol, cloruro de potasio, sodio, magnesio y calcio, dipotásico, hidrogenofosfato, metagina, benzalconcloruro, EDTA de sodio. El pH es 7, la viscosidad relativa 3-5 y la tensión superficial 50.dyn/cm. <https://orifarmhealth.no/>.

²¹Xeros Dentaïd®: comprimidos y spray a base de ácido málico, xilitol y flúor. <https://www.dentaïd.es/marcas/xeros-dentaïd>.

utiliza un producto a base de glicina (Mucosamin®²²) en 80 pacientes con COVID y ventilación asistida, con buenos resultados.

Para finalizar este apartado, presentamos tres trabajos sobre el aceite de girasol, Ludwar *et al.* (2022), en un trabajo de 26 pacientes con xerostomía por fármacos, estudian aceite de oliva (1 cucharada 2 veces/día con gárgaras por 5-8 min y luego escupir) vs agua mineral (1 cucharada 2 veces/día con gárgaras por 5-8 min y luego escupir). El aceite mejora los síntomas de xerostomía en comparación con el agua (casi significativo) pero no produce beneficios en el flujo salival estimulado y no estimulado (no efecto); sin embargo, el agua sí aumenta el flujo salival estimulado. También con aceite de oliva, Navarro-Morante *et al.* (2017) comparan, en 60 pacientes durante 3 meses, frente a un placebo, enjuagues de aceite de oliva virgen enriquecido con licopeno 300 ppm (espray 250 ml) vs espray tres veces al día (1,5 ml) de placebo. Los resultados indican que en ambos grupos mejoran todos los parámetros de manera significativa, pero no hay diferencia entre los dos grupos. Finalmente, el trabajo de Ship *et al.* (2007), combina un producto con aceite de oliva y betaína, y xilitol (Xerostom®²³), en un ensayo clínico en paralelo de 40 pacientes con buenos resultados.

-Otro trabajo que también utiliza betaína es el de Rantanen *et al.* (2003), en 27 pacientes con xerostomía por SS y otras causas vs 25 controles sanos y un seguimiento de 10 meses, utiliza tres pastas de dientes suaves: lauril sulfato de sodio (SLS) 1%, sin detergentes vs SLS 1% + 4% betaína (BET) vs BET 4%. Algunos datos se presentan parcialmente pero no hay diferencias entre grupo xerostomía y no xerostomía respecto a las tres pastas. En el grupo xerostomía, la sequedad labial mejora con el uso de la pasta con betaína ($p=0,05$) y la dificultad para comer mejora también con la pasta de betaína ($p=0,02$). De igual manera también es significativo el estudio de Patel *et al.* (2008), que en 150 pacientes VIH+ con xerostomía, comparan enjuagues de benzidamina (BH) vs enjuague benzidamina + clorhexidina (BH/CHX) vs enjuague triclosán (TRN/F) + flúor vs placebo que es bicarbonato sódico (SB) al 5%. Los resultados muestran que el flujo salival aumenta significativamente a las 4 semanas con BH/CHX y TRN/F. A las 12 semanas el aumento no es significativo. No hay diferencias entre los grupos comparados. Por otro lado, comparado con un enjuague bucal hidratante de enzimas naturales (con los ingredientes activos lactoferrina, lisozima, lactoperoxidasa y glucosa oxidasa), resulta menos eficaz para controlar la sequedad y los síntomas de la xerostomía (Chiam *et al.*, 2024).

²²Mucosamin®: Purified Water, Sodium Hyaluronate, Glycine, L-Proline, L-Leucine, L-Lysine HCl, Sodium Methyl Parahydroxybenzoate, Sodium Propyl Parahydroxybenzoate, Propylene Glycol, Tetrasodium EDTA. [https://homehealth-uk.com/all-products/mucosamin-oral-mouth-spray-treatment-for-mucositis/#tab_ingredients].

²³Xerostom®. Gama de productos a base de aceite de oliva, glicerina, provitamina B5, semillas de perejil, agua, pantenol, sin azúcar, no contiene alcohol o detergente. Accesible en: <https://biocosmetics.es/productos/por-marca/xerostom/xerostom-comprimidos/>.

-Singh *et al.* (2018), en un estudio realizado en 49 pacientes con xerostomía por fármacos, analizan dos pastas de dientes: dentífrico 0,454% SnF_2 ²⁴ y 3% H_2O_2 gel vs dentífrico anti caries usual (NaMFP), ambos productos producen un incremento del flujo salival, pero sin diferencia entre ellos.

-También se ha explorado lo que podríamos denominar dispositivos de lenta eliminación. Así, Burgess & Lee (2010), analizan en 15 pacientes con sequedad nocturna, la humedad y el grado de malestar al despertar, mediante la utilización de unas pastillas adhesivas: XyliMelts®²⁵ (*OraCoat*). Los resultados son significativos ($p < 0,001$ y $p < 0,016$), pero es de destacar que no hay grupo control. Y, Levrini *et al.* (2020), estudian en 60 pacientes con xerostomía de diferente etiología el producto Aqualief™ (Carnosine e *Hibiscus Sabdariffa*) en forma de tabletas autoadhesivas de 400 mg 3 t.i.d durante 6 días. Hay grupo placebo y los resultados son bastantes satisfactorios: Aqualief™ mejora significativamente tres de las seis preguntas del cuestionario (siente la boca claramente seca, dificultad para tragar alimentos duros, nota los labios secos), y aumenta el flujo salival estimulado y no estimulado; el placebo también aumenta el flujo salival no estimulado.

-Finalmente, no queremos acabar ese apartado descriptivo sin mencionar dos trabajos en pacientes muy concretos. Puntillo *et al.* (2014), en 252 pacientes de la UCI conscientes/no agitados con ≥ 3 en escala sensación de sed. Analiza toallitas húmedas intraorales + espray agua helada vs cuidados habituales. Con la intervención disminuye significativamente la intensidad de la sed y los síntomas de xerostomía comparado con cuidados habituales. Por otro lado, hay un trabajo curioso de Çakar *et al.* (2016), analizan 90 pacientes que van a ser sometidos a tiroidectomía y les plantea: bebida rica en carbohidratos vs ayuno + glucosa endovenosa al 5%. Los resultados indican que la glucosa endovenosa y ayuno aumentan el riesgo de sed y boca seca postoperatoria comparado con la bebida rica en carbohidratos. Así como el trabajo de Babae *et al.* (2011), que utiliza cuajada de leche (diferentes concentraciones) vs pilocarpina vs placebo, en pacientes sanos y que ya hemos comentado. No hay diferencias en el incremento del flujo entre los grupos y en los grupos intervención disminuye marcadamente el pH.

²⁴ SnF_2 : El fluoruro de estaño es uno de los tres compuestos habituales del flúor par uso en las pastas dentales: Fluoruro de sodio (NaF), monofluorofosfato de sodio (MFP), fluoruro de estaño (SnF_2). La ADA (Asociación Dental Americana) lo reconoce como un agente efectivo para la reducción del deterioro dental. Y le atribuye algunas acciones adicionales: i.-Actividad anti caries adicional: Aunque todos los tipos de fluoruro han demostrado prevenir y controlar las caries al fortalecer el esmalte dental y la dentina, el fluoruro de estaño ha demostrado hacer las superficies dentales más resistentes contra los ácidos producidos por las bacterias. ii.-Actividad antibacteriana: puede eliminar las bacterias de la placa dental. iii.-Reduce la hipersensibilidad: forma una capa sobre los túbulos dentinarios.

²⁵XyliMelts®: Discos adherentes orales con canela y xilitol. Accesible en: <https://www.oracoat.com/>.

Tabla 7.4. Resumen de las alternativas no farmacológicas.

<i>N</i> 2.677	<i>Autor</i> [Estudio] / {Recomendación}	<i>Producto</i>	<i>Tipo de pacientes</i>	<i>Conclusiones resumidas</i>
43	Aagaard et al., 1992 [ECA Crossover] {C/B}	Chicle 1 V6® vs Chicle de mucina vs placebo	Hemodiálisis	Sin diferencias claras y algo mejor el de mucina
61	Duruk et al., 2016 [ECA Crossover] {C/B}	Vivident Xylit, Chicless sin azúcar vs no tratamiento	Hemodiálisis	No hay diferencias entre grupos
42	Fan et al., 2013 [ECA Crossover] {C/B}	Chicle sin azúcar vs Beber agua con pajita	Hemodiálisis	El chicle mejora la sensación subjetiva pero no el flujo
18	Risheim et al., 1993 [ECA Crossover] {C/B}	Chicle vs comprimido	Reumáticos	Mejora el flujo significativamente en ambos grupos
105	Badooei et al., 2021 [ECA] / {C/B}	Jengibre 25% vs Aloe Vera 50% vs Solución salina	Pacientes con Diabetes 2	Mejora significativamente el jengibre frente a la Aloe Vera
88	Ross, 2020 [ECA] / {C/B}	Gel Aloe Vera vs gel placebo	Pacientes no intubados en UCI	Mejora la sequedad y la salud, pero los datos nos son cuantificables
29	López-Jornet et al., 2011 [ECA Crossover] {C/B}	Combinado con Aloe Vera vs Pasta con sustitutos enzimáticos (Biotene®)	Por fármacos	En ambos grupos mejora el flujo y los síntomas asociados
32	Barbe et al., 2019 [ECA] / {C/B}	Gel Dr. Wolf vs Biotene®	Xerostomía sin etiquetar	Ambos productos mejoran la valoración subjetiva sin diferencias entre ellos
40	Barbe et al., 2018 [ECA] / {C/B}	GUM Hydral® vs Biotene®	Asociada a fármacos	Ambos productos mejoran los síntomas de xerostomía y calidad de vida. No hay diferencias significativas entre los grupos. Solo Oralbalance aumenta significativamente el flujo salival estimulado, pero no difiere de manera significativa de Hydral®
20	Matear & Barbaro 2005 [Serie de Casos] {C/B}	Biotene® gel, pasta y colutorio	Farmacológica y enfermedades sistémicas	Reduce síntomas de xerostomía después del uso, pero sin grupo control
209	Salom et al., 2015 [ECA Crossover Multicéntrico] {C/B}	Novasial® (glicerol oxigenado) vs Aequasyl® vs Biotene®	Fármacos, enfermedades sistémicas, incluido RT y SS	Novasial® mejora significativamente los síntomas de xerostomía vs Aequasyl® pero no vs Biotene®. Novasial® mejora significativamente la alteración del gusto comparado con las otras intervenciones. No diferencias en los otros eventos
20	Gil Montoya et al., 2018 [ECA Crossover] {C/B}	Biotene® + Oral Balance®	Pacientes ancianos	No hay diferencias significativas entre intervención y placebo. Excepto en el OHIP que favorece a placebo y la necesidad de tomar líquidos que favorece a la intervención.
52	Milleman et al., 2016 [ECA Crossover] {C/B}	Pasta de WNEMLON® (Gel + fluoruro estañoso al 4%) vs Biotene® gel	Por fármacos	Mayor eficacia de Biotene® que Enamelon®. Sin diferencias en alivio de molestias de la boca seca y efecto lubricante e hidratante duradero.
30	Kvalheim et al., 2019 [ECA Crossover] {C/B}	17% de glicerol en solución vs Aequasyl® vs Salient®	Pacientes institucionalizados	Todos los productos producen alivio de los síntomas inmediatamente después de la aplicación, mayor con Glicerol, pero su efecto no se mantiene en el tiempo (2 horas); si con los otros 2 productos.

74	Mouly et al., 2007 [ECA en paralelo] {C/B}	Espray de triester de glicerol oxigenado (OGT) vs Sustituto de saliva artificial (ASS [Saliveze®])	Por fármacos	Se muestra mayor eficacia de OGT que ASS en mejorar síntomas de xerostomía, dificultad para hablar y alteraciones de gusto. sin diferencias significativas en mediciones objetivas
41	Mouly et al., 2008 [ECA en paralelo] {C/B}	Espray de triester de glicerol oxigenado (OGT) vs Sustituto de saliva artificial (ASS [Saliveze®])	Pacientes mayores institucionalizados	Se muestra mayor eficacia de OGT que ASS en mejorar síntomas de xerostomía, dificultad hablar y alteraciones de gusto. sin diferencias significativas en mediciones objetivas
118	Dalodot et al., 2015 [EC antes-después] {C/B}	Gel humectante de gelatina	Adultos con HTA y DM que reportan xerostomía	El gel reduce síntomas subjetivos y disminuye levemente los síntomas objetivos
26	Bielfeldt et al., 2021 [ECA] {C/B}	Ipalat Hydro® vs Parafilm M®	Xerostomía de causas diversas	Franca mejoría con $p < 0,0001$ para el flujo estimulado y $0,0016$ para la sintomatología
106	Björnström et al., 1990 [ECA Multicéntrico] {D}	Estimulantes (Ascoxal-T®, Mucidan®, Salivin® y V6®) vs Sustitutos (Rinse solution®, Saliment® y Salisynt®) vs nicotinamida	Pacientes mayores, RT, SS, Psiquiátricos, otros	No aporta datos
52	Blixt-Johansen et al., 1992 [EC antes-después] {C/D}	Saliva Orthana®	Pacientes institucionalizados con xerostomía por diferentes motivos en un estudio antes después	Los datos se muestran significativo, pero no hay grupo control.
54	Femiano et al., 2011 [ECA Paralelo] {D/C}	Sustituto salival + Ácido cítrico 3% vs Sustituto salival	Por fármacos	El sustituto salival con o sin ácido cítrico mejora los síntomas de xerostomía comparado a placebo. El enjuague con ácido cítrico tiene un efecto a más tiempo (1 hora) que el sustituto salival. Los sustitutos salivales no fueron efectivos en aumentar el flujo salival no estimulado
70	Gómez-Moreno et al., 2013a [ECA] / {B/C}	Intervención: Sialogogo: Xeros Dentaïd® espray: (10% xilitol + 0,05 Fluor + 1% ácido malico)	Por tratamiento antidepresivo	Los resultados muestran una mejora significativa de los síntomas de xerostomía y aumenta el flujo salival estimulado y no estimulado después de 2 semanas comparado con placebo
41	Gómez-Moreno et al., 2014 [ECA] / {B/C}	Control: Sialogogo: Xeros Dentaïd®, espray: (10% xilitol + 0,05 Fluor) sin el 1% ácido malico	Xerostomía por la edad	Los resultados muestran una mejora significativa de los síntomas de xerostomía y aumenta el flujo salival estimulado y no estimulado a las 2 sem de utilización vs placebo
45	Gómez-Moreno et al., 2013b [ECA] / {B/C}		Xerostomía por fármacos antihipertensivos	Los resultados muestran una mejora significativa de los síntomas de xerostomía y aumenta el flujo salival estimulado y no estimulado después de 2 semanas de utilización vs placebo
105	López-Jornet et al., 2012 [ECA] / {B/C}	Xeros Dentaïd® vs Dispositivo intraoral	Xerostomía por fármacos	Ambos tratamientos mejoran el flujo salival, los síntomas de xerostomía y la calidad de vida, no hay diferencias entre los grupos
26	Ludwar et al., 2022 [ECA Crossover] {D}	Aceite de girasol enjuagues vs agua. Estudio de una semana con lavado	Xerostomía por fármacos	El aceite mejora los síntomas de xerostomía en comparación con el agua (casi significativo) pero no produce beneficios en el flujo salival estimulado y no estimulado (no efecto); por el agua si aumenta el flujo salival estimulado

60	Navarro et al., 2017 [ECA Paralelo] {D/C}	Aceite de oliva + licopeno vs Espray	Xerostomía por fármacos	Los resultados indican que en ambos grupos mejoran todos los parámetros de manera significativa, pero no hay diferencia entre los dos grupos
40	Ship et al., 2007 [ECA] / {B/C}	Gama de productos con base de aceite de oliva, betaina y xilitol (Xerostom®)	Causas varias	Mejora el flujo y la sintomatología en un estudio en paralelo
52	Rantanen et al., 2003 [ECA Crossover] {C/B}	Pasta dentífrica con SLS 1% vs SLS 1%+ betaina 4% vs betaina 4%	Pacientes con SS y otras causas con grupo de pacientes sanos	Algunos datos se presentan parcialmente pero no sin diferencias entre grupo xerostomía y sano respecto a las 3 pastas. En el grupo xerostomía, la sequedad labial mejora ($p=0,05$) al utilizar la pasta con Betaina al iagula que la dificultad para comer ($p=0,02$)
150	Patel et al., 2008 [ECA] / {C/B}	Enjuague Benzidamina (BH) vs enjuague Benzidamina + Clorhexidina (BH/CHX) vs enjuague Triclosán (TRN/F) + Flúor vs Placebo (Bicarbonato sódico 5%) (SB).	Pacientes VIH+	Los resultados muestran que el flujo salival aumenta significativamente a las 4 semanas con BH/CHX y TRN/F. A las 12 semanas el aumento no es significativo. No hay diferencias entre los grupos comparados.
49	Singh et al., 2018 [ECA]	Dentífrico 0,454%SnF2 + 3% H2O2 vs Dentífrico normal	Por fármacos	Ambos productos producen un incremento del flujo salival, pero sin diferencia entre los dos productos
15	Burgess & Lee 2010 [Serie de casos] {C/B}	XyliMelts®	Pacientes con sequedad nocturna	Analiza la humedad y el malestar al despertar y muestra $p<0,001$, y $p<0,17$
60	Levrini et al., 2020 [ECA] {C/B}	Aqualief™	Pacientes de diferente etiología	Mejora algunos síntomas de xerostomía, y aumenta el flujo salival estimulado y no estimulado; el placebo también aumenta el flujo salival no estimulado. No se reporta comparación entre Aqualief™ y placebo
252	Puntillo et al., 2014 [ECA] {B}	Toallitas húmedas heladas vs cuidado habitual	Paciente UCI conscientes	Con la intervención disminuye significativamente la intensidad de la sed y los síntomas de xerostomía comparado a cuidados habituales
90	Çakar et al., 2016 [ECA Paralelo]	Bebida rica en carbohidratos vs glucosa ev 5% vs ayuno	Pacientes pretiroidectomía	La Glucosa endovenosa y ayuno aumentan el riesgo de sed y boca seca postoperatoria comparado con la bebida rica en carbohidratos.
32	Babae et al., 2011 [ECA] {C/B}	Cuajada de leche (diferentes concentraciones) vs pilocarpina vs placebo	Pacientes sanos	No hay diferencias en el incremento del flujo entre los grupos y en los grupos intervención disminuye marcadamente el pH
41	Faruque et al., 2024 [ECA] {C/B}	Bolsitas de resina de masilla ²⁶ en malla de propietileno. Se trituran hasta conseguir un polvo fino para estimulación olfativa. Se compara vs al efecto masticatorio	Pacientes con xerostomía	Las tasas de flujo salival aumentaron con en comparación con la saliva no estimulada inicial ($p<0,001$). Durante la estimulación con resina de masilla olfativa, la actividad salival ($p<0,001$) y la concentración de sodio ($p<0,01$) aumentaron en comparación con la saliva no estimulada

²⁶Se colocó 1gr de resina de masilla (Saghez, Irán) en una bolsita de malla de polipropileno de 64 µm de 3,5 × 3 cm (Chicopee Industries, Gainesville, GA, EE. UU.). La bolsita se sometió a nitrógeno líquido durante 60 s y se trituro hasta que el contenido se transformó en un polvo fino. Luego se liofilizó O/N a una temperatura de 100 °C y bajo una presión de vacío de 0,340 mbar utilizando Christ LT-105 (Salm en Kipp, Breukelen, Países Bajos). Para cada experimento, las bolsitas se prepararon en el momento, se almacenaron en tubos Falcon cerrados a temperatura ambiente y se usaron dentro de las 24 h. Cada paciente recibió una bolsita para estimulación olfativa. La masilla y su composición es en base al trabajo de: Faruque M, Nazmi K, van Splunter A, Laine ML, Bikker FJ. Sialagogic Effects Through Olfactory Stimulation with Mastie Resin and α-pinene Volatiles in vivo. Biomed Pharmacother. 2023 Dec;168:115699. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115699. Erratum in: Biomed Pharmacother. 2024 Nov 15;117661. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117661.

80	<i>Sedighi et al., 2024</i> [ECA] {C/B}	<i>Ensayo clínico con Aerosol de saliva artificial Mucosamin® frente a atención común, durante 40 días</i>	<i>Pacientes con COVID y con ventilación asistida</i>	<i>La intervención fue muy eficaz para reducir la puntuación BOAS después de cuatro días en comparación con el grupo de control (9,23 frente a 12,05, respectivamente; valor $p<0,001$)</i>
28	<i>Ibrahim et al., 2023</i> [ECA] {C/D}	<i>Enjuague bucal con miel de tomillo²⁷ (20 ml de miel de tomillo diluidos en 100 ml de agua purificada) vs placebo</i>	<i>Pacientes geriátricos con IRC</i>	<i>Tanto las puntuaciones subjetivas como objetivas de sequedad bucal fueron significativamente más bajas después de un mes de (1,86 ± 0,66B) y (2,21 ± 0,43B) respectivamente, que el grupo de control (3,07 ± 0,73B) y (3,07 ± 0,83B), respectivamente con una ($p<0,001$). Además, el caudal salival fue significativamente más alto (1,56 ± 0,51A) que el grupo de control (0,78 ± 0,27A) con una ($p<0,001$)</i>
67	<i>Morales-Bozo et al., 2012</i> {B/C}	<i>Sustituto de saliva a base de hierbas (El mucílago de linaza y la infusión de manzanilla)²⁸ y el sustituto de saliva convencional de carboximetilcelulosa</i>	<i>Pacientes adultos con xerostomía de diversa etiología (lo más frecuente fue pacientes con depresión, artritis e hipertensión arterial)</i>	<i>El colutorio intervención alivia la sensación de boca seca, la necesidad de beber líquidos y la dificultad para tragar. En cambio, el colutorio control alivia sólo los dos últimos síntomas. Ambos colutorios fueron más eficaces para aliviar la sintomatología asociada a la xerostomía en pacientes que tomaban 3 o más medicamentos simultáneamente ($p<0,05$)</i>
74	<i>Morales-Bozo et al., 2017</i> {B/C}	<i>Sustituto de saliva a base de hierbas (El mucílago de linaza y la infusión de manzanilla) y el sustituto de saliva convencional de carboximetilcelulosa</i>	<i>Pacientes geriátricos con xerostomía</i>	<i>El sustituto de saliva a base de hierbas produjo un mayor alivio de los síntomas de boca seca, sensación de saliva espesa y la sensación de dificultad para tragar que el sustituto convencional $p<0,05$)</i>
40	<i>Aitken-Saavedra J et al., 2020</i> {C/D}	<i>Sustituto a base de linaza y flor de manzanilla, de fabricación casera Sin grupo control</i>	<i>Pacientes con síndrome de Boca Ardiente (SBA) y Xerostomía</i>	<i>Síntomas de xer y tasa salival en reposo y estimulada, así como pH. La viscosidad salival disminuyó y la gravedad de la sensación de xer (en pacientes que informaron tener este síntoma) mejoró ($p<0,05$). La flor de manzanilla y la semilla de lino no tuvieron efecto en la inhibición de las actividades de MMP2 y MMP9, y ninguna mostró efectos citotóxicos celulares</i>

DM: Diabetes Mellitus; RT: Radioterapia; SS: Síndrome de Sjögren; IRC: Insuficiencia renal Crónica, {Rec} Recomendación en base a la escala NICE-SIGN (NNICE, 2009). Sem: semana; vs: versus. Xer: xerostomía; SLS: Lauril sulfato de sodio; OGT: Triéster de glicerol oxigenado; ASS: Sustituto de saliva artificial; BH: Bencidamida; CHX: Clorhexidina; TRN: Triclosán; SB: Bicarbonato de sodio; SnFe2: Fluoruro de estaño.

²⁷Basado en: Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. Support Care Cancer. 2003;11:242–8.

²⁸ Morales-Bozo *et al.*, 2015, en un artículo en castellano explica cómo obtiene este preparado “casero”. Es una infusión de 30 g de semilla de linaza y 1 mg de manzanilla para un litro de agua, formulación que fue testada en un estudio piloto en un subgrupo de voluntarios xerostómicos. Preparación: a 1 mg de flores secas de manzanilla se le añaden 500 ml de agua en ebullición, se agita durante 3 min y se separa la infusión por filtración; para el mucílago de la semilla de linaza 30 g de semillas se incuban en 500 ml de agua en ebullición y se agita durante 3 min, se descartan las semillas por filtración. El mucílago de linaza y la infusión de manzanilla se mezclan a partes iguales, dando origen al sustituto salival casero que se almacena a 4°C. El sustituto salival convencional correspondió a un preparado obtenido bajo el nombre de saliva artificial en Farmacias Ahumada®, que se almacenó a 4 °C, según las instrucciones del fabricante. Ambos sustitutos salivales fueron utilizados en una dosis. Doi: dx.doi.org/10.1016/j.piro.2011.01.001.

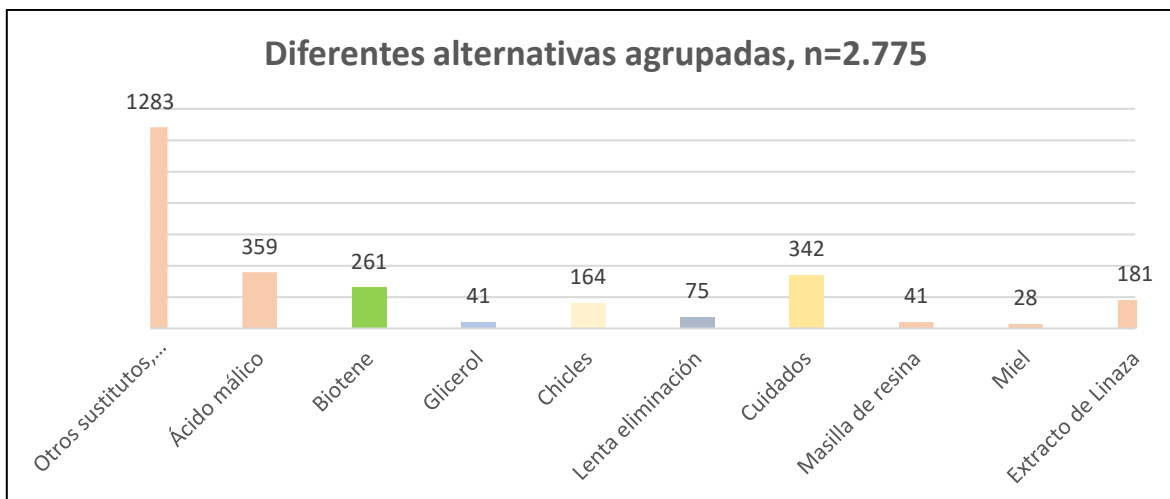


Figura 7.3. Alternativas terapéuticas no farmacológicas agrupadas. Hemos presentado aparte Biotene® y ácido málico (Xeros Dentaïd®), todo y que son sustitutos enzimáticos-estimuladores, dado que hay varios trabajos específicamente con estos productos. La “n” que resulta de sumar todos los productos es de 2.775, a pesar de que en este apartado solo analizamos 2.677 pacientes; esto es debido a que, en los 261 pacientes tratados con ácido málico analizados en este apartado, hemos querido incluir a efectos gráficos, los 98 pacientes ya analizados, por diferentes motivos en el apartado anterior.

7.1.3.-Métodos alternativos (1.333 pacientes) (Tabla 7.5, Figura 7.4 y 7.5)

Un total de 21 trabajos con una “n” de 1.228, utilizan métodos alternativos para evaluar la mejora de la xerostomía.

- Alajbeg *et al.* (2012), en un estudio en 94 pacientes con diferentes etiologías de la xerostomía, utilizan un aparato de electroestimulación durante 24 semanas. No hay grupo control y encuentra una mejora significativa hasta en un seguimiento de 11 meses tanto en los parámetros subjetivos como en los objetivos. Por el contrario, un trabajo de De Souza *et al.* (2012), al tratar 26 pacientes con SBA mediante un dispositivo sialagogo mecánico (Hiperboloide)²⁹. Observado que este dispositivo no aumenta flujo salival y tampoco produce mejora en calidad de la saliva. Sí se presentan síntomas subjetivos de mejora tanto en lo referente a la boca seca como en lo que se refiere a la boca urente; es de destacar que no hay grupo control y el seguimiento es de 3 meses. Ya mencionamos al inicio de estos resultados el trabajo Dakovic *et al.* (2020), de baja evidencia y que analiza 22 pacientes durante 3 meses en los que incluye SS, radioterapia y enfermedad de injerto contra huésped. Estudia

²⁹Hiperboloide: Instrumento especialmente preparado para este efecto, en base a los criterios de Cheida AP. Hiperbolóide: Instrumento de Mastigação, um Estimulador Periomiofuncional. São Paulo: Ícone; 2004:50-56. Es un instrumento de masticación que está compuesto de silicona con forma hiperbólica, en la que se fundamenta, es atóxico, insípido e inodoro. <https://www.hiperboloide.com/es/collections/hiperboloide-funcional>

el efecto de un dispositivo intraoral magnético, mediante el EVA de xerostomía y flujo salival no estimulado, obteniendo en general resultados significativos. Otros trabajos en esta línea analizan la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (*Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*, TENS). Así un trabajo de Pimenta Amaral *et al.* (2012), estudia la mucositis y el flujo salival estimulado y no estimulado, en 35 pacientes receptores de trasplante alogénico de células madre; para ello compara la eficacia del TENS vs Hiperboloide vs TENS + Hiperboloide, en comparación con un grupo sin intervención. Los tres tipos de estímulo aumentan la saliva en reposo en un 22,4%, mientras que en el grupo control hay descenso del 25,06%; pero las diferencias no son estadísticamente significativas ($p>0,05$). El flujo estimulado disminuye en todos los grupos, pero es menor, sin significación estadística, en el grupo TENS y TENS+Hiperboloide. Por otro lado, Yang *et al.* (2019). En 83 pacientes con enfermedad renal y hemodiálisis y con síntomas de xerostomía, establecen dos grupos con tratamiento de TENS en dos protocolos diferentes frente a un grupo control. En ambos protocolos de TENS aumenta el flujo salival y mejoran síntomas de xerostomía a las 5 semanas. El flujo salival parece aumentar significativamente más en el grupo intervención y parece no haber diferencia entre los grupos respecto a los síntomas de xerostomía. Resultados parecidos obtienen estos mismos autores en un estudio del 2022, en pacientes con insuficiencia renal crónica, en 3 semanas de seguimiento (Yang LY *et al.*, 2022). Analizan 75 pacientes (41 mujeres y 34 hombres) en diálisis para valorar si la estimulación eléctrica transcutánea de puntos de acupuntura (TEAS) es útil para mejorar la salivación y el aumento de peso intradialítico (aumento de peso en interdiálisis) (IDWG). El grupo TEAS utilizó 250 μ s y 50 Hz y el grupo de contraste utilizó 50 μ s y 2 Hz tres veces a la semana durante 3 semanas para estimular los puntos de acupuntura ST6 y TE17³⁰. Las tasas de flujo salival, boca seca y % de IDWG se determinaron antes, durante y una semana después del programa. En comparación con el grupo de contraste, el grupo TEAS mostró una tasa de flujo salival en mL/min mejorada de forma significativa ($p<0,0001$), y los pacientes recuperaron su tasa de flujo salival normal. Sin embargo, los resultados muestran que ambos grupos mostraron una mejora significativa en la sequedad de boca después del tratamiento. El grupo TEAS no demostró ningún efecto en términos de % de IDWG. Cabe destacar que es un estudio a ciego simple. Finalmente, hay un trabajo del 2023 (Ramadoss *et al.*, 2023) que en 135 pacientes analiza la utilización de un dispositivo de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) diseñado a medida. Los resultados muestran que el pH salival, el cortisol, los cultivos microbianos, la viscosidad y los antioxidantes mostraron una diferencia significativa al final del tercer mes ($p<0,05$). Independientemente de la edad, el sexo y las enfermedades sistémicas subyacentes comunes del paciente (diabetes e hipertensión), se observó un

³⁰Los diferentes puntos de acupuntura se pueden revisar en el trabajo de Espinosa Carreño Y, 2012. Accesible en: <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/10192/598639.2012.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

cambio significativo en la calidad de los parámetros salivales analizados. Por todo ello nos parece oportuno otorgar un nivel de recomendación C de manera general y B para algunos grupos concretos de pacientes.

-Siguiendo con métodos de estimulación, hay un trabajo de Pavesi *et al.* (2021), que con grupo control en 38 pacientes con hemodiálisis, analiza los efectos de la foto-biomodulación, a 808 nm en 20 puntos. Obtiene una mejora significativa tanto en la saliva estimulada ($p=0,014$) como en la no estimulada ($p=0,027$). Resultados parecidos obtienen Arbabi-Kalati *et al.* (2013) en un trabajo de 48 pacientes, durante 14 semanas se utiliza el láser de baja potencia frente a placebo, en pacientes con cáncer y quimioterapia que presentan xerostomía. La comparación entre grupos es significativa con $p<0,001$, en todas las determinaciones de los síntomas de sequedad.

-Otro aspecto que ha sido estudiado es la capacidad de la acupuntura para mejorar la salud en estos pacientes. Cuatro trabajos con un total de 121 pacientes evaluados. El trabajo de Dawidson *et al.* (1999), que, en un estudio prospectivo antes / después, en 14 pacientes con xerostomía por radioterapia, SS o desconocida, analizan el efecto en el flujo salival y en la secreción del péptido calcitonina (CGRP) en saliva; obteniendo resultados significativos ($p<0,001$) para los pacientes con sesiones de acupuntura (24 sesiones, 20 minutos cada una). Otro trabajo de Blom *et al.* (1992), en 21 pacientes con xerostomía de diferente etiología (12 con SS, resto por radioterapia, idiopática o farmacológica), con grupo control y seguimiento a 12 meses; obtienen mejoría significativa tanto en saliva estimulada como no estimulada, con $p<0,001$. Por otro lado, Meidell & Holritz Rasmussen (2009), en 14 pacientes hospitalizados por cáncer terminal, con dos sesiones en 5 semanas y sin grupo control, obtienen que la acupuntura mejora los síntomas de xerostomía, la disfagia y disartria, pero no es efectiva en el flujo salival. Finalmente hay un trabajo reciente (Yu *et al.*, 2023), que investiga la acupuntura auricular (AA) en adultos institucionalizados. Es un ensayo controlado en 65 pacientes con tratamiento durante 8 semanas. Se estimulan los puntos Shenmen³¹, Punto Cero y Glándula Salival 2-prime. Después de completar una intervención de AA de 8 semanas, el grupo AA mostró una mejora significativa de los síntomas subjetivos de boca seca que comprendían dificultad para hablar ($p<0,001$), dificultad para tragar ($p<0,001$), cantidad de saliva oral ($p<0,001$), sequedad de garganta ($p<0,001$) y sed ($p<0,001$) en comparación con el grupo de control. Además, el grupo AA tuvo un flujo de saliva oral objetivo más alto que el grupo de control ($p<0,001$). Creemos que de manera global se podría otorgar una recomendación C y B para grupos específicos.

-Con una filosofía semejante se analizan 223 pacientes mediante el ejercicio perioral. Ohara *et al.* (2015), analizan los ejercicios periorales en 47 adultos mayores de 65 años independientes con

³¹El esquema de los puntos auriculares Shenmen, se puede revisar en: <https://www.tempoformacion.com/es/blog/90/punto-shenmen-electroneuroacupuntura/>

xerostomía. Para ello establecen dos grupos: a) Programa educativo de salud (instrucción de higiene oral, ejercicios de los músculos faciales y de la lengua y masaje de las glándulas salivales), en 6 sesiones 90 min cada una, durante 2 semanas por 3 meses. Y al grupo b) se les envía por correo un folleto descriptivo con información general sobre salud bucal antes del período de intervención y una sola conferencia sobre salud bucal después de la evaluación posterior al programa. En el grupo intervención, aumenta el flujo salival no estimulado y disminuye el tiempo de deglución de manera significativa. Nam & Uhm (2016), en 41 pacientes adultos mayores institucionalizados, establecen dos grupos. En uno pauta ejercicios intra y extra alrededor de la boca (IECE)³² de 25 min/día, 6 veces por semana durante 4 semanas, *vs* nada en el otro grupo. El grupo IECE mejora significativamente los síntomas de xerostomía, la función motora oral y aumenta flujo salival comparado con control, pero no hay diferencias en el análisis de los niveles de IgA. Ya hemos comentado previamente el trabajo de Kim *et al.* (2021), que al comparar los mismos ejercicios periorales con masticar chicle, obtiene mejora significativa en 8 semanas en los dos grupos, pero el flujo estimulado lo hace más en el grupo que solo hace ejercicio. También hemos de comentar el trabajo de Saleem *et al.* (2019), analiza los ejercicios (dispositivo de entrenamiento muscular labial, Patakara®³³), frente al cepillo Sonicare®³⁴ y frente a un grupo control. No aparecen diferencias en flujo salival no estimulado, si bien mejora en los dos grupos de intervención. El flujo salival estimulado, humedad de la lengua y la mucosa mejoran levemente con el dispositivo labial, respecto a los otros grupos, pero no hay diferencias significativas y clínicamente difieren poco. Finalmente hay un trabajo muy reciente que utiliza los masajes como alternativa (Jeamanukulkit *et al.*, 2023). Presenta un estudio en 73 pacientes mayores con diabetes tipo 2 y flujo salival bajo con un seguimiento de 3 meses. El grupo de intervención recibió un masaje de las glándulas salivales³⁵ por parte de una enfermera entrenada (que enseñó a los pacientes a hacerlo diariamente), mientras que el grupo de control recibió educación dental. Tanto el flujo salival en reposo como el estimulado resultaron significativos en el grupo estudio.

En un trabajo se estudia el Sonicare® (Papas *et al.*, 2006). Analiza en 61 pacientes con xerostomía inducida por fármacos, el efecto de este tipo de cepillo, estableciendo dos grupos: a) Cepillo de dientes

³²La gimnasia oral (llamada Kami Kami, una mujer de 100 años gimnasta) se desarrolló en el Centro de Salud Pública de la ciudad de Kochi, que fundó HoriKawa en Japón (2009). Se utilizó para producir el videoclip de la versión coreana (denominado IECE). El programa dura 25 minutos y comprende mover y estirar la musculatura de la cara (incluidos labios, lengua, encías, paladar blando/duro, mejillas, etc.). Se hacen varias repeticiones (unas 6) a una hora concreta, cada semana durante 4 semanas (Ibayashi *et al.* 2008, Lee *et al.* 2010, Kim *et al.* 2011, Kim y Park 2012). Los participantes del grupo experimental se sentaron en posición erguida y practicaban mientras veían el videoclip.

³³Patakara®: Dispositivo de entrenamiento labial. Se puede acceder en: <https://www.liptrainer-patakara.com/>.

³⁴Sonicare®: Tipo de cepillo eléctrico. https://www.philips.es/c-p/HX9914_57/diamondclean-9000-cepillo-dental-electrico-sonico-con-app.

³⁵La instrucción del masaje de las glándulas salivales siguió las pautas de la Clínica Dental Geriátrica Mahidol, Facultad de Odontología. Para la glándula parótida, el paciente utilizó cuatro dedos (índice, medio, anular y meñique) para masajear frente a las orejas en ambos lados 10 veces. Luego, el paciente utilizó los pulgares izquierdo y derecho para masajear la glándula submandibular debajo del mentón en ambos lados 10 veces. Finalmente, para la glándula sublingual, el paciente usó los pulgares para masajear debajo de la línea de la mandíbula, presionando debajo de las orejas hacia el mentón en ambos lados.

Sonicare Advance® (SC) incluyendo cepillado de paladar y dorso de lengua vs cepillo manual + Sonicare Advance® (1º cepillo de dientes manual [Oral-B 35, suave] y a las 9 semanas comienzan a usar sólo cepillo eléctrico Sonicare Advance®). No hay diferencias significativas entre los grupos comparados, pero al hacer análisis por subgrupo solo el grupo que usó cepillo manual y después el SC, reportó aumento del flujo salival.

-Para acabar este apartado, hay dos trabajos dentro de este grupo. El de López-Jornet *et al.* (2012), que ya hemos comentado previamente, realiza un interesante estudio comparando un dispositivo intraoral de protección vs enjuague Xeros® (betaína + xilitol, fluoruro de sodio). En un total de 105 pacientes con xerostomía por fármacos, analiza el flujo y la calidad de vida y obtiene que ambos tratamientos mejoran el flujo salival, los síntomas de xerostomía y la calidad de vida, no encontrando diferencias entre los grupos. El de Robinson *et al.* (2005), utiliza un reservorio en 86 pacientes con xerostomía por SS, analiza la calidad de vida al utilizar una férula con o sin reservorio y no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre uno u otro sistema.

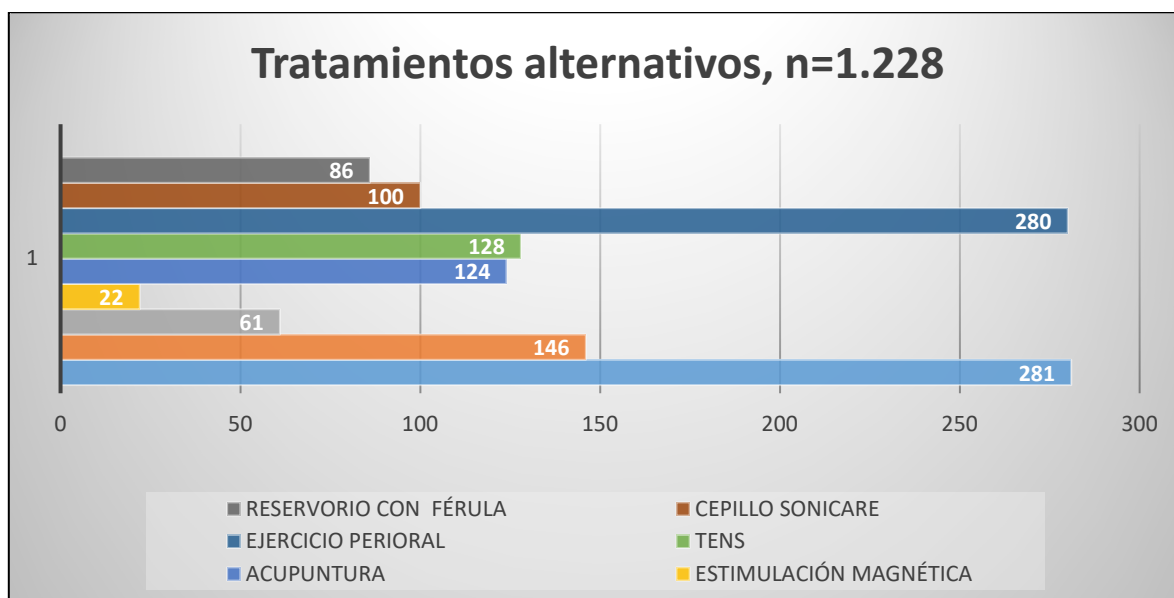


Figura 7.4. Resumen de otras alternativas de tratamiento. N=1.228.

Tabla 7.5. Resumen de otras alternativas de tratamiento. N=1.228 (39 pacientes están repetidos en otros grupos).

N 1.228	Autor [Calidad] - {Rec}	Intervención	Tipo de xerostomía	Resumen de los resultados
94	Alajbeg <i>et al.</i> , 2012 [EC multicéntrico antes-después] {B/C}	Electroestimulación	Por fármacos, Injerto contra huésped, idiopática	Todos los parámetros (objetivos y subjetivos) mejoran hasta un seguimiento de 11 meses
48	Arbabi-Kalati <i>et al.</i> , 2013 [ECA] {B/C}	Laser vs placebo	Pacientes con quimioterapia	Laser mejora significativamente los síntomas de xerostomía vs placebo
38	Pavesi <i>et al.</i> , 2021 [ECA] {B/C}	Fotobiomodulación vs placebo	Pacientes con hemodiálisis	Mejora significativa tanto en la saliva estimulada como en la no estimulada
26	De Souza <i>et al.</i> , 2012 [EC, Antes-después] {B/C}	HyperBoloide: sialogogo mecánico. N hay grupo control	Pacientes con síndrome de boca ardiente	El sialogogo mecánico no aumenta flujo salival y tampoco produce mejora en calidad de la saliva. Si se presentan síntomas subjetivos de mejora tanto en los referentes a la boca seca como a lo que se refiere a la boca urente
22	Dakovic <i>et al.</i> , 2020 [Serie de casos, antes-después] {D}	Estimulación Magnética intraoral. No hay grupo control	Pacientes con Enfermedad injerto huésped, RT y síndrome Sjögren	Resultados significativos
35	Pimenta Amaral <i>et al.</i> , 2012 [EC piloto] {C/B}	TENS vs HiperBoloide vs TENS + HiperBoloide vs grupo sin intervención	Pacientes Receptores de Trasplante Alogénico de células madre	Los tres tipos de estímulo aumentan la saliva en reposo en un 22,4%, mientras que en el grupo control hay descenso del 25,06%; no es significativo ($p>0,05$). El flujo estimulado disminuye en todos los grupos, pero es menor, sin significación estadística, en el grupo TENS y TENS+HiperBoloide.
83	Bet <i>et al.</i> , 2019 [ECA] {C/B}	TENS en dos protocolos diferentes vs control	Pacientes con enfermedad renal y hemodiálisis y con síntomas de xerostomía	En ambos protocolos de TENS se aumenta el flujo salival y mejoran síntomas de xerostomía a las 5 semanas. Flujo salival parece aumentar significativamente más en grupo intervención y parece no haber diferencia entre los grupos respecto a los síntomas de xerostomía
75	Yang <i>et al.</i> , 2022 [ECA] {C/B}	Estimulación eléctrica transcutánea en puntos de acupuntura (TENS) 3 v/ por semana durante 3 semanas vs grupo control	Pacientes en hemodiálisis con xerostomía	Mostró una tasa de flujo salival significativamente mejorada ($p<0,0001$), y los pacientes recuperaron su tasa de flujo salival normal. Sin embargo, los resultados muestran que ambos grupos mostraron una mejora significativa en la sequedad de boca después del tratamiento.
135	Ramados R <i>et al.</i> , 2023 [ECA] {C/B}	Dispositivo de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) diseñado a medida vs grupo control	Pacientes con xerostomía de diferentes etiologías	El pH salival, el cortisol, los cultivos microbianos, la viscosidad y los antioxidantes mostraron una diferencia significativa al final del tercer mes ($p<0,05$). Independientemente de la edad, el sexo y las enfermedades sistémicas subyacentes comunes del paciente (diabetes e hipertensión), se observó un cambio significativo en la calidad de los analitos salivales.

21	Blom <i>et al.</i> , 1992 [EC antes-después] {B/C}	Acupuntura	Xerostomía de diferente etiología, de ellos 12 con SS	Obtienen mejoría significativa tanto en saliva estimulada como no, con $p<0,001$
14	Dawidson <i>et al.</i> , 1999 [ECA] {B/C}	Acupuntura vs grupo control	Xerostomía por radioterapia, SS o causa desconocida	Aumenta significativamente la sección del péptido calcitonina (CGRP) en saliva
14	Meidell & Holritz-Rasmussen 2009 [EC antes-depués] {C}	Acupuntura sin grupo control	Pacientes hospitalizados con cáncer terminal	Mejora los síntomas de xerostomía, la disfagia y disartria, pero no es efectiva en el flujo salival.
75	Yu <i>et al.</i> , 2023 [ECA] {B/C}	Acupuntura en 8 puntos (puntos Shenmen) vs simulados, 8 semanas	Adultos institucionalizados	Mejora subjetiva de los síntomas de sequedad ($p<0,001$). Y mejora objetiva del flujo salival ($p<0,001$)
47	Ohara <i>et al.</i> , 2015 [ECA Paralelo]	Instrucciones de ejercicios periorales vs folleto explicativo	Adultos >65 años independientes con xerostomía	En el grupo intervención, aumenta el flujo salival no estimulado y disminuye el tiempo de deglución de manera significativa.
41	Nam & Uhm 2016 [Estudio quasi experimental] {C}	Ejercicios periorales (IECE) vs no actuación	Pacientes adultos mayores institucionalizados, se establecen dos grupos	El grupo IECE mejora significativamente los síntomas de xerostomía, la función motora oral y aumenta flujo salival comparado a control, pero no hay diferencias en el análisis de la sección de IgA
96	Kim HJ <i>et al.</i> , 2021 [EC] {B/C}	Ejercicio perioral vs ejercicio + chicle vs control	Adultos >65 años	Hay mejora significativa en 8 semanas en los dos grupos intervención, y el flujo estimulado lo hace más en el grupo que solo hace ejercicio
39	Saleem <i>et al.</i> , 2019 [ECA] {B/C}	Ejercicios (dispositivo de entrenamiento muscular labial, Pakara®) vs frente al cepillo Sonicare® y vs un grupo control.	Adultos mayores con xerostomía	No aparecen diferencias en flujo salival no estimulado, si bien mejora en los dos grupos intervención. El flujo salival estimulado, humedad lengua y humedad mucosa mejoran levemente con el dispositivo labial, respecto a los otros grupos, pero no hay diferencias significativas y clínicamente difieren poco
73	Jeamanukulkit <i>et al.</i> , 2023 [ECA] {B/C}	Masaje de las glándulas salivales por parte de una enfermera dental capacitada (que enseñó a los pacientes a hacerlo diariamente), vs educación dental	Diabéticos mayores con flujo salival bajo	El flujo salival en reposo y estimulado mejoró significativamente para el grupo intervención. Los síntomas objetivos en el grupo de intervención fueron significativamente menores que en el grupo control después de 3 meses. También mejoró la prueba de deglución, y la higiene bucal pero no de manera significativa
61	Papas <i>et al.</i> , 2006 [ECA Crossover] {D}	Sonicare® Advance (SC) vs Cepillo Manual y luego Sonicare® Advance	Xerostomía por fármacos	No hay diferencias significativas entre los grupos comparados, pero al hacer análisis por subgrupo (solo el grupo que uso cepillo manual y después el SC, reporto aumento del flujo salival)
105	López-Jornet <i>et al.</i> , 2012 [ECA] {C/B}	Dispositivo intraoral vs Xeros®	Xerostomía por fármacos	Ambos tratamientos mejoran el flujo salival, los síntomas de xerostomía y la calidad de vida, no existiendo diferencias entre los grupos
86	Robinson <i>et al.</i> , 2005 [ECA] {SR}	Férula con reservorio vs férula sin reservorio	Xerostomía por SS	No encuentra diferencias estadísticamente significativas entre las dos

{Rec}: Recomendación en base a la escala NICE-SIGN (NNICE, 2009). SR: Sin respuesta. Vs: versus.

7.1.3.1.-Suplementos dietéticos (Tabla 7.6)

Cinco estudios con una “n” de 895 pacientes analizan la utilización de suplementos como herramienta para mejorar la xerostomía. Destaca un trabajo de Beuth *et al.* (2013), realizado en Alemania en 680 mujeres con cáncer de mama que cursan con xerostomía y artralgias que son tratadas durante 4 semanas con un suplemento dietético, Equizym MCA®³⁶ (300µg de selenito de sodio + enzimas proteolíticas y lecitina), con una mejora muy significativa ($p < 0,001$) de la sequedad bucal, evaluada mediante la escala EVA. No obstante, el trabajo no presenta grupo control y no hay seguimiento a largo plazo. De Rossi *et al.* (2014), presenta un estudio en 60 pacientes con xerostomía (10 de ellos con SS), muy bien estructurado con grupo control en el que comparan Pastillas MTF (extracto de dos plantas que contienen catequinas del té verde) *vs* placebo. El resultado es sorprendente porque mientras las pastillas de MTF aumentan significativamente el flujo salival estimulado y no estimulado respecto a placebo, no hay diferencias en la calidad de vida. Otro estudio muy interesante es el de Flink *et al.*, 2006. Estudian pacientes con depósito de hierro disminuido e hiposalivación y les pautan, en un estudio controlado y con ciego: pastillas 60mg de hierro (fumarato ferroso) *vs* placebo, analizando el flujo salival no estimulado (medición mediante sialometría), los niveles de ferritina y la función de las glándulas salivales y lagrimales (EVA). Los resultados muestran que el hierro no es efectivo para aumentar el flujo salival estimulado y en mejorar los síntomas asociados a la xerostomía, comparado con placebo. Por otro lado, Murakami *et al.* (2019), analizan en 16 pacientes con síntomas de xerostomía en atención hospitalaria, el efecto de glucosilceramida extraída de la piña (GCP), 1 tableta después del desayuno durante dos semanas *vs* placebo. La humedad de la mucosa lingual y los síntomas de sequedad oral mejoran con CGP, no hay cambios con el placebo, pero no se realiza comparación entre grupos, solo antes-después. Finalmente, el trabajo de Han *et al.* (2016), analiza 89 pacientes con hiposialia de origen diverso, tanto el flujo como el malestar *vs* placebo. Se analiza el efecto de la planta *Yukmijihwang-tang* (planta de origen Coreano)³⁷; no apreciándose diferencias significativas entre YMJ y placebo, en los síntomas de xerostomía, flujo salival y humedad de la mucosa oral.

³⁶Equizym MCA este compuesto para 100 g por extracto bromelainal ananasa 20 mg, extracto de papaya que contiene papain 20g, pesticida Lentlektinextrakt, selenio 15 mg, biotina 10. Fabricantes: Kyberg Pharma Vertriebs GmbH, (Almenania). Código de producto: 06640019 (suplemento dietético).

³⁷El YMJ (*Yukmijihwang-tang*) se utilizó en solución [Gránulos de Hexalong (Hanpoong Pharm & Food Co., Ltd., Jeonju, República de Corea)]. Es un extracto granular, amargo y de color marrón. Los gránulos de YMJ se sellan en bolsas y se administran a los participantes en dosis de 3 g y se toman 2 h después de cada comida (3 veces/día). La composición se puede obtener directamente del artículo: <https://sci-hub.st/10.1016/j.jep.2016.02.014>.

Tabla 7.6. Resumen de los suplementos dietéticos utilizados en el tratamiento de la boca seca. N=895.

n	Autor [Estudio] {Rec}	Intervención	Tipo de xerostomía	Resumen de los resultados
680	Beuth <i>et al.</i> , 2013 [EC antes-después] {D/C}	Eqizym MCA®	Pacientes con cáncer de mama que cursan con xerostomía y artralgias	Mejora muy significativa ($p<0,001$) de la sequedad bucal, evaluada mediante EVA
60	De Rossi <i>et al.</i> , 2014 [ECA Paralelo] {D/SR}	Pastillas MTF® vs placebo	Pacientes con xerostomía y 10 de ellos con SS	Las pastillas de MTF aumentan significativamente el flujo salival estimulado y no estimulado respecto a placebo. No hay diferencias en la calidad de vida
50	Flink <i>et al.</i> , 2016 [ECA Paralelo] {SR}	Comprimidos de hierro vs placebo	Pacientes con depósito de hierro disminuido e hiposalivación	Los resultados muestran que el hierro no es efectivo en aumentar el flujo salival estimulado y en mejorar síntomas asociados a la xerostomía, comparado a placebo
16	Murakami <i>et al.</i> , 2019 [ECA Crossover] {SR}	Glucosilceramida extraída de la piña (GCP) vs placebo	Con síntomas de xerostomía en atención hospitalaria	La humedad de la mucosa lingual y los síntomas de sequedad oral mejoran con CGP. No hay cambios con placebo. No se realiza comparación entre grupos, solo antes-después
89	Han <i>et al.</i> , 2016 [ECA] {D/SR}	Yukmijihwang-tang vs placebo	Pacientes con Flujo salival no estimulado $<0,3\text{mL}$ y EVA >4	No apreciándose diferencias significativas entre YMJ y placebo, en los síntomas de xerostomía, flujo salival y humedad mucosa oral

MTF: extracto de dos plantas que contienen catequinas del té verde; Eqizym MCA: 300 μg de selenito de sodio + enzimas proteolíticas y lecitina. {Rec}: Recomendación en base a la escala NICE-SIGN (NNICE, 2009). SR: Sin respuesta; EVA: escala visual analógica.

7.2.-Radioterapia

La última búsqueda se realizó el 30 de septiembre de 2024 obtuvo un total de 1.702 artículos; 830 en PubMed y 872 en WOS. Tras eliminar los duplicados, se revisaron los títulos y resúmenes de 475 artículos según los criterios de elegibilidad, lo que nos llevó a excluir 288, por lo que finalmente 187 fueron revisados a texto completo.

De los 187, solo 52 cumplían los criterios de inclusión para el objetivo de este trabajo, con una muestra total de 4.166 pacientes, 1.120 mujeres (27,11%) y 3.011 hombres (72,89%), dos de los estudios no reportan el sexo de los pacientes ($n=35$) (Frydrych *et al.*, 2002; Greenspan & Daniels, 1987), con una edad media de 58,93 años. El tiempo medio de seguimiento fue de 5,28 meses, con un rango que va desde una semana en los estudios de Momm *et al.* (2005, 2010), en los que comparan el efecto sobre la xerostomía mediante una escala visual-analógica (EVA), de gel aloe vera, spray de carboximetilcelulosa, aceite y spray de mucina (Momm *et al.*, 2005), y evalúan el efecto de un

aerosol de polisacáridos vegetales de la planta de Yerba santa (*Eriodictyon californium*) (Momm *et al.*, 2010), hasta 36 meses en el estudio de Jacobs & van der Pas (1996) en el que analizan el efecto de la pilocarpina (5 mg t.i.d.³⁸) mediante un cuestionario de xerostomía y mediante EVA. La Tabla 7.7. muestra los tipos de estudios analizados.

Tabla 7.7. Tipos de estudios analizados.

TIPO DE ESTUDIO	Nº de trabajos	Otros datos
ECA en paralelo	28	4 estudios multicéntricos, 13 doble ciego, 6 simple ciego, 3 estudios piloto, 2 ensayos fase II y 2 fase III
ECA <i>Crossover</i>	12	4 doble ciego, 2 estudios simple ciego, 1 abierto multicéntrico, 2 estudios piloto
EC controlado	2	1 estudio simple ciego (pacientes) antes-después
EC no controlado	10	2 multicéntricos, 1 estudio piloto, 1 ensayo fase II
Total	52	

EC: Ensayo Clínico; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

Atendiendo al orden de evidencia, es de destacar que la mayoría de los estudios (n=40) son ensayos clínicos aleatorizados (ECA). De estos, 5 fueron multicéntricos, 28 con diseño paralelo y 12 *crossover*, 13 doble ciego y 6 simple ciego, 5 estudios piloto, 2 ensayos fase II y 2 fase III. También se incluyeron 12 estudios no aleatorizados: 2 ensayos controlados (1 simple ciego con diseño antes-después), y 10 no controlados (2 multicéntricos, 1 estudio piloto y 1 ensayo fase II).

Al hacer un análisis de los estudios por región donde fueron publicados observamos el mayor número en América del Norte (n=19), seguido de Europa (n=16) y Asia (n=12). (Tabla 7.8).

En la Tabla 7.9. presentamos el número de estudios y de pacientes (n) agrupados por tipo de tratamiento, 15 trabajos se centran en los tratamientos farmacológicos (tópicos y sistémicos) (n=2.021) y 37 no farmacológicos (n=2.145) (incluye tratamientos tópicos y estimulantes, y 16 estudios de tratamientos alternativos/experimentales). En la Figura 7.5. se presenta el número de pacientes agrupados por tratamiento, cabe destacar que la variabilidad de tratamientos no farmacológicos y experimentales es mucho mayor que la de los tratamientos farmacológicos, en los que solo se estudian 4 fármacos. Cuando en un estudio hay dos opciones lo incluimos únicamente en el grupo del tratamiento que se quiere investigar, como en los estudios de Davies & Singer (1994) que compararon Saliva Orthana® con pilocarpina tópica, y Wong *et al.* (2015) que compararon

³⁸ T.i.d. tres veces al día.

ALTENS con pilocarpina sistémica, que se incluyen en los apartados de sustitutos salivales (tratamiento no farmacológico) y de ALTENS (tratamientos alternativos/experimentales), respectivamente.

Tabla 7.8. Número de estudios publicados por regiones (n: población total)

País/Región	Nº de trabajos	n
Europa		
Alemania	3	273
Dinamarca	4	269
UK	3	126
Suecia	2	58
Francia	2	227
Hungría	1	30
Países Bajos	1	30
Asia		
Tailandia	3	188
China	1	22
India	2	93
Irán	2	122
Malasia	2	136
Corea del Sur	1	12
Israel/ Canadá/ EE. UU.	1	42
América del Norte		
EE. UU.	11	1.765
Canadá	7	169
EE. UU./Canadá	1	146
EE. UU./Hawai	1	258
América Latina		
Brasil	3	137
Oceanía		
Nueva Zelanda	1	40
Australia	1	23
Total	52	4.166

Tabla 7.9. Tipos de tratamientos empleados en los distintos artículos (n: población total).

Tratamiento	Nº de estudios	n
Tratamiento farmacológico	Vs placebo	9
	Antes-después	1
	Sin control	4
	Vs farmacológico	1
No farmacológico	Placebo	9
	Vs farmacológico	2
	Vs no farmacológico	16
	Vs no tratamiento	2
	Vs cuidados estándar	3
	Sin control	5
Total	52	4.166



Figura 7.5. Pacientes tratados en los diferentes estudios con un método u otro, de manera individualizada o comparativa.

Los cuestionarios y escalas empleados para valorar la xerostomía, los síntomas y la calidad de vida relacionada con la xerostomía, son los que se presentan en la Tabla 7.10.

Tabla 7.10. Diferentes cuestionarios empleados en los estudios revisados. N: Número de estudios.

N	Cuestionario / Escala	
1	CODS	Clinical Oral Dryness Score o Challacombe Scale (Osailan <i>et al.</i> , 2012)
2	CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
1	EAT-10	Eating Assessment Tool (Belafsky <i>et al.</i> , 2008)
4	VAS-Q	Visual-Analogue Symptomatic questionnaire (Pai <i>et al.</i> , 2001)
6	EORTC QLQ-H&N35 (Likert-scale)	EORTC ³⁹ Quality of Life Questionnaire Head and Neck (H&N)-35 scores (Bjordal <i>et al.</i> , 1999),
1	FACT-General	Functional Assessment of Cancer Therapy - General (Cella <i>et al.</i> , 1993)
1	GOHAI	General Oral Health Assessment Index (Atchison & Dolan, 1990)
1	GRIX (Likert-scale)	Groningen radiotherapy-induced xerostomia questionnaire (Beetz <i>et al.</i> , 2010)
1	HNQOL (Likert-scale)	Head and Neck Quality of Life questionnaire (Terrell <i>et al.</i> , 1997)
1	LENT SOMA scale	Late Effects of Normal Tissues Subjective, Objective, Management, and Analytic (Pavy <i>et al.</i> , 1995)
1	OAG	Oral Assessment Guide (Eilers <i>et al.</i> , 1988)
1	OH-QoL16	Oral Health-Related Quality-of-Life measure (McGrath & Bedi 2001)
1	OHIP-49	Oral Health Impact Profile (Slade & Spencer, 1994)
1	SF-36	Short Form 36 (Ware, 2000)
2	SXI	Shortened Xerostomia Inventory (Thomson <i>et al.</i> , 2011)
1	TOMASS	Test of Masticating and Swallowing Solids (Athukorala <i>et al.</i> , 2014)
3	UW-QOL	University of Washington Quality of Life Questionnaire (Rogers <i>et al.</i> , 1999)
3	XeQoLs	University of Michigan 15-item Xerostomia-related Quality of Life Scale (Henson <i>et al.</i> , 2001)
2	XI	Xerostomia Inventory (Thomson <i>et al.</i> , 1999)
11	XQ	Xerostomia Questionnaire (Eisbruch <i>et al.</i> , 2001)
1	Walizer MDQ	Walizer Mouth Dryness Questionnaire (Walizer & Ephraim, 1996)
1	WST	Water swallowing test (Horiguchi & Suzuki, 2011)

³⁹ European Organization for Research and Treatment of Cancer.

Cabe mencionar dos estudios que fueron eliminados de este análisis (n inicial de 54) por no aportar la fuerza de recomendación requerida para el fin de esta guía. El primero de ellos es el de Taweechaisupapong *et al.* (2006) en el que compararon la aplicación tópica de pilocarpina con la vía oral y con placebo tópico en 33 pacientes (11 mujeres, 22 hombres). Emplearon pastillas de pilocarpina para disolver en boca (3 y 5 mg), Salagen® (5 mg de clorhidrato de pilocarpina) como control positivo, y pastillas para disolver de placebo como control negativo (n=33). No estudiaron el efecto del tratamiento durante un tiempo, sino que administraron el fármaco o el placebo en una única dosis cada 10 días y analizan el efecto inmediato (seguimiento 3 horas). Encontraron un aumento significativo del *flujo salival total no estimulado* respecto al placebo con las tres formulaciones (Salagen® p=0,0001, pilocarpina 3 mg p=0,0004 y 5 mg p<0,0001), sin embargo, no hubo diferencias entre las tres formulaciones de pilocarpina. La respuesta clínica se consideró positiva si había una disminución ≥ 20 mm en la EVA, la pilocarpina mostró beneficios respecto al placebo en el dominio “mejora sensación de sequedad oral” (p<0,05), el porcentaje de pacientes que mejoraron fue mayor con las tabletas disueltas que con Salagen® (p<0,001). No encontraron diferencias entre grupos en los dominios “mejora sensación de dolor en la boca” y “mejora en el habla”.

El otro es el de Vijayan *et al.* (2014). Es un estudio piloto prospectivo de corte transversal, ya que no hicieron seguimiento de los pacientes (n=30), lo que no nos permite conocer si el efecto se mantiene en el tiempo. El objetivo fue evaluar la efectividad de un dispositivo TENS⁴⁰, con los siguientes ajustes: frecuencia de pulso 50 Hz, duración del impulso 250 μ s, durante 5 min. Obtuvieron un aumento medio del flujo salival tras el estímulo del 130% con respecto al flujo en reposo (p<0,0001) la mediana en reposo fue de 0,05 ml/min y tras la aplicación del TENS de 0,12 ml/min.

7.2.1.-Terapéutica farmacológica

Presentamos los resultados de 15 estudios en los que se analizaba un fármaco, comparado o no, con otro fármaco o placebo. En 2.021 pacientes se empleó tratamiento farmacológico, analizando el efecto de 4 productos: pilocarpina (n=1.317), anetol tritiona (n=9), betanecol (n=71), y cevimelina (n=624). En la Tabla 7.11. se muestran las características de los estudios analizados.

En el caso de betanecol (Epstein *et al.*, 1994; Gorsky *et al.*, 2004), cevimelina (Witsell *et al.*, 2012; Chambers *et al.*, 2007) y anetol tririona (Epstein & Schurbert, 1987), la vía de administración fue oral, mientras que la pilocarpina se estudia en diferentes formas de aplicación y dosis (vía oral, en forma de spray, gotas y comprimidos chupados).

⁴⁰ TENS: neuroestimulación eléctrica transcutánea.

Tabla 7.11. Estudios.

Producto {Rec}	Autor [Estudio] (n)	Grupos	Analizado	Resultados
Pilocarpina sistémica {A/B}	Johnson JT <i>et al.</i> , 1993 [ECA d.c.] (207)	-Pilocarpina 5 mg 3v/día -Pilocarpina 10 mg 3v/día -Placebo	Síntomas Xerostomía (EVA) Flujo salival no estimulado Flujo parotídeo	++ ++ ++
	LeVeque FG <i>et al.</i> , 1993 [ECA d.c., multicéntrico] (162)	-Pilocarpina 2,5-5-10 mg 3v/día -Placebo	Síntomas Xerostomía (EVA) Flujo salival no estimulado ⁴¹ Flujo parotídeo Efectos adversos	+ ++ ++ ++
	Rieke JW <i>et al.</i> , 1995 [ECA d.c., multicéntrico] (369)	-Pilocarpina 2,5-5-10 mg 3v/día /4 semanas -Pilocarpina 5 mg o 10 mg 3v/día /12 semanas -Placebo	Síntomas Xerostomía (EVA) Flujo salival no estimulado Flujo parotídeo: no estimulado estimulado	++ ++ ++ SD
	Kaur H <i>et al.</i> , 2023 [ECA] (60)	-Pilocarpina 5 mg 3v/día/ 12 semanas -Placebo	Xerostomía (XQ) Función glandular: tasa de absorción fracción de excreción Efectos adversos	++ ++ +
	Greenspan D & Daniels TE, 1987 [ECA Crossover d. c.] (12)	-Pilocarpina 2,5 mg (2-3 tabletas 3-4v/día) -Placebo	Xerostomía (subjetiva) Flujo salival estimulado Flujo parotídeo estimulado	++ ++ ++
	Chitapanarux I <i>et al.</i> , 2008 [EC c.s.c.] (33)	-Pilocarpina 5 mg 3v/día (Antes-después)	Síntomas Xerostomía (EVA) Grado de Xerostomía (LS)	++ ++
	Horiot JC <i>et al.</i> , 2000 [EC n.c.m.] (156)	-Pilocarpina 5 mg 3v/día (ajustable máximo 25 mg/día)	Xerostomía (subjetiva) Grado de xerostomía Calidad de vida (mediane cuestionario)	+ + +
	Jacobs CD <i>et al.</i> , 1996 [EC n.c.m.] (261)	-Pilocarpina 5 mg 3v/día (2,5-10 mg, 3-2v/día)	Xerostomía (EVA) Seguridad y toxicidad	+
Pilocarpina en spray {B/C}	Frydrych AM <i>et al.</i> , 2002 [ECA d.c.] (23)	-Pilocarpina espray (15 ml al 4%) + Oralube® 75ml -Placebo espray (Oralube® sustituto salival 90ml)	Síntomas Xerostomía (EVA) Gravedad de los síntomas Flujo salival Candida Efectos adversos	- - + +
Pilocarpina disuelta {B/A}	Hammar DD <i>et al.</i> , 1996 [ECA d.c.] (34)	-Pilocarpina chupada (2,5-5-7,5-10 mg/ 3v/día, 5 días/sem) -Placebo	Grado de Xerostomía (subjetivo) Flujo salival Efectos adversos	++ +
ANTT {B/C}	Epstein JB & Schurbert MM, 1987 [EC no controlado] (9)	-ANTT (25 mg 3v/día) + Pilocarpina solución 1% (4 mg/día, 4v/día)	Xerostomía (subjetiva) Flujo salival	+ ++
Betanecol {B/C}	Gorsky M <i>et al.</i> , 2004 [ECA abierto Crossover] (42)	-Betanecol (25 mg – 50mg 3v/día) -Pilocarpina (5 mg 3-4v/día)	Síntomas Xerostomía Flujo salival: no estimulado estimulado Efectos adversos	++ ++ -
	Epstein JB <i>et al.</i> , 1994 [EC no controlado] (29)	-Betanecol (25 mg o 50mg 3v/d)	Flujo salival Efectos adversos	++
Cevimelina {C}	Chambers MS <i>et al.</i> , 2007 [ECA d.c.] (570)	-Cevimelina 30 mg 3v/día -Placebo	Xerostomía (EGM) Síntomas xerostomía (EVA) Flujo salival: no estimulado estimulado Efectos adversos	+ + ++ -

⁴¹ Flujo no estimulado inmediato post-dosis de pilocarpina.

	Witsell DL <i>et al.</i> , 2012 [ECA d.c.m.] (54)	-Cevimelina 30 mg 3v/día -Placebo	Grado Xerostomía Calidad de vida: OHIP-49 UW-QOL	- + -
--	--	--------------------------------------	---	-------------

-: sin diferencia; +: diferencia no significativa; ++: diferencia estadísticamente significativa; d.c.: doble ciego; c.s.c: controlado simple ciego; n.c.m.; no controlado multicéntrico; d.c.m.: doble ciego multicéntrico; EGM: Evaluación global de la mejora; LS: LENT SOMA scale; {Rec}: Recomendación en base a la escala NICE-SIGN (NNICE, 2009). SD: sin datos.

Pilocarpina

Encontramos 5 ECAs en los que se estudia la pilocarpina vía oral comparada con placebo (uno de ellos de diseño *crossover*), 2 EC no controlados y un EC antes-después. Las variables analizadas son: en 4 ensayos el flujo salival total y parotídeo en reposo y estimulado, la xerostomía y síntomas de sequedad en los 8 estudios mediante diferentes cuestionarios y la función glandular mediante gammagrafía en un estudio.

- Flujo salival

En el estudio *crossover* de Greenspan & Daniels (1987), miden los *flujos estimulados parotídeo y total* de la pilocarpina (dosis de 5-7,5 mg t.i.d. o q.i.d.) vs placebo en 12 pacientes, ambos aumentan con la pilocarpina a los 30, 60 y 90 días, pero solo es significativo a los 90 días ($p < 0,005$), mientras que en el periodo de tratamiento con el placebo ambos flujos disminuyen, independientemente del orden de asignación.

Rieke *et al.* (1995) realizan un ensayo clínico multicéntrico en el que estudian, por un lado, las diferencias de *flujo salival total en reposo* entre dos dosis fijas de pilocarpina (5 mg o 10 mg t.i.d.) y placebo, y por otro entre distintas dosis de pilocarpina, que se fueron ajustando en función de la respuesta y de los efectos adversos importantes cada cuatro semanas, y placebo. La primera parte del estudio con 162 pacientes (47 mujeres y 115 hombres), de diseño similar al de Johnson *et al.* (1993) (207 pacientes: 65 mujeres, 142 hombres), arrojó diferencias significativas entre grupos en el porcentaje de pacientes que presentaron un aumento del volumen de saliva total a las 4 (48,4% vs 56,78% vs 77,8%) y a las 8 semanas (49,2% vs 68,2% vs 68,9%) ($p=0,004$ y $p=0,043$ respectivamente), no resultando significativa la diferencia a las 12 semanas ($p=0,463$) (Figura 7.6.).

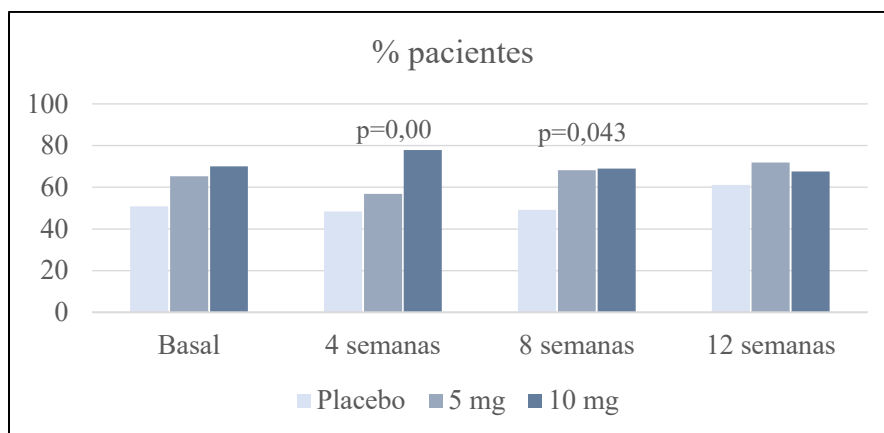


Figura 7.6. Porcentaje de pacientes en los que se observa aumento del flujo salival no estimulado a lo largo del tiempo, según la dosis administrada. (Johnson *et al.*, 1993; Rieke *et al.*, 1995)

El análisis de los resultados de la segunda parte del estudio de Rieke *et al.* (1995), en el que se incluyeron 207 pacientes (65 mujeres y 142 hombres), con dosis ajustadas, empezando con 2,5 mg y escalando la dosis 2,5 mg si era necesario, muestra diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que presentaron un aumento del volumen de *saliva total en reposo* en todas las visitas (4 semanas 40% vs 63,8%, $p=0,010$; 8 semanas 38,2% vs 69,6%, $p=0,001$), desde la inicial (48,2% vs 68,1%, $p=0,012$) hasta las 12 semanas (47,8% vs 69,6%, $p=0,034$), lo que sugiere que la funcionalidad de las glándulas entre grupo intervención y grupo control no es comparable. Estos resultados son similares a los de LeVeque *et al.* (1993), en el que inicialmente todos los pacientes del grupo intervención tomaban 2,5 mg de pilocarpina ($n=75$), y al final del estudio solo 10 mantuvieron esta dosis, 20 estaban tomando 5 mg y 45 pacientes 10 mg de pilocarpina t.i.d., sin embargo, no muestran las diferencias entre las distintas dosis de pilocarpina (Figura 7.7.).

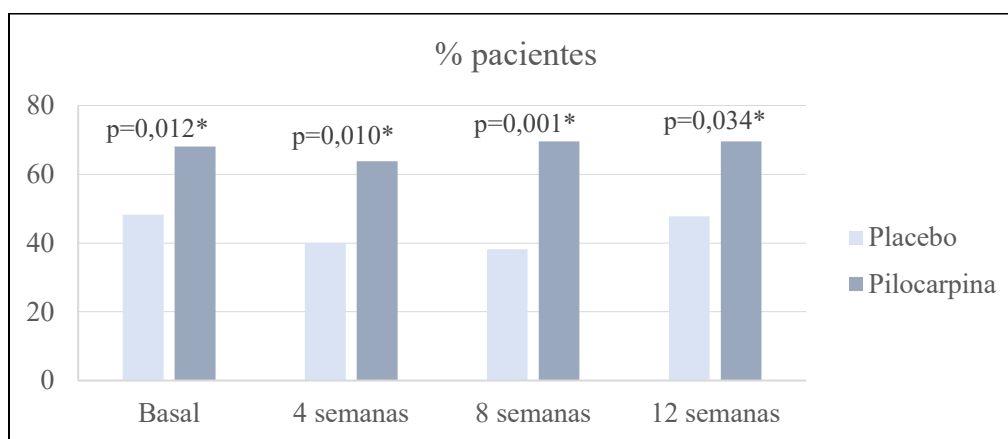


Figura 7.7. Porcentaje de pacientes en los que se observa aumento del flujo salival no estimulado en el tiempo vs placebo vs pilocarpina. (LeVeque *et al.*, 1993; Rieke *et al.*, 1995). *: significativo

En relación con el *flujo parotídeo no estimulado* los resultados de Johnson *et al.* (1993), muestran diferencias significativas respecto al placebo en la visita inicial tras la toma del fármaco independientemente de la dosis ($p=0,012$), a las 4 y a las 8 semanas ($p=0,001$ y $p=0,011$), pero no a las 12 semanas ($p=0,392$), al igual que Rieke *et al.* (1995), que además obtiene diferencias en la visita inicial. Con respecto a la respuesta en la escalada de la dosis, tanto LeVeque *et al.* (1993) como Rieke *et al.* (1995), observan diferencias al inicio $p=0,047$, a las 4 semanas $p=0,001$, 8 semanas $p<0,001$, y 12 semanas $p=0,001$ (Figura 7.8.).

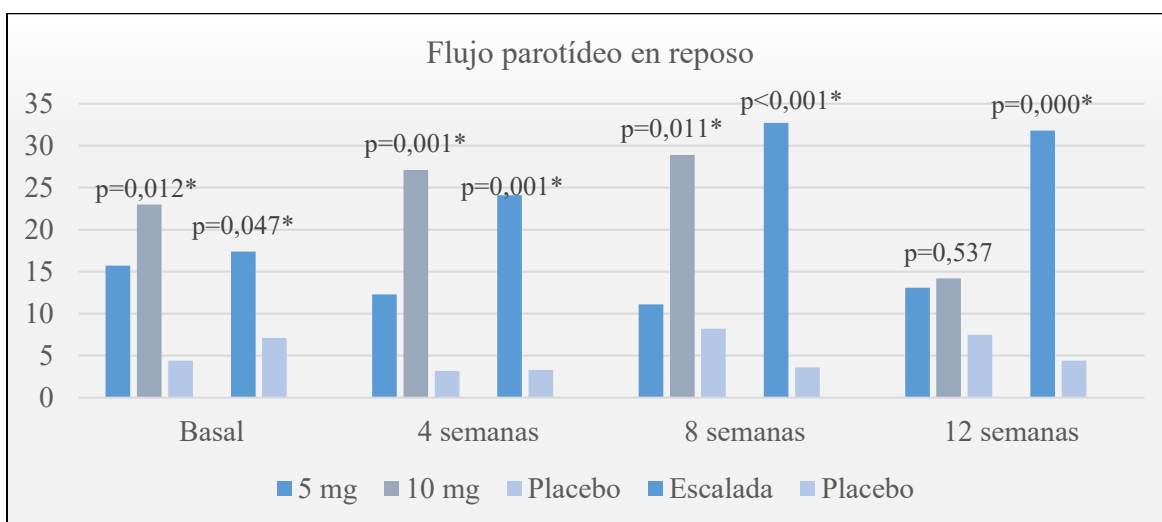


Figura 7.8. Porcentaje de pacientes de cada grupo de estudio que vieron aumentado el volumen de saliva parotídea no estimulada. (LeVeque *et al.*, 1993; Rieke *et al.*, 1995). *: Significativo.

Los dos últimos trabajos también midieron el *flujo parotídeo estimulado*, pero solo LeVeque *et al.* (1993) muestran los resultados, encontrando diferencias solo al inicio y a las 8 semanas de tratamiento (24,7% vs 43,5%, $p=0,014$ y 27,3% vs 54,6%, $p=0,004$).

- Síntomas de Xerostomía

Algunos de los ensayos analizados también estudian la mejoría de los síntomas relacionados con la sequedad oral en comparación con placebo, utilizando el XQ y la EVA, la Tabla 7.12. muestra los valores significativos en cada dominio.

Tabla 7.12. Se muestra el valor p para aquellos dominios en los que las diferencias entre control e intervención fueron significativas.

	Johnson JT <i>et al.</i> , 1993	Rieke JW <i>et al.</i> , 1995		LeVeque FG <i>et al.</i> , 1993
Dosis de pilocarpina	5 y 10 mg	5 y 10 mg	Ajustada 2,5-5-10 mg	Ajustada 2,5-5-10 mg
Sensación de sequedad bucal	p=0,01	p=0,0037	n.s.	n.s.
Sensación general de xerostomía	p=0,016	p=0,01	p=0,035	p=0,035
Hablar sin necesidad de líquidos	p=0,015	n.s.	n.s.	n.s.
Confort de boca y lengua	p=0,001	p=0,001	n.s.	n.s.
Disminución del uso de otros agentes	p=0,009	n.s.	p=0,045	n.s.

n.s.: no significativo.

Independientemente de la dosis estudiada, todos los trabajos encuentran que la “sensación general de xerostomía” mejora de manera significativa ($p<0,05$), las pautas fijas de 5 y 10 mg mejoran la “sensación de sequedad bucal” ($p<0,01$) y el “confort de boca y lengua” ($p<0,001$). Sin embargo, LeVeque *et al.* (1993) no encuentran mejoría importante en ninguna de las demás cuestiones. Además, Johnson *et al.* (1993) encontraron que hay una mejoría significativa del confort y la capacidad para hablar inmediatamente tras la toma de pilocarpina ($p<0,01$).

Cuando Greenspan & Daniels (1987) compararon la efectividad de la pilocarpina a los 90 días, encontraron diferencias significativas con el placebo ($p<0,001$) en la mejoría de los criterios subjetivos valorados.

El estudio prospectivo de Kaur *et al.* (2023) que incluía 60 pacientes (13 mujeres y 47 hombres) mostró una xerostomía (XQ) importante a los 3 meses post-radiación, con una recuperación a los 6 meses en ambos grupos, mayor en el grupo intervención ($p=0,000$).

Por otro lado, encontramos un ensayo clínico de diseño antes-después (Chitapanarux *et al.*, 2008) y dos ensayos no controlados (Jacobs *et al.*, 1996; Horiot *et al.*, 2000), que analizan la respuesta clínica a la pilocarpina. Chitapanarux *et al.* (2008) reclutaron 33 pacientes (12 mujeres, 21 hombres) administraron durante 1 mes un placebo, los 3 meses siguientes pilocarpina (5 mg vía oral t.i.d.) y el último mes los pacientes no siguieron ningún tratamiento. Realizaron un seguimiento de 5 meses con visitas de control mensuales, en las que se recogieron datos subjetivos y objetivos de la respuesta a los tratamientos. La valoración de los síntomas subjetivos de xerostomía con la EVA mostró que la “sequedad bucal general” ($p<0,0001$) y la “capacidad para dormir” ($p=0,023$) mejoraron significativamente después de un mes de tratamiento con pilocarpina, hubo mejorías también en la “comodidad oral” ($p=0,003$), la “capacidad para hablar” ($p=0,023$) y la “capacidad para tragar”

($p=0,006$), pero ligeramente más tarde, a partir del segundo mes de tratamiento. Durante el mes de tratamiento con placebo, ninguno de los dominios mejoró de manera importante.

Los grados de xerostomía se objetivaron con la escala LENT SOMA⁴² (Pavy *et al.*, 1995), la puntuación media mejoró significativamente desde el primer mes de tratamiento con pilocarpina ($p=0,0001$) y se mantuvo durante el mes sin tratamiento ($p=0,001$). Las puntuaciones subjetivas y objetivas se correlacionaron significativamente ($p=0,001$) (Chitapanarux *et al.*, 2008).

El estudio multicéntrico de Jacobs *et al.* (1996) también analizó de manera subjetiva y objetiva la xerostomía en 261 pacientes (76 mujeres y 185 hombres), para evaluar la eficacia de 5 mg de pilocarpina (t.i.d. o b.i.d.), con posibilidad de escalada según necesidades desde 2,5 mg a 10 mg. A los 36 meses de seguimiento, había una mejora significativa de la “sequedad de boca y lengua”, “confort de boca y lengua”, “capacidad para dormir relacionada con sequedad”, “facilidad para hablar” y “facilidad para comer y beber” ($p<0,01$). Se les preguntó si notaban la boca más confortable, menos seca y si tenían facilidad para hablar sin necesidad de beber, y más del 58% de los pacientes contestaron afirmativamente.

Horiot *et al.* (2000) analizaron el efecto de la pilocarpina (5 mg t.i.d.) a las 12 y a las 24 semanas. Los 156 pacientes incluidos en el estudio (37 mujeres, 119 hombres), son divididos en “desfavorables” (radiación de todas las glándulas salivales mayores, dosis $>50\text{Gy}$) y “favorables” (parte importante de las glándulas salivales mayores no radiada o dosis $<50\text{Gy}$), para ver si la respuesta a la pilocarpina depende de la dosis o el volumen de radioterapia. La mejoría de los síntomas relacionados con la xerostomía⁴³ fue similar en ambos grupos a las 12 semanas (62% de los pacientes “desfavorables, 69% de los “favorables”), a las 24 semanas la mayoría de los pacientes se mantenían en el mismo estado de mejoría (58% de los pacientes “desfavorables, 70% de los “favorables”), lo que parece indicar que el efecto óptimo se consigue a las 12 semanas de tratamiento. Los autores no encuentran diferencias entre grupos, pero no reportan el valor p .

- Función glandular

Para estudiar la función de las glándulas salivales mayores parótidas y submandibulares, Kaur *et al.* (2023) realizaron gammagrafías dinámicas determinando la tasa de absorción y la fracción de excreción antes de la radioterapia, a los 3 meses y a los 6 meses de finalizar, y compararon el efecto de la pilocarpina de manera objetiva. A los tres meses hubo una disminución importante de la tasa de absorción de todas las glándulas en ambos grupos (pilocarpina y placebo); sin embargo, a los seis

⁴²LENT SOMA (Late Effects of Normal Tissues Subjective, Objective, Management, and Analytic) Es una de las escalas más extendidas para evaluar la toxicidad tardía de la radioterapia. Fue introducida en 1995 por el radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Accesible en: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>

⁴³ Calidad de vida, hablar, tragar y hábitos nutricionales.

meses en el grupo pilocarpina se observó una recuperación de las cuatro glándulas, resultando significativo en parótida derecha y ambas submandibulares ($p < 0,05$). En lo que se refiere a la fracción de excreción, disminuyó de manera drástica a los 3 meses en ambos grupos, pero a los seis meses la parótida derecha y ambas submandibulares del grupo intervención, mostraron una ligera recuperación, no siendo significativa la diferencia entre grupos.

La efectividad de la **pilocarpina tópica** se ha analizado en dos ECAs doble ciego (Hamlar *et al.*, 1996; Frydrych *et al.*, 2002) y en un ECA *crossover* (Davies & Singer, 1994) que se analiza en el apartado de tratamiento no farmacológico (sustitutos salivales) ya que el producto analizado es **Saliva Orthana® Oral Spray**.

El primer estudio analizó el efecto de diferentes dosis de pilocarpina (2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg y 10 mg) disuelta en la boca t.i.d. en 34 pacientes (6 mujeres, 28 hombres) (Hamlar *et al.*, 1996). En el grupo intervención el 74% de los pacientes refirieron mejoría en la hidratación de la mucosa frente al 24% en el grupo control. Aunque el *flujo salival* (en reposo y estimulado) aumentó en todos los grupos, incluido el placebo, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

El segundo es un estudio piloto que comparó la pilocarpina en espray con un sustituto salival comercializado a base de CMC (**Oralube spray®⁴⁴**, Orion Laboratories Ltd, NZ) en 23 pacientes, no encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto a los *síntomas de sequedad* entre ambos productos, valorados mediante una EVA ($p = 0,908$). Tampoco en las preguntas individuales del cuestionario sobre la gravedad de los síntomas relacionados con la xerostomía, salvo en la relativa al dolor ($p = 0,014$) (Frydrych *et al.*, 2002)⁴⁵.

Todos los pacientes del grupo intervención cuyo flujo salival basal era >0 ml/min, mostraron una mejoría en la tasa de *flujo salival* en reposo y estimulado, así como una mejoría en la mayoría de los pacientes del recuento de colonias de *Candida*, los autores no reportan los datos ni si la diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa. Los *efectos adversos* del Oralube® fueron vómitos, aumento de la sequedad de la boca y mal sabor.

Los *eventos adversos* más frecuentes relacionados con la ingesta de pilocarpina, recogidos en los estudios previos fueron sudoración y aumento de la frecuencia urinaria (Figura 7.9.).

⁴⁴ Oralube® spray: Carboximetilcelulosa, agua, sorbitol, conservante, fluoruro, iones.

⁴⁵ Pacientes con glándula salival funcional (flujo basal >0 ml/min).

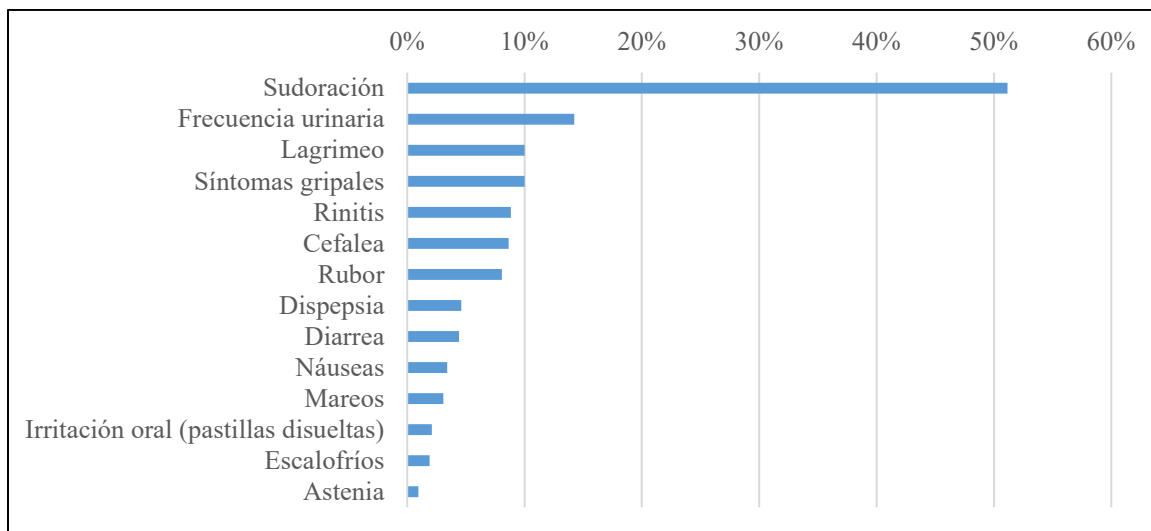


Figura 7.9. Porcentaje de pacientes que presentaron los diferentes efectos adversos a la pilocarpina.

Anetol tritiona (ANTT)

ANTT es un fármaco parasimpaticomimético, retirado por la AEMPS en julio de 2009, cuyo mecanismo de acción no es bien conocido, parece aumentar los receptores muscarínicos de las células efectoras o sensibilizarlas a la acción de fármacos colinérgicos como la pilocarpina.

En el estudio no controlado de Epstein & Schurbert (1987), se administraron 25 mg de ANNT t.i.d.⁴⁶, junto con pilocarpina al 1% en gotas sobre el dorso lingual q.i.d.⁴⁷ a 5 mujeres y 4 hombres (n=9), obteniendo un aumento estadísticamente significativo del flujo salival en reposo y estimulado ($p=0,007$) ($0,700 \text{ ml} \pm 0,577$ y $0,544 \text{ ml} \pm 0,456$ en 15 minutos, respectivamente).

Betanecol

Se trata de un parasimpaticomimético que actúa como agonista selectivo de los receptores muscarínicos M3 del sistema nervioso parasimpático. Actualmente no comercializado en España.

Encontramos dos estudios con betanecol (25-50 mg t.i.d.), un ensayo clínico no controlado (Epstein *et al.*, 1994) y un estudio *crossover* abierto con pilocarpina (5 mg t.i.d o q.i.d.) (Gorsky *et al.*, 2004). En el primero, que incluyó 29 pacientes (9 mujeres y 20 hombres), el betanecol consigue un aumento medio del *flujo salival no estimulado* de 0,24 ml/min ($p=0,003$) y en el segundo de 0,15 mg/5 min ($p=0,04$), en un grupo de 42 pacientes (11 mujeres, 31 hombres). Respecto al *flujo estimulado*, el

⁴⁶ t.i.d.: tres veces al día.

⁴⁷ q.i.d.: cuatro veces al día.

primer estudio obtiene un aumento medio de 0,07 ml/min ($p=0,001$), mientras que en el segundo no obtienen significancia estadística (incremento medio de 0,12 mg/5 min) (Epstein *et al.*, 1994).

En comparación con la pilocarpina, ambos fármacos aumentan el *flujo en reposo* de manera significativa (0,15 mg/5 min y 0,33 mg/5 min, con valores p de 0,04 y 0,02 respectivamente), no siendo significativo el aumento del *flujo estimulado* con ninguno de los dos (0,12 mg/5 min y 0,25 mg/5 min, respectivamente) (Figura 7.10). Al analizar el flujo en función del orden de cruzamiento, se observó un aumento del volumen en ambos grupos con el primer fármaco, pero al cruzar el agente se observó una disminución no significativa, si bien los autores refieren que es independiente del orden de asignación, lo que podría sugerir fatiga del parénquima, al analizar los resultados reportados detectamos que la disminución del flujo estimulado sucedió en el grupo que utilizó betanecol como segundo tratamiento. Cuando analizan por separado a los pacientes con glándulas funcionales (valor basal estimulado ≥ 2 veces valor en reposo), observan una disminución no significativa de ambos flujos, en este caso en el grupo que usó la pilocarpina como segundo tratamiento (Gorsky *et al.*, 2004).

Cabe destacar que el análisis de los datos subjetivos muestra que el betanecol mejora el malestar oral y el gusto de manera significativa ($p=0,05$), cosa que no ocurre con la pilocarpina, sin embargo, la sensación de humedad oral mejora significativamente con ambos fármacos ($p=0,01$) (Gorsky *et al.*, 2004).

El *evento adverso* relacionado con el betanecol fue irritación gingival (Epstein *et al.*, 1994), en el estudio de Gorsky *et al.* (2004) no se observan diferencias en los efectos adversos de ambos fármacos, incluyendo: micción, mareos, sudoración, náuseas, calambres, visión borrosa y taquicardia, no suponiendo ninguno de ellos motivo para abandonar el estudio.

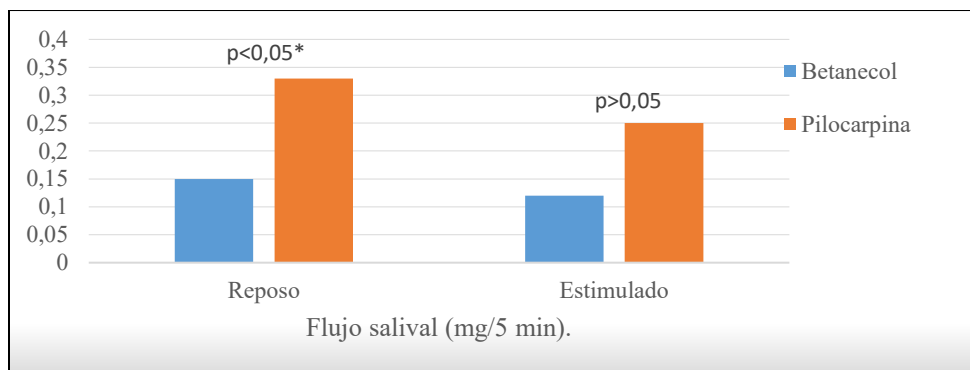


Figura 7.10. Aumento del volumen salival en reposo y estimulado, provocado por el betanecol y la pilocarpina. (Gorsky *et al.*, 2004). +: significativo.

Cevimelina

Es un parasimpaticomimético, alcaloide sintético de la muscarina, que actúa como agonista de los receptores muscarínicos M1 y M3, no comercializado en España.

El artículo de Chambers *et al.* (2007) describe dos estudios multicéntricos similares iniciados en diferentes momentos (Estudio 003 y Estudio 004), que incluyen un total de 570 pacientes (143 mujeres, 420 hombres). Los resultados muestran que la cevimelina (30 mg t.i.d.) aumenta el *flujo salival en reposo* de manera significativa en comparación con el placebo en ambos estudios ($p=0,009$ y $p=0,0215$), no encuentran diferencias significativas entre grupos en el *flujo salival estimulado* ($p>0,05$), sin embargo, sí es significativo el aumento dentro de cada grupo de tratamiento en ambos flujos en el grupo intervención ($p<0,0002$ y $p<0,03$ flujo en reposo y estimulado respectivamente) y en el flujo estimulado en el grupo placebo ($p<0,05$) (Figura 7.11).

En cuanto a la evaluación global de la mejoría de la xerostomía en 1 de los 2 estudios (Estudio 003), el 47,4% de los pacientes se sentían mejor o mucho mejor que antes del tratamiento, versus el 33,3% en el grupo control ($p=0,016$), lo que contrasta con los resultados del estudio piloto de Witsell *et al.* (2012) que no encuentran diferencias significativas en los grados 1 y 2 de xerostomía entre la cevimelina y el placebo ($n=54$, 9 mujeres, 45 hombres)⁴⁸.

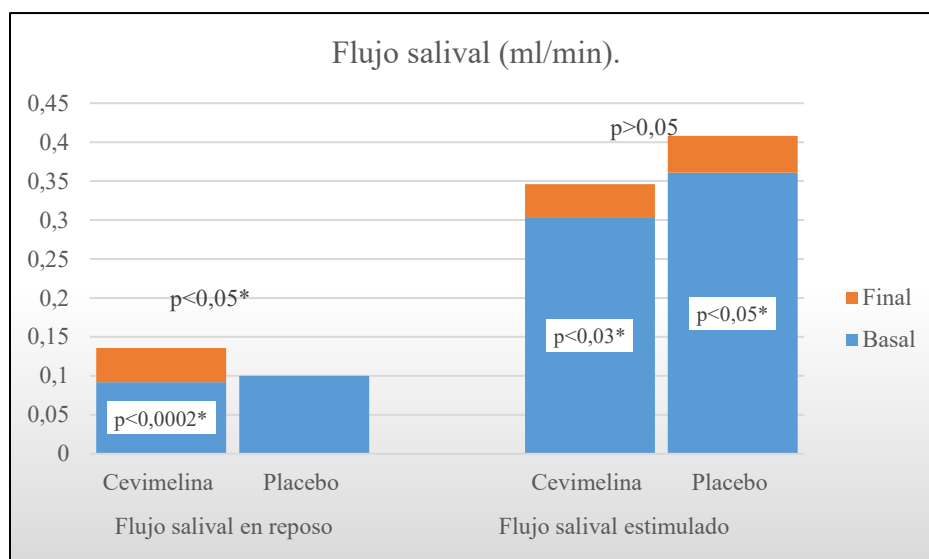


Figura 7.11. Diferencia entre el flujo basal y final, en reposo y estimulado. Se muestra el valor p entre grupos e intragrupo si resultó significativo. (Chambers *et al.*, 2007). *: significativo.

⁴⁸ Grado 1= sintomático sin alteración dietética significativa, flujo no estimulado $>0,2$ ml/min; Grado 2= sintomático y alteración significativa de la ingesta, flujo no estimulado 0,1-0,2 ml/min.

En lo que respecta a la xerosis (EVA), Chambers *et al.* (2007) no encuentran diferencias entre grupos respecto a la habilidad para hablar sin beber líquidos, masticar, ni tragar alimentos ($p>0,6$). En relación con la calidad de vida, el cuestionario OHIP-49 solo muestra diferencias en el dominio mejoría del malestar psicológico ($p=0,036$), no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mediana de las puntuaciones del UW-QOL⁴⁹ entre grupos (Witsell *et al.*, 2012).

Los *efectos adversos* relacionados con la cevimeлина fueron fatiga, sudoración y dispepsia (Chambers *et al.*, 2007).

7.2.2.-Terapéutica tópica sustitución-estimulación (predominantemente no farmacológica)

Presentamos los resultados de 18 estudios en los que se analizaba un tratamiento no farmacológico, comparado o no, con otro fármaco, otro producto o placebo. La mayoría utilizan sustitutos salivales (17 artículos) y solo uno la estimulación mecánica mediante chicle. En este grupo se incluyen 934 pacientes, 266 mujeres y 668 hombres, con una edad media de 59,49 años.

Sustitutos salivales

En este apartado incluimos los productos que se consideran solo sustitutos, aunque en algunos casos puedan tener un efecto de estimulación tópica por el sabor, además del estudio de Warde *et al.* (2000) que emplea el chicle de Biotene® y el de Shahdad *et al.* (2005) que usa la gama de productos de Bioextra® y Biotene® sin especificar si utiliza el chicle o no. Un total de 825 pacientes han sido analizados en 17 trabajos que utilizan tratamientos médicos no farmacológicos, de ellos uno compara con la pilocarpina en enjuague.

Ante la dificultad de agrupar de una manera coherente todas las posibilidades de tratamiento, en la Tabla 7.13 presentamos una aproximación, junto con el número de estudios que lo analizan y el componente activo y en la Tabla 7.14 las características del estudio, las medidas empleadas, así como un breve resumen de las conclusiones.

⁴⁹ UW-QOL: Ver Tabla10. University of Washington Quality of Life Questionnaire

Tabla 7.13. Sustitutos salivales utilizados en los estudios.

N	Producto // {Rec}	Ingrediente activo
6	<i>Biotene</i> ® ⁵⁰ (<i>GlaxoSmithkline Santé Grand Public</i>) // {B/A}	Goma xantana, HEC
2	<i>Bioxtra</i> ® ⁵¹ (<i>Lifestream Pharma</i>) // {B}	HEC, <i>Aloe vera</i>
2	<i>OMJ</i> ® (<i>Dental Innovation Foundation under Royal Patronage</i>) // {B}	Gelatina
2	<i>GC</i> ® ⁵² (<i>Dental Products Corporation Company</i>) // {B}	CMC, goma xantana, carragenina
2	Gel CMC // {B/A}	CMC
1	Aceite de colza (<i>Brändle</i>) // {SD}	Aceite de colza
1	<i>Aequasyl</i> ® ⁵³ <i>Spray buccal</i> (<i>Eisai SAS</i>) // {B/A}	Triésteres de glicerol oxidado
1	<i>Aldiamed</i> ® gel (<i>Biomedica</i>) // {A/B}	<i>Aloe vera</i>
1	<i>Colgate Plax</i> ® (<i>Colgate-Palmolive Company</i>) // {B/C}	Cetilpiridinio
1	<i>RBO Alfa One</i> ® ⁵⁴ // {C}	Aceite de salvado de arroz
1	<i>Glandosane</i> ® spray (<i>Cell Pharm</i>) // {B/A}	CMC
1	<i>LipoNasal</i> ® ⁵⁵ y <i>LipoSaliva</i> ® ⁵⁶ (<i>Optima Pharmaceutical GmbH</i>) // {C/D}	Liposomas
1	Metilcelulosa 1% // {C}	Metilcelulosa
1	<i>Novasial</i> ® ⁵⁷ (<i>UNITHER Pharmaceuticals</i>) // {B/C}	Goma xantana
1	<i>Oral7</i> ® ⁵⁸ Mouthwash (<i>Oral7 International Pte Ltd</i>) // {A/B}	Inmunológicamente activo
1	<i>Salinum</i> ® ⁵⁹ (<i>Miwana AB</i>) / {SD}	Extracto de linaza
1	<i>Saliva Medac</i> ® spray (<i>Medac</i>) // {B/A}	Mucina gástrica porcina
1	<i>Saliva Natura</i> ® (<i>Medac</i>) // {B/A}	Mucina y polisacáridos herbales
1	<i>Saliva Orthana</i> ® ⁶⁰ Oral Spray (<i>Orthana Kemisk Fabrik</i>) // {B/A}	Mucina gástrica porcina
1	<i>Xialine</i> ® ⁶¹ (<i>Lommerse Pharma B.V.</i>) // {C/B}	Polisacárido de goma xantana

N: número de estudios; HEC: hidroxietilcelulosa; OMJ: gelatina humectante oral; GC: gel de saliva tópico; CMC: carboximetilcelulosa; {Rec}: Recomendación en base a la escala NICE-SIGN (NNICE, 2009); SD: Sin datos.

⁵⁰Lactoperoxidasa, lisozima, glucosa oxidasa, lactoferrina, almidón hidrogenado, polimetacrilato, xilitol; edulcorante hidroxietílico celulosa, tiocianato de potasio, goma xantana, *Aloe vera*.

⁵¹Hidroxietilcelulosa, poliglicerilmetacrilato, lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, lactoferrina, lisozima y monofluorofosfato y xilitol, péptidos e inmunoglobulinas.

⁵²Água, citrato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carragenina, poliglicerol y goma xantana, aroma de yogur, limoneno, linalol, citral, alcohol bencilico y ethyl p hidroxibenzoato.

⁵³ 94,4% de triésteres de glicerol; ácidos grasos oxidados de origen vegetal (aceite de maíz), dióxido de silicio, aspartamo, aroma.

⁵⁴ Emulsión aceitosa de salvado de arroz, lecitina de soja y propilenglicol, agua.

⁵⁵ Lecitina de soja, cloruro de sodio, etanol, dexpantenol, vitamina A-palmitato, vitamina E, agua purificada.

⁵⁶ Lecitina, etanol, mentol, mirra, diacetato de clorhexidina, agua purificada.

⁵⁷ Novasial®: proteínas, lisozima, ovoferrina, bicarbonato de sodio, sorbitol, goma xantana.

⁵⁸ Oral7 Mouthwash: lactoperoxidasa, glucosa oxidasa, lactoferrina y lisozima.

⁵⁹ Salinum®: Mucilago de linaza 54%, Proteína 9%. Anteriormente hemos comentado los trabajos de Bozo et al. (2012, 2017), que también utiliza esta planta.

⁶⁰ Saliva Orthana® Espray patentado para la mucosa bucal (Orthana Ltd, Copenhagen, Dinamarca distribuido por Nycomed AB). Contiene: mucina, xilitol, cloruro de potasio, sodio, magnesio y calcio, dipotásico. hidrogenofosfato, metagina, benzalconcloruro, EDTA de sodio. <https://orifarmhealth.no/>.

⁶¹ Xialine®: Goma xantana polisacárida, fluoruro de sodio.

Warde *et al.* (2000) analizaron los cambios en los 6 ítems del XQ mediante una EVA, tras el uso de **Biotene®** enjuague bucal, pasta de dientes, chicle, y gel Oralbalance®, utilizados durante 2 meses, en 28 pacientes con una edad media de 59 años (8 mujeres y 20 hombres). Encontraron mejoría significativa de la “sensación de sequedad” (>10mm) en un 54% de los pacientes, y mejoría importante (>25 mm) en un 36%; de la “capacidad para comer” 46% mejoría significativa y 25% mejoría importante; del “malestar bucal” 61% significativa y 43% importante; de la “capacidad para hablar” 36% significativa y 29% importante; de la “capacidad para conciliar el sueño” 39% significativa y 32% importante; y el 57% de los que llevaban dentaduras postizas reportaron mejoría en “llevar las prótesis”.

El ensayo clínico de diseño *crossover* de McMillan *et al.* (2006) reclutó 22 pacientes (4 mujeres, 18 hombres) con una edad media de 51,4 años. Estudiaron el posible beneficio de aplicar el gel Oralbalance de **Biotene®** mediante un nuevo **dispositivo intraoral** que permitía su liberación controlada (Kam *et al.*, 2005), frente al uso común del gel. El dispositivo consistía en una placa que se ubicaba en el paladar retenida en los dientes mediante ganchos, una tapa con un sistema de válvula de bola y un diafragma elástico, mediante una ligera presión de la lengua sobre la bola, se liberaba una pequeña cantidad de gel. Los resultados analizados fueron el flujo salival, la sequedad y la salud oral. El *flujo salival en reposo* aumentó ligeramente desde el punto de vista clínico, pero resultó estadísticamente significativo ($p=0,037$), durante el tratamiento con el gel, no se encontraron diferencias entre grupos. Los cambios del *flujo salival estimulado* no fueron significativos con ninguno de los tratamientos, ni hubo diferencias entre grupos. En el primer periodo del cruzamiento, el gel mejoró significativamente la *xerostomía*, la puntuación media del XI disminuyó 2,2 puntos ($p=0,017$), no hubo diferencias entre grupos. La *salud oral* mostró diferencias entre grupos ($p=0,026$), con una disminución de la puntuación media del GOHAI en el grupo del gel y un aumento en el grupo del dispositivo. El uso del dispositivo intraoral no aportó beneficios para mejorar la calidad de vida, el gel redujo la gravedad de los síntomas y fue mejor aceptado por los pacientes ($p=0,003$). Otro trabajo que analiza un dispositivo, no incluido explícitamente en esta revisión por la heterogeneidad de la muestra, que obtuvo resultados parcialmente aceptables es el de López J *et al.*, 1995.

Encontramos dos estudios que compararon **Biotene®** (pasta de dientes y gel Oralbalance) con un placebo de **carboximetilcelulosa** (CMC). El primero es un ensayo *crossover* doble ciego en 19 pacientes (5 mujeres, 14 hombres) con una media de edad de 58,2 años, en el que se utilizaron durante 2 semanas cada uno de los productos, con una semana de lavado. Como era de esperar, al final del estudio no hubo cambios en el *flujo salival* en reposo ni en el estimulado, tampoco se encontraron

diferencias importantes en los *síntomas de xerostomía*⁶². Sin embargo, al evaluar el primer periodo de tratamiento, los productos Biotene® fueron más efectivos que el placebo ($p=0,04$), mejorando la mayoría de los síntomas, especialmente la “sequedad en reposo” y el “sabor” (Epstein *et al.*, 1999). En el segundo de ellos, se comparó con cuidados estándar (pasta fluorada Oral B® y gel de CMC), usados durante 4 semanas en 30 pacientes (7 mujeres, 23 hombres) de 58 años de media, y mostró un beneficio mayor de Biotene®. El *flujo salival no estimulado* aumentó en todos los pacientes del grupo intervención entre 0,02 ml/min y 0,024 ml/min, lo que supuso una mejora del 50% al 100%, mientras que en el grupo control solo algunos pacientes sufrieron un ligero aumento (diferencia entre grupos $p=0,001$) (Nagy *et al.*, 2007). En este estudio, la diferencia de la reducción de los *síntomas de xerostomía*⁶³ en el grupo intervención fue mucho más significativa que en el primero ($p=0,007$).

En el caso del ensayo clínico *crossover* y multicéntrico de Salom *et al.* (2015), incluyeron 209 pacientes con xerostomía por diversas causas, en 71 de ellos la causa principal fue la radioterapia (17 mujeres, 54 hombres, edad media 61 años). Administraron Novasial®, Aequasyl® y Biotene®, todos en formato aerosol, durante 2 semanas cada uno con una semana de lavado, y valoraron mediante EVA la percepción subjetiva de los cambios en la sensación de sequedad y otros síntomas relacionados: dificultad masticar, tragar, hablar, alteración del gusto y sensación de ardor. La puntuación media de la “sensación de sequedad” en los pacientes irradiados se redujo en un 18% con Novasial®, en un 8.8% con Aequasyl® y en un 10% con Biotene®, mostrando beneficios no significativos de Novasial® frente a los otros dos sustitutos salivales analizados, sin embargo, no superó el 20% de mejoría. Con relación a los *síntomas de xerostomía*, los autores no presentan resultados por subgrupos de pacientes, pero en el cómputo total los tres productos mejoran los síntomas, mostrando beneficios del Novasial® frente al Biotene® en “dificultad para masticar” ($p=0,019$) y en “alteración del gusto” frente a Biotene® y Aequasyl® ($p<0,05$). El *análisis objetivo* (Epstein & Scully, 1992) de los tejidos (labios, lengua, paladar duro y blando, encía, áreas de pliegues, mucosa bucal y suelo de la boca) mostró una mejoría con los tres tratamientos en comparación con el estado inicial ($p<0,01$), salvo para la mucositis, la candidiasis, la ulceración y abrasión de la mucosa oral, el grosor de la lengua y la calidad de la saliva, no se observaron diferencias entre tratamientos. Por otro lado, la valoración subjetiva no mostró diferencias entre los tratamientos en ninguno de los ítems salvo en la “saliva espesa”, que mejoró con Novasial® en comparación con Aequasyl® y Biotene®.

⁶²1: boca seca en reposo, 2: boca seca al comer, 3: boca seca al despertar o por la noche, 4: dificultad para hablar debido a la sequedad, 5: dificultad para tragar, 6: disminución del gusto, 7: alteración del gusto, 8: sensibilidad dental a la temperatura, 9: sensibilidad dental al dulce, 10: sensibilidad oral con alimentos picantes/pasta de dientes.

⁶³1: sensación de ardor, 2: sensibilidad mucosa o dental, 3: mal aliento.

Los *eventos adversos* comunes a los tres productos fueron faringitis, sensación de quemazón y problemas gastrointestinales; los relacionados con Novasial®: laringitis, gingivitis, candidiasis oral, halitosis y alteraciones linguales; con Aequasyl®: candidiasis oral, aumento de la sequedad oral y alteraciones linguales; y con Biotene®: laringitis, gingivitis y aumento de la sequedad oral (Salom *et al.*, 2015).

También se han comparado las gamas de productos para boca seca de **Bioxtra®** y **Biotene®**, en un estudio *crossover* de 20 pacientes (2 mujeres, 18 hombres) con una media de 58 años, durante 2 semanas cada uno con una semana de lavado. Ambos mejoraron la puntuación media de los *síntomas de xerostomía*⁶⁴ (EVA), pero Bioxtra® mostró mejores resultados en la sensación de “sequedad” ($p<0,05$) y la “dificultad para hablar” ($p<0,05$), y fue mejor aceptado por los pacientes (Shahdad *et al.*, 2005).

Sin embargo, en un ECA doble ciego reciente (Porangaba *et al.*, 2024) se compara **Bioxtra®** en espray con placebo (agua, xilitol e HEC) en 40 pacientes (6 mujeres, 34 hombres, edad media 60). Los autores no encuentran diferencias entre ambos tratamientos en los *flujos salivales* (en reposo y estimulado) ni en el grado de *xerostomía* (XQ). Llama la atención que la calidad de vida (UW-QOL) mejora significativamente de manera global ($p=0,018$), y en los dominios “recreación” ($p=0,010$) y “sabor” ($p=0,010$) en el grupo control.

Davies & Singer (1994) compararon **Saliva Orthana®** Oral Spray con un enjuague de 5 mg t.i.d. de **pilocarpina**, preparado *exprofeso*. El ensayo de diseño *crossover* se realizó en 20 pacientes (8 mujeres, 12 hombres, de 63,4 años), y la duración de cada tratamiento fue de 3 meses con una semana de lavado entre ambos. No se encontraron diferencias entre tratamientos en *xerostomía* y *síntomas* como la “disfagia”, sin embargo, la “disgeusia” mejoró significativamente más con el enjuague de pilocarpina ($p=0,04$). La pilocarpina mejoró los síntomas en más pacientes que la saliva artificial, y fue el tratamiento preferido a pesar de que solo parece mejorar la disgeusia. Los *efectos adversos* del espray **Saliva Orthana®** fueron náuseas, dolor de cabeza y malestar bucal.

Otro sustituto salival comercializado es **Xialine®**, con propiedades viscoelásticas que imitan a la saliva humana. En un ECA *crossover* con placebo, Jellema *et al.* (2001) administraron durante una semana cada tratamiento en forma de espray (con una semana de lavado), para lo que reclutaron 30 pacientes (11 mujeres, 19 hombres, edad media de 59 años) y analizaron la xerostomía y síntomas

⁶⁴Variables continuas en EVA (0 mejor, 100 peor): 1. ¿Cómo de seca está su boca? 2. ¿Tiene dificultad para masticar? 3. ¿Tiene dificultad para tragar? 4. ¿Le cuesta hablar? 5. ¿El gusto se ve afectado? 6. ¿Tiene sensación de ardor en la boca? // Variables de respuesta tipo Sí/No: 7. ¿Sufre sequedad durante el día? 8. ¿Sufre sequedad durante la noche? 9. ¿Se despierta por la noche? 10. ¿La sequedad es peor durante el día que por la noche? 11. ¿Le queda mal sabor de boca? 12. ¿Utiliza algún sustituto salival? 13. En caso afirmativo, ¿lo encuentra efectivo? 14. Si usa dentaduras postizas, ¿su boca seca afecta la retención? 15. ¿Visita a las personas con menos frecuencia? 16. ¿Evita hablar con la gente? 17. ¿Se queda más en casa por la sequedad?

asociados con el cuestionario EORTC QLQ-H&N35 (escala tipo Likert de 4 puntos). Ambos productos mejoraron la *xerostomía* y la “adhesividad de la saliva”, sin diferencias entre el producto evaluado y el placebo, el resto de los *síntomas* mejoraron levemente en ambos grupos (“problemas al hablar”, “disminución de gusto y olfato”, “deglución” y “alimentación social”). El spray de Xialine® parecía mostrar un índice de respuesta algo mayor que el placebo en los ítems “problemas al hablar” ($p=0,05$) y “disminución de los sentidos (gusto y olfato)” (valor p no significativo).

El enjuague bucal **Oral7®** es un sustituto salival formulado con enzimas naturales (lactoperoxidasa, lisozima, glucosa oxidasa y lactoferrina) que le confieren propiedades inmunológicas similares a la saliva natural. En un ECA con 94 pacientes (31 mujeres, 63 hombres, 58 años de media), Marimuthu *et al.* (2021) compararon sus beneficios frente a **Colgate Plax®**⁶⁵ durante un periodo de 4 semanas. Las diferencias entre grupos fueron significativas a favor de Oral7® en todas las variables analizadas, los pacientes del grupo intervención mejoraron el *flujo salival en reposo* y la *xerostomía* (SXI) ($p<0,0001$), y las diferencias en los cambios provocados determinaron que fue más efectivo en aumentar el *flujo salival no estimulado*, aumento en 0,046 ml/min vs 0,002 ml/min del control ($p=0,006$), y la puntuación media para la *xerostomía* disminución en 5 puntos vs 3 puntos del control ($p=0,002$).

Momm *et al.* (2005) compararon 4 productos **Aldiamed®** gel, **Glandosane®** spray, Aceite de colza en spray y **Saliva Medac®** spray (actualmente descatalogada y sustituida por Saliva Natura®), en 120 pacientes (31 mujeres y 89 hombres), para analizar los diferentes componentes lubricantes: aloe vera, CMC, aceite y mucina, respectivamente. Todos mejoraron los *síntomas de xerostomía*⁶⁶, de manera significativa la “sequedad en reposo”, la “dificultad para hablar”, la “frecuencia de uso del producto” y la “dificultad para dormir” ($p<0,0001$), y algo menos la “viscosidad de la saliva” ($p<0,02$). Las diferencias entre grupos que se observaron fueron: aloe vera (Aldiamed®) es mejor en la frecuencia de uso que CMC (Glandosane®, $p<0,001$) y mucina (Saliva Medac®, $p=0,14$), aceite mejor que CMC (Glandosane®, $p=0,028$); aloe vera y aceite son mejores que CMC en la reducción de la dificultad para dormir ($p=0,006$ y $p=0,15$, respectivamente). En general, los pacientes prefirieron el gel (Aldiamed®), y el peor valorado fue el aceite.

Estos mismos autores estudian el spray **Saliva Natura®** compuesto por mucina, polisacáridos vegetales de la planta de yerba santa⁶⁷, sorbitol y xilitol, estos tres últimos tienen la propiedad de

⁶⁵Propiedades biocidas, cloruro de cetilpiridinio como principal principio activo.

⁶⁶Analiza. 1: xerostomía en estado de reposo, 2: dificultades para hablar, 3: dificultades para comer, tragar y para masticar, 4: frecuencia con la que necesita líquido para facilitar la alimentación, 5: frecuencia con la que necesitan un producto contra la sequedad, 6: dificultades para dormir por sequedad, 7: dificultad con el gusto, 8: ¿Cómo de viscosa es tu saliva?

⁶⁷Wikipedia: Yerba Santa: *Piper auritum*, la hoja santa, también conocida como hoja de momo, juniapa, acuyo o jaco entre otros nombres, es una planta aromática de la familia Piperaceae que crece en la Mesoamérica tropical. Sus hojas se utilizan como condimento y tiene una presencia importante en varias gastronomías regionales de México.

unirse al agua permitiendo un efecto más duradero. En 55 pacientes (15 mujeres, 40 hombres, 61,4 años de media) se observó una mejoría a la semana de uso de los siguientes *síntomas de xerostomía*⁶⁸: “dificultad para hablar” ($p=0,0002$), “dificultad para comer” ($p=0,004$), “frecuencia líquidos en comidas” ($p=0,029$) y “dificultad para dormir” ($p=0,0005$) (Momm *et al.*, 2010).

Encontramos dos ensayos clínicos aleatorizados en los que se investiga la eficacia de una gelatina humectante oral comestible (OMJ®), que tiene consistencia semisólida para tomar con cuchara, y contine agentes amortiguadores y un alto contenido de agua, un pH neutro y una capacidad tampón similar a la saliva natural, y se compara con un gel comercializado GC® que contiene CMC, goma xantana y carragenina como agentes humectantes y espesantes. El de Lam-Ubol *et al.* (2021) incluyó 56 pacientes (18 mujeres, 38 hombres) con una edad media de 55,9 años, y el de Nuchit *et al.* (2020) 62 pacientes (20 mujeres, 42 hombres) con una edad media de 55,5 años. El protocolo de administración fue de 1-2 cucharadas de OMJ®, mantenerlas en la boca unos segundos y tragarlas, o de 500 mg de GC® cubriendo la cavidad oral, ambos productos se aplicaban cada 3 horas (seis veces al día) durante 2 meses. El *flujo salival estimulado* mostró una tendencia a aumentar en ambos brazos del estudio, más importante en el grupo GC® ($p=0,015$). Ambos productos reducen la acidez del *pH salival* de manera significativa, pero sin alcanzar un pH neutro (OMJ® $p=0,042$, GC® $p=0,027$), así como las colonias de *Candida* (OMJ® $p<0,01$, GC® $p<0,001$), no hubo diferencias significativas entre grupos en ninguna variable. En cuanto a la *capacidad amortiguadora* mejoró en el grupo OMJ®, pero continuó siendo baja ($p=0,029$) (Lam-Ubol *et al.*, 2021). La sensación subjetiva de *xerostomía*⁶⁹ (cuestionario de xerostomía EVA, Pai *et al.*, 2001) mejoró con ambos productos significativamente ($p<0,0001$), así como la *valoración objetiva* de sequedad (CODS, Osailan *et al.*, 2012) al mes de tratamiento ($p<0,05$), a los dos meses solo en el brazo intervención ($p<0,05$). De igual forma, la valoración subjetiva (WST, Horiguchi & Suzuki, 2011) y la objetiva (EAT-10, Belafsky *et al.*, 2008) de la *dificultad para tragar* mejoraron en ambos brazos ($p<0,001$) además se encontró una correlación positiva entre los síntomas de sequedad y la dificultad para tragar ($p<0,0001$). Aunque el uso continuado de ambos sustitutos salivales mejoró la xerostomía y la capacidad de deglutir, se encontraron diferencias significativas a favor de OMJ® ($p<0,05$), salvo en la valoración objetiva de la capacidad de tragar (Nuchit *et al.*, 2020).

Andersson *et al.* (1995) compararon en 20 pacientes (9 mujeres, 11 hombres, 67,1 años de media), los efectos de **Salinum®** y una preparación de **carboximetilcelulosa** (MAS-84), en un ensayo de

⁶⁸Evalúa 1: boca seca en reposo, 2: dificultad para hablar y en qué medida, 3: dificultad para comer y en qué medida, 4: frecuencia con la que bebe líquidos para facilitar la alimentación, 5: frecuencia con la que toma agentes tranquilizadores fuera de las comidas, 6: dificultades para dormir debido a la sequedad bucal, 7: problemas con el sentido del gusto, 8: ¿Qué tan espesa es la saliva restante?, 9: ¿Hasta qué punto el preparado probado se corresponde con sus ideas sobre el sustituto ideal de la saliva? ¿Cómo valora la preparación?, 10: ¿Le gustaría seguir usando el preparado?

⁶⁹1: sequedad de boca, 2: molestias bucales, 3: despertar por la noche para beber agua, 4: problemas del habla, 5: dificultad para tragar y 6: dentaduras postizas mal ajustadas.

diseño *crossover*, cada producto se utilizó 3 semanas, y hubo una semana de lavado antes del cruzamiento. Ambos preparados redujeron los *síntomas de xerostomía* de forma significativa, este efecto fue mayor durante el tiempo en que se utilizó Salinum®, los dominios en los que el extracto de linaza aventaja al preparado de CMC son: “problemas para masticar y tragar” ($p<0,001$), “problemas para hablar” ($p<0,001$), “alteración del gusto” ($p<0,01$). Además de la sintomatología, los índices de placa y de sangrado disminuyeron significativamente más con Salinum®.

Apperley *et al.* (2017) estudiaron una **emulsión aceitosa** desarrollada por Hanning *et al.* (2013) que contiene aceite de salvado de arroz, lecitina de soja y propilenglicol, utilizando metilcelulosa como control positivo y agua destilada como control negativo. En los 40 pacientes incluidos (14 mujeres, 26 hombres), ninguno de los tres productos alivió la *xerostomía* ni mejoró la aceptación en comparación con los periodos en que no se utilizó ningún sustituto salival; la nueva emulsión no mejoró la xerostomía más que los controles, ni la prueba de masticación y deglución de sólidos (TOMASS⁷⁰, Athukorala *et al.*, 2014), aunque mostró una ligera mejoría no significativa desde el punto de vista clínico, pero sí estadístico, de la “sensación de sequedad” (SXI) respecto a la medición basal.

LipoNasal® y **LipoSaliva®** son dos productos en forma de aerosol que contienen liposomas como ingrediente activo, los liposomas tienen la capacidad de emulsionarse fácilmente en agua aumentando la humidificación y protección de las mucosas. Heiser *et al.* (2016) diseñaron un ensayo en 98 pacientes (23 mujeres, 75 hombres, 62 años de media), para evaluar el efecto de los liposomas en las alteraciones sensitivas de los pacientes mediante las pruebas “Sniffin”, “Taste Strips” y un cuestionario de autopercepción⁷¹, y en los síntomas de sequedad con un cuestionario⁷². El periodo de seguimiento fue de 2 meses, aplicando 5 pulsaciones t.i.d., en tres grupos según el tratamiento del cáncer: grupo 1 solo cirugía; grupo 2 cirugía y radioterapia con o sin quimioterapia; y grupo 3 radioterapia con o sin quimioterapia. Analizando los resultados de los grupos 2 y 3, el sentido del *olfato* mejoró ($p<0,0009$) al igual que el sentido del *gusto* ($p<0,0002$), la autopercepción mejoró en la mayoría de los pacientes (grupo 2 $p=0,02$, grupos 3 $p<0,0001$). Los *síntomas* “severidad de la sequedad”, “dificultad para tragar” y “dificultad para hablar” mejoraron significativamente ($p<0,05$).

⁷⁰TOMASS (ToMass): Test of Mastucating and Swallowing Solids.

⁷¹“Mi sentido del olfato es muy limitado.”, “¿Qué tan bueno es tu sentido del olfato en comparación con épocas anteriores?”, “¿Qué tan bien puedes diferenciar el sabor fino en comparación con épocas anteriores (antes del inicio del trastorno)?”, “No puedo percibir diferencias finas en el gusto.”, “Debido a mi disfunción olfativa, la comida sabe diferente de lo que debería saber.”

⁷²“¿Qué tan severa es la sequedad de boca y nariz?”, “¿Qué tan difícil es tragar alimentos?”, “¿Qué tan severamente sufre de caries dental?”, “¿Qué tan difícil es para usted usar su dentadura postiza?”, “¿Qué tan difícil es para usted hablar persistentemente?”

Tabla 7.14. Resumen de las alternativas no farmacológicas.

n	Autor [Estudio]	Producto	Mediciones	Conclusiones resumidas
28	Warde <i>et al.</i> , 2000 [EC no controlado]	<i>Biotene®</i> pasta, colutorio, <i>chicle</i> y <i>Oralbalance gel</i>	Xerostomía (XQ)	Mejora los síntomas
22	McMillan <i>et al.</i> , 2006 [ECA Crossover simple ciego]	<i>Biotene®</i> <i>Oralbalance gel</i> + dispositivo intraoral <i>Oralbalance gel</i>	Flujo salival y xerostomía (XI)	El dispositivo no aporta beneficios
19	Epstein <i>et al.</i> , 1999 [ECA Crossover doble ciego]	<i>Biotene®</i> pasta y <i>Oralbalance gel</i> Placebo CMC	Flujo salival Síntomas de xerostomía (EVA) <i>Candida</i>	Mejora los síntomas. Sin cambios en el flujo ni colonias de <i>Candida</i>
30	Nagy <i>et al.</i> , 2007 [ECA doble ciego]	<i>Biotene®</i> pasta y <i>Oralbalance gel</i> <i>Gel CMC</i> y <i>dentifrico fluorado Oral B®</i>	Flujo salival no estimulado Síntomas de xerostomía (EVA) <i>Candida</i>	Mejora los síntomas y el flujo, reduce recuento de <i>Candida</i>
71	Salom <i>et al.</i> , 2015 [ECA Crossover]	<i>Novasial®</i> spray <i>Aequasyl®</i> spray <i>Biotene®</i> spray	Síntomas de xerostomía (EVA) Cambios subjetivos (EVA) Valoración subjetiva (Escala Lickert) Valoración objetiva condición oral pH salival Efectos adversos	Todos los productos mejoran la sequedad, los síntomas y el estado de los tejidos
20	Shahdad <i>et al.</i> , 2005 [ECA Crossover doble ciego]	<i>Bioxtra®</i> <i>Biotene®</i> <i>Oralbalance gel</i>	Síntomas de xerostomía (EVA)	Ambos mejoran los síntomas, <i>Bioxtra®</i> es mejor en la sequedad y dificultad para hablar, mejor aceptado
40	Porangaba <i>et al.</i> , 2024 [ECA doble ciego]	<i>Bioxtra®</i> Placebo	Flujo salival xerostomía (XQ) Calidad de vida (UW-QOL)	Ambos mejoran los síntomas. <i>Bioxtra®</i> mejora la calidad de vida
20	Davies & Singer, 1994 [ECA Crossover]	<i>Saliva Orthana®</i> Oral Spray Enjuague pilocarpina	Síntomas de xerostomía (cuestionario y EVA)	La pilocarpina mejora los síntomas, especialmente la disgeusia
30	Jellema <i>et al.</i> , 2001 [ECA Crossover doble ciego]	<i>Xialine®</i> Placebo (misma composición sin goma xantana)	Calidad de vida (EORTC QLQ- H&N 35)	Mejora los problemas al hablar
94	Marimuthu <i>et al.</i> , 2021 [ECA doble ciego]	<i>Oral7®</i> mouthwash <i>Colgate Plax®</i>	Flujo salival y xerostomía (SXI)	Aumenta el flujo no estimulado y mejora la sequedad
120	Momm <i>et al.</i> , 2005 [ECA Crossover]	<i>Aldiamed®</i> gel <i>Glandosane®</i> spray Aceite de colza spray <i>Saliva Medac®</i> spray	Síntomas de xerostomía (cuestionario)	Todos mejoran los síntomas, <i>Aldiamed®</i> es el mejor aceptado, y el aceite el peor
55	Momm <i>et al.</i> , 2010 [EC no controlado]	<i>Saliva Natura®</i> spray	Síntomas de Xerostomía (cuestionario)	Mejora la dificultad para hablar, comer y dormir, y reduce la ingesta líquidos
56	Lam-Ubol <i>et al.</i> , 2021 [ECA simple ciego]	<i>OMJ®</i> (<i>Gelatina humectante oral</i>) <i>GC®</i> (<i>Gel de saliva tópico</i>)	Flujo salival pH salival Capacidad amortiguadora <i>Candida</i>	<i>GC®</i> mejora el flujo, <i>OMJ®</i> la capacidad amortiguadora,

				ambos el pH y reducen recuento de <i>Candida</i>
62	Nuchit <i>et al.</i> , 2020 [ECA simple ciego]	OMJ® (<i>Gelatina humectante oral</i>) GC® (<i>Gel de saliva tópico</i>)	Síntomas de xerostomía (VAS-Q) Sequedad bucal (escala Challacombe) Disfagia (EAT-10) Deglución (WST)"	Ambos mejoran la sequedad y la disfagia, pero OMJ® es superior
20	Andersson <i>et al.</i> , 1995 [ECA Crossover simple ciego]	Salinum® CMC (MAS-84)	Síntomas de xerostomía (escala verbal)	Mejora los síntomas
40	Apperley <i>et al.</i> , 2017 [ECA Crossover]	Emulsión aceitosa Control +: Metilcelulosa 1% w/v Control -: Agua destilada	Flujo salival y xerostomía (SXI) Funcionalidad y percepción al masticar (TOMASS)	No hay diferencias clínicamente significativas entre los productos, solo una pequeña mejora de síntomas con la emulsión
98	Heiser <i>et al.</i> , 2016 [EC no controlado]	LipoNasal® y LipoSaliva® Spray	Síntomas de xerostomía (cuestionario y EVA) Gusto y olfato	Mejora la capacidad de hablar, tragar, gusto y olfato

Estimulación mecánica

Kaae *et al.* (2020) en un ensayo fase III con 109 pacientes (37 mujeres, 72 hombres), analizaron las diferencias entre un grupo que consumió goma de mascar sin sabor (media de 4 veces al día) con un grupo control al que solo se le administró cuidados estándar. Al inicio del ensayo, el grupo intervención mostró un incremento del flujo salival de 0,41ml/min tras la estimulación con chicle durante 5 minutos, no se midió en el grupo control para evitar la exposición al chicle. Tras un mes de seguimiento, ambos grupos mostraron un incremento significativo del *flujo salival* al estimularlo, de 0,32 ml/min en el grupo intervención y de 0,52 ml/min en el grupo control ($p<0,001$), a pesar de que el 46% de los pacientes del primero y el 50% del segundo, seguían teniendo un flujo en reposo muy bajo ($<0,1$ ml/min). De igual manera, la estimulación con chicle disminuyó la *viscosidad* de la saliva estimulada en ambos grupos, no existiendo diferencias significativas entre ellos.

Con respecto a los síntomas relacionados con la *xerostomía* (GRIX), solo se hallaron diferencias en la xerostomía y la viscosidad de la saliva durante el día, que mejoraron en el grupo intervención ($p=0,001$ y $p=0,01$, respectivamente), mientras que en el grupo control no cambiaron durante el seguimiento, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. La *calidad de vida* relacionada con la xerostomía se valoró con el cuestionario EORTC QLQ-H&N35 (Bjordal *et al.*, 2000), las puntuaciones medias se muestran a favor de la goma de mascar frente al control para el ítem “Boca seca” ($p=0,05$), en un 38% de los pacientes se redujo vs un 19% en el grupo control,

aunque en ambos grupos hubo pacientes que empeoraron (13% y 6% respectivamente), no se encontraron más diferencias entre grupos. Con respecto al inicio del ensayo, la mejoría fue significativa solamente en el grupo intervención ($p=0,005$), así como el ítem “saliva pegajosa” ($p=0,02$), y en ambos grupos el multi-ítem “alimentación social” ($p=0,003$ en grupo intervención y $p<0,001$ en grupo control).

7.2.3.-Tratamientos alternativos y/o experimentales

Analizamos 19 ensayos que incluyen un total de 1.211 pacientes, en los que se intervino con métodos experimentales y/o alternativos (302 mujeres, 909 hombres), comparados o no, con otros tratamientos o placebo. El seguimiento medio fue de 10 meses, desde 2 semanas (Criswell & Sinha, 2011) a 24 meses (Grønhøj *et al.*, 2018). Los métodos empleados fueron acupuntura (4), 2 estudian la neuroestimulación eléctrica, 4 ALTENS⁷³, 1 láser de diodo, 3 inyección de células madre mesenquimales, 1 humidificación con cánula nasal y 4 extractos herbales. En la Figura 7.12. se representa el tamaño de la muestra de cada tratamiento y las Tablas 7.15 a 7.18 recogen las características de los estudios, agrupados por intervención, y los resultados.

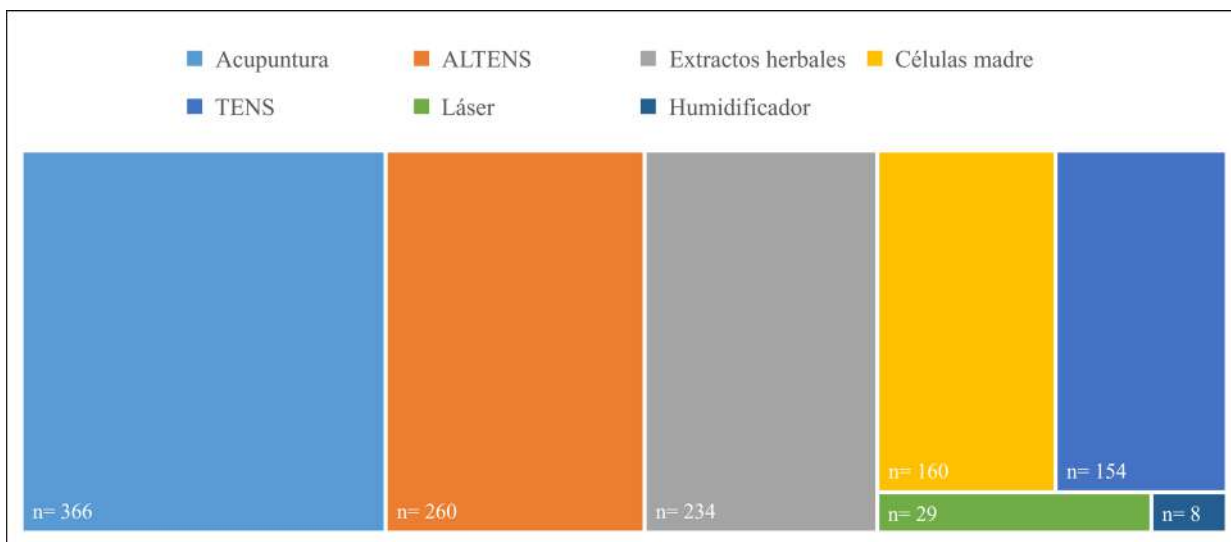


Figura 7.12. Distribución de la muestra en los diferentes tratamientos alternativos.

⁷³ ALTENS: estimulación nerviosa eléctrica transcutánea similar a la acupuntura.

Tabla 7.15. Características de los estudios agrupados por intervención.

Técnica	Autor / Estudio	n	Intervención	Mediciones	Res.
Acupuntura	Blom M <i>et al.</i> , 1996 ECA	38	-2v/ semana/ 6+6 semanas -Acu. placebo	Flujo salival	+
	Cho JH <i>et al.</i> , 2008 ECA	12	-2v/ semana/ 6 semanas -Acu. placebo	Flujo salival Xerostomía (XQ)	+ +
	Cohen L <i>et al.</i> , 2024 ECA	258	-2v/ semana/ 4 semanas -Acu. placebo -HO	Xerostomía (XQ) Calidad de vida (FACT-General)	+ +
	Pfister DG <i>et al.</i> , 2010 ECA	58	-1v/ semana/ 4 semanas Cuidado estándar	Xerostomía (XI)	+
Estimulación eléctrica	Dalbem Paim E <i>et al.</i> , 2019 ECA	68	-TENS 2v/ semana/ 4 semanas -Cuidado estándar	Flujo salival estimulado Percepción del flujo salival (EVA) Calidad de vida (UW-QOL)	+ + +
	Mercadante V <i>et al.</i> , 2024 ECA doble ciego	86	-GenNarino™ 5 min/ hora/ a demanda/ 12 meses -Dispositivo inactivo	Flujo salival Síntomas de xerostomía (VAS-Q) Calidad de vida (EORTC QLQ- H&N35, OH-QoL16, y SF-36)	~ ~ ~
ALTENS	Iovoli AJ <i>et al.</i> , 2020 ECA	30	-4v/semana/6 semanas -2v/semana/12 semanas	Calidad de vida (XeQoLs)	+
	Wong RK <i>et al.</i> , 2003 ECA	37	-2v/semana/6 semanas -Diferentes puntos de acupuntura	Flujo salival Síntomas de xerostomía (cuestionario)	+ +
	Wong RK <i>et al.</i> , 2012 EC no controlado	47	-2v/semana/12 semanas - Sin control	Calidad de vida (XeQoLs)	+
	Wong RK <i>et al.</i> , 2015 ECA (ensayo fase III)	146	-2v/semana/12 semanas -Pilocarpina 5 mg t.i.d./ 12 semanas	Flujo salival Calidad de vida (XeQoLs)	+ +
Láser	Palma LF <i>et al.</i> , 2017 EC no controlado	29	-Láser de diodo 2v/semana -Sin control	Flujo salival pH Calidad de vida (UW-QOL)	+ + +
Células madre	Grønhoj C <i>et al.</i> , 2018 ECA doble ciego (ensayo fase I/II)	33	-Células madre submandibulares -Placebo	Flujo salival no estimulado / estimulado Xerostomía (XQ) Síntomas xerostomía (VAS-Q)	+ - ~ ~
	Jakobsen KK <i>et al.</i> , 2024 ECA doble ciego (ensayo fase II)	120	-Células madre submandibulares -Placebo	Flujo salival no estimulado / estimulado Xerostomía (XQ) Calidad de vida (EORTC QLQ- H&N35) Efectos secundarios	+ - + + +
	Lynggaard CD <i>et al.</i> , 2022 EC no controlado Abierto (ensayo fase Ib)	10	-ASC parótidas y submandibulares -Sin control	Flujo salival no estimulado y estimulado Síntomas de xerostomía (VAS-Q) Calidad de vida (EORTC QLQ- H&N35) Función glandular Efectos secundarios	+ + + + - -
Humidificador nasal	Criswell MA & Sinha CK, 2011 ECA Crossover	8	-Vapotherm MT-3000 -Humidificador estándar de aire frío	Xerostomía objetiva (OAG) Xerostomía subjetiva (Walizer MDQ)	- +

HO: instrucciones sobre enjuagues, bálsamos labiales, pasta dental fluorada, hidratación oral adecuada y otros consejos estándar; ALTENS: acupuntura TENS; ASC: inyección células madre mesenquimales/estromales derivadas del tejido adiposo. + /- significancia estadística respecto al inicio o al control, ~ mejoría leve o parcial; Acu: acupuntura; Res. Resultados.

Acupuntura

Encontramos 4 ECAs (tamaño de la muestra 366) en los que se estudió el efecto de la acupuntura en la xerostomía, el flujo salival, la calidad de vida y el dolor/disfunción. Los grupos control recibieron acupuntura placebo (Blom *et al.*, 1996; Cho *et al.*, 2008), acupuntura placebo e higiene oral (Cohen *et al.*, 2024) o cuidados estándar (Pfister *et al.*, 2010). El tamaño de la muestra, la distribución por sexo y el protocolo de aplicación de cada uno de los estudios, se presentan en la Tabla 7.16.

Tabla 7.16. Características de la población estudiada y protocolos de aplicación de la acupuntura.

Blom <i>et al.</i> , 1996	38 pacientes	12 mujeres, 26 hombres	2v/ semana/ 12 semanas
Cho <i>et al.</i> , 2008	12 pacientes	10 mujeres, 2 hombres	2v/ semana/ 6 semanas
Cohen <i>et al.</i> , 2024	258 pacientes	57 mujeres, 201 hombres	2v/ semana/ 4 semanas
Pfister <i>et al.</i> , 2010	58 pacientes	20 mujeres, 38 hombres	1v/ semana/ 4 semanas

- Flujo salival

La acupuntura aplicada 2 sesiones a la semana durante 6 o 12 semanas, proporciona un incremento del flujo salival en reposo y estimulado en comparación con las medidas basales, incluso un año después de finalizar el tratamiento ($p<0,01$), sin embargo, no lo aumenta de manera significativa con respecto a la acupuntura placebo ($>0,05$) (Blom *et al.*, 1996; Cho *et al.*, 2008).

- Xerostomía

En dos trabajos utilizaron el cuestionario de *xerostomía* XQ, obteniendo resultados contradictorios. Cho *et al.* (2008) observaron que la puntuación media mejoraba significativamente con respecto a la puntuación basal en el grupo intervención ($p<0,05$), pero no encontraron diferencias con la acupuntura placebo ($p>0,05$), mientras que, en el estudio de Cohen *et al.* (2024) las diferencias fueron significativas con un valor $p<0,05$ entre todos los grupos: acupuntura real vs acupuntura placebo, acupuntura real vs higiene oral y acupuntura placebo vs higiene oral. Pfister *et al.* (2010), mediante el cuestionario XI, observaron un beneficio significativo de la acupuntura frente a los cuidados estándar ($p=0,02$).

- Calidad de vida

Cohen *et al.* (2024) analizan la calidad de vida mediante el cuestionario FACT-General (Cella, *et al.*, 1993) en los tres grupos: acupuntura real, acupuntura placebo o solo instrucciones de higiene oral estándar, con una pauta de 2 sesiones semanales, durante 4 semanas. Se revelan diferencias entre

acupuntura y cuidados orales en la semana 4 ($p=0,002$), y entre acupuntura vs placebo ($p=0,005$) y acupuntura vs cuidados orales ($p=0,001$) en la semana 12.

Electroestimulación

Dalbem Paim *et al.* (2019) estudiaron el flujo salival estimulado y la autopercepción de sequedad y calidad de vida con el dispositivo extraoral **Neurodyn II Ibramed®** (Brasil), en 68 pacientes. La electroestimulación a una frecuencia de pulso de 50 Hz, duración del impulso de 250 μ s, durante 20 min, es efectiva en comparación con un plan de cuidados estándar a la hora de aumentar el *flujo salival estimulado*, pasando de $0,16 \pm 0,20$ ml/min a $0,58 \pm 0,58$ ml/min con 2 sesiones semanales durante 4 semanas, este efecto perdura hasta 6 meses después del tratamiento ($p=0,001$).

La *xerostomía subjetiva* cambió significativamente como efecto de grupo ($p<0,0001$), de tiempo transcurrido ($p<0,0001$) y de la interacción grupo/tiempo ($p<0,0001$), al mismo tiempo se correlacionó positivamente con el aumento del flujo salival, aunque hubo una reducción después del tratamiento, y con la puntuación total de la escala de calidad de vida al final del seguimiento ($p=0,039$).

La *calidad de vida* se correlacionó moderadamente con el flujo salival ($p=0,003$), en relación con la calidad de la masticación, de la deglución, del sabor y la autopercepción de la calidad de la saliva (UW-QOL). Hubo un efecto positivo del tratamiento, el tiempo y la interacción tratamiento/tiempo, respecto a deglución, masticación, habla y saliva ($p<0,007$).

Otro dispositivo de neuroestimulación eléctrica analizado es el **GenNarino™** (Saliwell Ltd., Harutzim, Israel/Saarbrücken, Germany), en este caso de uso intraoral. Mercadante *et al.* (2024) estudiaron los cambios en el *flujo salival no estimulado*, la reducción del *grado de xerostomía* ($> 30\%$) y su efecto en la mejora de la *xerostomía* (EVA) y la *calidad de vida* (EORTC QLQ-H&N35, OH-QoL16, SF-36), en comparación con un dispositivo intraoral no activo en 86 pacientes (20 mujeres, 66 hombres). Si bien hubo una leve mejora en todos los parámetros estudiados, los autores no encontraron diferencias significativas en ninguno de los resultados, a excepción del dominio *sequedad oral* del cuestionario EORTC QLQ-H&N35 ($p=0,043$).

ALTENS

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea similar a la acupuntura (ALTENS), se aplica mediante un dispositivo TENS en los puntos adecuados del tratamiento con acupuntura, simulando

un tratamiento de acupuntura, pero sin agujas. Todos los estudios utilizaron el dispositivo **Codetron** (model 902-C; EHM Rehabilitation Technologies Ltd., Ontario, Canadá). El tamaño de la muestra, la distribución por sexo y el protocolo de aplicación de cada uno de los estudios, se presentan en la Tabla 7.17.

Tabla 7.17. Características de la población estudiada y protocolos de aplicación de ALTENS

Wong <i>et al.</i> , 2003	37 pacientes	9 mujeres, 28 hombres	2v/semana/ 6 semanas
Wong <i>et al.</i> , 2012	47 pacientes	7 mujeres, 40 hombres	2v/semana/ 12 semanas
Wong <i>et al.</i> , 2015	146 pacientes	21 mujeres, 125 hombres	2v/semana/ 12 semanas
Iovoli <i>et al.</i> , 2020	30 pacientes	4 mujeres, 26 hombres	4 v/ semana / 6 semanas 2 v/ semana / 12 semanas

- *Flujo salival*

En pacientes con función glandular residual: saliva total no estimulada $\geq 0,1$ ml/min y presencia de humedad oral, los estudios de Wong *et al.* (2003; 2015) mostraron un aumento significativo del flujo salival en reposo y estimulado de los pacientes tratados con ALTENS a los 3 ($p<0,001$) y 6 meses ($p<0,0001$), no hallaron diferencia entre los grupos con diferentes series de puntos de acupuntura activados, ni con la pilocarpina (5mg t.i.d./12 semanas).

- *Xerostomía y calidad de vida*

En el ensayo de Wong *et al.* (2003) se consiguió una mejoría significativa los síntomas de xerostomía a los 3 y 6 meses ($p<0,0005$ y $p<0,0001$, respectivamente), concretamente para los ítems “sequedad de la lengua”, “facilidad para hablar”, “para deglutir” y “comodidad general de la boca”, con respecto a la valoración inicial. No hubo diferencias entre grupos, aunque el grupo en el que se activaron los puntos de acupuntura Sp6, St36 y LI4, mostró una mayor mejoría.

A los 6 meses del tratamiento de 2 sesiones semanales durante 12 semanas, se encontró una reducción de la puntuación media en la XeQoLs del 42,9% en un 86% de los pacientes (Wong *et al.*, 2012). En el estudio piloto de Iovoli *et al.* (2020) consiguieron una disminución significativa a los 15 meses ($p=0,007$), pero sin diferencias entre los dos protocolos empleados. A los 15 meses, la mejoría de los síntomas de xerostomía conseguida con 24 sesiones de ALTENS (2v/semana/12 semanas), es similar a la conseguida con 5mg de pilocarpina t.i.d. durante 12 semanas (Wong *et al.*, 2015).

Los *efectos adversos* reportados fueron: parestesia generalizada, dolor, síntomas gastrointestinales y cefalea.

Láser

La aplicación del láser de diodo de onda continua InGaAlP **Twin Flex III Evolution**⁷⁴ (MMOptics® Ltda, São Carlos, Brasil), dos veces por semana durante 3 meses, en 29 pacientes (8 mujeres, 21 hombres), en un total de 22 puntos⁷⁵, consiguió aumentar la *secreción salival* de manera significativa, el flujo no estimulado de 0.11 ± 0.1 ml/min a 0.19 ± 0.26 ml/min ($p=0,0012$), y el flujo estimulado de 0.19 ± 0.17 ml/min a 0.35 ± 0.26 ml/min ($p<0,0001$). De igual manera, hubo un aumento del *pH* medio salival entre un 8-12% ($p<0,0005$) y de la puntuación media de la *calidad de vida* (UW-QOL) del 35% ($p<0,0001$) (Palma *et al.*, 2017).

Inyección de células madre mesenquimales

Un grupo de investigadores de Dinamarca han realizado varios ensayos clínicos para determinar la seguridad y eficacia de la inyección intraglandular de células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo humano (AT-MSCs⁷⁶). En los ensayos fase I/II de Grønhøj *et al.* (2018) y Jakobsen *et al.* (2024), los pacientes tenían glándulas funcionales, con un flujo basal en reposo entre 0,05 y 0,20 ml/min. La dosis consistió en 25-28 millones de AT-MSCs por glándula submandibular y 50 millones de AT-MSCs por glándula parótida, y se estudiaron los resultados al inicio, 1 y/o 4 meses después de la inyección. El tamaño de la muestra, la distribución por sexo y el protocolo de aplicación de cada uno de los estudios, se presentan en la Tabla 7.18.

Tabla 7.18. Características de la población estudiada y lugar de inyección de las células madre.

Grønhøj <i>et al.</i> , 2018	30 pacientes	11 mujeres, 19 hombres	Submandibular
Lynggaard <i>et al.</i> , 2022	10 pacientes	3 mujeres, 7 hombres	Parótida y submandibular
Jakobsen <i>et al.</i> , 2024	120 pacientes	32 mujeres, 88 hombres	Submandibular

- Flujo salival

La inyección de AT-MSCs logró un incremento significativo del *flujo total no estimulado* al mes (0,03 ml/min) y a los 4 meses (0,04-0,06 ml/min) con respecto a la medición basal ($p<0,05$ y $p<0,003$, respectivamente), mientras que no fueron significativos ni el incremento en los grupos control ni las

⁷⁴Parámetros: longitud de onda 808 nm, densidad de potencia 0,75 W/cm², potencia de salida 30 mW, dosis media por punto de 7,5 J/cm², 10 segundos, 0,3 J de energía, y 6,6 J de energía por sesión.

⁷⁵6 extraorales en cada glándula parótida y 3 en cada glándula submandibular, y 2 intraorales en cada glándula sublingual.

⁷⁶AT-MSCs: adipose tissue-derived mesenchymal stem/stromal cells.

diferencias entre grupos (Grønhøj *et al.*, 2018; Lynggaard *et al.*, 2022; Jakobsen *et al.*, 2024). Para el *flujo estimulado*, solo Lynggaard *et al.* (2022) encontraron un aumento significativo de 0,09 ml/min, al mes y a los 4 meses de la inyección con respecto al inicio pasando de $0,66 \pm 0,11$ a $0,75 \pm 0,1$ ml/min ($p=0,017$ y $p=0,019$, respectivamente). El análisis de *flujo submandibular estimulado* mostró un leve aumento, no significativo, en ambos grupos (Grønhøj *et al.*, 2018).

- Xerostomía y Calidad de vida

Jakobsen *et al.* (2024) encontraron una mejoría significativa en todos los dominios de la XQ en ambos grupos, sin diferencias entre grupos y Lynggaard *et al.* (2022) una reducción significativa de la puntuación media ($p=0,0004$), mientras que en el ensayo de Grønhøj *et al.* (2018) solo mejoraron el dominio “comer alimentos sólidos” y el relacionado con la “sed” (EVA) ($p=0,008$ y $p=0,035$, respectivamente) del grupo intervención, en el grupo control no hubo cambios significativos en ninguno de los dominios del cuestionario.

Hubo una mejoría significativa en todos los dominios evaluados del cuestionario EORTC QLQ-H&N35: “sequedad”, “saliva pegajosa”, y “dificultad para tragar” (Lynggaard *et al.*, 2022; Jakobsen *et al.*, 2024), también en el grupo control de Jakobsen *et al.* (2024), pero sin diferencia entre grupos.

El estudio de la *función glandular* mediante la gammagrafía no mostró cambios significativos durante los 4 meses ni en la tasa de absorción ni en la fracción de excreción tras la administración de AT-MSCs (Lynggaard *et al.*, 2022).

Los *efectos adversos* reportados de la técnica fueron (CTCAE v5.0): dolor Grado 1 en la zona inyección en todos los pacientes (1-2 minutos), hematoma temporal, hinchazón temporal submandibular (grupo intervención) y síncope vasovagal durante la inyección (Lynggaard *et al.* 2022; Jakobsen *et al.*, 2024).

Humidificación

Criswell & Sinha (2011) compararon el VapoTherm MT-3000 (VapoTherm Inc., Annapolis, MD,2 USA) con un vaporizador estándar de aire frío (Lasko Products, Inc.; Oeste de Chester, Pensilvania) en 8 pacientes (3 mujeres y 5 hombres), y encontraron que ambos dispositivos proporcionaron mejoría significativa de la *xerostomía* desde el punto de vista subjetivo con el cuestionario Walizer MDQ, pero no hubo diferencias entre ambos. Tanto el examen físico (OAG) como el alivio de síntomas como sequedad, deglución y dificultad al hablar (EVA), no mejoraron con ninguno de los dispositivos.

Preparados herbales

Estudios *in vitro* han demostrado que el extracto de algunas plantas de la familia *Malvaceae* tienen propiedades antiinflamatorias y regenerativas de las mucosas. Sus raíces contienen alrededor de un 5-11% de polisacáridos solubles en agua, que tienen efecto mucilaginoso y bioadhesivo. Estas propiedades le confieren la capacidad de formar capas de polisacáridos en las mucosas inflamadas o irritadas (Deters *et al.*, 2010). En la Medicina Tradicional Persa (TPM) se han empleado plantas mucilaginosas como *Alcea digitata* Alef. (malvarrosa) y *Malva sylvestris* L. (malva común) para el tratamiento de la boca seca (Razavi *et al.*, 2011), el mucílago parece actuar mediante dos mecanismos: lubricando y protegiendo las membranas mucosas, y aportando humedad y frescor gracias a las propiedades de la planta (Heydarirad & Choopani, 2015).

En nuestro análisis encontramos dos ensayos aleatorizados que estudian las ventajas de un compuesto herbal que combina *Malva sylvestris* y *Alcea digitata* frente a la saliva artificial Hypozalix®⁷⁷ (actualmente descatalogado). En un estudio en 62 pacientes (21 mujeres, 41 hombres, con 50,5 años de media), aplicando ambos productos 3 veces al día durante 4 semanas, ambos tratamientos mejoraron la sensación de xerostomía (EVA) a las 4 semanas respecto al inicio ($p<0,001$ en ambos grupos), la diferencia entre grupos fue significativa a favor del compuesto herbal ($p<0,001$). El cambio en el grado de sequedad evaluado por el investigador, fue significativo en el grupo intervención al final del estudio respecto al inicio, no difirió entre grupos a las 4 semanas (CTCAE v4.0) (Ameri *et al.*, 2016).

En el segundo estudio de 60 pacientes (19 mujeres, 41 hombres, 50,3 años de media), la combinación de extractos herbales t.i.d., mostró una ventaja importante frente a la saliva artificial en las puntuaciones medias de xerostomía ($p=0,017$) y global del EORTC QLQ-H&N35 ($p=0,007$). Mejoraron de manera significativa los dominios “dolor”, “deglución”, “habla” y “alimentación” en el grupo experimental, así como en el grupo control, excepto el dolor, con diferencias entre grupos en deglución y habla, pero no en otros dominios específicos relacionados con la sequedad como “viscosidad de la saliva”, “dificultad para abrir la boca” y “tos” (Heydarirad *et al.*, 2017).

Los *efectos adversos* asociados fueron náuseas, vómitos y dolor epigástrico.

La Medicina Tradicional y Complementaria (T&CM, 2009) ofrece tratamiento a base de hierbas, para conocer su efecto en el flujo salival y en la calidad de vida de los pacientes con la boca seca, Lim *et al.*, (2019) realizaron un estudio observacional durante 6 meses en 42 pacientes (16 mujeres, 26

⁷⁷ Carboximetilcelulosa sódica.

hombres, media de 55 años), el grupo intervención utilizó combinaciones personalizadas de extractos herbales dependiendo de la sintomatología que presentaran y el grupo control siguió con los cuidados estándar. Los productos más empleados fueron: *Prunus mume* (ciruela umeboshi), raíz de *notoginseng* (ginseng), raíz de *Trichosanthis* (calabaza de serpiente), y 3 fórmulas que combinaron diversas plantas. No se observó ningún efecto de los extractos herbales en el *flujo salival no estimulado*, sin embargo, aumentaron el *estimulado* a los 6 meses, pasando de 0,15 ml/min a 0,46 ml/min ($p=0,03$), siendo mucho mayor que en el grupo control ($p=0,001$). También fueron más efectivos en los dominios “habla”, “alimentación” y “dolor de cabeza y cuello” del cuestionario de calidad de vida HNQOL ($p<0,05$) (Terrell *et al.*, 1997).

Más recientemente Piboonratanakit *et al.* (2023) han valorado en 70 pacientes (25 mujeres, 45 hombres, 56 años de media) un preparado en espray de *Trehalosa* (10%) comparado con carboximetilcelulosa durante 14 días, mejorando el *flujo salival no estimulado* en el grupo intervención ($p=0,009$), aumentando el pH ($p=0,033$), y mejorando la mayoría de los ítems de calidad de vida en ambos grupos de manera significativa, salvo en el ítem “valorar dolor/malestar” y en la dimensión Social (XeQoLs). Los autores no han encontrado diferencias entre grupos.

La Tabla 7.19 recoge las características de los estudios y un resumen de las conclusiones.

Tabla 7.19. Estudios de extractos herbales.

n	Autor [Estudio]	Producto	Mediciones	Conclusiones resumidas
62	Ameri <i>et al.</i> (2016) [ECA]	<i>Malva sylvestris</i> y <i>Alcea digitata</i> Hypozalix®	Xerostomía (EVA) Xerostomía objetiva	Mejora la sequedad
60	Heydarirad <i>et al.</i> (2017) [ECA abierto]	<i>Malva sylvestris</i> y <i>Alcea digitata</i> Hypozalix®	Calidad de vida (EORTC QLQ-H&N35)	Mejora los síntomas
42	Lim <i>et al.</i> (2019) [EC controlado]	Diferentes extractos y fórmulas	Flujo salival Calidad de vida (HNQOL)	Aumentan el flujo estimulado y mejoran los síntomas
70	Piboonratanakit <i>et al.</i> (2023) [ECA doble ciego]	<i>Trehalosa</i> (un carbohidrato del grupo de los disacáridos) CMC	Flujo salival pH Calidad de vida (XeQoLs)	Aumentan el flujo no estimulado, el pH y mejoran los síntomas

7.3.-Síndrome Sjögren

Tras la última búsqueda realizada en septiembre de 2024 en las bases de datos, se identificaron 818 artículos: 656 en PubMed y 162 en WOS. Después de eliminar los duplicados, los títulos y resúmenes

de 397 artículos fueron revisados según los criterios de selección. 255 artículos fueron excluidos y 142 revisados a texto completo.

El número total de artículos incluidos fue de 92, con un total de 5.442 participantes de los cuales 4.057 fueron mujeres (74,30 %) y 911 hombres (16,68 %) y en 8 artículos no se especificó el número de pacientes por sexo (n=474).

El tiempo medio de seguimiento de los estudios fue de 19,24 semanas y en 7 estudios se analizaron tiempos menores a un día. El rango de tiempo de análisis osciló desde los 10 min del estudio Strietzel *et al.* (2007), que analiza el efecto de un dispositivo de electroestimulación en el síndrome de Sjögren primario; hasta 48 meses (Ciccia *et al.*, 2013; Miyawaki *et al.*, 1999).

En la tabla 7.20 podemos ver el tipo de estudios analizados.

Tabla 7.20. Tipo de estudios analizados.

Tipo de estudio	N	Otros datos
EC Crossover	17	16 fueron ECA Crossover
EC antes-después	12	3 abiertos
ECA	49	7 multicéntricos, y 13 paralelo y 1 abierto
EC	11	3 abiertos y 1 paralelo
Serie de casos	2	1 antes después
Cohorte retrospectiva	1	

EC: Ensayo Clínico, ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado.

Los tipos de estudios menos frecuentes fueron aquellos con cohorte retrospectiva y las series de casos, con una evidencia baja. El tipo de estudio más frecuente fueron los ensayos clínicos aleatorizados (n=50), aquellos que muestran una mayor evidencia. De estos, 6 fueron multicéntricos, 14 con diseño paralelo y 16 *crossover*. También se incluyeron 12 EC antes-después.

En cuanto al diagnóstico de los participantes incluidos, en 56 artículos fue de síndrome Sjögren, (dos artículos síndrome Sjögren con sialoadenitis y en un artículo el diagnóstico fue de xerostomía y se incluyeron pacientes con síndrome de Sjögren). En 35 artículos el diagnóstico fue de síndrome Sjögren primario (uno de ellos asociado al linfoma MALT), en 2 artículos síndrome Sjögren secundario (Tabla 7.21).

Tabla 7.21. Clasificación del tipo de síndrome de Sjögren según los distintos artículos.

	N	Otros datos
Síndrome Sjögren	55	En 6 se especifica primario y secundario
Síndrome Sjögren Primario	35	1 asociado a linfoma MALT
Síndrome Sjögren Secundario	2	

Al hacer un análisis de los estudios por región donde fueron publicados observamos el mayor número es en Europa (n=44), seguido de Asia (n=24) y América del norte (n=19). (Tabla 7.22).

Tabla 7.22. Estudios analizados por regiones.

Región	Nº de trabajos	N total
Europa	44	2.155
Dinamarca	7	226
Países Bajos	6	123
Francia	6	412
Italia	4	82
Reino Unido	6	662
Suecia	3	57
España	2	84
Portugal	2	190
Bélgica	2	119
Finlandia	2	47
Turquía	2	59
Alemania	2	94
Asia	24	1.595
Japón	11	453
China	9	940
Israel	2	76
Taiwan	2	85
América del Norte	18	1.333
EE. UU.	17	1.298
Canadá	1	35
América Latina	5	251
Brasil	4	179
Chile	1	72
Oceania	1	108
Australia	1	108
Total	93	5.442

Nº: Número de estudios publicados por regiones. N: población total.

En cuanto al tipo de tratamiento, se puede observar el número de estudios incluidos de cada tipo en la Tabla 7.23. En cuanto al tratamiento farmacológico se incluyeron 59 estudios, y al no farmacológico (incluyendo tratamientos alternativos) 33 estudios.

Tabla 7.23. Tipo de tratamientos empleados en los distintos artículos.

Tratamiento		Nº=92
Tratamiento farmacológico	Vs placebo	38
	Sin control	14
	Vs no farmacológico	2
	Vs farmacológico	4
	Vs cuidados estándar	1
Tratamiento no farmacológico y alternativos	Placebo	16
	Vs no farmacológico	10
	Vs no tratamiento	4
	Vs cuidados estándar	1
	Sin control	2

Nº: número de artículos.

Al analizar los diferentes métodos de tratamiento utilizados en los trabajos estudiados, los agrupamos en: métodos farmacológicos (tratamientos tópicos y sistémicos) (3.744 pacientes), no farmacológicos (incluye tópicos y estimulantes) (1.389 pacientes), y métodos alternativos (306 pacientes) (Figura 17.13). Cuando en un estudio hubo dos opciones lo incluimos en los dos grupos y algunos de los tratamientos podrían clasificarse dentro de un grupo u otro. Todos los artículos incluidos en este apartado se describen en la Tabla 7.24.

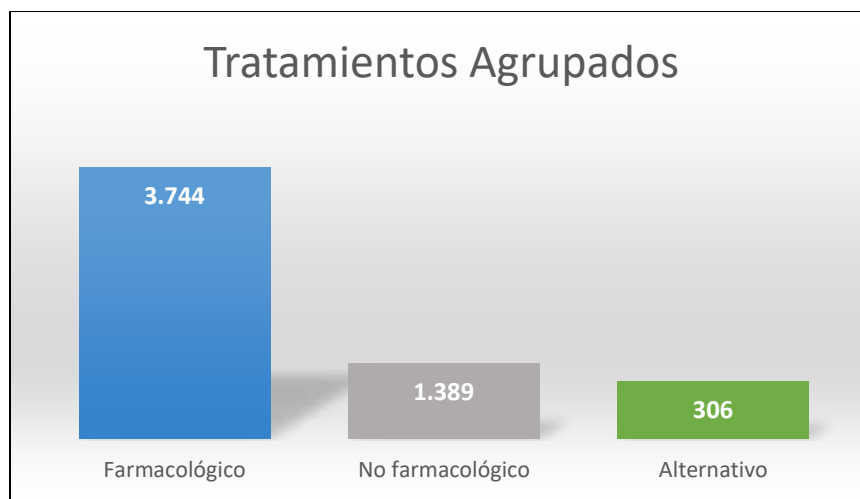


Figura 7.13. Pacientes tratados en los diferentes estudios con un método u otro, de manera individualizada o comparativa.

Tabla 7.24. Resumen de todos los productos analizados en esta revisión.

Datos			Intervención interés	Evento de interés	Resultados
Autor, año y país	Diseño	N [Dg]	Intervención [Comparación]	Principal [Secundarios]	
Aliko <i>et al.</i> , 2012, Alemania	EC Abierto Antes-después	21 [SS-S]	Biotene®, Oral Balance gel 4 veces/día [Sin grupo control]	Xerostomía (EVA) [Flujo salival no estimulado (sialometría)]	Significativo para xerostomía, no para flujo no estimulado
Alpöz <i>et al.</i> , 2008, Turquía	ECA <i>Crossover</i>	29 [SS]	Xialine® Spray 6 veces/día por 14 días [Placebo]	Flujo salival estimulado, flujo salival no estimulado, xerostomía (EVA) [NR]	Significativo para flujo, no para xerostomía
Alves <i>et al.</i> , 2004, Brasil	ECA	42 [SS-P]	Oral Balance® gel [Placebo]	Flujo salival (sialometría), xerostomía (EVA) [NR]	Significativo para xerostomía, no para flujo
Bikker <i>et al.</i> , 2012 Países Bajos	EC Abierto	13 [SS-P]	Leflunomida oral 20 mg/día durante 24 semanas [Sin grupo control]	Capacidad inmunoreguladora, flujo salival (Sialometría) [NR]	Datos no extraíbles
Bowman, 2017. Reino Unido	ECA Multicéntrico	133 [SS-P]	Rituximab 1000 mg/250 ml [Placebo]	Xerostomía (EVA), flujo salival no estimulado [NR]	Significativo para flujo a las 36 y 48 semanas, no para xerostomía
Bowman <i>et al.</i> , 2022, Reino Unido	ECA Multicéntrico	190 [SS-P]	Ianalumab subcutánea 5 mg, 50 mg o 300 mg [Placebo]	Cambio ESSDAI [Flujo salival estimulado (sialometría), Flujo salival no estimulado (sialometría)]	Significativo para flujo estimulado, no para no estimulado
Cafaro <i>et al.</i> , 2015, Italia	ECA	26 [SS]	Láser rojo (650nm) 5mW 120 segundos por punto de área 5 sesiones /semana [Placebo (acupuntura-láser sin radiación)]	Flujo salival [NR]	Significativo para flujo
Cankaya <i>et al.</i> , 2010, Turquía	EC Abierto Antes-después	30 [SS-P]	Hidroxiclороquina 400 mg/día Por 30 semanas [Sin grupo control]	Flujo salival estimulado, flujo salival no estimulado [Xerostomía (EVA)]	Significativo para flujo no estimulado y xerostomía; no para estimulado
Capaccio <i>et al.</i> , 2018, Italia	EC Abierto Antes-después	22 [SS*]	Grupo A Sialendoscopia + irrigaciones intraductales con esteroides Grupo B Sialendoscopia [Sin grupo control]	Xerostomía (Xerostomía Inventory XI) [Dolor (EVA), ESSPRI]	Significativo para xerostomía, dolor y ESSPRI
Ciccio <i>et al.</i> , 2013, Italia	EC Antes-después	10 [SS-P]	Rituximab 1000 mg intravenoso [Sin grupo control]	Flujo salival no estimulado [NR]	Datos no extraíbles
Cifuentes <i>et al.</i> , 2018, Chile	ECA	72 [SS]	Pilocarpina 5mg 10 gotas 3 veces/día por 12 semanas [Saliva artificial 12 semanas]	Flujo salival no estimulado (sialometría) [Sequedad oral (clínica) (1-10), Sequedad ocular]	Significativo para sequedad oral y oftálmica
Cornec <i>et al.</i> , 2015, Francia	ECA Multicéntrico	120 I: 63 C:57 [SS-P]	Rituximab [Placebo]	Mejoría sensación general, sequedad oral, sequedad ocular [NR]	No significativo

da Mata <i>et al.</i> , 2020, Portugal	ECA <i>Crossover</i>	110 I:56 C:54 [SS-P]	Ácido málico (pastilla) [Ácido cítrico (colutorio 20ml)]	Xerostomía (SXI-5-PL), calidad de vida (OHIP-14-PT) [Flujo salival]	Ácido málico significativo para flujo salival
Da Silva Marques <i>et al.</i> , 2011, Portugal	ECA	80 I:40 C:40 [SS-P]	G1: Ácido cítrico G2: Xilitol + ácido málico [Control parafina]	Flujo salival estimulado, erosión dental (tiempo pH<4,5) [Flujo salival]	No significativo para flujo salival
De Rossi <i>et al.</i> , 2014, EE. UU.	ECA	60 [SSy X]	Formulación natural de catequinas del té [Placebo]	Flujo salival (sialometría) [Calidad de vida (EVA)]	Significativo para flujo salival
Devauchelle-Pensec <i>et al.</i> , 2011, Francia	Serie de casos Antes-después	16 [SS]	Rituximab [Sin grupo control]	Calidad de vida (EVA) [NR]	Significativo para calidad de vida
Donatsky <i>et al.</i> , 1982, Dinamarca	ECA <i>Crossover</i> Washout: 1 semana	25 [SS]	Preparación A: Saliment® (carboxymethylcellulose, sorbitol, glicerol, aetheroleum cítrico y sales en proporciones como la propia saliva) [Preparación B: sorbitol, glicerol, aetheroleum crítico en agua purificada. Preparación C: Agua purificada]	Flujo salival parotídeo (sialometría), xerostomía (Cuestionario) [NR]	Significativo para flujo y xerostomía
Epstein <i>et al.</i> , 1983, Canadá	EC	35 [SS]	Sialor (Anetol tritona) [Placebo]	Flujo salival no estimulado (sialometría), sequedad mucosa, atrofia mucosa, inflamación, ulceración, problemas prótesis, dificultad para hablar [NR]	Significativo para xerostomía
Fidelix <i>et al.</i> , 2017, Brasil	ECA	66 [SS]	Láser [Placebo]	Xerostomía (Xerostomía Inventory XI), flujo salival	No significativo para xerostomía
Fife <i>et al.</i> , 2002, EE. UU.	ECA	75 30mg: 25 60mg: 27 C: 23 [SS]	Cevimelina 30 mg [Placebo] Cevimelina 60 mg]	Efecto cevimelina en xerostomía y queratoconjuntivitis seca [Xerostomía (EVA), Evaluación global mejoría (EVA), Flujo salival no estimulado (Sialometría)]	Significativo para flujo y sin diferencias entre 30 y 60 mg
Frost <i>et al.</i> , 1978, Dinamarca	ECA <i>Crossover</i>	29 [SS]	Bromexina 24 mg/día [Bromexina 48 g/día -Placebo]	Secreción de las glándulas lacrimales y salivales [Humedad ojo, Daño epitelio conjuntiva y córnea]	Datos no extraíbles
Manthorpe <i>et al.</i> , 1981, Dinamarca	ECA <i>Crossover</i>	32 [SS]	Bromexina 16 mg/ 8 horas NA- 872 15 mg/ 8 horas (metabolito de la bromexina) [Placebo]	Función glándula lacrimal [Función glándula salival (flujo salival no estimulado, EVA)]	No significativo para EVA y no extraíbles los demás datos
D'Agostino Gennari <i>et al.</i> , 2024, Brasil	ECA	60 [SS]	N-acetilcisteína [Placebo]	ESSPRI, xerostomía Inventory (XI), saliva estimulada y no estimulada [NR]	Sin diferencias significativas. Grupo control significativamente más saliva no estimulada
Frost <i>et al.</i> , 2006,	ECA <i>Crossover</i>	29 [SS]	Dispositivo intraoral con sustituto salival en gel	Efecto dispositivo oral en entorno oral	Significativo para flujo

Reino Unido			[Cuidado estándar (agua, sustituto salival gel, chicle)]	[Sequedad oral clínica (escala 1-10), flujo salival no estimulado (Sialometría)]	salival no estimulado
Fox <i>et al.</i> , 2001, EE. UU.	EC Antes-después	22 [SS-P]	Pastillas de anhydrous crystalline maltose [Sin grupo control]	Función salival [Flujo salival no estimulado, Síntomas orales y oculares (EVA)]	Significativo para síntomas orales, no para flujo
Gambino <i>et al.</i> , 2016 Italia	EC	24 G. A: 8 G. B: 8 G. C: 8 [SS-P]	Grupo A: terapia periodontal no quirúrgica + Cariex® Grupo B: espray bicarbonato y xilitol (Cariex®) Grupo C: terapia periodontal no quirúrgica	Efectos de Cariex® en incomodidad oral [Flujo salival no estimulado y estimulado (sialometría), incomodidad oral (cuestionario)]	En grupos A y B significativo para flujo no estimulado. No hay diferencias entre grupos respecto al flujo
Gescuk <i>et al.</i> , 2005, EE. UU.	ECA Paralelo	16 [SS-P]	Lamivudina 150 mg 2 veces/día por 8 semanas [Placebo]	Flujo salival no estimulado [Flujo salival estimulado global, saliva estimulada parotídea, Xerostomía (VAS 0-100)]	No es significativo para flujo ni para xerostomía
Gottenberg <i>et al.</i> , 2014, Francia	ECA Paralelo	120 I: 56 C: 64 [SS-P]	Hidroxiclороquina 400mg/día [Placebo]	Proporción de pacientes con reducción del 30% en 2-3 síntomas de base (sequedad, fatiga y dolor) [Flujo salival no estimulado, xerostomía (Sicca Symtoms Inventory SSI)]	No significativo para flujo
Hu <i>et al.</i> , 2014, China	ECA Multicéntrico	240 I: 160 C: 80 [SS-P]	Mezcla de hierbas chinas una vez al día [Placebo]	Sugar test, Flujo salival [Xerostomía (NRS-11)] ⁷⁸	Significativo para xerostomía, no para sugar test ni flujo
Shao <i>et al.</i> , 2022, China		70 (64 finalizan) [SS-P]	CheReCunJin [CheReCunJin + hidroxiclороquina 0,2g oral/2 al día]	ESSPRI, ESSDAI [NR]	Mejoría ESSDAI y ESSPRI en ambos grupos
Ichikawa <i>et al.</i> , 1988, Japón	EC Antes-después	12 [SS]	Ambroxol 135 mg/día 3 tabletas de 15 mgrs 3 veces/día [Sin grupo control]	Efecto clínico del ambroxol [Flujo salival estimulado (gum test), Xerostomía]	No significativo para flujo ni xerostomía
Izumi <i>et al.</i> , 1998, Japón	EC	31 [SS-P y S]	Succinato sódico de prednisolona 2 mg/ml en solución + solución salina (ambas parótidas mediante catéter) [Solución salina]	Índice de flujo salival [Flujo salival (Saxon test)] ⁷⁹	Significativo para flujo salival
Jager <i>et al.</i> , 2016, Países Bajos	ECA Paralelo	20 I: 10 C: 10 [SS]	Sialendoscopia [No tratamiento]	Flujo salival no estimulado (Sialometría) [Flujo salival estimulado (Sialometría), Xerostomía (XI), Sequedad bucal clínica (escala 1-10 puntos)]	Significativo para xerostomía y sequedad bucal clínica, no para flujo salival

⁷⁸NRS: Numerical Rating Scale-11 (Stress NRS-11). Pararevisar se recomienda: Karvounides et al, 2016, Accesible en: <https://www.oatext.com/pdf/PD-1-124.pdf>

⁷⁹Test de Saxon. Se coloca una esponja en el interior de la cavidad oral para que el paciente la mastique durante 2 min. Luego se pesa para medir el volumen salivar almacenado en el interior de ésta. (Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. Arthritis Rheum. 1985 Oct;28(10):1128-32. doi: 10.1002/art.1780281008.)

Johansson <i>et al.</i> , 2001, Suecia	ECA <i>Crossover</i>	22 [SS-P y S]	Enjuague con extracto de Linaza Salinum® en solución 2ml/250ml + 0,2% gluconato de clorhexidina	Xerostomía [Cuestionario síntomas orales, caries / placa bacteriana/gingivitis, flujo salival no estimulado]	Significativo en el cuestionario de síntomas de sequedad oral y problemas al hablar y SBA
Li <i>et al.</i> , 2023, China	ECA	64 [SS-P]	Solución de células madre derivadas de tejido adiposo ADSC; 1ml diluido en 5ml de solución salina al 0,9%, inyectada en la parótida; 0,05ml/kg [Placebo: Solución salina 0,9%]	Secreción salival ESSDAI ESSPRI [NR]	Significativo para secreción, ESSDAI y ESSPRI.
Karagozoglu <i>et al.</i> , 2020, Países Bajos	ECA paralelo	45 G1:15 G2: 15 C: 15 [SS]	Grupo 1: sialendoscopia de suero salino Grupo 2: Sialendoscopia se suero + 40mg/ml de acetónido triamcinolona [No tratamiento]	Flujo salival no estimulado (sialometría) [Flujo salival estimulado (sialometría), xerostomía (XI), evaluación clínica sequedad bucal (escala 1-10 puntos)]	G1: ignificativo para flujo salival estimulado, no estimulado y xerostomía. G2: ignificativo para xerostomía
Kasama <i>et al.</i> , 2008, Japón	ECA paralelo	27 I: 14 C: 13 [SS]	Nizatidina 150 mg 2 veces/día [Famotidina 20 mg 2 veces/día]	Secreción salival (SAXON test), Xerostomía [Estado clínico asociado a xerostomia]	Nizatina significativo para xerostomía y estado clínico asociado. Famotidina: no significativo
Khurshudian. 2003, EE. UU.	EC Abierto	12 I: 8 C: 4 [SS]	Interferón alfa 150 UI 3 veces/día [Placebo]	Función glándula salival (ml/min) [Sequedad bucal (EVA)]	Significativo para flujo salival no estimulado y sequedad oral.
Klestov <i>et al.</i> , 1981, Australia	ECA	108 I: 52 C:56 [SS]	Saliva artificial (formula Shannon ⁸⁰ + metilcelulosa) [Colutorio con glicerina]	Xerostomía (EVA) [NR]	No significativo
Leung <i>et al.</i> 2007, China	ECA paralelo	44 I: 21 (9 SS1/12 SS2) C:23 (11 SS1/12 SS2) [SS P y S: 20; SS1/24S S2] [SS]	Clorhidrato de cevimeлина 30 mg 3 veces/día [Placebo]	Flujo glándula salival (sialometría), manifestaciones clínicas xerostomía [Flujo salival estimulado (sialometría), xerostomía (XI)]	Significativo para xerostomía
List <i>et al.</i> , 1998, Suecia	ECA	21 I: 10 C: 11 [SS]	Acupuntura 30 minutos 2 veces/semana en glándulas salivales mayores y menores [Sin tratamiento]	Flujo salival no estimulado (ml/min), flujo salival estimulado (ml/min) [Xerostomía (EVA)]	Significativo para flujo salival estimulado y xerostomía, no para flujo no estimulado
Liu <i>et al.</i> , 2019, China	ECA paralelo	314 I: 211 C: 103	Glucósido de peonía 0,3 grs (capsulas) 2 capsulas 3 veces/día	ESSPRI [Sequedad de ojos/ boca/ piel/ nariz/ garganta]	Significativo para flujo salival

⁸⁰Fórmula de Shannon. Fórmula a base de Solución salina. Contiene por litro: 20,0 mEq de potasio, 27,4 mEq de cloruro, 22,0 mEq de sodio, 5,0 mg de fluoruro y 1,5 mg % de magnesio, 6,0 mg % de calcio, 21,7 mg % de fosfatos (como fosfato inorgánico. Con una densidad de 1.005 y un pH de 7. Shannon et al. 1977.

		[SS]	[Sin tratamiento]	(EVA), flujo salival estimulado, flujo salival no estimulado, ESSDAI]	estimulado. Datos no extraíbles para xerostomía y flujo no estimulado
López-Pintor <i>et al.</i> , 2019, España	ECA paralelo	24 I: 13 C: 11 [SS]	Xerostom® colutorio + pasta (aceite de oliva betaína + xilitol + provitamina b5) [Placebo]	Xerostomía (EVA) [Calidad de vida (OHIP-14)]	Significativo para sensación de boca seca y calidad de vida
Machado <i>et al.</i> , 2020, Brasil	Serie de casos	11 [SS]	Abatacept 500 mg Iv/mes [Sin grupo control]	Calidad de vida (FS-36), fatiga (FACIT), ESSDAI index, flujo salival (ml/min) [NR]	Significativo para ESSDAI y para flujo salival
Malmström <i>et al.</i> , 1988, Finlandia	EC Abierto	25 I: 11 C: 14 [SS]	Sulfarlem 25 m [Cuidado estándar]	Flujo salival no estimulado y estimulado (sialometría) [Síntomas subjetivos xerostomía]	Datos no extraíbles
Mariette <i>et al.</i> , 2004, Francia/ Bélgica	ECA Multicéntrico	103 I= 54 C= 49 [SS]	Infliximab 5 mg/kg IV [Placebo]	Flujo salival (ml/min), xerostomía (EVA) [NR]	No significativo para flujo ni xerostomía
Mariette <i>et al.</i> , 2015, Francia/ Italia	ECA Abierto	30 I: 30 [SS]	Belimumab 10 mg/kg/ semana [Sin grupo control]	Flujo salival (ml/min), xerostomía (EVA) [NR]	Significativo para xerostomía, no para flujo salival
Mariette <i>et al.</i> , 2022, Francia/ Italia	ECA doble-centro	60 G1: 17 G2: 19 G3: 16 C: 8 [SS-P]	Belimumab 200 mg, por semana (52 semanas) + Rituximab 1000 mg intravenoso (en las semanas 8 y 10) [Placebo]	ESSDAI ESSPRI [Flujo salival estimulado y no estimulado]	Significativo para ESSDAI, y para flujo salival estimulado y no estimulado
Fisher <i>et al.</i> , 2024, Reino Unido	ECA	273 [SS]	Iscalimab subcutáneo 150/300/600mg [Placebo]	ESSDAI, ESSPRI [NR]	Mejoría significativa para ESSDAI con dosis de 150 y 600 mg
Manthorpe, 1984a, Dinamarca	ECA Crossover	36 [SS]	Ambroxol 30 mg/12 h [Placebo]	Función glándula lacrimal [Función glándula salival (flujo salival no estimulado, EVA)]	Datos no extraíbles
Manthorpe <i>et al.</i> , 1981, Dinamarca	ECA Crossover	32 [SS]	Bromexina 16 mg/ 8 horas NA- 872 15 mg/ 8 horas (metabolito de la bromexina) [Placebo]	Función glándula lacrimal [Función glándula salival (Flujo salival no estimulado, EVA)]	No significativo para EVA y no extraíbles los demás datos
Manthorpe <i>et al.</i> , 1984b, Dinamarca	ECA Crossover	36 [SS]	Efamol® (precursor PG E) Efavit (ácidos grasos y vitaminas (E, C, B6 y B3)) [Placebo]	Función glándula lacrimal [Función glándula salival (flujo salival no estimulado, EVA)]	Datos no extraíbles
Meijer <i>et al.</i> , 2010, Países Bajos	ECA Paralelo	30 I: 20 C: 10 [SS]	Rituximab 1000mg IV (días 1 y 15) Pre tto: metilprednisona (100 mg IV), paracetamol (1 gr VO) y clemastina (2 mg IV) Post tto: Prednisona VO 60 mg días 1 y 2 // 30 mg días 3 y 4 // 15 mg día 5 [Placebo; Idem pre y post tto]	Flujo salival estimulado [Xerostomía (EVA)]	No significativo para flujo ni xerostomía (EVA)

Olsson <i>et al.</i> , 1991, Suecia	ECA <i>Crossover</i>	14 [SS*]	Chicle PTC ⁸¹ [Chicle V6®]	Flujo salival (sialometría), xerostomía (EVA) [NR]	Significativo para flujo salival., no para xerostomía
Pedersen <i>et al.</i> , 1999, Dinamarca	ECA <i>Crossover</i>	40 G1: LV-Placebo G2: Placebo-LV [SS]	LongoVital® (LV) (vitaminas y hierbas) [Placebo]	Flujo salival (sialometría) [Xerostomía]	Significativo para flujo salival estimulado, no para no estimulado y xerostomía
Petrone <i>et al.</i> , 2002, EE. UU.	ECA Paralelo	197 CV15: 65 CV30: 62 Placebo: 70 [SS]	Cevimelina (15-30 mg) CV15 CV30 [Placebo]	Xerostomía (autoevaluación: mejor, igual, peor) [Flujo salival (sialometría), síntomas específicos (EVA)]	Significativo para xerostomía síntomas específicos y datos no extraíbles para flujo salival
Pillemer <i>et al.</i> , 2004, EE. UU.	ECA Paralelo	28 I: 14 C: 14 [SS-P]	DHEA 200 mg/día [Placebo]	Flujo salival (sialometría) [Xerostomía (EVA 0-100mm) Cambio >20%]	No significativo para flujo ni xerostomía
Rhodus & Schuh, 1991, EE. UU.	EC	18 I: 9 C: 9 [SS]	Pilocarpina 2% 5mg 3 veces/día [Placebo]	Flujo salival (sialometría) [NR]	Significativo para flujo salival
Rosas <i>et al.</i> , 2002, España	EC <i>Crossover</i>	60 [SS-P]	Pilocarpina 5% 5mg sublingual [Anetol tritona (ANTT) 50mg vía oral]	Flujo salival (Sialometría) Xerostomía (EVA 0-10mm) [NR]	Significativo para flujo salival y xerostomía para pilocarpina, no para ANTT
Ryo <i>et al.</i> , 2011, Japón	EC Paralelo	66 G1: 10 + 11 G2: 10 + 11 C: 11+13 [SS**]	G1: Ubiquinone 100 mg 1 vez/día G2: Ubiquinol 50 mg 2 veces/día [Placebo]	Flujo salival (sialometría, Saxon test) [NR]	Significativo para flujo salival en los dos grupos.
Du <i>et al.</i> , 2022, China		42 G1: 17 G2: 16 C: 16 [SS]	G1: Irrigación salina G2: Acetónido de triamcinolona (AT) [Control]	Flujo estimulado y no estimulado, Xerostomía Inventory (XI) y (ESSPRI) [NR]	Signifivo para flujo salival estimulado y ESSPRI
Salom <i>et al.</i> , 2015, Francia	ECA <i>Crossover</i>	66 [SS]	Novasial® [Aequasyl® y Biotene®]	Xerostomía (EVA 0-100) [NR]	No significativo para xerostomía
Sankar <i>et al.</i> , 2004, EE. UU.	ECA Paralelo	28 I: 14 C: 14 [SS]	Etanercept 25mg Subcutáneo 2/semana [Placebo]	Flujo salival (sialometría) (>20%) [Xerostomía (EVA 0-10) (>20%)]	No significativo para flujo ni xerostomía.
Xu <i>et al.</i> , 2024, China	ECA	42 [SS-P]	Grupo 1: telitacicept 240mg. Grupo 2: telitacicept 160mg. [Placebo]	ESSDAI [NR]	Mejora en ESSDAI significativa para grupo 160 mg

⁸¹Chicle PTC®: Es un chicle con capacidad de liberar sustancias aromatizantes durante un tiempo bastante prolongado. El chicle tiene un sabor suave y contiene edulcorantes no cariogénicos (xilitol y sorbitol). [Olsson H, Spak CJ, Axéll T. The effect of a chewing gum on salivary secretion, oral mucosal friction, and the feeling of dry mouth in xerostomic patients. Acta Odontol Scand. 1991 Oct;49(5):273-9. doi: 10.3109/00016359109005919.

Miyawaki <i>et al.</i> , 1999, Japón	EC Antes-después	20 [SS]	Prednisolona oral Inicial: 15 mg/día Mantenimiento 12 meses: 5 mg/día [Sin grupo control]	Flujo salival (sialometría, Saxon test) [Mejoría síntomas (entrevista)]	Significativo para flujo salival y síntomas
Nakayamada <i>et al.</i> , 2007, Japón	EC Antes-después	59 [SS-P]	Mizoribine 150 mg/día [Sin grupo control]	Flujo salival [(Sialometría, Saxon test), manifestaciones clínicas (EVA) del paciente e investigador]	Significativo para flujo salival y manifestaciones clínicas.
Price <i>et al.</i> , 2022, EE. UU.	ECA	150 [SS P y S]	Filgotinib 200mg Lanraplenib 30mg Tirabrutinib 40mg Uno diario [Placebo]	ESSDAI, ESSPRI [Sequedad, EVA]	Sin diferencias significativas con placebo
Pijpe <i>et al.</i> , 2005, Países Bajos	EC Antes-después	15 SS 1: 8 SS 1 + MALT: 7 [SS P-L]	Rituximab 375 mg/m2 (infusión semanal, total 4 infusiones) [Sin grupo control]	Flujo salival [Xerostomía (EVA), alteración deglución (EVA)]	No significativo para flujo. Datos no extraíbles para xerostomía y alteración en la deglución.
Oxholm <i>et al.</i> , 1986, Dinamarca	ECA <i>Crossover</i>	28 [SS]	Aceite de onagra [Placebo]	Flujo salival no estimulado [NR]	Datos no extraíbles
Papas <i>et al.</i> , 1998, EE. UU.	ECA Paralelo	60 I: 30 C: 30 [SS]	Pilocarpina (5-7,5 mg) 6 semanas: 5 mg 12 semanas: 7,5 mg [Placebo]	Flujo salival (sialometría) [Xerostomía (EVA)]	Significativo para flujo y xerostomía
Seitsalo <i>et al.</i> , 2007, Finlandia	ECA <i>Crossover</i>	22 [SS-P]	Doxiciclina 20 mg 2 veces/día [Placebo]	Flujo salival estimulado, pH salival [Analia xerostomía, xeroftalmia, dificultad tragar, y mialgia/artralgia/fatiga todo con EVA]	Datos no extraíbles.
Shao <i>et al.</i> , 2021, China	ECA	66 [SS-P]	Iguratimod 25 mg 2 veces/día [Placebo]	ESSPRI [Incomodidad del paciente y evaluación global paciente (EVA), ESSDAI, Flujo salival]	Datos no extraíbles.
Shiozawa <i>et al.</i> , 1993, Japón	EC	60 I: 30 C: 30 [SS]	150 UI oral IFN α 3 veces/día [250 mg sucralfato 3 veces/día]	Flujo salival estimulado (Saxon test) [NR]	Significativo para flujo salival estimulado
Shiozawa <i>et al.</i> , 1998, Japón	EC Antes-después	10 [SSS]	1 x 10(6) UI intramuscular IFN α 1/7 días [Sin grupo control]	Flujo salival estimulado (Saxon test) [NR]	Significativo para flujo salival estimulado
Ship <i>et al.</i> , 1999, EE. UU.	ECA	109 [SS-P]	Pastillas de IFN α (150 UI - 450 UI) 1 o 3 veces/día [Placebo 3 veces/día]	Flujo salival estimulado [Sequedad oral, comodidad oral, dificultad tragar, dificultad para hablar, todo mediante EVA]	No significativo para flujo salival estimulado. Los demás datos no extraíbles
Singh <i>et al.</i> , 2010, EE. UU.	ECA	61 [SS]	TheraTears (Omega 3 y Vit E) 1 vez/día [Placebo]	Flujo salival estimulado, Flujo salival no estimulado, Profundidad sondaje [NR]	No significativo para flujo salival ni profundidad de sondaje

St. Clair <i>et al.</i> , 2018, EE. UU.	ECA	52 [SS-P]	Baminercept 100 mg subcutáneo [Placebo]	Flujo salival estimulado (ESSDAI) [NR]	No significativo flujo salival ni ESSDAI.
St. Clair <i>et al.</i> , 2013, EE. UU.	EC Fase 1	12 [SS-P]	Infusiones Rituximab 1000 mg [Placebo]	Efectos adversos [Sequedad lingual (EVA), incomodidad oral (EVA), Flujo salival estimulado y no estimulado]	Significativa para incomodidad oral. No significativo el flujo ni la sequedad oral.
Steinfeld <i>et al.</i> , 1999, Reino Unido	EC Antes-después	7 [SS-P]	Zidovudina 250 mg oral 1 vez/día [Sin grupo control]	Xerostomía (EVA 0-4) [NR]	Significativo para xerostomía.
Steinfeld <i>et al.</i> , 2006, Bélgica	EC Fase 1-2 Antes-después	16 [SS-P]	Epratuzumab 360 mg 4 infusiones 1 vez/2 semanas [Sin grupo control]	Flujo salival no estimulado [NR]	Datos no extraíbles.
Streckfus <i>et al.</i> , 2001, EE. UU.	ECA	43 [SS-P y S]	IFN [Pacientes sanos]	Flujo salival estimulado [NR]	Significativo para flujo salival.
Strietzel <i>et al.</i> , 2007, Israel	ECA Crossover	10 [SS-P]	Dispositivo de electroestimulación - (GenNarino) [Dispositivo de electroestimulación]	Xerostomía (sensor de sequedad oral) [NR]	No significativo para xerostomía.
Strietzel <i>et al.</i> , 2011, Israel	ECA Crossover	66 [SS-P]	Dispositivo de electroestimulación mucosa oral-nervio lingual (activado) [Dispositivo de electroestimulación mucosa oral-nervio lingual (sin activar)]	Xerostomía (sensor de sequedad oral) [NR]	Significativo para xerostomía
Fedele <i>et al.</i> , 2023, Reino Unido	ECA	30 [SS-P]	Neuro-electro-estimulador removible [Placebo (dispositivo de estimulación táctil, no eléctrica)]	EVA, Xerostomía Inventory (XI), sialometría no estimulada [NR]	Significativo para xerostomía.
He <i>et al.</i> , 2022, China	ECA	60 [SS-P]	Interleuquina 2 1.000.000UI en días alternos, 2 semanas con otras 2 de descanso/3 ciclos [Placebo]	ESSDAI [Sequedad, EVA]	Significativo para ESSDAI. Sequedad y EVA
Dörner <i>et al.</i> , 2024, Alemania	ECA	73 [SS]	Remibrutinib 100 mg 1 o 2 veces al día [Placebo]	ESSDAI, ESSPRI [NR]	Mejoría significativa en ESSDAI
Sugai <i>et al.</i> , 2009, Japón	ECA	104 [SS]	Rebamipide 100 mg 3 veces/día [Placebo]	Flujo salival [NR]	No significativo para flujo salival
Suzuki <i>et al.</i> , 2005, Japón	EC	26 SS: 14 Pacientes sanos: 12 [SS]	Cevimelina 30 mg 1 capsula [Cevimelina 30 mg 1 capsula en pacientes sanos]	Flujo salival estimulado (Sialometría) [Amilasa y lisozima (inmunoensayo)]	Significativo para flujo salival estimulado
Vivino <i>et al.</i> , 1999, EE. UU.	ECA Multicéntrico	373 G1: 125 G2: 127 C: 121 [SS]	Grupo 1: Pilocarpina 2,5 mg Grupo 2: Pilocarpina 5 mg [Placebo]	Flujo salival (sialometría) [Xerostomía]	Significativo para flujo salival y xerostomía

Zhou <i>et al.</i> , 2016, China	ECA	45 I: 29 C: 16 [SS]	Glucósidos totales de peonía (TGP) [Placebo]	Flujo salival estimulado y flujo salival no estimulado [NR]	Significativo para flujo estimulado y no estimulado
Wu <i>et al.</i> , 2006, Taiwán	ECA	44 I: 23 C: 21 [SS-P]	Pilocarpina 5 mg [Placebo]	Eficacia y seguridad pilocarpina (Saxon, EVA) [NR]	Significativo para flujo salival
Yamada <i>et al.</i> , 2007, Japón	Cohorte retrospectiva	30 [SS-P]	Cevimelina [Sin grupo control]	Flujo salival estimulado [NR]	Significativo para flujo salival estimulado.

Dg: Diagnóstico; I: Intervención; C: Control. SS-S Síndrome Sjögren Secundario; SS-P: Síndrome Sjögren Primario; SS-P-S: Síndrome Sjögren Secundario y Primario; SS: Síndrome Sjögren; X: Xerostomía; SS*: con sialadenitis recurrente. SS**: Boca seca [<1 gr/min): 31 Sin boca Seca (≥ 1 gr/min): 35]; SS-P-L: Primario y asociado a linfoma MALT; NR: No Refiere. Ptos: puntos; Tto: tratamiento; VO: vía oral. SBA: Síndrome de Boca Ardiente

El artículo de Karagozoglu *et al.* (2018), un ECA paralelo con 49 participantes no se ha incluido en la tabla 7.24 ya que este artículo es anterior al de 2020 del mismo autor y utiliza los mismos datos de los mismos pacientes con la única excepción del periodo de seguimiento, que en el artículo incluido de 2020 es más largo y por lo tanto el tamaño muestral es de 45 en lugar de los 49 participantes de 2018.

7.3.1.-Tratamientos farmacológicos

En los 3.728 pacientes donde se estudió la efectividad del tratamiento farmacológico para realizar el estudio se ha valorado un total de 31 productos, con resultados variados. (Tabla 7.25). El fármaco más usado fue la pilocarpina, en 627 pacientes y en 5 de los estudios incluidos, el rituximab (anticuerpo monoclonal) fue utilizado en 8 artículos y en 360 pacientes, y en 5 artículos más se utilizaron distintos anticuerpos monoclonales. Con 372 participantes se encuentra la cevimeлина (5 artículos), seguido del interferón que se utilizó en 234 pacientes y en 5 de los estudios (Ship, 1999; Shiozawa, 1993; Streckfus *et al.*, 2001; Khurshudian 2003; Bikker *et al.*, 2012) fue oral, excepto en el de Shiozawa *et al.* (1998) que fue de administración intramuscular.

Tabla 7.25. Diferentes tratamientos farmacológicos utilizados en los estudios.

N=3.747	Producto farmacológico	Estudios	Resultados
627	Pilocarpina	5	+
372	Cevimelina	5	+
234	Interferón	5	+
59	Mizoribine	1	+
150	Filgotinib	1	-
	Lanraplenib		-
	Tirabrutinib		-
73	Remibrutinib	1	+
51	Prednisolona	2	+
49	Belimumab	2	+
17	Belimumab + Rituximab	1	+
30	Sucralfato	1	+
27	Irrigaciones con esteroides	2	+
27	Nizatidina	1	+
11	Abatacept	1	+
7	Zidovudina	1	+
360	Rituximab	8	±
273	Iscalimab subcutánea	1	+
190	Ianalumab subcutánea	1	±
150	Hidroxicloroquina	2	±
22	Maltosa ⁸²	1	±
13	Leflunomida	1	±
60	Interleuquina 2	1	+
104	Rebamipide	1	-
103	Infliximab	1	-
95	Anetol tritona	2	-
66	Ubiquinona y ubiquinol	1	+
42	Acetónido de triamcinolona	1	±
66	Iguratimod	1	-
61	Bromexina	2	-
60	N-acetilcisteína	1	-
48	Ambroxol	2	-
28	DHEA	1	-
28	Etanercept subcutáneo	1	-
27	Famotidina	1	-
25	Sulfarlem	1	-
16	Lamivudina	1	-

⁸²Se refiere a: anhydrous crystalline maltose

16	Epratuzumab	1	-
55	Baminercept	1	NR
42	Telitacicept	1	±
22	Doxiciclina	1	NR

+: Positivo; ±: Dudoso; NR: No refiere; DHEA: Dehidroepiandrosterona.

Un resumen de los diferentes métodos farmacológicos se presenta en el Tabla 7.26.

Tabla 7.26. Diferentes métodos farmacológicos estudiados.

Tratamiento {Rec}	Trabajos	N total	Resumen
Pilocarpina {A/B}	Cifuentes <i>et al.</i> , 2018, Chile	Grupo control 72 pacientes / 5mg x 3 v/día / 12 semanas	Mejoría, pero efectos adversos
	Rhodus & Schuh, 1991, EE. UU.	Grupo control 18 pacientes / 5mg (2%) x 3 v/día	Mejoría en flujo, pero efectos adversos
	Rosas <i>et al.</i> , 2002, España	Grupo control (anetol tritona) 60 pacientes / 5mg (5%) x 3 v/día	Mejoría, pero efectos adversos
	Vivino <i>et al.</i> , 1999, EE. UU.	Multicéntrico, Grupo control (2,5 / 5mg) 373 pacientes	Mejoría en el 5mg, pero efectos adversos
	Papas <i>et al.</i> , 1998, EE. UU.	Grupo control 60 pacientes, pilocarpina (5 / 7,5 mg)	Mejoría, pero efectos adversos
	Wu <i>et al.</i> , 2006, Taiwán	Grupo control 44 pacientes / 5 mg/	Mejoría significativa para el flujo no estimulado, pero diaforesis como efecto adverso
Cevimelina {A/B}	Fife <i>et al.</i> , 2002, EE. UU.	Grupo control 75 pacientes / 30 y 60 mg / 6 semanas	Mejoría en la dosis de 60 pero efectos adversos
	Leung, 2007, China	Grupo control 44 pacientes / 30 mg x 3 v/día / 24 semanas	Mejoría y efectos adversos
	de Petrone <i>et al.</i> , 2002, EE. UU.	Grupo control 187 pacientes / 15 y 30 mg / 12 semanas	Mejoría, pero efectos adversos.
	Suzuki <i>et al.</i> , 2005, Japón	Grupo control, pacientes sanos 77 pacientes / 30mg /	Mejoría en ambos grupos
	Yamada <i>et al.</i> , 2007, Japón	No grupo control 30 pacientes / 30 y 60 mg/día / 4 semanas	Mejoría
Sulfarlem {SD}	Malmström <i>et al.</i> , 1988, Finland	Grupo control, pacientes sanos 25 pacientes / 1 a 54 semanas/	Mejoría no significativa
Rituximab {B/A}	Bowman <i>et al.</i> , 2017, UK	Multicéntrico Grupo control 133 pacientes / 1000mg en infusión / 26 semanas	Mejoría en la no estimulada, pero efectos secundarios
	Cornec <i>et al.</i> , 2015, Francia	Grupo control 120 pacientes / 1000mg en infusión / control 6 meses	Mejoría en la evaluación, pero no en los flujos. Se observan efectos adversos
	Devauchelle-Pensec <i>et al.</i> , 2011, Francia	No grupo control 16 pacientes / 36 semanas /	Mejoría la calidad de vida, pero en el control de 36 semanas no
	Meijer <i>et al.</i> , 2010, Países Bajos	Grupo control 30 pacientes / 1000mg en infusión / Control 46 semanas	Mejoría, pero efectos adversos.
	Pijpe <i>et al.</i> , 2005, Países Bajos	No grupo control 15 pacientes / 375 mg/m ² en infusión semanal x 4 semanas; seguimiento 12 semanas	Mejoría
	St. Clair <i>et al.</i> , 2013, EE. UU.	Grupo control	Mejoría significativa, pero efectos adversos

		12 pacientes / 1000mg en infusión / seguimiento 2 semanas	
	Ciccia <i>et al.</i> , 2013, Italia	Antes-después 10 pacientes / 1000mg en infusión	Mejoría
Otros Anticuerpos monoclonales			
Belimumab + Rituximab {C}	Mariette <i>et al.</i> , 2022, Francia e Italia	G1: Belinumab + Rituximab + Belinumab placebo, 17 pacientes G2: Belinumab + Rituximab placebo, 19 pacientes G3: Belinumab placebo + Rituximab, 16 pacientes Placebo: Belinumab placebo + Rituximab placebo, 8 pacientes	Mejora el flujo estimulado, no estimulado y ESSDAI Efectos adversos
Belimumab {C}	Mariette <i>et al.</i> , 2015, Francia e Italia	Sin grupo control Pacientes 30 / 10mg/Kg/semana	Mejora la sequedad, pero no el flujo no estimulado Efectos adversos
Ianalumab {C}	Bowman <i>et al.</i> , 2022, Reino Unido	Grupo control 190 pacientes / subcutáneo de 5 a 300mg / 24 semanas	Mejoría significativa, pero efectos adversos
Infliximab {SR}	Mariette <i>et al.</i> , 2004, Francia y Bélgica	Grupo control 103 pacientes	Sin diferencias
Epratuzumab {C}	Steinfeld <i>et al.</i> , 2006, Bélgica	Sin grupo control / Antes después Pacientes 16 / 360 mg en 4 infusiones una vez cada 2 semanas	Mejora la producción de saliva
Iscelimab {C}	Fisher <i>et al.</i> , 2024, Reino Unido	Grupo control Pacientes 273, subcutáneo 150/300/600mg Seguimiento 24 semanas	Mejoría ESSDI con 150 y 600 mg. Efectos adversos graves
Inmunomoduladores/ Inmunosupresores			
Interferon {B/A}	Shiozawa <i>et al.</i> , 1993, Japón	Grupo control Pacientes 60 / Interferón alfa 150 UI tres veces al día	Mejoría significativa
	Ship <i>et al.</i> , 1999, EE. UU.	Grupo control Pacientes 109 / Interferón alfa 150 - 450 UI, de una o tres veces al día	Mejoría significativa en calidad y cantidad
	Khurshudian <i>et al.</i> , 2003, EE. UU.	Grupo control Pacientes 12 / Interferón alfa 150 UI tres veces al día	Mejoría significativa en todo menos en el flujo estimulado
	Shiozawa <i>et al.</i> , 1998, Japón	Sin grupo control Pacientes 10 / 1 x 10 ⁶ UI intramuscular de IFN α una vez cada siete días durante tres meses	Mejoría significativa
	Streckfus <i>et al.</i> , 2001, EE. UU.	Grupo control no especificado Pacientes 43	Mejoría significativa
Abatacept {D}	Machado <i>et al.</i> , 2020, Brasil	Sin grupo control Pacientes 11 / 500 mg IV al mes, durante 24 meses	Mejoría
Etanercept {SR}	Sankar <i>et al.</i> , 2004, EE. UU.	Grupo control Pacientes 30 / 25 mg subcutáneo dos veces por semana) frente a un placebo durante 12 semanas	Sin diferencias
Baminercept {SR}	St. Clair <i>et al.</i> , 2018, EE. UU.	Grupo control Pacientes 52 / 24 semanas 100 mg subcutáneo	Sin mejoría
Telitacicept {C}	Xu D <i>et al.</i> , 2024, China	Grupo control Pacientes 42, 240 mg o 160 mg. Seguimiento 24 semanas	Mejoría en ESSDAI con 160 mg
Iguratimod {C}	Shao <i>et al.</i> , 2021, China	Grupo control 66 pacientes, 25 mg, dos veces al día	Mejoría
Mizoribine {D}	Nakayamada <i>et al.</i> , 2007, Japón	Sin grupo control Pacientes 59/150 mg/día, durante un seguimiento de 16 semanas	Mejoría, pero efectos adversos
Filgotinib 200mg {SR}	Price <i>et al.</i> , 2022, EE. UU.	Grupo control Pacientes 150, 1 diario. Seguimiento 48 semanas	Sin diferencias
Lanraplenib 30mg {SR}			
Tirabrutinib 40mg {SR}			

DHEA (dehidroepiandrosterona, hormona) {D-SR}	Pillemer <i>et al.</i> , 2004, EE. UU.	Grupo control Pacientes 28 / 200 mg/día frente a un placebo	Mejora de xerostomía, pero sin relevancia clínica
Hidroxicloroquina {C}	Gottenberg <i>et al.</i> , 2014, Francia	Grupo control Pacientes 120 / 400mg/día / 24 semanas	No significativo
	Cankaya <i>et al.</i> , 2010, Turquía	Pacientes 30 / 400mg/día / 30 semanas	Mejora significativa el estimulado, pero no el no estimulado
Prednisolona {C}	Izumi <i>et al.</i> , 1998, Japón	Grupo control Pacientes 31 / 2 mg en solución salina	Mejoría
	Miyawaki 1999, Japón	Estudio antes-depués Pacientes 20 / 15 mg/día x 48 meses	Mejoría
Coticoide: AT {D-SpD}	Du <i>et al.</i> , 2022, China	Grupo control / 16 pacientes Grupo irrigación salina / Pacientes 17 Grupo Acetónido de triancinolona / Pacientes 16	Mejora significativa flujo no estimulado y ESSPRI
Maltosa {SpD}	Fox <i>et al.</i> , 2001, EE. UU.	Pacientes 97 / pastillas de maltosa anhidra cristalina (Alpha y Omega) 200 mg/ 3 veces al día 12 semanas (alfa) y 24 semanas (omega)	Mejoría para pastillas omega
Leflunomida {SpD}	Bikker <i>et al.</i> , 2012, Países Bajos	Sin grupo control Pacientes 13 / 20 mg/día durante 24 semanas	Mejoría
Interleuquina 2 {SpD}	He <i>et al.</i> , 2022, China	Grupo control-placebo Pacientes 60, 1.000.000UI días alternos, 2 semanas con 2 de descanso, 3 ciclos. Seguimiento a las 12 semanas	Mejoría en ESSDAI, sequedad y dolor
Remibrutinib {SpD}	Dörner <i>et al.</i> , 2024, Alemania	Grupo control-placebo Pacientes 73, 100 mg, 1 o 2 veces al día Seguimiento 24 semanas	Mejoría en ESSDAI
Expectorantes y mucolíticos			
Bromexina {SR}	Manthorpe <i>et al.</i> , 1981, Dinamarca	Grupo control Pacientes 32 / bromexina (16mg/8 horas) x 3 semanas	No significativos
	Frost 1978, Dinamarca	Grupo control Pacientes 32 / bromexina (24 y 48mg/día) x 2 semanas	No significativos
N-acetilcisteína {SR}	D'Agostino Gennari, 2024, Brasil	Placebo Pacientes 60 / N-acetilcisteína (1.200 mg/día, oral)	Sin mejoría
Ambroxol {SR}	Manthorpe <i>et al.</i> , 1984a, Dinamarca	Grupo control Pacientes 36 / ambroxol 30mg/12 horas x 3 semanas	No significativos
	Ichikawa <i>et al.</i> , 1988, Japón	Antes / después Pacientes 12 / 135mg/día x 8 semanas	No significativos y efectos adversos
Anetol tritiona {SpD}	Epstein <i>et al.</i> , 1983, Canadá	Grupo Control Pacientes 35	Mejora los síntomas, no el flujo. Efectos secundarios: molestias gastrointestinales
Otros			
Lamivudina antirretroviral {SpD-SR}	Gescuk <i>et al.</i> , 2005. EE. UU.	Grupo control Pacientes 16 / 150mg dos veces al día durante 8 semanas	Mejora no significativa
Zidovudina antirretroviral	Steinfeld <i>et al.</i> , 1999, Reino Unido	Sin grupo control Pacientes 7 / 250 mg oral una vez	Mejora de la sequedad
Ubiquinona y ubiquinol (estimulantes del sistema inmunológico) coenzima Q10 o CoQ10 {SpD-SR}	Ryo <i>et al.</i> , 2011, Japón	Grupo control Pacientes 66 / ubiquinona (100 mg/día o ubiquinol (50 mg/día) o placebo	Mejora en ambos productos

Fármacos para el tacto gastrointestinal			
Rebamipide	Sugai <i>et al.</i> , 2009, Japón	Grupo control Pacientes 104 / 100 mg tres veces al día	Mejora no significativa del flujo
Nizatidina vs famodina {SR}	Kasama <i>et al.</i> , 2008, Japón	Grupo control Pacientes 27, durante 8 semanas. También se evaluaron los estados clínicos asociados a la xerostomía.	Mejora significativa en la escala EVA
Antibiótico			
Doxiciclina {SpD}	Seitsalo, 2007, Finlandia	Grupo control. Estudio <i>crossover</i> 22 pacientes / 20 mg dos veces al día	No se reportan datos específicos

ESSDAI: índice de actividad de la enfermedad del síndrome de Sjögren EULAR / ESSPR: índice informado por el paciente del síndrome de Sjögren EULAR. {Rec}: Recomendación en base a la escala NICE-SIGN (NNICE, 2009). SpD: Sin poder determinar; SR: Sin respuesta. AT: Acetónido de triamcinolona.

-Pilocarpina

Las terapias con pilocarpina han sido ampliamente estudiadas. En un ensayo clínico aleatorizado realizado por Cifuentes *et al.* (2018) evaluaron el uso de pilocarpina en una muestra de 72 pacientes con síndrome de Sjögren. Los pacientes fueron tratados con 5 mg de pilocarpina tres veces al día durante 12 semanas. Los resultados mostraron una mejora significativa en los síntomas de sequedad bucal y oftálmica, aunque se reportaron efectos adversos como sialorrea y náuseas en algunos pacientes.

Rhodus & Schuh (1991) en Estados Unidos realizaron un ensayo clínico con 18 pacientes que recibieron pilocarpina 2% (5 mg tres veces al día) o un placebo, resultando en un aumento significativo del flujo salival en el grupo de intervención. Como efectos adversos se reportaron glosalgia en un paciente y diaforesis leve en otro.

Rosas *et al.* (2002) en España, llevaron a cabo un ensayo clínico *crossover* con 60 pacientes, comparando pilocarpina 5% (5 mg sublingual) con anetol tritona (50 mg oral). Se observaron mejoras en el flujo salival y en la percepción de xerostomía en el grupo de pilocarpina. Se reportaron náuseas leves y sudoración como efecto secundario de pilocarpina y náuseas leves con la utilización de anetol tritona.

Además, Vivino *et al.* (1999) en Estados Unidos, condujeron un ECA multicéntrico con 373 pacientes, comparando pilocarpina (2.5 mg vs. 5 mg) con placebo. Los resultados mostraron un se encontraron incremento significativo en el flujo salival y una mejoría en los síntomas de sequedad, como principal efecto adverso se reportó la diaforesis.

El estudio de Papas *et al.* (1998) en EE. UU. fue un ECA Paralelo. Se evaluó el uso de pilocarpina en comparación con placebo, mostrando una mejora significativa en el flujo salival y la valoración global de los sujetos tratados con pilocarpina. Como efecto adverso se observó diaforesis.

Wu *et al.* (2006), en el ensayo clínico aleatorizado incluyó a 44 pacientes con síndrome de Sjögren primario (23 en el grupo de intervención y 21 en el grupo de control) durante 12 semanas. La intervención fue pilocarpina 5 mg comparado con placebo, evaluando la eficacia y seguridad de la pilocarpina mediante la prueba de Saxon y EVA. El flujo estimulado y no estimulado aumentó en el grupo intervención, pero solo fue significativo para el flujo salival no estimulado. El 21,7% de los participantes presentaron diaforesis como efecto secundario.

También podríamos incluir aquí, (todo y que no está en el recuento de incluidos) el trabajo de Blom *et al.* (1992), (ya comentado previamente y analizado en la tabla 7.7) que estudia 21 pacientes con xerostomía de diferente etiología (12 con SS, resto por radioterapia, idiopática o farmacológica), con grupo control y seguimiento a 12 meses; obtienen mejoría significativa tanto en saliva estimulada como no estimulada, con $p < 0,001$.

-Cevimelina

Fife *et al.* (2002) realizaron un ensayo clínico aleatorizado (ECA) con 75 participantes, comparando dos dosis de cevimelina (30 mg y 60 mg) con placebo. Se evaluó su efecto en la xerostomía y la queratoconjuntivitis seca durante 6 semanas. Se encontró que la cevimelina 60 mg mejoró significativamente la xerostomía y la producción de saliva, aunque se encontraron diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo 60 mg y relató los efectos adversos: sudoración, náuseas y escalofríos.

En el ECA paralelo de Leung *et al.* (2007) se incluyeron 44 pacientes y se examinó el clorhidrato de cevimelina (30 mg, 3 veces/día) frente a un placebo durante 24 semanas. Los resultados mostraron mejoría en las manifestaciones clínicas de la xerostomía con cevimelina y mejora significativa en GOHAI (General Oral Health Assessment Index). Como efectos secundarios se observaron sudoración, molestias gastrointestinales y acaloramiento.

El estudio de Petrone *et al.* (2002) en Estados Unidos fue un ECA en paralelo. Participaron 187 mujeres y 10 hombres con síndrome de Sjögren. La edad promedio de los participantes fue de 54.4 años. La intervención consistió en administrar cevimelina a dosis de 15 o 30 mg, comparado con un placebo, durante un seguimiento de 12 semanas. Los resultados mostraron una mejora significativa en la xerostomía medida por autoevaluación, en el flujo salival medido por sialometría y en los

síntomas específicos medidos por la escala EVA en el grupo de intervención. Se destaca que la cevimelina de 30 mg fue más efectiva que el placebo y la cevimelina de 15 mg para síntomas subjetivos y aumento de flujo salival. Como efectos adversos: náuseas, sinusitis, aumento sudoración, dolor de cabeza, diarrea y faringitis. Motivos de abandono: dispepsia, vértigo, arritmia, hipotensión, ECG anormal, sialorrea, insomnio, disfagia, estomatitis ulcerativa, dolor de pecho, diarrea, edema oral, urticaria, dolor abdominal, cuadros de paranoia, sequedad, desprendimiento retina, vómitos, dolor de cabeza.

El estudio de Suzuki *et al.* (2005) incluyó a 26 pacientes con síndrome de Sjögren y 51 pacientes sanos. Se investigaron los efectos de cevimelina 30 mg una cápsula en ambos grupos, evaluando el flujo salival estimulado mediante sialometría, y los niveles de amilasa y lisozima mediante inmunoensayo. Se reportaron diferencias significativas para el aumento del flujo salival estimulado en ambos grupos.

En el estudio de cohorte retrospectiva Yamada *et al.* (2007) evaluaron el efecto de cevimelina en pacientes con síndrome de Sjögren primario. Participaron 30 mujeres con una edad promedio de 62.3 años. La intervención evaluada fue cevimelina, sin grupo control directo. Los resultados principales indicaron una mejora significativa en el flujo salival estimulado en los pacientes tratados con cevimelina.

-Sulfarlem

En el estudio abierto de Malmström *et al.* (1988) participaron 25 pacientes (11 en el grupo de intervención y 14 en el grupo de control) durante un periodo de 1 a 54 semanas, con una media de 72 semanas. Se investigaron los efectos de sulfarlem en comparación con el cuidado estándar, evaluando el flujo salival no estimulado y estimulado, y los síntomas subjetivos de la xerostomía. Los resultados mostraron una mejora no significativa con sulfarlem.

-Rituximab

Bowman *et al.* (2017) realizaron un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico con 133 pacientes (67 en el grupo de intervención y 66 en el grupo control) evaluando la administración de rituximab 1000 mg en infusión de 250 ml. El seguimiento se realizó durante 26 semanas. Los resultados mostraron mejoras significativas en el flujo salival no estimulado en el grupo tratado con rituximab comparado con el placebo. No se encontraron diferencias significativas con relación a efectos adversos graves entre los dos grupos.

El estudio TEARS, realizado en Francia por Cornec *et al.* (2015), fue un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego con 120 pacientes. Este estudio evaluó el efecto de rituximab (1000 mg en dos infusiones separadas por 15 días) durante un seguimiento de 6 meses. Los resultados indicaron mejoras significativas en la evaluación global y sistémica del paciente en la semana 16, aunque no se observaron mejoras significativas en la secreción salival y lagrimal. Se observaron efectos adversos, pero no se especificaron cuales fueron.

El estudio de serie de casos con 16 participantes de Devauchelle-Pensec *et al.* (2011) examinó el uso de rituximab durante 36 semanas. El estudio no incluyó un grupo control y se centró en la calidad de vida de los pacientes. Los resultados muestran que rituximab mejora aspectos de la calidad de vida a las 12 y 24 semanas, pero la mejoría no es significativa a las 36 semanas.

En el ECA publicado por Meijer *et al.* (2010) con 30 pacientes, el rituximab (1000 mg en los días 1 y 15) se comparó con un placebo durante 48 semanas. El estudio demostró que el rituximab mejoró significativamente la xerostomía y el flujo salival estimulado. Entre los eventos adversos se encontraron: reacción a la infusión (n=4), infecciones (otitis (n=2), respiratorias (n=4), herpes, etc.), enfermedad del suero (n=1).

En 2005, Pijpe *et al.* realizaron un estudio clínico antes-después en los Países Bajos. Participaron 14 mujeres y 1 hombre con síndrome de Sjögren primario y 7 de ellos asociados a linfoma MALT. La edad promedio de los participantes fue de 49.8 años. La intervención consistió en administrar rituximab a una dosis de 375 mg/m² (infusión semanal total de 4 infusiones), sin un grupo control, durante un seguimiento de 12 semanas. Los resultados mostraron una mejora no significativa en el flujo salival no estimulado y estimulado.

El ensayo clínico fase I de St. Clair *et al.* (2013) incluyó a 12 pacientes con síndrome de Sjögren primario durante 2 semanas. Se investigaron los efectos de infusiones de rituximab 1000 mg comparado con placebo, evaluando los efectos adversos, sequedad lingual, incomodidad oral, flujo salival estimulado y no estimulado mediante EVA. Se observaron diferencias significativas para todas las variables en favor del grupo intervención, sugiriendo que rituximab puede ser efectivo para tratar la hiposialia en estos pacientes. Se encontraron efectos adversos en 5 pacientes, de los cuales dos habían recibido la vacuna pneumocócica, todos se solventaron sin secuelas. Dado que rituximab provoca inmunosupresión al reducir la población de linfocitos B, es importante considerar la vacunación del paciente antes del tratamiento, especialmente con vacunas como la antineumocócica.

En el ensayo clínico antes-después de Ciccia *et al.* (2013) en Italia, participaron 10 pacientes (8 mujeres y 2 hombres) con síndrome de Sjögren primario. En este ensayo clínico antes-después, los participantes recibieron rituximab en dos ciclos de infusiones intravenosas de 1000 mg. Los

resultados mostraron un aumento significativo en el flujo de saliva total. Además, se observó una mejora significativa en la función de la glándula lacrimal, medida por la prueba de Schirmer.

-Otros anticuerpos monoclonales

El ensayo clínico multicéntrico de Bowman *et al.* (2022) incluyó a 190 pacientes, de los cuales 180 eran mujeres y 10 hombres, con edades entre 18 y 75 años. Se evaluó el efecto de la ionalumab administrada subcutáneamente en dosis de 5 mg, 50 mg o 300 mg durante 24 semanas. Los resultados mostraron una mejora significativa en el ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) y en el flujo salival tanto estimulado como no estimulado, en comparación con el placebo. Se reportaron en el 50% de los pacientes efectos adversos leves o moderados y en el 4% efectos secundarios graves.

El ensayo multicéntrico de Mariette *et al.* (2004) en Francia y Bélgica evaluó infliximab en pacientes con síndrome de Sjögren. Participaron 103 pacientes, 54 recibieron infliximab y 49 placebo. Se midió el flujo salival y la xerostomía utilizando una escala visual análoga (EVA). Los resultados no mostraron diferencias significativas entre grupos.

Unos años después, Mariette *et al.* (2015), en Francia e Italia, evaluaron belimumab en pacientes con síndrome de Sjögren. Participaron 30 pacientes que recibieron belimumab 10 mg/kg/semana (sin grupo control) y se midió el flujo salival y la xerostomía. Los resultados mostraron mejoras significativas en los síntomas de sequedad bucal pero no en el flujo salival no estimulado. Como efectos secundarios se reportaron dolores de cabeza, rinitis/faringitis, gastroenteritis, neutropenia, infección del tracto urinario y meningitis neumocócica.

El belimumab sigue siendo foco de investigación del grupo de Mariette *et al.* (2022), en Francia e Italia, los 60 pacientes del estudio fueron divididos en cuatro grupos que recibieron belimumab + rituximab. Al grupo (G1) se dispensó belimumab 200 mg/ por semana durante 24 semanas + 2 aplicaciones de rituximab 1000 mg intravenoso, en las semanas 8 y 10, seguido de belimumab placebo semanal hasta que se completaran las 52 semanas. El grupo (G2), recibió monoterapia con belimumab 200 mg/ por semana hasta la semana 52 + rituximab 1.000 mg intravenoso en las semanas 8 y 10. En cuanto que el (G3) recibió monoterapia con rituximab, belimumab placebo 200 mg/ por semana hasta la semana 52 + rituximab 1.000 mg intravenoso en las semanas 8 y 10. Finalmente el grupo placebo recibió belimumab placebo 200 mg/ por semana hasta la semana 52 + rituximab placebo intravenoso, en las semanas 8 y 10. Se midió el flujo salival estimulado y no estimulado, además del ESSDAI y

del ESSPRI⁸³. Los resultados mostraron mejoras significativas en el flujo salival estimulado y no estimulado y puntuación ESSDAI en comparación G1 con placebo. Como efectos secundarios se reportaron trastornos gastrointestinales, enterocolitis infecciosa, pielonefritis, neumonía, neutropenia y exantema.

El EC antes-después de Steinfeld *et al.* (2006) incluyó a 16 pacientes con síndrome de Sjögren primario durante 18 semanas. Se investigaron los efectos de epratuzumab 360 mg en 4 infusiones una vez cada 2 semanas sin grupo control, midiendo el flujo salival no estimulado. Los resultados indicaron una mejora en la producción de saliva, sugiriendo que epratuzumab podría ser beneficioso para los pacientes con este síndrome.

El ECA publicado en China por Xu *et al.* (2024) incluyó 40 mujeres y 2 hombres con SS primario para probar la eficacia de telitacept 240mg y 160 mg frente a placebo. La administración de telitacept 160 mg produjo una reducción significativa de la puntuación ESSDAI desde el inicio hasta la semana 24 en comparación con placebo mientras que para el grupo de 240 mg no hubo diferencias significativas.

El ECA publicado por Fisher *et al.* (2024) en 262 mujeres y 12 hombres con síndrome de Sjögren estudió el uso de iscalimab subcutáneo 150/300/600mg frente a placebo. ESSDAI disminuyó desde el inicio hasta la semana 24 con las tres dosis de iscalimab, mostrando las dosis de 150 mg y 600 mg una mejoría estadísticamente significativa, además, ESSPRI mostró una tendencia hacia la mejoría con el tratamiento. Se observaron eventos adversos graves en trece pacientes.

-Inmunomoduladores/Inmunosupresores

Interferón

El estudio de Shiozawa *et al.* (1993) en Japón evaluó los efectos del interferón alfa oral en 60 pacientes con síndrome de Sjögren. Participaron pacientes que recibieron interferón alfa y se midió el flujo salival estimulado mediante el test de Saxon. Los resultados mostraron una mejora significativa en la producción de saliva, indicando que el interferón alfa podría ser beneficioso para estos pacientes.

El estudio de Ship *et al.* (1999), un ECA realizado en Estados Unidos, evaluó las pastillas de interferón alfa en 109 pacientes con síndrome de Sjögren primario. Participaron pacientes que

⁸³ESSDAI: EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index y ESSPRI: EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index. [Posso-Osorio *et al.*, Validación y adaptación al castellano del Índice Reportado por Pacientes con Síndrome de Sjögren del EULAR (ESSPRI-EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index) Reumatol Clin. 17 (2021) 388–391.]. Sistema de evaluación en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/ponencias/vii-reunion-eas/7.pf>.

recibieron interferón alfa y se midió el flujo salival estimulado, la sequedad y la comodidad orales utilizando una escala visual análogica (EVA). Los resultados mostraron mejoras en los síntomas de sequedad bucal y en la producción de saliva.

Otro estudio, también realizado en Estados Unidos, es el de Streckfus *et al.* (2001), un ensayo clínico aleatorizado con 43 participantes con síndrome de Sjögren primario y secundario y grupo control de pacientes sanos se evaluó el papel **IFN**. Los resultados mostraron un incremento significativo en el flujo salival estimulado ($p=0,001$), aunque no se especificaron claramente los detalles del grupo (intervención o placebo) y las diferencias entre las mediciones iniciales y finales.

Por otro lado, Khurshudian *et al.* (2003) llevaron a cabo un estudio clínico abierto para evaluar el efecto de interferón alfa en pacientes con síndrome de Sjögren. Participaron 12 pacientes (8 en el grupo de intervención y 4 en el grupo de control) durante 24 semanas, con una edad promedio de 59.1 años en el grupo de intervención y 62.2 años en el grupo control, la mayoría mujeres. La intervención fue interferón alfa 150 UI tres veces al día, comparado con placebo. Los resultados principales mostraron una mejora significativa para flujo salival no estimulado en la función y una reducción de la sequedad bucal evaluada mediante la Escala Visual Analógica (EVA) en el grupo tratado con interferón alfa en comparación con placebo, pero no significativas para el flujo salival estimulado.

De igual manera, el estudio de Shiozawa *et al.* (1998) en Japón, incluyó a 10 mujeres con síndrome de Sjögren secundario en un ensayo clínico antes-después. Los pacientes recibieron 1×10^6 UI intramuscular de IFN α una vez cada siete días durante tres meses. Los resultados mostraron un incremento del flujo salival estimulado del 38% ($p=0,002$) respecto a la medición basal.

Machado *et al.* (2020) realizaron una serie de casos con 11 pacientes tratados con **abatacept** (500 mg IV al mes) durante 24 meses. El estudio no tuvo grupo control, pero se observó una mejora significativa en ESSDAI y el flujo salival. Anteriormente, Sankar *et al.* (2004) en Estados Unidos llevó a cabo un estudio clínico aleatorizado y paralelo con 26 mujeres y 2 hombres con una edad media de 55 años. Evaluó el uso de **etanercept** (25 mg subcutáneo dos veces por semana) frente a un placebo durante 12 semanas. No se encontraron diferencias significativas en el flujo salival ni xerostomía. Además, el ensayo clínico aleatorizado de St. Clair *et al.* (2018), también en EE. UU. incluyó a 52 pacientes con síndrome de Sjögren primario durante 24 semanas. La intervención fue **baminercept** 100 mg subcutáneo comparado con placebo. Se evaluaron el flujo salival estimulado y el índice ESSDAI. Los resultados mostraron que baminercept no fue útil para mejorar el flujo salival estimulado ni ESSDAI.

Shao *et al.* (2021) realizaron un ensayo clínico aleatorizado en China evaluando **iguratimod** en pacientes con síndrome de Sjögren primario, midiendo el índice ESSPRI (EULAR Sjögren's

Syndrome Patient Reported Index), la incomodidad del paciente, la evaluación global del paciente, el ESSDAI y el flujo salival. Los resultados mostraron mejoras significativas en todas las variables, sugiriendo que igitratimod podría ser una opción terapéutica eficaz.

En otro estudio realizado por Shao *et al.* (2022) utiliza una fórmula de la medicina tradicional china que consiste en la decocción (cocimiento) de **CheReCunJin**: diversas hierbas medicinales (*gypsum fibrosum* + *puerariae lobatae radix* + *anemarrhenae rhizoma* + *phragmitis rhizoma* + *prunellae spica* + *mori folium* + *chrysanthemi flos* + *astragali radix* + *glehniae radix* + *ophiopogonis radix* + *rehmanniae radix* + *dendrobii caulis* + *achyranthis bidentatae radix*) plantas y raíces que, en medicina tradicional, se utilizan para tratar diferentes afecciones de salud. Este estudio incluyó 61 mujeres y 9 hombres con síndrome de Sjögren primario con edades entre 18 y 70 años que fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: uno recibió solo la decocción y el otro la decocción junto con hidroxycloquina. Tras tres meses de tratamiento, se observaron mejoras significativas en los puntajes de ESSDAI y ESSPRI en ambos grupos. La tasa de reacciones adversas fue del 5.88% en el grupo de decocción y del 3.33% en el grupo con hidroxycloquina ($p=0,83$).

El estudio de Nakayamada *et al.* (2007) en Japón fue un estudio clínico antes-después. Participaron 59 pacientes (57 mujeres y 2 hombres) con síndrome de Sjögren primario. La edad promedio de los participantes fue de 59 años. La intervención consistió en administrar **mizoribine** (un inmunosupresor) a una dosis de 150 mg/día, sin un grupo control, durante un seguimiento de 16 semanas. Los resultados mostraron una mejora significativa en el flujo salival medido por la prueba de Saxon y en las manifestaciones clínicas medidas por la escala EVA, en el grupo de intervención. Como eventos adversos se relataron trastornos gastrointestinales, hepáticos, sanguíneos, prurito, aumento ácido úrico, y otros.

Price *et al.* (2022) realizaron un ensayo clínico aleatorizado incluyó a 150 pacientes con síndrome de Sjögren primario o secundario, con una media de edad de 54,4 años. Los participantes fueron asignados a recibir **filgotinib** 200 mg, **lanraplenib** 30 mg, **tirabrutinib** 40 mg o un placebo durante 48 semanas. No se observaron diferencias significativas en los criterios de valoración primarios y secundarios, que incluían el ESSDAI, ESSPRI y la evaluación visual analógica de la sequedad. La mayoría de los efectos adversos fueron de grado 1 y 2.

Otras intervenciones farmacológicas han sido investigadas, como el estudio de Pillemer *et al.* (2004) en Estados Unidos, donde 28 pacientes participaron en un ECA paralelo evaluando **DHEA** (dehidroepiandrosterona, hormona) 200 mg/día frente a un placebo, resultando en un aumento en la mejora de xerostomía, pero sin relevancia clínica.

-Hidroxicloroquina

El ECA paralelo publicado por Gottenberg *et al.* (2014) con 120 pacientes evaluó la hidroxicloroquina (400 mg/día) frente a placebo durante 24 semanas, en este estudio las diferencias en el flujo salival no fueron significativas.

El estudio de Cankaya *et al.* (2010), un ensayo clínico antes-después incluyó 30 mujeres entre 30 y 70 años con síndrome de Sjögren primario. Las participantes recibieron hidroxicloroquina 400 mg/día durante 30 semanas. Los resultados mostraron un incremento significativo en el flujo salival no estimulado a las 30 semanas ($p<0,05$). Sin embargo, no se observaron cambios significativos en el flujo salival estimulado, y las variaciones en la xerostomía (EVA) a lo largo del estudio no fueron significativas.

-Corticoides

En el estudio de Izumi *et al.* (1998) con 31 pacientes, se utilizó el succinato sódico de prednisolona en solución para tratar el síndrome de Sjögren primario y secundario. La intervención mostró una mejora en el flujo salival comparado con solución salina.

Finalmente, Miyawaki *et al.* (1999) en Japón realizaron un ECA antes y después con 20 pacientes que recibieron prednisolona oral (inicialmente 15 mg/día) durante 48 meses. La prednisolona aumentó el flujo después del tratamiento y mejoró de los síntomas de xerostomía de forma significativa.

En el estudio aleatorizado de Du *et al.* (2022) en China, se incluyeron 49 pacientes con síndrome de Sjögren asignados a tres grupos: control, irrigación con solución salina y con acetónido de triamcinolona (AT). La irrigación salina y con AT mejoró el flujo salival estimulado, y redujo la sequedad oral y ESSPRI en comparación con el control. Los pacientes con xerostomía no severa respondieron mejor al tratamiento que aquellos con xerostomía severa.

-Maltosa

En el estudio de Fox *et al.* (2001) se evaluó el uso de pastillas de maltosa anhidra cristalina (Alpha y Omega) con 22 y 97 participantes, respectivamente, durante 12 y 24 semanas. Se observó una mejoría significativa para omega en síntomas orales (confort, sequedad oral, facilidad al tragar y garganta seca) a las 24 semanas.

-Leflunomida

El estudio Bikker *et al.* (2012), un ensayo clínico abierto evaluó la administración oral de leflunomida 20 mg/día durante 24 semanas en 13 mujeres con síndrome de Sjögren primario. La capacidad inmunoreguladora y el flujo salival fueron los principales parámetros evaluados. Los resultados indicaron mejoras en estos parámetros tras el tratamiento, aunque los detalles específicos no se reportan.

El ECA de He *et al.* (2022) incluyó 60 mujeres con síndrome de Sjögren primario y estudió el uso de interleuquina 2 (LD-IL-2) de baja dosis, 1.000.000UI en días alternos, 2 semanas con otras 2 de descanso/3 ciclos frente a placebo. Después del tratamiento, el seguimiento fue de 12 semanas. Se observó mejoría significativa en reducción del ESSDAI y de la sequedad y dolor en el grupo interleuquina que en el placebo.

En el ECA de Dörner *et al.* (2024) se incluyeron 71 mujeres y 2 hombres con síndrome de Sjögren moderado o severo y se estudió el uso de **remibrutinib** 100mg 1 o 2 veces al día frente a placebo con un seguimiento de 24 semanas. El remibrutinib mejoró significativamente el puntaje ESSDAI en pacientes con síndrome de Sjögren en comparación con el placebo, sin embargo, no fue significativo en ESSPRI. También mostró un perfil de seguridad favorable en pacientes con síndrome de Sjögren durante 24 semanas.

-Expectorantes y mucolíticos

Bromexina y ambroxol (metabolito de la bromexina)

Los estudios de Manthorpe *et al.* (1981 y 1984a) fueron dos ECA *crossover* con 32 y 36 participantes respectivamente. El primero comparó la bromexina (16 mg cada 8 horas) y su metabolito (NA-872) frente a un placebo durante 3 semanas. El segundo comparó el ambroxol 30 mg cada doce horas frente a placebo. Los datos obtenidos no fueron significativos para xerostomía ni flujo salival.

El estudio de Frost *et al.* (1978) fue un ECA *crossover* con 29 pacientes que evaluó la bromexina (24 mg/día y 48 mg/día) en comparación con un placebo durante 2 semanas. Los datos obtenidos no fueron significativos para xerostomía ni flujo salival.

En el EC antes-después de Ichikawa *et al.* (1988) con 12 pacientes, se evaluó el efecto del ambroxol (135 mg/día) sin grupo control durante 8 semanas. No se encontraron diferencias significativas en el flujo salival ni en la xerostomía. Se observaron efectos secundarios como erupción (rash), en dos de los pacientes y estomatitis en un paciente.

N- acetilcisteína

El ECA publicado por D'Agostino Gennari *et al.* en 2024 en Brasil incluyó 60 mujeres con síndrome de Sjögren. Se estudió el uso de 1.200 mg/día de n-acetilcisteína (NAC) oral frente a placebo, con un seguimiento de 90 días. No se observaron diferencias significativas entre los grupos NAC y placebo con respecto a ESSPRI, Cuestionario Xerostomía Inventory (XI), flujo salival estimulado ni ESSDAI. El flujo salival no estimulado fue significativamente mayor en el grupo placebo, por lo tanto, se puede concluir que N- acetilcisteína es ineficaz para mejorar los síntomas de sequedad.

-Anetol tritiona

Epstein *et al.* (1983) en Canadá, realizaron un ensayo clínico con 35 pacientes que recibieron Sialor® (anetol tritiona) o un placebo. El estudio reportó efectos positivos significativos en los síntomas de xerostomía, pero no en el aumento del flujo salival no estimulado. Como efecto adverso se destacan molestias gastrointestinales leves.

-Otros

El estudio realizado por Gescuk *et al.* (2005) en Estados Unidos fue un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en paralelo. En este estudio participaron 16 pacientes (15 mujeres y 1 hombre) diagnosticados con síndrome de Sjögren primario. La intervención consistió en administrar **lamivudina** (antirretroviral) a una dosis de 150 mg dos veces al día durante 8 semanas, comparando los resultados con un grupo placebo. La duración del seguimiento fue de 12 semanas, con una edad promedio de 46.9 años en el grupo de intervención y 52.6 años en el grupo control. Los resultados mostraron una mejora no significativa en el flujo salival y en la xerostomía.

El estudio antes-después de Steinfeld *et al.* (1999) incluyó a 7 pacientes con síndrome de Sjögren primario durante 3 meses. Se evaluaron los efectos de **zidovudina** (antirretroviral), 250 mg oral una vez al día sin grupo control, midiendo la xerostomía mediante una escala visual análoga (EVA). Los resultados mostraron una mejora en los síntomas de sequedad bucal.

Un estudio de Seitsalo *et al.* (2007) en Finlandia, fue un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de tipo *crossover* que involucró a 22 pacientes con síndrome de Sjögren primario. Los participantes recibieron **doxiciclina** (antibiótico) 20 mg dos veces al día, comparado con un placebo. Sin embargo, no se reportaron resultados específicos para flujo salival ni xerostomía.

-Estimulantes del sistema inmunológico

Ubiquinona y ubiquinol (dos formas de la coenzima Q10 (CoQ10))

Ryo *et al.* (2011) llevaron a cabo un ensayo clínico en Japón con 66 pacientes, quienes fueron divididos según la severidad de la sequedad bucal. Los pacientes recibieron ubiquinona (100 mg/día), ubiquinol (50 mg/día) o un placebo. Se observaron mejoras en el flujo salival en los grupos de intervención comparados con el grupo placebo.

-Fármacos que actúan sobre el tracto gastrointestinal

El ensayo clínico aleatorizado de Sugai *et al.* (2009) evaluó a 104 pacientes con una edad promedio de 58.8 años, de los cuales 97 eran mujeres y 3 hombres, durante 8 semanas. La intervención fue **rebamipide** 100 mg tres veces al día comparado con placebo, midiendo el flujo salival. Los resultados mostraron una mejora no significativa en el flujo salival en el grupo tratado con rebamipide.

Kasama *et al.* (2008) llevaron a cabo un ECA en paralelo en Japón. El estudio incluyó a 27 pacientes (14 en el grupo de intervención y 13 en el grupo de control) durante 8 semanas. Se evaluaron los efectos de la **nizatidina** comparada con la famotidina en la secreción salival y la xerostomía utilizando pruebas de Saxon y EVA, respectivamente. También se evaluaron los estados clínicos asociados a la xerostomía. Los resultados mostraron una mejora significativa en la xerostomía medida por la escala EVA en el grupo de nizatidina.

7.3.2.-Tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (predominantemente no farmacológica)

En los 1.389 pacientes donde se estudió la efectividad del tratamiento no farmacológico (sustitutivo-estimulante) se han observado resultados variados. (Tabla 7.27).

Tabla 7.27. Diferentes tratamientos no farmacológicos (estimulantes-sustitutivos) (n=1.389).

N=1.389	Producto	Estudios	Resultados
60	Formulación natural de catequinas del té	1	+
56	Ácido málico	1	+
40	Ácido cítrico / Xilitol + Ácido málico	1	±
54	Ácido cítrico	2	±
8	Espray bicarbonato y xilitol (Cariex® ⁸⁴)	1	±
	Terapia periodontal no quirúrgica + Cariex®		±

⁸⁴Cariex®: Cariex Dental Spray Protección Activa contra la Caries 50ml. Solución mucoadhesiva a base de bicarbonato de sodio y xilitol

24	Xerostom®: (aceite de oliva betaína + xilitol + provitamina b5)	1	+
40	LongoVital® (LV) (vitaminas y hierbas)	1	+
25	Saliment®	1	+
	Sorbitol, glicerol, aetheroleum crítico en agua purificada		-
	Agua purificada		-
14	Chicle PTC®	1	+
	Chicle V6®		-
314	Glucósido de peonía	2	±
33	Novasial®, Aequasyl® y Biotene® ⁸⁵	1	±
54	Biotene® Oral Balance gel	2	±
29	Dispositivo intraoral con sustituto salival en gel	1	±
240	Mezcla de hierbas chinas	1	-
64	CheReCunJin (Mezcla de hierbas chinas)	1	
61	TheraTears- (Omega 3 y Vit E)	1	-
56	Colutorio con glicerina	1	-
52	Saliva artificial (formula Shannon + metilcelulosa)	1	-
29	Xialine® Spray	1	±
36	Efamol® (Precursor PG E)	1	NR
	Efavit® (Ácidos grasos y vitaminas (E, C, B6 y B3))		NR
28	Aceite de onagra	1	NR
64	Solución de células madre derivadas de tejido adiposo ADSC, diluido en solución salina al 0,9%	1	+

+: positivo; ±: dudoso; -: negativo; NR: No refiere.

-Peonia

Liu X *et al.* (2019) publicaron un ensayo clínico aleatorizado paralelo que incluyó a 314 pacientes (211 en el grupo de intervención y 103 en el grupo de control) durante 24 semanas. La intervención fue el glucósido de peonía en cápsulas. Los resultados medidos incluyeron ESSPRI, sequedad en ojos, boca, piel, nariz y garganta mediante EVA, flujo salival estimulado y no estimulado, y ESSDAI. Las mejoras en el grupo intervención fueron significativas para el flujo salival estimulado y no para el resto de las variables estudiadas.

Zhou *et al.* (2016) en China, realizaron un ECA con 45 pacientes, evaluando los glucósidos totales de peonía (TGP) frente a un placebo, encontrando mejoras significativas en el flujo salival estimulado y no estimulado comparado con placebo.

-Terapia Periodontal

En el estudio de Gambino *et al.* (2016), un ECA con 24 pacientes, quienes fueron aleatorizados en tres grupos (ocho pacientes cada uno): Grupo A) aquellos tratados con terapia periodontal no

⁸⁵Es un producto humectantes y lubricantes que brinda humectación bucal. Uno de sus ingredientes claves es glicerol (propilenglicol). También contiene según las presentaciones: agua, xilitol, sorbitol, poloxámero 407, hidroxietilcelulosa, aroma, ácido benzoico, benzoato de sodio, fosfato disódico, gluconato de zinc, lactoperoxidasa, lisozima, Lactoterrina, glucosa oxidada, tiocianato de potasio, lactato de calcio.

quirúrgica, educación y motivación a la higiene bucal, asociada al uso de spray de bicarbonato + xilitol (Cariex®); Grupo B) tratados solo con Cariex®; Grupo C) tratados solo con terapia periodontal no quirúrgica, educación y motivación a la higiene bucal. El flujo salival mejoró en todos los grupos, pero la diferencia fue estadísticamente significativa solo en aquellos tratados con Cariex®, solo o en combinación con terapia periodontal.

-Sustitutos salivales

Donatsky *et al.* (1982) realizaron un ECA *crossover* con 25 participantes que comparó diferentes preparaciones de sustitutos salivales. Se observó que **Saliment®**, aumenta flujo salival y mejora síntomas de xerostomía en comparación a la solución B (sorbitol, glicerol, aetheroleum crítico en agua purificada) y agua purificada.

En un ensayo clínico de diseño antes-después, Aliko *et al.* (2012) evaluaron la efectividad del gel **Biotene®** Oral Balance administrado cuatro veces al día en 21 pacientes con síndrome de Sjögren secundario durante un periodo de 4 semanas. La edad promedio de los participantes fue de 52 años, todas mujeres. Los resultados indicaron una mejora significativa en la xerostomía medida mediante la escala visual analógica (EVA), con una reducción de los valores medios de 66.7 ± 25.4 a 40.6 ± 24.0 ($p=0,0049$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el flujo salival no estimulado.

En el ensayo clínico aleatorizado de Alves *et al.* (2004) con una muestra de 42 mujeres de edades entre 34 y 67 años, divididas en un grupo de intervención (21) y un grupo control (21), se evaluó el mismo gel durante 90 días. Los resultados mostraron una mejora en la xerostomía evaluada mediante EVA y flujo salival (sialometría) en el grupo tratado con el gel en comparación con el placebo.

Salom *et al.* en 2015, realizaron un estudio clínico aleatorizado y *crossover* con 66 pacientes con síndrome de Sjögren. Compararon **Novasial®** con **Aequasyl®** y Biotene® durante dos semanas. Los resultados mostraron cambios modestos en los síntomas de xerostomía para Novasial®.

El estudio de Johansson *et al.* (2001) en Suecia fue un ECA *crossover*. Participaron 20 mujeres y 2 hombres con síndrome de Sjögren primario y secundario con una edad promedio de 58 años. La intervención consistió en un enjuague con extracto de linaza (**Salinum®**) en solución de 2 ml/250 ml combinado con 0,2% de gluconato de clorhexidina, comparado con un enjuague con extracto de linaza (**Salinum®**) solo. La duración del seguimiento fue de 9 semanas. Los resultados mostraron que ambos grupos mejoraron la xerostomía, pero sin diferencias significativas entre grupos. Recordemos que un estudio de Andersson *et al.* (1995), comentado en el apartado anterior, también utilizó ese producto con buenos resultados.

Klestov *et al.* (1981) realizaron un ensayo clínico aleatorizado se incluyeron 108 pacientes (52 en el grupo de intervención y 56 en el grupo de control) durante 12 días. La intervención consistió en el uso de saliva artificial (**fórmula Shannon + metilcelulosa**) comparado con un colutorio con glicerina. Se evaluó la xerostomía mediante EVA. Sólo se obtuvieron diferencias en sequedad bucal nocturna. No hay diferencias significativas entre grupos en los otros síntomas de xerostomía.

-Aceite de oliva y derivados

El estudio aleatorizado paralelo realizado en España por López-Pintor *et al.* (2019) incluyó a 24 pacientes (13 en el grupo de intervención y 11 en el grupo de control) durante 28 días. Se evaluó un colutorio y pasta de **Xerostom®** (aceite de oliva, betaína, xilitol y provitamina B5) en pacientes con síndrome de Sjögren. Participaron pacientes que utilizaron el colutorio y la pasta, y se midió la xerostomía y la calidad de vida (OHIP-14). Los resultados mostraron una mejora significativa en los síntomas de sequedad bucal y en la calidad de vida de los pacientes.

-Xialine® Spray

En un ensayo clínico aleatorizado con diseño *crossover* publicado por Alpöz *et al.* (2008), se evaluó el efecto del spray Xialine®, administrado seis veces al día durante 14 días, en 29 pacientes con síndrome de Sjögren. Los resultados mostraron que, aunque ambos grupos (Xialine® y placebo) presentaron mejoras en los síntomas de xerostomía, la preferencia de los pacientes fue significativamente mayor por el Xialine® ($p=0,011$). Además, los síntomas mejoraron notablemente después de la primera semana de tratamiento con Xialine®.

-Chicle PTC® con xilitol y sorbitol

El ensayo clínico *crossover* de Olsson *et al.* (1991) incluyó a 14 pacientes con sialoadenitis asociada al síndrome de Sjögren. Se evaluaron los efectos del **chicle PTC** en comparación con el **chicle V6®** en el flujo salival utilizando sialometría y se evaluó la xerostomía mediante EVA. Se observó que el chicle de PTC fue eficaz para mejorar el flujo y la sensación subjetiva de boca seca comparado con el grupo de chicle V6®.

-Ácido málico y ácido cítrico

En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y *crossover* llevado a cabo por da Mata *et al.* (2020) en Portugal, participaron 136 pacientes con síndrome de Sjögren primario. Este estudio comparó la eficacia de pastillas de ácido málico frente a un colutorio de ácido cítrico (20 ml). Los resultados mostraron una mejora subjetiva con el uso de ácido málico. Se reportaron efectos adversos, pero sin especificar cuáles.

Otro estudio realizado por Da Silva Marques *et al.* (2011), también en Portugal, incluyó a 80 pacientes divididos en tres grupos diferentes: uno recibió ácido cítrico, otro una combinación de xilitol y ácido málico, y un grupo control recibió parafina. Los resultados indicaron que ambos tratamientos activos fueron similares entre ellos en cuanto al flujo salival estimulado y ambos superiores a la parafina. Se reportaron efectos adversos, no especificados.

-Extractos vegetales

Las formulaciones naturales y productos derivados también han sido investigados. En un ECA realizado por De Rossi *et al.* (2014) en Estados Unidos, participaron 60 pacientes con xerostomía, incluyendo aquellos con síndrome de Sjögren. Se comparó una formulación natural de **catequinas** del té con un placebo, encontrando que la intervención aumentó significativamente el flujo salival estimulado y no estimulado en comparación con el placebo.

En el estudio realizado por Hu *et al.* (2014), se investigaron los efectos de una **mezcla de hierbas** chinas en pacientes con síndrome de Sjögren. Participaron 240 pacientes con una edad promedio de 48.2 años en el grupo de intervención y 48.7 en el grupo control, con un 95.6% de mujeres en el grupo de intervención y un 95% en el grupo control. Los participantes recibieron una mezcla de hierbas chinas una vez al día, comparado con placebo. Los resultados mostraron una mejora significativa en los síntomas de sequedad bucal en el grupo de intervención en comparación con el grupo placebo, pero no en el flujo salival y prueba de azúcar (sugar test). Se observaron efectos adversos tales como diarrea (n=3), función hepática anormal (n=2) y malestar gástrico (n=2).

En Dinamarca, Pedersen *et al.* (1999) realizaron un ECA *crossover*. En el estudio participaron 39 mujeres y 1 hombre con síndrome de Sjögren con una edad promedio fue de 60 años. La intervención consistió en administrar **LongoVital®** (una mezcla de vitaminas y hierbas) comparado con un placebo, durante un seguimiento de 8 meses. Los resultados mostraron una mejora significativa en el flujo salival medido por sialometría y una mejora en la xerostomía en el grupo de intervención.

El ensayo clínico aleatorizado de Singh *et al.* (2010) incluyó a 61 pacientes durante 3 meses. Evaluó el efecto de **TheraTears** (Omega 3 y vitamina E) comparado con placebo. Se midieron el flujo salival estimulado y no estimulado. No se especificaron resultados significativos para el flujo salival.

El estudio de Oxholm *et al.* (1986) en Dinamarca fue un ECA *crossover*. Participaron 28 pacientes (24 mujeres y 4 hombres) con síndrome de Sjögren. La edad promedio de los participantes fue de 51 años. La intervención consistió en administrar **aceite de onagra**, comparado con un placebo, durante un seguimiento de 16 semanas. No se reportan resultados específicos en el flujo salival no estimulado en este estudio.

Manthorpe *et al.* (1984b), publicaron un ensayo clínico cruzado que incluyó a 36 pacientes durante 3 semanas. Se evaluaron los efectos de **Efamol®**⁸⁶ (precursor de PG E) y **Efavit®**⁸⁷ (ácidos grasos y vitaminas) en comparación con placebo en la función de las glándulas lagrimales y salivales, midiendo el flujo salival no estimulado y el EVA. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los distintos grupos de estudio. Todos los pacientes recibieron tres cápsulas de Efamol® y tres comprimidos de Efavit® dos veces al día o placebo de apariencia semejante.

-Células madre

Este estudio, nos ha parecido más oportuno incluirlo aquí y no en tratamientos alternativos, como se ha hecho en el apartado de radioterapia con un estudio también con células madre. Es un ensayo clínico aleatorizado realizado por Li *et al.* (2023) en China, evaluó el efecto y la seguridad del tratamiento con células madre derivadas de tejido adiposo (ADSCs) en pacientes con síndrome de Sjögren primario. Tras seis meses de seguimiento, los resultados mostraron una mejora significativa en la secreción de glándulas salivales y lacrimales, así como en los índices ESSDAI y ESSPRI en el grupo tratado con ADSCs en comparación con el grupo placebo, sugiriendo que la terapia con ADSCs puede aliviar la sequedad oral y ocular.

7.3.3.-Tratamientos alternativos

De los tratamientos que hemos decidido incluir en este apartado, un total de 306 pacientes, se han obtenido resultados muy variados (Tabla 7.28).

⁸⁶Una cápsula de Efamol® contiene: 500 mg de aceite con un 73% de ácido cis-linolénico, un 9% de ácido gamma-linolénico y sólo un 18% de ácidos grasos saturados y monoinsaturados. A cada cápsula se le añadieron 13,6 unidades internacionales de vitamina E.

⁸⁷Una cápsula de Efavit® contiene: 125 mg de vitamina C, 25 mg de piridoxina, 25 mg de niacina y 5 mg de ZnSO₄.

Tabla 7.28. Diferentes tratamientos alternativos (n=306).

N=306	Producto	Estudios	Resultados
21	Acupuntura en glándulas salivales	1	+
92	Láser	2	±
87	Sialendoscopia	3	±
106	Dispositivo de electroestimulación	3	-

+: positivo; ±: dudosos.

-Acupuntura

El estudio caso-control de List *et al.* (1998) con 21 participantes evaluó la acupuntura aplicada a las glándulas salivales mayores y menores dos veces por semana durante 10 semanas. Se observaron mejorías significativas en el flujo salival estimulado y en la xerostomía.

-Láser

En el ensayo clínico aleatorizado de Cafaro *et al.* (2015), se evaluó el uso del láser rojo de baja potencia (650nm) con una potencia de 5mW durante 120 segundos por punto (bilateralmente en puntos de acupuntura), administrado en 5 sesiones por semana durante 6 meses en 26 mujeres con síndrome de Sjögren. Los resultados mostraron mejoras en el flujo salival en el grupo tratado con el láser en comparación con el grupo control que recibió acupuntura-láser sin radiación (es decir, en modo apagado).

El estudio de Fidelix *et al.* (2017) fue un ECA con 66 participantes que comparó el uso de láser de baja potencia frente a placebo durante 6 semanas, no mostrándose efectivo para la xerostomía en comparación con el placebo.

-Sialoendoscopia

Los estudios de Karagozoglu *et al.* (2018; 2020) fueron dos ECA paralelos con 49 y 45 pacientes, respectivamente, que evaluaron la sialoendoscopia con soluciones de suero salino y triamcinolona, mostrando mejoras significativas en la xerostomía y en la producción salival. Cabe destacar que en 2020 se utilizaron los mismos datos y participantes, pero con un mayor tiempo de seguimiento.

Jager *et al.* (2016) llevaron a cabo un ECA en paralelo en los Países Bajos. Este estudio incluyó a 20 pacientes (10 en el grupo de intervención y 10 en el grupo de control), todas mujeres, con síndrome de Sjögren. La intervención consistió en realizar sialendoscopia, comparado con un grupo sin

tratamiento, durante un seguimiento de 8 semanas. La edad promedio de los participantes fue de 56.5 años. Los resultados mostraron una mejora no significativa en el flujo, pero una mejora significativa en la xerostomía medida por el Xerostomia Inventory. La sequedad bucal clínica medida por una escala de 1-10 no mostró una mejora significativa.

Otro estudio, realizado por Capaccio *et al.* (2018) en Italia, investigó a 22 pacientes con síndrome de Sjögren y sialadenitis recurrente, divididos en dos grupos. El Grupo A recibió sialoendoscopia e irrigaciones intraductales con esteroides, mientras que el Grupo B solo recibió sialoendoscopia. Los resultados mostraron una reducción significativa en la xerostomía en ambos grupos, siendo más pronunciada en el Grupo A ($p < 0,0001$ para A y $p < 0,03$ para B). También se observó una disminución significativa del dolor (EVA) y una mejora en el ESSPRI en ambos grupos, con mayores reducciones en el Grupo A.

-Dispositivos intraorales

El uso de medicamentos y dispositivos médicos también ha mostrado eficacia en algunos estudios.

Strietzel *et al.* (2007, 2011) en Israel, publicaron dos artículos de electroestimulación, uno en 2007 (10 pacientes) donde utilizaron un dispositivo de electroestimulación (GenNarino™) y otro en 2011 (66 pacientes) donde usaron un dispositivo de electroestimulación mucosa oral-nervio lingual. En ambos estudios usaron como comparaciones pacientes a los que aplicaba el dispositivo en modo apagado. En el primer estudio no se observaron diferencias significativas para xerostomía, pero sí en el artículo de 2011.

Frost *et al.* (2006) llevaron a cabo un ECA *crossover* con 29 pacientes, (los mismos pacientes que en el estudio de 1978), esta vez evaluando un dispositivo intraoral con sustituto salival en gel contra el cuidado estándar, encontrando diferencias significativas para flujo salival no estimulado en comparación a los cuidados estándar. No hubo diferencias en la sequedad oral clínica.

Fedele *et al.* (2023), en Reino Unido, realizaron un ECA con 30 pacientes con síndrome de Sjögren primario (29 mujeres y 1 hombre) evaluando un neuro-electro estimulador removible con placebo, observando a los seis meses una mejoría significativa en el cuestionario Xerostomia Inventory (XI) en el grupo tratamiento.

8.-Problemas clínicos analizados. Recomendaciones

8.-PROBLEMAS CLÍNICOS ANALIZADOS. RECOMENDACIONES

8.1-Edad, enfermedades sistémicas y/o polimedicación.

8.1.1.- ¿Cuál es el tratamiento de la boca seca debida a la edad, enfermedades sistémicas y/o polimedicación?

Como mencionamos en la introducción una de las causas más frecuentes de boca seca es la edad y la polimedicación. Son múltiples los tratamientos empleados en estos pacientes. No obstante, los estudios suelen ser muy heterogéneos complicando de manera importante la comparación entre unos productos y otros, en ningún de los productos que hemos analizado se ha podido hacer un metaanálisis que mejore la calidad de los resultados.

Es de destacar que, de los 5.767 pacientes analizados para esta revisión, dentro de los 4.646 que especifican el sexo, el 77,4% son mujeres y los tratamientos más empleados con diferencia han sido los no farmacológicos, con una n=2.677. Mientras que los otros tratamientos restantes se dividen 967 tratados con fármacos, 1.228 con lo que hemos denominado métodos alternativos y 895 con suplementos dietéticos. (Figura 7.1).

No todos los pacientes estudiados corresponden a este grupo específico que estamos analizando, porque en algunos estudios se mezclan los grupos con pacientes de radioterapia y/o síndrome de Sjögren, entre otros y no todos los trabajos clarifican el porcentaje real de cada uno de los grupos estudiados. En las siguientes preguntas trataremos de especificar cuando se refieren de manera clara a este grupo de pacientes y cuando se intercalan con otros grupos de pacientes.

8.1.2.-Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en la situación anterior.

Si nos centramos en los 967 pacientes tratados con fármacos, lo primero que hemos de analizar es que 222 presentan xerostomía por vejiga hiperactiva tratada, 463 al uso de fármacos y/o edad y/o causa idiopática (de ellos 65 por tramadol), 101 son pacientes sanos (extraídos de diferentes estudios), 28 asociadas a un trasplante, 27 son mujeres postmenopáusicas y 106 incluyen medicamentos, edad, RR y SS y 17 son pacientes con cáncer de tiroides a los que se les pauta amifostina, este fármaco será analizado en los pacientes con radioterapia de cabeza y cuello, pero pensemos que es un fármaco protector y o de tratamiento. Lo primero que hemos de mencionar es el escaso número de pacientes específicamente de este grupo. Si unimos las mujeres postmenopáusicas, los 463 de causa múltiple y

los 106 pacientes de los que menos del 50% son por medicación, nos encontramos con un total aproximado de 513 pacientes.

Evaluación y síntesis de la evidencia

La ***pilocarpina*** es el fármaco más evaluado en este grupo de pacientes. 227 pacientes han sido tratados con buenos resultados. Es de destacar el trabajo de Dmochowski *et al.* (2014), en pacientes con vejiga hiperactiva en el que hay grupo placebo con correcta aleatorización y se obtienen buenos resultados. Es interesante el trabajo de Götrick *et al.* (2004), que en mujeres con xerostomía por tramadol consigue mejorar el flujo salival, pero es un estudio de nivel de evidencia 2+ (estudio en paralelo) y no se encuentran bien determinados los factores de confusión de los dos grupos. Por otro lado, es de destacar el ECA realizado por Babae *et al.* (2011), en 32 mujeres sanas que comparando enjuagues de cuajada de leche a diferentes concentraciones, frente a pilocarpina, con buenos resultados en pH y secreción, pero sin diferencias significativas. Aspecto que sorprende con otros trabajos que, sí denotan incremento claro del flujo salival en pacientes sanos y con xerostomía, tratados con pilocarpina (tópica y sistémica) a diferentes concentraciones (Minagi *et al.*, 2018; Treijtel *et al.*, 2022). Así la *pilocarpina sistémica* tendría un nivel de evidencia 2+/2++ como tratamiento de la xerostomía para vejiga hiperactiva o de la xerostomía inducida por el uso de tramadol, pero no hay evidencia extrapolable a otras causas. En lo que se refiere a otras aplicaciones de la pilocarpina, la fórmula adhesiva propuesta por Gusmão *et al.* (2021), presenta un nivel de evidencia 2+ para tratar adultos mayores con xerostomía al mejorar el flujo y el confort, pero es de destacar que en el grupo placebo también mejora la sintomatología. Mismo nivel de evidencia presentan los enjuagues de pilocarpina, entre el 0,5% y el 2%, para mejorar el flujo, en individuos sanos (Bernardi *et al.*, 2002), pero baja al nivel 2+/3 si hablamos de pacientes con xerostomía de origen múltiple (Kim *et al.*, 2014), y en ambos casos los resultados no son estables después de unas horas. Es por eso por lo que hacen falta más estudios con preparaciones tópicas de pilocarpina para evaluar su resultado clínico; a estas mismas conclusiones nos lleva la reciente revisión de Kapourani *et al.* (2022). Disponemos, además, de una revisión sistemática (Katebi *et al.*, 2023) de dos artículos y 86 pacientes con xerostomía tratados con pilocarpina que llegan a la siguiente conclusión: Parece que el uso de enjuagues bucales con pilocarpina puede aumentar los índices de flujo salival; sin embargo, actualmente no se puede sugerir una dosis ni un régimen de aplicación óptimos debido a la alta heterogeneidad de los datos. En cuanto al alivio de los síntomas utilizando enjuague bucal con pilocarpina, la evidencia existente no respalda su eficacia (Katebi *et al.*, 2023). Así de manera global podemos aplicar una recomendación B/A, en base a la población a tratar.

En lo que se refiere a la **fisostigmina** en enjuagues, si bien el trabajo de Hedner *et al.* (2001), presenta un nivel 2++ de evidencia, dado que es un único trabajo y solo de 20 pacientes, el nivel de recomendación sería de C.

El **ácido málico** al 1%, en spray, tanto en el preparado comercial de SalivActive® o de Xeros Dentaïd®, se ha mostrado efectivo con un nivel de recomendación B/C, todo y que ambos trabajos son consistentes metodológicamente, no son comparables entre sí, dado que el de SalivActive® (Bardellini *et al.*, 2019) es en población trasplantada y el de Xeros Dentaïd® (Niklander *et al.*, 2018) en pluripatología y además no son de ácido málico puro, sino que presenta otros componentes; sí que es cierto que el segundo estudio determina una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Con respecto a este producto hay dos trabajos recientes, el de Muhamed *et al.* (2022), que trata 52 pacientes diabéticos con xerostomía en los que claramente aumenta el flujo salival (nivel de recomendación C) y la revisión sistemática de Liu G *et al.* (2023), que analiza cinco artículos originales que involucraron a 244 pacientes con xerostomía que recibieron ácido málico al 1% o placebo durante dos semanas, con resultados significativos. Así todo y que los artículos son dispares podemos acercarnos a un nivel de recomendación B/A, C para algunos grupos. Datos que coinciden con la revisión de Liu G *et al.* (2023).

En el caso de la **anetoltritiona** (ANTT), el trabajo Hamada *et al.* (1999), nos permitiría etiquetarlo de Recomendación C, pero es un solo trabajo y además el trabajo de Bagheri *et al.* (1997), obtiene peores resultados que la yohimbina, por lo que creemos que debe ser C/D.

La **yohimbina**, con 70 pacientes tratados entre sanos y polimedicados, está recogida con buenos resultados en tres ECA de Bagheri *et al.* (1997; 1992; 1994), pero al ser todos del mismo grupo y no permitir un metaanálisis, la recomendación debería ser C/D. La literatura recoge un total de 11 trabajos con este producto y las palabras clave (Yohimbina and dry mouth). Este medicamento, antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 que se encuentra en una variedad de suplementos, y se ha utilizado históricamente para tratar la libido, la disfunción eréctil, la xerostomía y para mejorar la pérdida de peso; presenta como toxicidad la posible presencia de un síndrome simpaticomimético como lo demuestra el caso de una mujer que desarrolló una hemorragia intracraneal (HIC) después de la ingestión de yohimbina y que, todo y que era una paciente polimedicada, representa un signo de alerta que hemos de conocer (Hodapp *et al.*, 2022).

Más de 30 EC avalan la utilidad de la **amifostina** como preventivo del daño glandular de manera previa a la radioterapia al actuar como citoprotector, por destacar alguno, en ensayo en fase III de Brizel *et al.* (2000), en el caso que nos ocupa son pacientes con cáncer de tiroides y también se muestra efectiva (Bohuslavizki *et al.*, 1999), pero no es para el tratamiento de la sequedad.

La **nicotinamida** (Björnström *et al.*, 1990), el **estriol** (Eliasson *et al.*, 2003) y la **dihidroergotamina** (Heiberg & Lingjærde, 1992), no se muestran efectivos para aumentar el flujo. Por el contrario, el **acclatonium**, sí se muestra efectivo, al igual que la pilocarpina, en los pacientes con vejiga hiperactiva, pero es un solo estudio, por lo que el nivel de evidencia es C/D y para este grupo concreto (Park *et al.*, 2019).

8.1.3.- Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (predominantemente no farmacológica) en la situación anterior.

De los 2.677 pacientes revisados en este trabajo 965 (35,7%) pertenecen al grupo edad, polifarmacia y causa desconocida, en el grupo puede haber algún diabético o con patología sistema, porque no todos los autores lo determinan. Hay un grupo heterogéneo de 342 (12,8%) pacientes que incluye pacientes polimedicados, RR y SS, en el que no siempre hemos podido discernir cuantos pacientes hay de cada grupo. Si bien no podemos individualizar a todos los pacientes en un solo grupo, si podemos hacer las siguientes consideraciones: 390 pacientes (14,6%) se encuentran en la UCI; 105 son específicamente diabéticos tipo 2 (3,9%); 268 (10,01%) son pacientes en hemodiálisis; 150 (5,6%) son VIH+; 18 son pacientes reumáticos; 140 (5,2%) están institucionalizados; 90 son pre-cirugía tiroidea; 80 son con ventilación asistida por COVID, 15 tienen específicamente sequedad corregidonocurna y 57 son sanos; este grupo puede ser más numerosos, dado que en algunos estudios no especifican claramente cuantos pacientes sanos incluyen.

Los mecanismos utilizados para mejorar la sintomatología y si cabe mejorar el flujo, son variados. Los chicles de diferente composición se han empleado en 164 pacientes, que aumentan a 260, si incluimos el de Kim *et al.* (2021), que comentaremos luego. Se han utilizado diferentes productos enzimáticos (en colutorios, chicle o pasta dental) que actúan como sustitutos y algunos con capacidad estimuladora y plantas diversas en forma de infusión y otros productos como el aceite de oliva (86 pacientes), la cuajada de leche (32 pacientes), el glicerol, aloe vera (222 pacientes), antiinflamatorios locales como la bencidamina (150 pacientes) y la betaína (67 pacientes), productos de eliminación lenta (79 pacientes) y cuidados orales en 342 pacientes UCI.

Evaluación y síntesis de la evidencia

El efecto producido por la utilización de **chicle** se analiza en 4 estudios ECA con un total de 164 pacientes estudiados, de ellos, 146 son pacientes con hemodiálisis. Es destacable el trabajo bien estructurado de Duruk *et al.* (2016), que en 61 pacientes obtienen mejoría del flujo salival al utilizar

chicles, pero en ambos grupos mejora la sintomatología (grupo control sin tratamiento). Aagaard *et al.* (1992) y Fan *et al.* (2013) tampoco consiguen mejorar el flujo de manera clara y sí mejora la sintomatología, pero de manera no significativa, entre un grupo y el otro. Solo Risheim *et al.* (1997), consiguen buenos resultados en flujo y sintomatología entre chicles y comprimidos, pero en 18 pacientes reumáticos. Así pues, podemos concluir que los chicles tienen un nivel de evidencia C para mejorar la sintomatología en pacientes con xerostomía por hemodiálisis y en los pacientes reumáticos adultos si parece tener evidencia B/C, todo y que hay un único estudio. Hay una interesante revisión de Dodds *et al.* (2023) que les otorga buenos resultados, pero que concluye: los estudios futuros deberían eliminar las fuentes de sesgo, estandarizar los métodos para medir el flujo salival y utilizar un instrumento común para medir el alivio subjetivo de la xerostomía y poder así evaluar la efectividad del chicle para aumentar el flujo salival.

La planta *aloe vera*, ha sido analizada en dos estudios (Badooei *et al.* 2021; Ross, 2020). En el segundo, que son pacientes UCI, mejora los síntomas, pero el estudio no está bien aleatorizado. Un tercer trabajo compara aloe vera con Biotene®, en Pacientes polimedicados con buenos resultados en ambos grupos, tanto para el flujo como para la sintomatología (López-Jornet *et al.*, 2011). En base a ello podríamos deducir que la evidencia es C de manera genérica y podría considerarse B en pacientes con xerostomía por fármacos, pero todo y el buen estudio presentado, los resultados son en base a un único trabajo. A conclusión semejante llega la revisión de Cabras *et al.*, del 2021 cuando habla de la xerostomía asociada al SBA.

Los *sustitutos enzimáticos*, son el grupo más ampliamente estudiado, dada la heterogeneidad de los estudios no es posible establecer un metaanálisis. Un total de nueve estudios en pacientes con sequedad por fármacos, edad, diabetes, institucionalizados, con COVID, etc., han sido reportados. Y si incluimos el glicerol como sustancia enzimática tenemos 3 estudios más. Las sustancias empleadas son variadas y en ocasiones hay grupo control con placebo y en otras son diferentes productos combinados entre ellos (Tabla 7.4). Si bien en alguno de los estudios no hay grupo control y en otros los grupos no siempre están bien estructurados, la mayor parte de los trabajos consiguen reducir de una manera clara los síntomas y en muchas ocasiones aumentan el flujo. Así podemos concluir que la evidencia sería B/C. Uno de los más utilizados es el Biotene®, que para algunos se muestra mejor que el aloe vera (López-Jornet, 2011) y para otros como Milleman *et al.* (2016), obtiene mejores resultados que otros productos semejantes, en cuanto a la duración de la mejora clínica. Otro trabajo destacable que compara sustitutos con o sin dispositivo intraoral de protección, es el de López-Jornet *et al.* (2012), obteniendo resultados semejantes en ambos grupos, pero con aumento del flujo y mejoría de la clínica. Igual sucede con los compuestos de glicerol, que para algunos autores se

comportan mejor que otros sustitutos (Kvalheim *et al.*, 2019; Mouly *et al.*, 2007; Mouly *et al.*, 2008). Otro sustituto empleado (Femiano *et al.*, 2011), hace una comparación con el hecho de añadir ácido cítrico al 3% o no, y no obtiene diferencias, pero constata que ambas formulaciones mejoraron la clínica, sin mejorar el flujo, y la asociación de ácido cítrico alarga el tiempo de efectividad del tratamiento. Un trabajo interesante es el de Burgess & Lee (2010), que presenta un trabajo en pacientes con sequedad nocturna, obtenido una mejora clara de la sintomatología al despertar, pero son solo 15 pacientes y es una serie de casos (nivel evidencia C). También podemos incluir en este grupo el trabajo mediante estimulación olfatoria en paciente adultos mayores con xerostomía, que obtiene mejor resultado que al masticar el producto (Faruque *et al.*, 2024) o el trabajo de Sedighi *et al.* (2024) que estimula mediante un aerosol de Mucosamin®⁸⁸ en pacientes con COVID y ventilación asistida. Ambos son ensayos clínicos bien estructurados, con nivel de evidencia B/C, pero de difícil aplicación clínica.

Muy cercanos a esos productos, a veces indistinguibles, se encuentra los **geles humectantes**, cuatro autores hemos agrupado en este tema y todo y que hay un estudio con datos insuficientes (Björnström *et al.*, 1990), otro sin grupo control (Blixt-Johansen *et al.*, 1992), los otros dos trabajos (Dalodomo *et al.*, 2015; Bielfeldt *et al.*, 2021), muestran mejoría tanto de la clínica como del flujo, con un nivel de evidencia C/D.

A pesar de estos datos, el ensayo clínico de Takemura *et al.* 2022, (2+) parece mejorar los resultados de muchos de esos productos.

El producto que si ha demostrado incremento claro del flujo salival, es el **ácido málico**, Gómez-Moreno *et al.* (2012), que si bien es un solo trabajo nos permite darle una evidencia B/C. Dos recientes estudios con este producto avalan, además, estos resultados (Muhammed *et al.*, 2022; Liu *et al.*, 2023)

Resultados semejantes obtienen los tres trabajos (Ludwar *et al.*, 2022; Navarro Morante *et al.*, 2017; Ship *et al.*, 2007) que combinan de una u otra manera el **aceite de girasol o de oliva virgen**. En el de Ship *et al.* (2007), al combinarlo con otros productos, como la betaína (Xerostom®) se obtiene un ligero incremento del flujo. En general podemos atribuirle evidencia B para los síntomas y C para el flujo.

La **betaína** (Ship *et al.*, 2007; Rantanen *et al.*, 2003) y la benicidamina + clorhexidina o triclosán + flúor (Patel *et al.*, 2008), todo y que hay solo tres trabajos al respecto, parece tener mejor resultado en cuanto a la mejoría en la dificultad para comer, pero solo las primeras semanas (nivel B/C), pero

⁸⁸Mucosamin®: ácido hialurónico, y aminoácidos destinados a promover la formación de colágeno.

también es cierto que otros muchos trabajos no analizan específicamente este aspecto. Estos datos también se ven reforzados por el estudio Marín *et al.* (2021).

Mención especial merece el **mucílago de linaza**, hasta tres trabajos lo evalúan (181 pacientes en total), dos de ellos nivel 2 y grado de recomendación B/C, pero los dos son de los mismos autores (Morales-Bozo *et al.*, 2012; 2017).

Los **cuidados paliativos**, mediante toallitas húmedas que plantea Puntillo *et al.* (2014), son beneficiosos, como cabría esperar, en pacientes de UCI, que, si bien es un solo ensayo clínico, los resultados están bien planteados y podremos otorgarle un nivel de evidencia B. Un trabajo interesante es el que plantea Ibrahim *et al.* (2023), que, en 28 pacientes geriátricos con IRC, y con un grupo control bien establecido obtiene buenos resultados al enjuagarse con **miel de tomillo**, nivel de evidencia B para este grupo.

8.1.4.-Eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en la situación anterior.

En los 1.343 pacientes tratados mediante estas alternativas, nos encontramos 896 (66,7%) que corresponden a edad, fármacos y motivos varios y de ellos un grupo específico, en un estudio independiente de 73 pacientes diabéticos tipo 2; 196 (14,6%) lo son por hemodiálisis; 12 por RR, SS y otras causas entre las que puede haber alguno por fármacos; 48 por quimioterapia; 35 trasplantados; 26 coinciden con SBA; 14 son pacientes con cáncer terminal y 116 institucionalizados.

Los métodos utilizados son variados destacando los ejercicios periorales que si incluimos el trabajo de Jeamanukulkit *et al.* de 2023, que hace un masaje en 73 pacientes, representan 296 (22%) pacientes. En orden de frecuencia se encuentra el TENS con 128 y otros métodos son dispositivo de protección (n=105), electroestimulación (n=94), estimulación mecánica (61), cepillo específico (n=100), reservorio intraoral (N=86), acupuntura (n=49) y estimulación magnética (n=22). Como vemos cobran especial interés los métodos que pretenden la estimulación de la salivación, tanto por métodos mecánicos o eléctricos⁸⁹.

Evaluación y síntesis de la evidencia

La **electroestimulación** todo y que hay solo un estudio al respecto (Alajbeg *et al.*, 2012), el largo seguimiento que presenta, el carácter multicéntrico y el hecho de que son pacientes con xerostomía

⁸⁹Para analizar las diferencias entre TENS [estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) y EMS (Electroestimulación Muscular), se recomienda la página: https://electroterapia.com/tens_ems.php. A modo de resumen: Mientras que TENS se centra en aliviar el dolor, EMS se enfoca en estimular los músculos. TENS utiliza impulsos eléctricos de baja frecuencia para reducir la señal de dolor que llega al cerebro, mientras que EMS utiliza impulsos eléctricos de baja frecuencia para estimular la contracción muscular.

de diferentes causas nos permite darle un nivel de evidencia B/C. **La estimulación magnética** (Dakovic *et al.*, 2020), dado que es una serie de casos, sin grupo control y en pacientes muy específicos, su nivel de evidencia sería D. La fotobiomodulación (Terapia PBM), también conocida como Terapia Láser de Bajo Nivel (LLLT), se ha empleado en dos estudios con un total de 81 pacientes, son estudios bien estructurado, con nivel 1++ (Arbabi-Kalati *et al.*, 2013; Pavesi *et al.*, 2021), nos permiten otorgar un nivel de evidencia B para los síntomas y B/C para el incremento de flujo, pero no podemos extrapolar de manera clara los datos a otros pacientes, ya que en un caso son pacientes con quimioterapia y en el otro pacientes en hemodiálisis.

EL **TENS**, unido a estimulación mecánica (HiperBoloide) o no, parece efectivo para mejorar los síntomas e incrementar el flujo (Pimenta Amaral *et al.*, 2012; Bet *et al.*, 2019); el nivel de evidencia sería B, pero también son pacientes muy específicos, en un caso con trasplante alogénico de células madre y en el otro, son pacientes en hemodiálisis.

Es interesante el tema del **HiperBoloide**, analizado en dos estudios (De Souza *et al.*, 2012; Pimenta Amaral *et al.*, 2012), los resultados no son los esperados, en el primero solo mejora la clínica, pero no hay grupo control y en el segundo no hay diferencias significativas de asociarlo o no a TENS, nivel de evidencia C/D.

La **acupuntura**, con tres estudios (Blom *et al.*, 1999; Dawidosn *et al.*, 1999; Meidell & Holritz-Rasmussen, 2009), parece comportarse de manera muy adecuada para el control de los síntomas, en los tres y el flujo solo en dos de ellos, pero solo el trabajo Blom *et al.* (1999), se realiza en pacientes con xerostomía de causa farmacológica (10 de 21 pacientes), por lo que el nivel de evidencia global sería B/C/D. No obstante, todo y que la OMS ya reconoce que la acupuntura no es solo una pseudociencia y que tiene efectividad contrastada en algunas patologías, en su listado de indicaciones no incluye la boca seca⁹⁰.

En lo relativo al **ejercicio**, en una modalidad o en otra, aspecto que dificulta la comparación entre estudios, si parece comportarse de manera adecuada. Los cuatro trabajos (Ohara *et al.*, 2015; Nam & Uhm 2016; Kim *et al.*, 2021; Saleem *et al.*, 2019) se realizan en mayores con xerostomía por causa farmacológica o de otra índole y dada la calidad metodológica de los trabajos (IIa y IIb) podemos darle un nivel de evidencia B/A.

En lo referente al cepillo **Sonicare®** (Seleem *et al.*, 2019), **dispositivo intraoral protector** (López-Jornet *et al.*, 2012), **férula con reservorio** (Robinson *et al.*, 2005), no parece que haya resultados positivos en ninguno de los casos con respecto al grupo control. Aunque es de destacar que en lo que

⁹⁰Accesible en: https://www.irissantiago.es/la-efectividad-de-la-acupuntura-paises-y-la-oms_fb42520.html

respecta al Sonicare®, el estudio de Papas *et al.* (2006) sí aparece otorgarle un cierto incremento del flujo salival si se utiliza después del cepillado manual (nivel de evidencia C).

8.1.4.1.-Eficacia de los suplementos alimenticios en la situación anterior.

Nos ha parecido oportuno presentar en un apartado específico, aquellos productos considerados suplementos alimenticios con la intención de mejorar la xerostomía. Evidentemente sin dejar de lado, lo conveniente de una correcta dieta para mejorar la salud oral (Frigaard *et al.*, 2023; Desai *et al.*, 2023). Los suplementos empleados son coenzimas, hierro, extracto de piña y una planta de origen coreano. Los pacientes analizados son variados y destaca un estudio amplio en cáncer de mama (n=680), mientras que el resto son pacientes con xerostomía de diferentes causas, incluyendo algún paciente con SS.

Evaluación y síntesis de la evidencia

Es muy interesante el trabajo de Beuth *et al.* (2013), que mejora significativamente en un grupo de pacientes con cáncer de mama mediante el suplemento de *Equizym MCA*, pero no hay grupo control y el nivel de evidencia es bajo (D).

El **extracto de té** verde ha sido analizado por De Rossi *et al.* (2014), en un estudio bien planteado (IIa), pero es sorprendente que si bien mejoran el flujo no hay diferencia en la calidad de vida. Hay un interesante trabajo publicado en pacientes con cáncer y enjuagues con té verde que tampoco obtiene mejoría significativa con respecto al control de los síntomas de sequedad bucal (Monsen *et al.*, 2021). Y no es efectivo para la calidad de vida. Recomendación D.

Sorprende el trabajo de Flink *et al.* (2016) que, en pacientes con déficit de hierro, al suplementarlo, no consigue mejorar el flujo salival, todo y que algunos estudios en animales parecen relacionar la ferroptosis con la disfunción glandular (Kwon *et al.*, 2020; Cheon *et al.*, 2023). La intervención no se muestra efectiva.

La utilización del **extracto de piña**, analizada por Murakami *et al.* (2029) en pacientes hospitalizados, todo y que es solo en 16 pacientes, es de nivel 2+, por lo que al menos en este grupo de pacientes y en este trabajo, podríamos decir que es de nivel de evidencia C/D para mejorar la humedad de la boca, no alterando las papilas fungiformes en los pacientes. No efectivo de manera clara.

Finalmente, el interesante trabajo de Han *et al.* (2016), con extracto de la planta *Yukmijihwang-tang*, no obtiene mejoría frente al placebo. Recomendación D de no efectividad.

8.2.-Radioterapia

8.2.1.-¿Cuál es el tratamiento de la boca seca en los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello?

Una de las principales consecuencias de la radioterapia de cabeza y cuello es la destrucción del parénquima glandular, provocando una disminución del flujo salival de las glándulas salivales mayores, lo que afecta de manera significativa a la calidad de vida de estos pacientes. Si bien los sialogogos y otros métodos de estimulación salival se han mostrado efectivos en aumentar el flujo salival en pacientes que sufren sequedad oral por otras causas, en este grupo de pacientes solo resultan eficaces cuando hay tejido glandular residual funcionante, lo que va a depender tanto del campo irradiado, como si se ha protegido las glándulas durante la radiación y de la dosis total. Es necesario señalar que la baja tasa de flujo salival en estos pacientes introduce un sesgo por falta de sensibilidad a la hora de medir volúmenes tan pequeños, lo que puede contribuir a la incapacidad de distinguir un beneficio significativo respecto al aumento del flujo. En los casos en que no existe glándula funcional, el tratamiento irá dirigido principalmente a aliviar los síntomas de la sequedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los cuestionarios y escalas empleados para evaluar la xerostomía y la calidad de vida relacionada con los síntomas asociados a la sequedad (Tabla 7.10) utilizan en su mayoría una escala visual analógica (EVA), una escala tipo Likert o preguntas de respuesta dicotómica. Es difícil realizar un metaanálisis con los estudios que hemos revisado por la variabilidad en el análisis de los resultados. En un intento de facilitar esta comparativa, se han agrupado las diferentes opciones terapéuticas en métodos farmacológicos sistémicos y tópicos, métodos no farmacológicos, que incluyen por un lado diferentes sustitutos salivales y estimulación mecánica mediante el uso de goma de mascar, y por otro lado métodos alternativos o experimentales, a los que se le ha dedicado un apartado independiente. Es de destacar que, de los 4.166 pacientes analizados para esta revisión, el 72,89% son hombres y el tratamiento más empleado con diferencia ha sido el farmacológico, con una n= 2.021 (Figura 7.5).

8.2.2.-Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en la situación anterior.

Los fármacos sialogogos empleados son la **pilocarpina**, el **anetol tritona** (ANTT), el **betanecol** y la **cevimelina**. La pilocarpina es el más estudiado con diferencia, aplicado de forma tópica o sistémica, además de ser el único disponible en España, por lo que, aunque presentamos los resultados de todos los ensayos, solo analizaremos la evidencia y recomendación de la pilocarpina.

La pilocarpina oral se ha empleado ampliamente de manera efectiva como tratamiento de la sequedad en varias condiciones médicas. En el caso de los irradiados existe el inconveniente de que haya una destrucción completa del parénquima glandular, lo que imposibilita la estimulación de la secreción salival. Encontramos 10 estudios de pilocarpina sistémica (1.448 pacientes): en 5 ECAs se compara con placebo, en 1 con betanecol y en otro con ALTENS, 2 son no controlados y uno un EC antes-después. Las dosis empleadas varían entre 2,5 mg y 10 mg/ cada 8 horas, algunos estudios analizan las diferencias entre dosis fijadas inicialmente, sin embargo, otros van ajustando la dosis en función de los resultados o de si aparecen efectos adversos, a lo largo del estudio.

El único estimulante farmacológico tópico empleado en los estudios ha sido la pilocarpina. La razón de emplear esta vía de administración es evitar la metabolización hepática previa, y obtener una respuesta local, además de minimizar los efectos adversos sistémicos, y de ser una vía bien aceptada por los pacientes.

Solo un ensayo no controlado combina el ANTT con pilocarpina en gotas. El betanecol (25-50 mg t.i.d.) se ha analizado en dos estudios, con un tamaño muestral de 71 pacientes, uno es un estudio no controlado y el otro compara con pilocarpina, aunque no reporta si las diferencias entre ambos fármacos son significativas o no. Por otro lado, la cevimeлина a dosis de 30-45 mg t.i.d. se estudia en dos ECAs multicéntricos con placebo, uno con 570 pacientes y el otro con 54.

Evaluación y síntesis de la evidencia

De los 5 ECAs que comparan ***pilocarpina*** con placebo (810 pacientes), solo uno muestra un nivel de evidencia 1 por una muestra insuficiente (12 pacientes) y porque la pauta de administración es variable (Greenspan & Daniels, 1987), consideramos que el resto tienen un nivel de evidencia 2+. A dosis de 5 mg o 10 mg t.i.d. aumenta el flujo total en reposo en comparación con placebo durante los primeros 2 meses de tratamiento, pero esta diferencia se reduce durante el tercer mes (Rieke *et al.*, 1995; Johnson *et al.*, 1993). Al ajustar las dosis por falta de eficacia (aumento) o por la aparición de efectos adversos (disminución), el flujo en reposo se ve incrementado hasta el tercer mes de tratamiento, sin embargo, hay que señalar que en este grupo de pacientes las diferencias basales también son significativas, por lo que consideramos que no son comparables (Rieke *et al.*, 1995), y que no hay diferencias entre las distintas dosis (LeVeque *et al.*, 1993). El estudio de Greenspan & Daniels (1987) muestra un aumento del flujo estimulado durante los tres meses a dosis ajustadas, siendo significativo solo a los tres meses, mientras que durante el tratamiento con placebo hay disminución de este. En lo que se refiere al flujo parotídeo, se ve un aumento durante los tres meses

en todos los estudios, aunque el nivel de significancia estadística con respecto al placebo es variable (Greenspan & Daniels, 1987; Rieke *et al.*, 1995; Johnson *et al.*, 1993; LeVeque *et al.*, 1993).

En general encuentran que la sensación general de xerostomía mejora de manera significativa independientemente de la dosis administrada, pero llama la atención que cuando se ajusta la dosis en función de las necesidades, no hay diferencias frente al placebo en cuestiones como sensación de sequedad bucal, hablar sin necesidad de líquidos, confort de boca y lengua y disminución del uso de otros agentes humectantes; por lo que parece que la mejoría clínica no se relaciona necesariamente con el aumento del flujo salival total o parotídeo (Greenspan & Daniels, 1987; Rieke *et al.*, 1995; Johnson *et al.*, 1993; LeVeque *et al.*, 1993; Kaur *et al.*, 2023). A la vista de los resultados del conjunto de estudios, la pilocarpina muestra ser más efectiva que el placebo en mejorar el estado general de xerostomía, en las demás cuestiones los resultados no son homogéneos.

Los dos EC no controlados incluyen 417 pacientes, el estudio multicéntrico de Jacobs *et al.* (1996) administra inicialmente 5 mg t.i.d. o b.i.d., con posibilidad de escalada (2,5 mg a 10 mg) durante 36 meses, y el de Horiot *et al.* (2000) 5 mg t.i.d. durante seis meses. La pilocarpina muestra una reducción de los síntomas de sequedad en más de la mitad de los pacientes, incluso si reciben dosis de radiación de todas las glándulas mayores >50Gy. De estos dos ensayos se extrae que el efecto óptimo de la pilocarpina se consigue a los tres meses (Horiot *et al.*, 2000), que a dosis máxima de 10 mg es moderadamente efectiva y segura en la reducción de los síntomas, y que este efecto se mantiene hasta 36 meses si se emplea como terapia de mantenimiento (Jacobs *et al.*, 1996).

El EC antes-después de Chitapanarux *et al.* (2008) en 33 pacientes a dosis de 5 mg t.i.d., muestra mejoría de la sequedad general y la capacidad para dormir al mes de tratamiento con pilocarpina, de la comodidad oral, la capacidad para hablar y para tragar a partir del segundo mes, este efecto se mantiene al menos hasta un mes después de dejar la pilocarpina, ninguno de estos síntomas mejoró de manera importante durante el periodo con placebo.

Gorsky *et al.* (2004) compararon pilocarpina con betanecol y encontraron que ambos aumentan el flujo salival no estimulado y mejoran la sensación de humedad en la boca, la única diferencia entre ambos medicamentos es que el betanecol mejora la sensación del gusto, las molestias orales y la deglución, mientras que la pilocarpina no.

El ECA de Wong *et al.* de 2015 compara la pilocarpina con la ALTENS, los autores concluyen: que el cambio en los síntomas de xerostomía por radiación a los nueve meses no es diferente entre los grupos, sin embargo, los pacientes que recibieron ALTENS presentaron menos toxicidad.

A la vista de los estudios analizados determinamos una Fuerza de Recomendación A/B de la pilocarpina, mejora sensación general de sequedad y aumenta el flujo salival, el efecto sobre los síntomas perdura mientras que el efecto sobre el flujo no se mantiene en el tiempo; por otro lado, dosis altas de pilocarpina solo aportan un beneficio adicional a algunos pacientes. Serían necesarios más estudios para determinar el beneficio potencial de otras opciones terapéuticas como ALTENS frente a la pilocarpina.

Con Nivel de Evidencia 2 analizamos tres ensayos de *pilocarpina tópica*, con un solo estudio para cada forma de administración y tamaño muestral insuficiente: comprimidos disueltos en la boca (34 pacientes), espray (23 pacientes) y colutorio (24 pacientes). En pacientes con tejido glandular funcional, ambos flujos salivales se ven ligeramente aumentados con los comprimidos, independientemente de la dosis, y con el espray de pilocarpina. Sin embargo, haya que señalar que en el caso de los comprimidos la estimulación mecánica provoca un gran efecto placebo, a pesar de ello, un mayor número de pacientes refirió sentirse mejor y notar la boca más hidratada con el comprimido de pilocarpina, aunque no tanto como para dejar de utilizar otros agentes humectantes (Hamlar *et al.*, 1996), el espray además alivia el dolor y reduce el recuento de colonias de *Candida* (Frydrych *et al.*, 2002), y el enjuague reduce la disgeusia (Davies & Singer, 1994) en comparación con los sustitutos (*Oralube*® spray y *Saliva Orthana*® spray respectivamente).

Así, la pilocarpina tópica presenta una Fuerza de Recomendación B, debido al diseño de los ensayos consideramos que los resultados no serían extrapolables, aunque es posible que un pequeño porcentaje de pacientes pueda beneficiarse de estas formas de administración. Por otro lado, los efectos adversos son menores que los presentados con el uso sistémico, por lo que son recomendables más estudios para determinar la dosis óptima y si el beneficio compensa los efectos secundarios sistémicos.

El *ANTT* se ha analizado en una muestra pequeña (9 pacientes), a dosis de 25 mg t.i.d. junto con gotas de pilocarpina al 1% sobre el dorso lingual q.i.d., obtiene un incremento significativo de ambos flujos salivales al cabo de tres semanas (no estimulado 0,7 ml±0,577, estimulado 0,544 ml±0,456). Al no existir grupo control, no se puede determinar si la combinación de estos dos sialogogos presenta un efecto sinérgico que permita reducir las dosis y minimizar los efectos secundarios, o si aporta algún beneficio frente al uso de solo uno de ellos (Epstein *et al.*, 1987). Serían necesarios estudios controlados y aleatorizados doble ciego, para determinar la fuerza de recomendación de esta combinación en casos difíciles de xerostomía.

El **betanecol** se ha estudiado en 71 pacientes, y se ha observado que consigue un aumento del flujo salival no estimulado de hasta 0,24 ml/min y del estimulado de hasta 0,07 ml/min, además de mejorar mejora la sensación de humedad, el malestar oral y el gusto (Epstein *et al.*, 1994; Gorsky *et al.*, 2004).

Si bien hay que destacar el buen diseño de dos ECAs multicéntricos que analizan el efecto de la **cevimelina** en 624 pacientes, cabe señalar que uno de los criterios de inclusión es la presencia de al menos una glándula salival mayor anatómicamente intacta (parótida o submandibular), lo que no hace extrapolables los resultados a todos los pacientes irradiados. Su administración durante 12 semanas aumenta de manera significativa el flujo salival no estimulado (entre 0,044-0,052 ml/min) y estimulado (entre 0,042-0,062 ml/min), y mejora la sintomatología (capacidad de hablar sin necesidad de beber, de masticar y tragar alimentos); aproximadamente la mitad de los pacientes refieren encontrarse mejor respecto a la xerostomía, sin embargo, solo se muestra superior al placebo en el flujo no estimulado (Chambers *et al.*, 2007). Por contra, el estudio de Witsell *et al.* (2012) no encuentra una mejoría significativa del grado de xerostomía ni de la calidad de vida, probablemente por un insuficiente tamaño muestral y porque la mayoría de los pacientes inicialmente tenían flujo espontáneo y eran completamente activos.

8.2.3.-Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (predominantemente no farmacológica) en la situación anterior.

De los 4.166 pacientes, 902 han recibido tratamientos tópicos, 825 pacientes tratamientos de sustitución y 77 de estimulación con pilocarpina, por lo que su evaluación se ha incluido en el apartado anterior. Con relación a los sustitutos salivales, la variedad de productos empleados es amplia (Tabla 7.13), el más frecuentemente estudiado es la gama de productos Biotene® (6 estudios, con un tamaño muestral de 190 pacientes).

Separamos los 109 pacientes que recibieron estimulación mecánica con goma de mascar o cuidados estándar. Si bien en algunos estudios sobre sustitutos salivales incluyen los chicles en la gama de productos empleados, no es posible extraer los beneficios que aportarían *per se*.

Evaluación y síntesis de la evidencia

Respecto a los **sustitutos salivales**, el uso de la gama completa de productos **Biotene®** se ha estudiado en 48 pacientes, obteniendo una mejoría de la mayoría de los síntomas relacionados con la sequedad como sensación de sequedad, capacidad para comer, hablar y utilizar “dentaduras postizas”, aproximadamente en un tercio de los pacientes con una reducción superior a 2,5 puntos en una EVA

(Shahdad *et al.*, 2005; Warde *et al.*, 2000). Cuando se combinan el gel y el dentífrico (49 pacientes) mejoran la mayoría de los síntomas, especialmente la sequedad en reposo y el sabor (Epstein *et al.*, 1999; Nagy *et al.*, 2007), mostrándose superior al gel de CMC. Un efecto no esperado es el aumento del flujo salival, ya que no tienen propiedades estimulantes, sin embargo, en el estudio de Nagy *et al.* (2007) se observa una mejora entre el 50% y el 100% en el flujo no estimulado. El gel mejora la gravedad de los síntomas hasta en 2,2 puntos en el XI (McMillan *et al.*, 2006), mientras que el espray mejora la sensación de sequedad, la dificultad para masticar y la alteración del gusto (Salom *et al.*, 2015). El Nivel de Evidencia de 2/3 de los estudios viene determinado por el escaso número de pacientes en alguno de ellos y por sesgos de cegamiento, la consistencia de los resultados le otorga una Fuerza de Recomendación B/A, y C en algunos grupos, a los productos Biotene®.

El espray de la marca **Bioxtra**®, comparado con una combinación de agua, xilitol e hidroxietilcelulosa (40 pacientes) no aumenta el flujo salival ni mejora el grado de xerostomía, sin embargo, el placebo mejora significativamente la calidad de vida (UW-QOL), lo que no ocurre con el espray Bioxtra® (Porangaba *et al.*, 2024). Llama la atención que al compararlo con Biotene® (20 pacientes), la gama de productos Bioxtra® muestra mejores resultados en la sensación de sequedad y la dificultad para hablar, y es mejor aceptado (Shahdad *et al.*, 2005). Con un Nivel de Evidencia 1/2 de estos estudios, debido a la inconsistencia de los resultados, consideramos una Fuerza de Recomendación B de los productos Bioxtra®.

El estudio de Salom *et al.* (2015), compara tres sustitutos salivales en espray (Novasial®, Biotene® y Aequasyl®) en un grupo de 209 pacientes con xerostomía por diferentes causas. Los tres mejoran la sensación de sequedad y el estado objetivo de los tejidos, pero **Novasial**® es superior respecto a la mejoría de la dificultad para masticar y la alteración del gusto. En general, Novasial® proporciona mayores beneficios en los pacientes con xerostomía por medicación o por otra condición médica que en los pacientes irradiados o con síndrome de Sjögren, la aceptación de Novasial® y Biotene® fue superior al **Aequasyl**®, y el tratamiento con Biotene® se consideró más fácil de tomar que Novasial®. Con un Nivel de Evidencia 2, con sesgos importantes por falta de cegamiento y reporte selectivo, consideramos que la Fuerza de Recomendación sería B/C para pacientes irradiados.

Con nivel de evidencia 3, el estudio piloto que analiza **Xialine**® (30 pacientes) con goma xantana como agente activo, encuentra que mejoran la dificultad al hablar y los sentidos de gusto y olfato, pero no es superior al placebo para mejorar la xerostomía, la adhesividad de la saliva, y síntomas como problemas de deglución y alimentación social (Jellema *et al.*, 2001), lo que le otorga una Fuerza de recomendación C.

Dos estudios con Nivel de Evidencia 2 y Fuerza de Recomendación B, comparan una **gelatina humectante** comestible (OMJ®) con gel GC® (CMC, goma xantana y carragenina) en 118 pacientes, ambos productos disminuyen la acidez del pH, la presencia de *Candida*, la sequedad y la dificultad para tragar, y aumentan levemente flujo salival estimulado, los datos sugieren un efecto superior de la gelatina comestible (Lam-Ubol *et al.*, 2021; Nuchit *et al.*, 2020).

Analizamos cuatro estudios con nivel de evidencia 2, que emplean derivados de la **celulosa** sin otros ingredientes activos: la CMC (140 pacientes) que mejora síntomas como sequedad en reposo, dificultad para masticar, tragar, hablar y dormir, viscosidad de la saliva y alteración del gusto (Momm *et al.*, 2005; Andersson *et al.*, 1995); la HEC (40 pacientes) que mejora la calidad de vida (Porangaba *et al.*, 2024); y la metilcelulosa (40 pacientes), como control positivo en el estudio de Apperley *et al.* (2017), que parece no mejorar la xerostomía. El extracto de linaza **Salinum®** se muestra más efectivo que la CMC en mejorar la alteración del gusto, en los otros aspectos no obtiene mejores resultados (Andersson *et al.*, 1995). De los cuatro sustitutos que comparan Momm *et al.* (2005), el gel de aloe vera (**Aldiamed®**) y el spray de aceite de colza tienen mejores resultados que la mucina (**Saliva Medac®**) y la CMC (**Glandosane®**) en la sequedad en reposo, la dificultad para hablar y dormir y la viscosidad de la saliva, siendo Aldiamed® el mejor aceptado. La CMC y HEC presentan una Fuerza de Recomendación B/A, y la metilcelulosa una Fuerza C.

Tres ensayos analizan productos con mucina como ingrediente activo: Saliva Orthana® (20 pacientes), mejora la xerostomía y la disfagia, aunque no aporta beneficios sobre la pilocarpina en enjuague (Davies & Singer, 1994); Saliva Medac® (120 pacientes) mejora la sequedad en reposo, dificultad para hablar y dormir, y viscosidad de la saliva (Momm *et al.*, 2005); Saliva Natura® (55 pacientes) mejora la dificultad para hablar, comer y dormir, y la frecuencia de ingesta de líquidos en las comidas (Momm *et al.*, 2010). Con Nivel de Evidencia 2 de los dos primeros, siendo el tercero no controlado, le otorgan una Fuerza de Recomendación B/A a la **mucina**⁹¹.

Con un nivel de evidencia 2 por tratarse de un único estudio, analizamos los estudios de Marimuthu *et al.* (2021) en el que se encuentra una mejoría del flujo salival en reposo y la xerostomía con el enjuague con actividad inmunológica **Oral7®** (94 pacientes) con Fuerza de Recomendación A, pero solo en estudio; de Apperley *et al.* (2017) que no encuentran alivio de la xerostomía con la **emulsión aceitosa de salvado de arroz** (40 pacientes) con Fuerza de Recomendación C/D. El estudio no controlado de Heiser *et al.* (2016) obtiene una mejoría de los sentidos del gusto y el olfato, de la

⁹¹No obstante, no hemos de olvidar que muchas mucinas se derivan de fuentes animales, lo que puede ser un inconveniente para personas con restricciones dietéticas, preocupaciones éticas o alergias específicas.

severidad y síntomas de sequedad (dificultad para tragar y para hablar) con **LipoNasal®** y **LipoSaliva®** (98 pacientes).

Finalmente, en el ensayo fase III de Kaae *et al.* (2020) se observa una disminución de la viscosidad y un aumento del flujo salival al estimularlo con los **chicles**, pero no hay diferencia con los valores basales, lo que parece indicar que el uso continuado de la goma de mascar no aporta beneficios a largo plazo; en ambos grupos el flujo en reposo siguió siendo muy bajo. También proporciona una mejoría de la sequedad, de los síntomas relacionados y de la viscosidad de la saliva, sin embargo, no hay diferencias significativas con el grupo de cuidados estándar. A la vista de estos resultados el Nivel de Evidencia sería 2/3 ya que se trata de un único estudio con un gran sesgo por falta de cegamiento, y la fuerza de recomendación C, por compararse con un grupo al que no se le administró ningún tipo de tratamiento.

8.2.4.- Eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en la situación anterior.

Los métodos alternativos o experimentales empleados (Tabla 7.15) presentan también una gran variedad de planteamiento terapéuticos, los más estudiados son la acupuntura en una población de 366 pacientes y la neuroestimulación eléctrica con TENS y ALTENS en 414.

La acupuntura se ha aplicado a una muestra de 366 pacientes. Aplicada dos veces por semana durante 6 o 12 semanas, consigue un aumento significativo del flujo salival con respecto a la medición basal a las 6 semanas en reposo de $0,03 \pm 0,013$ ml/min y estimulado $0,04 \pm 0,109$ ml/min (Cho *et al.*, 2008). Este efecto perdura en el tiempo hasta un año después de finalizar la terapia, el flujo no estimulado aumenta $0,04$ g/min y el estimulado de $0,185$ g/min respecto al inicio de la acupuntura (Blom *et al.*, 1996). La xerostomía y la calidad de vida relacionada con ella mejoran de manera significativa en los pacientes tratados con acupuntura, frente a acupuntura superficial y cuidados orales estándar/higiene oral, reduciendo las puntuaciones medias del XQ a las 6 semanas en $2,33 \pm 2,25$ puntos en una escala tipo Likert de 4 puntos (Cho *et al.*, 2008), a los 6 meses en $14,3 \pm 21,5$ mm con una pauta de 2 veces a la semana durante 4 semanas (Cohen *et al.*, 2024), y del XI de $7,5$ mm al mes con una pauta de 1 vez a la semana durante 4 semanas (Pfister *et al.*, 2010), ambos en una escala EVA de 100 mm, y mejorando en 3,2 puntos el FACT-general (Cohen *et al.*, 2024).

El empleo de corrientes eléctricas para la estimulación de las glándulas salivales se ha estudiado desde 1986 con dispositivos intraorales con resultados positivos (Biosonics "SAL" Salivator System™, Filadelfia, Pensilvania), basándose en que la estimulación de los receptores táctiles, gustativos, y mecanorreceptores musculares intrínsecos del dorso lingual y el paladar produce una respuesta

aferente que da lugar a la estimulación de todas las glándulas (Weiss *et al.*, 1986). En el caso de la electroestimulación extraoral, actualmente el mecanismo de acción no está claro, se cree que el nervio auriculotemporal está implicado mediante un mecanismo reflejo de las vías aferentes que conducen los impulsos eléctricos al centro de salivación en el bulbo raquídeo y a las vías eferentes. La estimulación de las vías eferentes simpáticas produce saliva escasa y viscosa (requieren frecuencias más altas y una duración del pulso más larga), mientras que la de las vías parasimpáticas produce saliva abundante y serosa (requiere frecuencias más bajas). Debido a que el componente seroso de la saliva parotídea es el que proporciona la mayor protección, la baja frecuencia de la terapia TENS ayudaría a contrarrestar la sequedad oral, siempre y cuando quede tejido glandular funcional (Hargitai *et al.*, 2005; Alajbeg *et al.*, 2012). Encontramos dos estudios sobre estimulación eléctrica, Dalbem Paim *et al.* (2019) para estimulación extraoral (TENS) con 68 pacientes, y Mercadante *et al.* (2024) para estimulación intraoral (GenNarino™) con 86 pacientes.

Recientemente algunos autores han propuesto el uso de células madre mesenquimales (MSC) para reparar las glándulas salivales dañadas. Son células pluripotenciales, que se encuentran en los tejidos vascularizados, y son relativamente fáciles de aislar, caracterizar y aplicar en la clínica. Se cree que liberan citocinas y factores de crecimiento que facilitan la regeneración, la inmunomodulación, la angiogénesis y la antifibrosis (Singer & Caplan, 2011; Gebler *et al.*, 2012; von Bahr *et al.*, 2012; Colazzo *et al.*, 2014; Strioga *et al.*, 2014; Weiss & Dahlke, 2019). La experimentación preclínica ha mostrado que pueden regenerar las glándulas dañadas por la radiación, obteniendo una mejora de la función glandular (Choi *et al.*, 2018). Los estudios analizados incluyen 160 pacientes, dos son ECAs con placebo y uno un estudio no controlado que estudia la seguridad de la técnica. La inyección intraglandular de células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo humano (AT-MSCs) ha mostrado ser efectiva en pacientes con una tasa de flujo saliva total no estimulado entre 0,05 y 0,20 ml/min (tejido glandular funcional) (Grønhøj, *et al.*, 2018; Lynggaard *et al.*, 2022; Jakobsen *et al.*, 2024).

El efecto sobre la xerostomía en pacientes irradiados de diversos extractos herbales ha sido analizado en cuatro ensayos clínicos. La mezcla de *Malva sylvestris* (malva común) y *Alcea digitata* (malvarrosa) se ha estudiado en 122 pacientes evaluando objetivamente el grado de xerostomía y subjetivamente los síntomas relacionados (Ameri *et al.*, 2016; Heydarirad *et al.*, 2017). Por otro lado, encontramos un único ensayo con 70 pacientes que analiza el efecto de un spray de *Trehalosa* al 10% en el flujo salival, el pH, los síntomas xerostomía y la calidad de vida (Piboonratanakit *et al.*, 2023). Por último, en un estudio no controlado, Lim *et al.* (2019) analizan, preparados herbales personalizados en función de los síntomas que van refiriendo los pacientes. Analiza tres extractos:

Prunus mume (ciruela umeboshi), raíz de *notoginseng* (ginseng), raíz de *Trichosanthis* (calabaza de serpiente), y tres fórmulas que combinan diversas plantas.

Tanto el láser como los humidificadores se han analizado en un solo estudio cada uno, con tamaños muestrales insuficientes y corto periodo de seguimiento, por lo que la evidencia de estos se encontraría en el nivel 3 y no consideramos oportuno ni factible, determinar el grado de recomendación.

Evaluación y síntesis de la evidencia

Los ensayos clínicos sobre **acupuntura** muestran un Nivel de Evidencia 2 y una Fuerza de Recomendación B. Salvo el estudio de Cohen *et al.* (2024) que incluye 258 pacientes, los demás analizan muestras pequeñas, y a pesar de que los resultados se muestran satisfactorios las diferencias con la acupuntura superficial no son significativas, lo que sugiere que probablemente en el grupo control la estimulación de receptores dérmicos tenga un efecto fisiológico positivo sobre las glándulas salivales. Sí se encuentran diferencias frente a los cuidados orales estándar y la higiene oral. El protocolo que muestra más beneficios es el de dos sesiones semanales durante seis semanas, consiguiendo un efecto duradero. Serían necesarios estudios con mayor número de pacientes, mayor seguimiento y que comparen la acupuntura con otros métodos placebo para poder determinar su beneficio real.

Corroborando la hipótesis de que la electroestimulación provoca un aumento de la secreción salival, Dalbem Paim *et al.* (2019) encuentran un aumento del flujo salival estimulado de 0,42 ml/min tras cuatro semanas de aplicar la electroestimulación extraoral y que perdura hasta 6 meses después del tratamiento, así como una mejoría de la sensación de sequedad, de la calidad de la masticación y la deglución, del sabor y de la autopercepción de la calidad de la saliva. Por otro lado, la estimulación intraoral parece no alcanzar los mismos resultados, presentando solo una leve mejoría en cuanto al flujo en reposo y a los síntomas de la xerostomía (Mercadante *et al.*, 2024).

Cuando esta técnica de estimulación eléctrica se aplica en puntos de acupuntura (4 estudios, 260 pacientes), los resultados parecen más prometedores (ALTENS). Proporciona un aumento del flujo salival (Wong *et al.*, 2003, 2015), y una mejoría significativa de los síntomas de sequedad y de la calidad de vida relacionada (Wong *et al.*, 2003, 2012, 2015; Iovoli *et al.*, 2020). Los resultados son similares si se aplica durante 6 o 12 semanas, y tiene un efecto duradero hasta 15 meses tras finalizar la terapia.

La evidencia de los estudios sobre neuroestimulación eléctrica se encuentra en el Nivel 2, así como la fuerza de recomendación (B). La aplicación extraoral y la aplicación en puntos de acupuntura muestran buenos resultados en pacientes con flujo basal >0 ml/min en cuanto al aumento del flujo y la mejoría de los síntomas y la calidad de vida. Se trata de una técnica bien tolerada y aceptada, sin embargo, sería ideal que los pacientes dispusieran de un dispositivo para uso doméstico, así como investigación adicional con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento, que permita afirmar que se trata de una técnica superior o no a la pilocarpina, ya que en el estudio de Wong *et al.* de 2015 no se encuentran diferencias entre ambos grupos.

Los estudios que analizan la inyección de *AT-MSCs* muestran un Nivel de Evidencia 1/2 lo que nos permite decir que se trata de una técnica segura y eficaz al aumentar la secreción salival y mejorar la sensación de sequedad y síntomas como dificultad para comer alimentos sólidos y tragar, la sed y saliva pegajosa. A pesar de que desde el punto de vista clínico este aumento es leve, hay que señalar que consigue duplicar la tasa de flujo basal no estimulado (aumento de 0,04-0,06 ml/min a los 4 meses tras la inyección) (Grønhøj *et al.*, 2018; Lynggaard *et al.*, 2022; Jakobsen *et al.*, 2024). Si bien los cambios en los grupos control no son significativos, los autores no pueden confirmar la superioridad del tratamiento, por lo que habría que considerar el efecto placebo, ya que la gammagrafía no muestra cambios en la tasa de absorción ni en la fracción de excreción tras la inyección (Lynggaard *et al.*, 2022). Con una fuerza de recomendación 2, habría que investigar el efecto de la técnica comparada con un placebo que minimice este sesgo, y hacer un seguimiento a más largo plazo para determinar la duración del efecto y poder recomendarla con mayor fuerza.

Respecto a los *extractos herbales*, la mezcla de *Malva sylvestris* (malva común) y *Alcea digitata* (malvarrosa) a las cuatro semanas de uso mejora de manera significativa la sensación y el grado de xerostomía evaluado de manera objetiva (Ameri *et al.*, 2016), así como la calidad de vida con relación a síntomas como dolor, dificultad para deglutir, hablar y alimentarse, mostrándose superior a la saliva artificial **HypoZalix®** (Heydarirad *et al.*, 2017). Por otro lado, el spray de *Trehalosa* al 10% mejora el flujo salival no estimulado y el pH, así como los síntomas xerostomía y la calidad de vida (XeQoLs), sin embargo, la diferencia con la CMC no es significativa (Piboonratanakit *et al.*, 2023). El último estudio resulta más complejo de analizar, pero en general, las preparaciones fueron efectivas en aumentar el flujo salival estimulado y mejorar el habla, la alimentación y el dolor de cabeza y cuello (HNQOL) (Lim *et al.*, 2019). Estos estudios presentan un Nivel de Evidencia 2/3, podemos decir que los extractos herbales estudiados mejoran la xerostomía, la calidad de vida con relación a los síntomas de sequedad y algunos consiguen un aumento del flujo salival en reposo (*Trehalosa*) y estimulado. Sin embargo, consideramos que tienen una Fuerza de Recomendación B/C en nuestro

país. Sería ideal realizar investigaciones adicionales con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento, así como analizar si realmente los beneficios que aportan son significativos en comparación a los sustitutos salivales disponibles en el mercado.

La aplicación de **láser de diodo** de onda continua (en 29 pacientes), aumenta ligeramente, aunque de manera significativa desde el punto de vista estadístico, el flujo en reposo y estimulado en 0,08 ml/min aproximadamente, así como el pH y la calidad de vida (Palma *et al.*, 2017). Se trata de un estudio no controlado y sin seguimiento tras los tres meses de aplicación, por lo que no podemos valorar si es más efectivo que otros métodos, ni si el efecto perdura tras el tratamiento, por lo que consideramos que serían necesarios más estudios para determinar la fuerza de recomendación de la técnica.

El uso de **humidificadores** como el VapoTherm MT-3000®, en un bajo número de pacientes (n=8), si bien mejora la sensación de sequedad con el cuestionario Walizer MDQ, con la EVA los resultados no han sido satisfactorios al aliviar síntomas como sequedad, deglución y dificultad al hablar, así como desde el punto de vista objetivo (OAG), por lo que consideramos que no hay fuerza de recomendación suficiente para su uso (Criswell MA & Sinha, 2011).

8.3.-Síndrome de Sjögren

8.3.1.-Eficacia de los tratamientos de la boca seca en los pacientes con síndrome de Sjögren.

El tratamiento de la boca seca en pacientes con síndrome de Sjögren implica una combinación de estrategias farmacológicas, tópicos, no farmacológicas y experimentales. Este enfoque integral es necesario debido a la naturaleza crónica y multifactorial de la xerostomía asociada a esta enfermedad. Los tratamientos se orientan a mejorar la producción de saliva, aliviar la sequedad y mejorar la calidad de vida del paciente.

Los tratamientos con mayor número de participantes en los estudios, como la pilocarpina y la cevimeлина, muestran una mayor robustez en sus resultados con un buen nivel de evidencia (2+ y 2++) y recomendación A/B, coincidiendo con revisiones sistémicas pasadas (Ramos-Casals *et al.*, 2010; Al Hamad *et al.*, 2019; Garlapati *et al.*, 2019) y recientes sobre el tema (Choudhary *et al.*, 2023). Sin embargo, las alternativas no farmacológicas y experimentales también ofrecen prometedoras vías de manejo para esta condición crónica (Wei *et al.*, 2021).

8.3.2.-Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en la situación anterior.

Los tratamientos farmacológicos para la estimulación de la producción salival han demostrado ser efectivos en varios estudios, con un número significativo de pacientes evaluados. Con la *pilocarpina* y el *interferón* (IFN) se observaron mejoras significativas en la producción salival y reducción de la sequedad bucal. En cuanto a la *cevimelina* y al *rituximab*, la mejora significativa en la producción salival y reducción de la sequedad bucal variaron entre los diferentes estudios.

Evaluación y síntesis de la evidencia

Los mejores resultados se observaron para la *pilocarpina*, que es uno de los agentes más estudiados (Rhodus & Schuh, 1991; Papas *et al.*, 1998; Vivino *et al.*, 1999; Rosas 2002; Wu *et al.*, 2006), en estos estudios participaron 627 pacientes, lo que refuerza la robustez de los resultados. Hay, además, dos metaanálisis al respecto, uno del 2023 (Choudhary *et al.*, 2023) y otro del 2024 (Wu & Li, 2024); este último, analizando 8 ECA y 383 pacientes, concluye que la pilocarpina oral mejora los resultados en la prueba de saliva completa. Cinco estudios analizan la *cevimelina*, con un tamaño de muestra considerable, (Fife *et al.*, 2002; Leung *et al.*, 2007; Petrone *et al.*, 2002; Suzuki *et al.*, 2005; Yamada *et al.*, 2007), con 372 pacientes. Ambos productos con nivel de evidencia 2+/2++ y recomendación A/B. Seguidos por el *interferón* (IFN) (Ship, 1999; Shiozawa *et al.*, 1993 y 1998; Streckfus *et al.*, 2001; Khurshudian, 2003; Bikker *et al.*, 2012), con 234 pacientes, también con buenos resultados (2+; recomendación B/A). La *prednisolona oral* (Izumi *et al.*, 1998; Miyawaki *et al.*, 1999), con nivel 2+/2- y por tanto un nivel de recomendación C. La *nizatidina* (Kasama *et al.*, 2008), un estudio bien realizado, pero solo uno y con 27 pacientes (Recomendación C). El *mizoribine* (Nakayamada *et al.*, 2007); la *zidovudina* (Steinfeld *et al.*, 1999); el *abatacept* (Machado *et al.*, 2020), las *irrigaciones con esteroides* (intraductal) (Capaccio *et al.*, 2018); y con sialoendoscopia: suero salino + acetónido de triamcinolona en el estudio de Karagozoglu *et al.* (2020) y finalmente el *sucralfato* (Shiozawa *et al.*, 1993), fueron los fármacos que demostraron efectividad en mejorar la xerostomía/ boca seca y la producción salival, todo y que estos últimos productos son analizados en un solo estudio y muchos sin grupo control (grado de recomendación D) (Tabla 7.26).

8.3.3.-Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (no preferentemente farmacológicos) en la situación anterior.

En 1.381 pacientes se han empleado tratamientos tópicos de sustitución y estimulación que se han mostrado eficaces en el alivio de los síntomas de la xerostomía, en pacientes con síndrome de Sjögren. Los diferentes productos utilizados se reflejan en la Tabla 7.27, pero solo 7 dan resultados claramente

positivos: Catequinas a base de té, ácido málico, LongoVital®, Saliment®, Chicle PTC, Xerostom® y una solución de células madre. El resto presentan resultados dudosos o claramente ineficaces. No obstante, estamos frente a productos testados en un único estudio, por lo que en nivel de recomendación es bajo C/D. Mención especial merecen los chicles sin azúcar, tal como describe el metaanálisis de Dodds *et al.* (2023), que ya hemos comentado previamente en el apartado 8.1.3.

Dentro de este apartado, para algunos autores hay productos claramente no farmacológicos que también han demostrado una efectividad manifiesta, pero igualmente con una recomendación C/D: terapias herbales, Saliment®, LongoVital®, glucósido de peonía y chicles PTC.

Evaluación y síntesis de la evidencia

El uso de colutorios y pasta de **Xerostom®** (López-Pintor *et al.*, 2019), mejoró significativamente los síntomas de sequedad bucal y la calidad de vida de los pacientes. En este ensayo participaron 24 pacientes, lo que le otorga una relevancia considerable. Además, el spray **Xialine®**, administrado seis veces al día, demostró una preferencia significativa entre los pacientes y mejoras en los síntomas de xerostomía, pero más en lo relativo al flujo que a los síntomas como tal (Alpöz *et al.*, 2008). Estos tratamientos tópicos proporcionan alivio temporal y son bien aceptados por los pacientes debido a su fácil aplicación y efecto inmediato. Además, se han utilizado agentes como el **ácido málico** y el **ácido cítrico** en forma de pastillas y colutorios. Estudios realizados en Portugal reportaron mejoras subjetivas y en el flujo salival, confirmando la eficacia de estos agentes en el manejo de la xerostomía.

En cuanto a las **terapias herbales y naturales**, se ha observado que la formulación natural de catequinas del té muestra beneficios positivos en estimular la producción de saliva en comparación con el placebo, siendo una alternativa prometedora en el tratamiento de la xerostomía (De Rossi *et al.*, 2014)

LongoVital®, unos comprimidos a base de hierbas secas y molidas de pimentón, hojas de romero, hojas de menta piperita, flores de milenrama, hojas y flores de espino blanco y semillas de calabaza complementado con vitaminas también ha mostrado resultados positivos en la estimulación de la salivación (Pedersen *et al.*, 1999)

Saliment® (carboxymethylcellulose, sorbitol, glicerol, aetheroleum cítrico y sales en proporciones como la propia saliva) también mostró resultados positivos para el flujo salival y la xerostomía Donatsk *et al.* (1982).

Ácido málico utilizado en forma de pastillas también se mostró efectivo para flujo salival, según estudios con un tamaño de muestra significativo (da Mata *et al.*, 2019). De manera similar, el glucósido de peonía ha mostrado mejoras en el flujo salival estimulado.

El **Glucósido de peonía** fue el tratamiento no farmacológico aplicado a más pacientes y fue significativo para flujo salival estimulado. (Liu X *et al.*, 2019; Zhou *et al.*, 2016). Y finalmente, los **chicles PTC** fueron significativos para flujo salival, ofreciendo beneficios significativos en pacientes con SS y sialoadenitis (Olsson *et al.*, 1991).

8.3.4.-Eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en la situación anterior.

En el análisis se han incluido los tratamientos experimentales y/o alternativos. Hemos incluido 306 pacientes y siete estudios. Se ha analizado acupuntura (un trabajo con resultados positivos), láser (dos trabajos con resultados dudosos), sialendoscopia (tres trabajos también con resultados dudosos) y tres trabajos de dispositivo de electroestimulación con resultados negativos.

Evaluación y síntesis de la evidencia

La **acupuntura** en glándulas salivales mayores y menores se ha demostrado eficaz para aumentar el flujo salival estimulado y mejorar la xerostomía (List *et al.*, 1998). En cuanto al uso del **láser**, uno de los artículos utilizó el láser rojo en puntos de acupuntura y encontró resultados positivos frente a utilizarlo en modo apagado (Cafaro *et al.*, 2015); el otro estudio que evaluó el uso de láser lo utilizó extraoralmente en las glándulas salivales mayores y encontró resultados positivos para flujo salival pero no significativos en xerostomía (Fidelix *et al.*, 2017). Los **dispositivos de electroestimulación** también han mostrado eficacia dudosa en el tratamiento de la xerostomía, los mismos autores obtiene resultados dispares. Podemos decir que los dispositivos de electroestimulación intraoral de la mucosa y el nervio lingual han reportado mejoras en la producción salival y la reducción de la sequedad bucal, aunque los tamaños de muestra en estos estudios han sido relativamente pequeños (Strietzel *et al.*, 2007, 2011). La sialendoscopia también ha sido analizada en tres estudios: Karagozoglu *et al.* (2018, 2020); Jager *et al.* (2016) y Capaccio *et al.* (2018), el último sin grupo control con resultados positivos.

9.-Conclusiones y recomendación de tratamiento

9.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO

La guía que presentamos tiene como objetivo revisar los tratamientos disponibles para pacientes con xerostomía (sensación de boca seca) y/o hiposalivación (reducción de la saliva en reposo y/o estimulada por debajo de los valores normales). La hiposalivación total en reposo se considera menor de 0,1 ml/minuto y la hiposalivación total estimulada como menos de 0,5 ml/minuto.

Este trabajo consolida una gran cantidad de información y evidencia sobre el manejo de la xerostomía/hiposalivación y se organiza en tres grupos diana principales:

- A. Pacientes con xerostomía asociada a factores generales, como polimedicación, envejecimiento, enfermedades sistémicas o institucionalización.
- B. Pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello, que presentan xerostomía como efecto secundario del tratamiento.
- C. Pacientes con enfermedad de Sjögren

El tratamiento de la xerostomía se aborda en estos tres escenarios y en base a tres premisas terapéuticas: a) tratamiento de estimulación farmacológica; b) tratamiento tópico de sustitución/estimulación (no específicamente farmacológico) y c) tratamientos experimentales y/o alternativos.

A.-Pacientes con xerostomía asociada a factores generales, como polimedicación, envejecimiento, enfermedades sistémicas o institucionalización

-P-I.- ¿Cuál es el tratamiento de la boca seca causada por la edad, enfermedades sistémicas y/o polimedicación?

La mejor eficacia corresponde a los métodos farmacológicos, destacando de entre ellos la pilocarpina (tanto tópica como sistémica), pero sin llegar al grado de evidencia A. También ha obtenido buenos resultados el ácido málico en spray con un nivel de recomendación B/A, así como otros productos estimulantes-sustitutos salivales (nivel de recomendación C/B. Algunos métodos alternativos (láser, electroestimulación, acupuntura) podrían catalogarse recomendación C y en casos concretos de B.

-P2.- Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en la situación anterior

La pilocarpina en sus diferentes presentaciones es la que mejor resultado presenta (Nivel de recomendación B/A). La fisostigmina en enjuagues, recomendación C. La anetol-tritiona (retirada del mercado) recomendación C/B.

-P3.-Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (no farmacológicos)

Los productos enzimáticos en diversas presentaciones (colutorios, chicles o pastas dentales) actúan como sustitutos salivales, con niveles de recomendación que no superan C/B. Resultados similares se observan con soluciones de glicerol o ácido cítrico al 3% (C/B) y con ácido málico al 1% (B/C, según estudios). Asimismo, enjuagues con miel y tomillo (C/B, en un único estudio en pacientes con IRC) y con mucílago de linaza (B/C) muestran beneficios moderados

-P4.-Eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en la situación anterior

Casi todos los tratamientos empleados muestran un nivel de recomendación C/B. Destacan la electroestimulación, el láser, la acupuntura y los ejercicios priorales con marcados sesgos. Los suplementos dietéticos tienen una recomendación D debido a su falta de efectividad.

B.-Pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello, que presentan xerostomía como efecto secundario del tratamiento

-P5.- ¿Cuál es el tratamiento de la boca seca en pacientes con tratamiento de radioterapia de cabeza y cuello?

Los métodos farmacológicos (como la pilocarpina) muestran la mayor eficacia con un nivel de recomendación B/A. Los métodos tópicos de estimulación o sustitución (como el ácido málico al 1%) tienen niveles de recomendación más variados (C/B/A). Los métodos alternativos, como la acupuntura o la electroestimulación, presentan resultados dispares y se clasifican con recomendación B/C.

-P6.- Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en radioterapia

La pilocarpina tiene una recomendación B/A, mientras que la anetoltriona (retirada del mercado en España) y el betanecol alcanzan B/C/D. La cevimelina se clasifica con una recomendación C debido al sesgo en los estudios analizados.

-P7.-Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (no farmacológicos)

La variedad de productos analizados es amplia, destacando Biotene® con 6 estudios (190 pacientes) y una recomendación B/A, al igual que el gel CMC, el gel de Aloe Vera, Oral 7 y las mucinas, todos con pocos estudios, pero con nivel B/A. En cambio, la estimulación mecánica con chicle tiene una recomendación C.

-P8.-Eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en la situación anterior

La acupuntura tiene un nivel de recomendación B, si bien la mayoría de los estudios son de escasa muestra y sigue siendo considerada una pseudociencia por una parte de la comunidad científica. La electroestimulación también alcanza una recomendación B, pero los estudios provienen de los mismos autores y no hay diferencias claras entre TENS y ALTENS. Los preparados herbales tienen una recomendación B/C, pese a la complejidad de los análisis. En cuanto al láser y los humidificadores, con muestras pequeñas y seguimiento corto, no es posible establecer un grado de recomendación.

C.-Pacientes con síndrome de Sjögren

-P9.- ¿Cuál es el tratamiento recomendado para la boca seca en pacientes con síndrome de Sjögren?

El manejo de esta enfermedad requiere un enfoque integral que combine estrategias farmacológicas, tópicas, no farmacológicas y experimentales. La pilocarpina tiene un nivel de recomendación A/B, mientras que la cevimelina alcanza una recomendación menor.

-P10.- Eficacia de los tratamientos de estimulación farmacológica en la situación anterior

La pilocarpina y la cevimelina tienen una recomendación A/B, mientras que el interferón alcanza B/A. La prednisolona oral y la nizatidina tienen recomendación C, y otros tratamientos como el mizoribine o las irrigaciones con esteroides se clasifican con D. El control inmunológico podría mejorar indirectamente los síntomas glandulares.

-P11.-Eficacia de los tratamientos tópicos de sustitución/estimulación (no farmacológicos)

Todos ellos presentan un nivel de evidencia C/D, bien porque los resultados son escasos, bien porque son solo utilizados en un único estudio. Podemos mencionar solo los que tienen resultados claramente positivos: Catequinas a base de té, ácido málico, LongoVital®, Saliment®, Chicle PTC®, Xerostom® y una solución de células madre.

-P12.-Eficacia de los tratamientos experimentales y/o alternativos en la situación anterior

La acupuntura y el láser tienen un nivel de recomendación D/C basado en resultados limitados para algunos síntomas. La sialendoscopia, aunque difícil de aplicar y con solo tres estudios publicados (uno con evidencia 2+), alcanza una recomendación C/D.

9.1.-Recomendación de tratamiento

Finalmente nos gustaría presentar un resumen del tratamiento de la boca seca y la xerostomía como síntoma.

Lo primero que debemos tener claro es que no existe un protocolo único consensuado para el tratamiento de boca seca, y que en todos los casos nuestro objetivo principal siempre es mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Debido a que es una patología de etiología multifactorial, el enfoque del tratamiento debe ser integral y multidisciplinar (con tratamientos farmacológicos y no farmacológicos), atendiendo a todas las alteraciones bucales e identificando siempre las diversas causas de cada uno de los pacientes. Una premisa fundamental es que el tratamiento debe ser siempre individualizado, teniendo muy en cuenta las preferencias y necesidades individuales de cada paciente.

Podemos decir que en todos los casos seguiremos un esquema de tratamiento que comprende cuatro puntos básicos, donde iremos avanzando progresivamente del punto 1 al 4 en función de lo que el paciente necesite:

1.-Eliminación de factores que disminuyen la secreción salival

-Tabaco, alcohol, ambientes secos, comidas copiosas, etc.

-Control de la enfermedad sistémica del paciente que pueda ser la causa.

-Fármacos (medicación del paciente), control del manejo. Sabemos que algunos fármacos tienen menor efecto que otros (los inhibidores selectivos de serotonina menor efecto que los antidepresivos tricíclicos, por ejemplo). Si la medicación anticolinérgica se toma por el día se disminuye el efecto nocturno, posibilidad de dividir las dosis para disminuir los efectos secundarios.

-Humedecer la boca con agua: desde la primera visita insistir en la importancia de la hidratación de manera continuada de la cavidad oral.

2.-Estimular la secreción salival

-Con pastillas, caramelos, chicles sin azúcar con xilitol, “chupeteo” de huesos de fruta/aceitunas (estímulos masticatorios).

El xilitol tiene grandes ventajas: Aumenta el flujo salivar, previene la desmineralización del esmalte dentario, reduce significativamente la cantidad de bacterias orales nocivas y evita la inflamación de las encías.

-A través de estímulos gustativos: Ácido cítrico al 2,5% saturado con fosfato dicálcico, ingesta de limonadas, etc.

-Fármacos: El más estudiado es la Pilocarpina a dosis de 15 mgrs/día (Salagen®, comp 5mg), pero posee gran cantidad de efectos secundarios como sudoración, náuseas, vómitos, poliuria, hipertensión arterial, arritmias, convulsiones, y broncoespasmos; por lo que no la utilizaremos de manera convencional a no ser que no tengamos otra opción de tratamiento. Además, sólo tiene utilidad en el caso en el que exista cierta reserva salival.

3.-Utilización de sustitutos de saliva (si existe una pérdida del parénquima glandular salival importante, o bien como tratamiento coadyuvante a los estimulantes)

-Saliva artificial en base de carboximetil celulosa, donde la aplicación correcta se realiza humedeciendo bien toda la mucosa y dejando un reservorio debajo de la lengua; puede ser en fórmulas magistrales o bien en base a preparados comerciales. La industria tiene muchas presentaciones en forma de gel, pasta dentífrica, espray, colutorios, etc.

Se ha visto que el uso diario de productos tópicos que contienen aceite de oliva (propiedades lubricantes), betaína (propiedades humectantes) y xilitol (agente anticariogénico) es seguro y efectivo mejorando los síntomas de boca seca en pacientes con xerostomía. Entre ellos, el más estudiado ha sido un producto a base de aceite de oliva, betaina y xilitol (Laboratorio Biocosmetics, Madrid, España). También se ha visto eficacia con el uso de aerosol tópico de ácido málico al 1% comercializado por laboratorios Dentaïd, Barcelona, España.

4.-Tratamiento de las complicaciones de la xerostomía

-Para mejorar la mucosa oral: utilización de sustitutos salivales comerciales, saliva artificial, caramelos, pastillas y chicles sin azúcar, fármacos sialogogos, solución salina al 0,9% + 1 cucharada de bicarbonato de sodio + 1 cucharada de sal, en 1 litro de agua; soluciones acuosas con lidocaína, antisépticos (clorhexidina al 0,12%); protector lubricante labial (la aplicación tópica de fisostigmina

estimula la producción de mucina en glándulas salivales menores para secretar saliva), humidificar el ambiente.

-La caries radicular (una de las causas más importante de la pérdida dentaria en adultos mayores, relacionada casi siempre con boca seca y mala higiene): pautas de higiene, aplicación de flúor (en dentífrico/gel/barniz/colutorio/cubetas individuales), revisiones periódicas cada 6-12 meses y radiografías de aleta para detección de caries interproximales.

-Enfermedad periodontal: pautas de higiene, clorhexidina al 0,12% y revisiones periódicas

-Disgeusia: ingestión de líquidos con la comida y suplementos de zinc (gluconato de zinc 140 mg/día) para mejorar la función gustativa.

-Disfagia: ingestión de alimentos líquidos, tomar líquidos con las comidas, evitar comidas duras, secas y difíciles de masticar.

-Candidiasis oral: realizar tratamiento de las lesiones, prevención de la candidiasis y manejo correcto de las prótesis mucosoportadas.

-Infecciones bacterianas: utilización de antibióticos sistémicos, pautas de higiene e hidratación, antisépticos orales (clorhexidina).

-Halitosis: pautas de higiene y utilización de antisépticos.

-Problemas con las prótesis mucosoportadas: higiene de la prótesis, revisar rebases y adhesivos.

Para finalizar, hay una serie de Tratamientos experimentales y/o alternativo. Dado que con los tratamientos que hemos enumerado a veces no conseguimos la eficacia deseada, podemos considerar otras posibilidades terapéuticas; muy dependientes de cada paciente, que además nos ayuden a no empeorar el estado anímico del paciente, lo que influiría en una peor calidad de vida. En la mayoría de ellos no hay evidencia científica suficiente que avale su efectividad:

-Uso de reservorios de saliva: Las prótesis removibles con reservorios para saliva artificial pueden ser una buena alternativa en los pacientes con xerostomía, tanto si se utiliza agua para rellenar el reservorio o bien productos enzimáticos (estos últimos con mejores resultados).

-Acupuntura, acupresión y/o electroestimulación. Hay estudios que sí han visto eficacia de la acupuntura en la mejoría de los síntomas subjetivos de boca seca en pacientes con insuficiencia renal crónica y en pacientes con cáncer de cabeza y cuello para el alivio de los síntomas post-

radioterapia. Estos tratamientos son de bajo coste y sin efectos secundarios importantes, por lo que podemos decir que podrían ser una recomendación para grupos específicos.

- Fotobiomodulación con láser en las glándulas salivales mayores: algunos trabajos han encontrado un aumento en la tasa de flujo salival y alivio de los síntomas de boca seca después de radio/quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, y mejora en los signos y síntomas del síndrome de Sjögren.

Nos gustaría acabar esta guía y las recomendaciones, recopilando que es necesario “recordar” a nuestros pacientes en cada visita la importancia de humedecer la mucosa oral. La mejor fórmula para tratar la boca seca sigue siendo la hidratación, aumentando el consumo de líquidos. Debemos intentar fomentar la ingesta de agua en nuestros pacientes, sobre todo en las personas mayores, que no tienen el hábito de beber y poseen mayor riesgo de deshidratación.

10.-Bibliografía

10.-BIBLIOGRAFÍA

- Aagaard A, Godiksen S, Teglers PT, Schiodt M, Glenert U. Comparison between new saliva stimulants in patients with dry mouth: a placebo-controlled double-blind crossover study. *J Oral Pathol Med*. 1992;21(8):376-80.
- Agostini BA, Cericato GO, Silveira ERD, Nascimento GG, Costa FDS, Thomson WM, Demarco FF. How Common is Dry Mouth? Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Prevalence Estimates. *Braz Dent J*. 2018 Nov-Dec;29(6):606-618. doi: 10.1590/0103-6440201802302.
- aGRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353.i2016. <http://doi.org/10.1136/bmj.i2016>.
- Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S, Mercadante V. Interventions for dry mouth and hyposalivation in Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019 May;25(4):1027-1047. doi: 10.1111/odi.12952.
- Alajbeg I, Falcão DP, Tran SD, Martín-Granizo R, Lafaurie GI, Matranga D, Pejda S, Vuletić L, Mantilla R, Leal SC, Bezerra AC, Ménard HA, Kimoto S, Pan S, Maniegas L, Krushinski CA, Melilli D, Campisi G, Paderni C, Mendoza GR, Yepes JF, Lindh L, Koray M, Mumcu G, Elad S, Zeevi I, Barrios BC, López Sánchez RM, Lassauzay C, Fromentin O, Beiski BZ, Strietzel FP, Kontinen YT, Wolff A, Zunt SL. Intraoral electrostimulator for xerostomia relief: a long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Jun;113(6):773-81. doi: 10.1016/j.oooo.2012.01.012.
- Alcázar-Hernández JM, Pecci-Lloret MR, Guerrero-Gironés J. Oral Manifestations in Patients in Treatment with Antidepressants: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024 Nov 18;13(22):6945. doi: 10.3390/jcm13226945.
- Aliko A, Alushi A, Tafaj A, Isufi R. Evaluation of the clinical efficacy of Biotène Oral Balance in patients with secondary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Rheumatol Int [Internet]*. 2012 Sep 7 [cited 2022 Apr 15];32(9):2877-81. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00296-011-2085-6>.
- Alpöz E, Güneri P, Onder G, Cankaya H, Kabasakal Y, Köse T. The efficacy of Xialine in patients with Sjögren's syndrome: a single-blind, cross-over study. *Clin Oral Investig*. 2008 Jun;12(2):165-72. doi: 10.1007/s00784-007-0159-3.
- Alsakran Altamimi M. Update knowledge of dry mouth- A guideline for dentists. *Afr Health Sci*. 2014 Sep;14(3):736-42. doi: 10.4314/ahs.v14i3.33.
- Alves MB, Motta ACF, Messina WC, Migliari DA. Saliva substitute in xerostomic patients with primary Sjögren's syndrome: a single-blind trial. *Quintessence Int [Internet]*. 2004 May [cited 2022 Apr 15];35(5):392-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15130080>
- Ameri A, Heydarirad G, Rezaeizadeh H, Choopani R, Ghobadi A, Gachkar L. Evaluation of Efficacy of an Herbal Compound on Dry Mouth in Patients With Head and Neck Cancers: A Randomized Clinical Trial. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2016 Jan;21(1):30-3. doi: 10.1177/2156587215590232.
- Andersson G, Johansson G, Attström R, Edwardsson S, Glantz PO, Larsson K. Comparison of the effect of the linseed extract Salinum and a methyl cellulose preparation on the symptoms of dry mouth. *Gerodontology*. 1995 Jul;12(1):12-7. doi: 10.1111/j.1741-2358.1995.tb00124.x.
- Apperley O, Medlicott N, Rich A, Hanning S, Huckabee ML. A clinical trial of a novel emulsion for potential use as a saliva substitute in patients with radiation-induced xerostomia. *J Oral Rehabil*. 2017 Nov;44(11):889-895. doi: 10.1111/joor.12545.

- Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T. Evaluation of the effect of lowlevel laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta Med Iran*. 2013;51(3):157–62.
- Arends S, Vissink A, Kroese FGM, Verstappen GM, Bootsma H. A future for prediction and treatment of Sjögren's disease-associated lymphomas. *Lancet Rheumatol*. 2024 Oct;6(10):e658-e660. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00228-5.
- Avkshtol V, Meng B, Shen C, Choi BS, Okoroafor C, Moon D, Sher D, Lin MH. Early Experience of Online Adaptive Radiation Therapy for Definitive Radiation of Patients With Head and Neck Cancer. *Adv Radiat Oncol*. 2023 Apr 26;8(5):101256. doi: 10.1016/j.adro.2023.101256.
- Atchison KA, Dolan TA. Development of the Geriatric Oral Health Assessment Index. *J Dent Educ*. 1990 Nov;54(11):680-7.
- Athukorala RP, Jones RD, Sella O, Huckabee ML. Skill training for swallowing rehabilitation in patients with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Jul;95(7):1374-82. doi: 10.1016/j.apmr.2014.03.001.
- Babae N, Gholizadehpasha A, Zahedpasha S, Moghadamnia Y, Zamaninejad S, Moghadamnia AA. Effects of milk curd on saliva secretion in healthy volunteer compared to baseline, 2% pilocarpine and equivalent pH adjusted acetic acid solutions. *Indian J Dent Res*. 2011 Jul-Aug;22(4):547-51. doi: 10.4103/0970-9290.90294.
- Badooei F, Imani E, Hosseini-Teshnizi S, Banar M, Memarzade M. Comparison of the effect of ginger and aloe vera mouthwashes on xerostomia in patients with type 2 diabetes: A clinical trial, triple-blind. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2021 Jul 1;26(4):e408-e413. doi: 10.4317/medoral.23998.
- Bagheri H, Picault P, Schmitt L, Houin G, Berlan M, Montastruc JL. Pharmacokinetic study of yohimbine and its pharmacodynamic effects on salivary secretion in patients treated with tricyclic antidepressants. *Br J Clin Pharmacol*. 1994 Jan;37(1):93-6. doi: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04248.x.
- Bagheri H, Schmitt L, Berlan M, Montastruc JL. Effect of 3 weeks treatment with yohimbine on salivary secretion in healthy volunteers and in depressed patients treated with tricyclic antidepressants. *Br J Clin Pharmacol*. 1992 Dec;34(6):555-8. doi: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb05661.x.
- Bagheri H, Schmitt L, Berlan M, Montastruc JL. A comparative study of the effects of yohimbine and anetholtrithione on salivary secretion in depressed patients treated with psychotropic drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52(5):339-42. doi: 10.1007/s002280050298.
- Bai W, Liu H, Dou L, Yang Y, Leng X, Li M, Zhang W, Zhao Y, Zeng X. Pilot study of baricitinib for active Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jul;81(7):1050-1052. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222053.
- Bai W, Yang F, Xu H, Wei W, Li H, Zhang L, Zhao Y, Shi X, Zhang Y, Zeng X, Leng X. A multi-center, open-label, randomized study to explore efficacy and safety of baricitinib in active primary Sjogren's syndrome patients. *Trials*. 2023 Feb 15;24(1):112. doi: 10.1186/s13063-023-07087-5. Erratum in: *Trials*. 2023 Jul 31;24(1):487. doi: 10.1186/s13063-023-07546-z.
- Baldini C, Fulvio G, La Rocca G, Ferro F. Update on the pathophysiology and treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2024 Aug;20(8):473-491. doi: 10.1038/s41584-024-01135-3.
- Barbe AG, Kottmann HE, Derman SHM, Noack MJ. Efficacy of regular professional brushing by a dental nurse for 3 months in nursing home residents-A randomized, controlled clinical trial. *Int J Dent Hyg*. 2019 Nov;17(4):327-335. doi: 10.1111/idh.12389.
- Barbe AG, Schmidt-Park Y, Hamacher S, Derman SHM, Noack MJ. Efficacy of GUM® Hydral versus Biotène® Oralbalance mouthwashes plus gels on symptoms of medication-induced xerostomia: a randomized, double-blind, crossover study. *Clin Oral Investig*. 2018 Jan;22(1):169-180. doi: 10.1007/s00784-017-2096-0.

- Bardellini E, Amadori F, Conti G, Veneri F, Majorana A. Effectiveness of a spray containing 1% malic acid in patients with xerostomia induced by graft-versus-host disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Mar 1;24(2):e190-e194. doi: 10.4317/medoral.22699.
- Bascones A, Tenovuo J, Ship J, Turner M, Mac-Veigh I, López-Ibor JM, Albi M, Lanzós E, Aliaga A. Conclusiones del Simposium 2007 de la Sociedad Española de Medicina Oral sobre “Xerostomía. Síndrome de Boca Seca. Boca Ardiente”. *Av. Odontoestomatol* 2007; 23 (3): 119-126
- Beetz I, Burlage FR, Bijl HP, Hoegen-Chouvalova O, Christianen ME, Vissink A, van der Laan BF, de Bock GH, Langendijk JA. The Groningen Radiotherapy-Induced Xerostomia questionnaire: development and validation of a new questionnaire. *Radiother Oncol*. 2010 Oct;97(1):127-31. doi: 10.1016/j.radonc.2010.05.004.
- Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, Leonard RJ. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008 Dec;117(12):919-24. doi: 10.1177/000348940811701210.
- 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. doi: 10.1177/00220345000790090301.
- Bernardi R, Perin C, Becker FL, Ramos GZ, Gheno GZ, Lopes LR, Pires M, Barros HM. Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. *Braz J Med Biol Res*. 2002 Jan;35(1):105-10. doi: 10.1590/s0100-879x2002000100015.
- Beuth J, van Leendert R, Schneider B, Uhlenbruck G. Complementary medicine on side-effects of adjuvant hormone therapy in patients with breast cancer. *In Vivo*. 2013 Nov-Dec;27(6):869-71.
- Bielfeldt S, Wilhelm D, Neumeister C, Schwantes U, Wilhelm KP. Effect of a newly developed pastille on the salivary flow rate in subjects with dry mouth symptoms: a randomized, controlled, monocentric clinical study. *BMC Oral Health*. 2021 Mar 12;21(1):117. doi: 10.1186/s12903-021-01471-w.
- Bikker A, van Woerkom JM, Kruize AA, van der Wurff-Jacobs KM, Bijlsma JW, Lafeber FP, van Roon JA. Clinical efficacy of leflunomide in primary Sjogren's syndrome is associated with regulation of T-cell activity and upregulation of IL-7 receptor α expression. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):1934-41. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201026.
- Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, de Graeff A, Boysen M, Evensen JF, Björklund A, de Leeuw JR, Fayers PM, Jannert M, Westin T, Kaasa S. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-H&N35. *J Clin Oncol*. 1999 Mar;17(3):1008-19. doi: 10.1200/JCO.1999.17.3.1008.
- Björnström M, Axéll T, Birkhed D. Comparison between saliva stimulants and saliva substitutes in patients with symptoms related to dry mouth. A multi-centre study. *Swed Dent J*. 1990;14(4):153-61.
- Blixt-Johansen G, Sjöholm K, Wiesel K, Ek AC. The condition of the oral mucosa in institutionalized elderly patients before and after using a mucin-containing saliva substitute. *Scand J Caring Sci*. 1992;6(3):147-50. doi: 10.1111/j.1471-6712.1992.tb00142.x.
- Blom M, Dawidson I, Angmar-Månsson B. The effect of acupuncture on salivary flow rates in patients with xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992 Mar;73(3):293-8. doi: 10.1016/0030-4220(92)90124-9.
- Blom M, Dawidson I, Fernberg JO, Johnson G, Angmar-Månsson B. Acupuncture treatment of patients with radiation-induced xerostomia. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1996 May;32B(3):182-90. doi: 10.1016/0964-1955(95)00085-2.

- Bohuslavizki KH, Klutmann S, Brenner W, Kröger S, Buchert R, Bleckmann C, Mester J, Henze E, Clausen M. Radioprotection of salivary glands by amifostine in high-dose radioiodine treatment. Results of a double-blinded, placebo-controlled study in patients with differentiated thyroid cancer. *Strahlenther Onkol.* 1999 Nov;175 Suppl 4:6-12.
- Borgnakke WS, Anderson PF, Shannon C, Jivanescu A. Is there a relationship between oral health and diabetic neuropathy? *Curr Diab Rep.* 2015 Nov;15(11):93. doi: 10.1007/s11892-015-0673-7.
- Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng WF, Pease CT, Price EJ, Sutcliffe N, Gendi NST, Hall FC, Ruddock SP, Fernandez C, Reynolds C, Hulme CT, Davies KA, Edwards CJ, Lanyon PC, Moots RJ, Roussou E, Giles IP, Sharples LD, Bombardieri M. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jul;69(7):1440-1450. doi: 10.1002/art.40093. Erratum in: *Arthritis Rheumatol.* 2020 Oct;72(10):1748. doi: 10.1002/art.41484.
- Bowman SJ, Fox R, Dörner T, Mariette X, Papas A, Grader-Beck T, Fisher BA, Barcelos F, De Vita S, Schulze-Koops H, Moots RJ, Junge G, Woznicki JN, Sopala MA, Luo WL, Hueber W. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *Lancet.* 2022 Jan 8;399(10320):161-171. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02251-0.
- Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, Eschwege F, Zhang J, Russell L, Oster W, Sauer R. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2000 Oct 1;18(19):3339-45. doi: 10.1200/JCO.2000.18.19.3339. Erratum in: *J Clin Oncol* 2000 Dec 15;18(24):4110-1.
- Burgess J, Lee P. XyliMelts time-release adhering discs for night-time oral dryness. *Int J Dent Hyg.* 2012 May;10(2):118-21. doi: 10.1111/j.1601-5037.2011.00532.x.
- Cabras M, Gambino A, Broccoletti R, De Paola S, Sciascia S, Arduino PG. Effectiveness of Nonpharmacologic Treatments of Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review. *J Oral Facial Pain Headache.* 2021 Summer;35(3):175-198. doi: 10.11607/ofph.2868.
- Cafaro A, Arduino PG, Gambino A, Romagnoli E, Broccoletti R. Effect of laser acupuncture on salivary flow rate in patients with Sjögren's syndrome. *Lasers Med Sci.* 2015 Aug;30(6):1805-9. doi: 10.1007/s10103-014-1590-8.
- Çakar E, Yilmaz E, Çakar E, Baydur H. The Effect of Preoperative Oral Carbohydrate Solution Intake on Patient Comfort: A Randomized Controlled Study. *J Perianesth Nurs.* 2017 Dec;32(6):589-599. doi: 10.1016/j.jopan.2016.03.008.
- Cankaya H, Alpöz E, Karabulut G, Güneri P, Boyacioglu H, Kabasakal Y. Effects of hydroxychloroquine on salivary flow rates and oral complaints of Sjögren patients: a prospective sample study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 Jul;110(1):62-7. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.02.032.
- Capaccio P, Canzi P, Torretta S, Rossi V, Benazzo M, Bossi A, Vitali C, Cavagna L, Pignataro L. Combined interventional sialendoscopy and intraductal steroid therapy for recurrent sialadenitis in Sjögren's syndrome: Results of a pilot monocentric trial. *Clin Otolaryngol.* 2018 Feb;43(1):96-102. doi: 10.1111/coa.12911.
- Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 1993 Mar;11(3):570-9. doi: 10.1200/JCO.1993.11.3.570.
- Chambers MS, Posner M, Jones CU, Biel MA, Hodge KM, Vitti R, Armstrong I, Yen C, Weber RS. Cevimeline for the treatment of postirradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jul 15;68(4):1102-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.01.019.

- Charalambous A, Lambrinou E, Katodritis N, Vomvas D, Raftopoulos V, Georgiou M, Paikousis L, Charalambous M. The effectiveness of thyme honey for the management of treatment-induced xerostomia in head and neck cancer patients: A feasibility randomized control trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2017 Apr;27:1-8. doi: 10.1016/j.ejon.2017.01.001.
- Cheon YI, Kim JM, Shin SC, Kim HS, Lee JC, Park GC, Sung ES, Lee M, Lee BJ. Effect of deferoxamine and ferrostatin-1 on salivary gland dysfunction in ovariectomized rats. *Aging (Albany NY)*. 2023 Apr 6;15(7):2418-2432. doi: 10.18632/aging.204641.
- Chitapanarux I, Kamnerdsupaphon P, Tharavichitkul E, Sumitsawan Y, Sittitrai P, Pattarasakulchai T, Lorvidhaya V, Sukthomya V, Pukanhaphan N, Traisatit P. Effect of oral pilocarpine on post-irradiation xerostomia in head and neck cancer patients: a single-center, single-blind clinical trial. *J Med Assoc Thai*. 2008 Sep;91(9):1410-5.
- Cho JH, Chung WK, Kang W, Choi SM, Cho CK, Son CG. Manual acupuncture improved quality of life in cancer patients with radiation-induced xerostomia. *J Altern Complement Med*. 2008 Jun;14(5):523-6. doi: 10.1089/acm.2007.0793.
- Choi JS, An HY, Shin HS, Kim YM, Lim JY. Enhanced tissue remodelling efficacy of adipose-derived mesenchymal stem cells using injectable matrices in radiation-damaged salivary gland model. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018 Feb;12(2):e695-e706. doi: 10.1002/term.2352.
- Choudhary R, Reddy SS, Nagaraju R, Nagi R, Rathore P, Sen R. Effectiveness of pharmacological interventions for Sjogren syndrome - A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2023 Jan 1;15(1):e51-e63. doi: 10.4317/jced.59891.
- Ciccica F, Giardina A, Rizzo A, Guggino G, Cipriani P, Carubbi F, Giacomelli R, Triolo G. Rituximab modulates the expression of IL-22 in the salivary glands of patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):782-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202754.
- Cifuentes M, Del Barrio-Díaz P, Vera-Kellet C. Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in Sjögren syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018 Nov 1;179(5):1056-61. doi: 10.1111/bjd.16442.
- Cohen L, Danhauer SC, Garcia MK, Dressler EV, Rosenthal DI, Chambers MS, Cusimano A, Brown WM, Ochoa JM, Yang P, Chiang JS, Gordon O, Crutcher R, Kim JK, Russin MP, Lukenbill J, Porosnicu M, Yost KJ, Weaver KE, Lesser GJ. Acupuncture for Chronic Radiation-Induced Xerostomia in Head and Neck Cancer: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2024 May 1;7(5):e2410421. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.10421.
- Colazzo F, Alrashed F, Saratchandra P, Carubelli I, Chester AH, Yacoub MH, Taylor PM, Somers P. Shear stress and VEGF enhance endothelial differentiation of human adipose-derived stem cells. *Growth Factors*. 2014 Oct;32(5):139-49. doi: 10.3109/08977194.2014.945642.
- Conrad S, Kaiser L, Kallenbach M, Meerpohl J, Morche J. GRADE: Von der Evidenz zur Empfehlung oder Entscheidung - ein systematischer und transparenter Ansatz, um gut informierte Entscheidungen im Gesundheitswesen zu treffen. 2: Klinische Praxisleitlinien [GRADE: Evidence to Decision (EtD) frameworks – a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical guidelines]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2019 Mar;140:63-73. German. doi: 10.1016/j.zefq.2019.02.006
- Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Gottenberg JE, Chiche L, Hachulla E, Hatron PY, Goeb V, Hayem G, Morel J, Zarnitsky C, Dubost JJ, Seror R, Pers JO, Meiners PM, Vissink A, Bootsma H, Nowak E, Saraux A. Development of the Sjögren's Syndrome Responder Index, a data-driven composite endpoint for assessing treatment efficacy. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep;54(9):1699-708. doi: 10.1093/rheumatology/kev114.

- Couillard F, Parreau S, Dumonteil S, Ratti N, Palat S, Bezanahary H, Liozon E, Ly KH, Fauchais AL, Gondran G. Use of Complementary and Alternative Medicine by Patients Treated for Systemic Lupus Erythematosus, Primary Sjögren's Syndrome, or Systemic Sclerosis in a French Rural Region. *Complement Med Res.* 2024;31(3):234-240. English. doi: 10.1159/000536580.
- Criswell MA, Sinha CK. Hyperthermic, supersaturated humidification in the treatment of xerostomia. *Laryngoscope.* 2001 Jun;111(6):992-6. doi: 10.1097/00005537-200106000-00012.
- Curso sobre la Saliva-ORBIT. Curso on-line: <https://es.scribd.com/document/370823346/Curso-sobre-la-saliva-ORBIT>.
- Da Mata ADSP, Amaral JPAR, Thomson WM, Barcelos F, Vaz Patto J, Pereira RMN, Marques DNDS. Patient-related outcomes in Sjögren syndrome treated with stimulants of salivary secretion: Randomized clinical trial. *Oral Dis.* 2020 Mar;26(2):313-324. doi: 10.1111/odi.13251.
- Da Silva Marques DN, da Mata AD, Patto JM, Barcelos FA, de Almeida Rato Amaral JP, de Oliveira MC, Ferreira CG. Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow in patients with Sjögren's syndrome: a randomized controlled trial. *J Oral Pathol Med.* 2011 Nov;40(10):785-92. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01038.x.
- Dabravolski SA, Churov AV, Starodubtseva IA, Beloyartsev DF, Kovyanova TI, Sukhorukov VN & Orekhov NA. (2024). Vitamin D in Primary Sjogren's Syndrome (pSS) and the Identification of Novel Single-Nucleotide Polymorphisms Involved in the Development of pSS-Associated Diseases. *Diagnostics (Basel).* 2024 Sep 13;14(18):2035. doi: 10.3390/diagnostics14182035.
- D'Agostino Gennari J, Deveza GBH, Ribeiro CT, Seguro AC, Aikawa NE, Shimizu MHM, Leon EP, Guedes LKN, Kupa LVK, Silva CAA, Bonfa E & Pasoto SG. (2024). Efficacy of N-acetylcysteine for treating dryness symptoms of Sjögren's disease: randomised placebo-controlled double-blind clinical study. *Clin Exp Rheumatol.* 10.55563/clinexprheumatol/dmd5dv. Advance online publication. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/dmd5dv>.
- Dakovic D, Mladenovic R, Ristic L, Jevtovic R, Videnovic N, Bukumiric Z. Effectiveness of an intraoral thermoformed splint with magnet device in patients with xerostomia and hyposalivation: A pilot study. *J Oral Pathol Med.* 2021 Feb 1;50(2):244–50. doi: 10.1111/jop.13141.
- Dalbem Paim É, Costa Batista Berbert M, Gonzales Zanella V, Beatris Martins V, Edler Macagnan F. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on the salivary flow of patients with hyposalivation induced by radiotherapy in the head and neck region-A randomised clinical trial. *J Oral Rehabil.* 2019 Dec;46(12):1142-1150. doi: 10.1111/joor.12851.
- Dalodom S, Lam-Ubol A, Jeanmaneechotechai S, Takamfoo L, Intachai W, Duangchada K, Hongdachum B, Kanjanatiwat P, Vacharotayangul P, Trachootham D. Influence of oral moisturizing jelly as a saliva substitute for the relief of xerostomia in elderly patients with hypertension and diabetes mellitus. *Geriatr Nurs.* 2016 Mar-Apr;37(2):101-9. doi: 10.1016/j.gerinurse.2015.10.014.
- Davies AN, Singer J. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation-induced xerostomia. *J Laryngol Otol.* 1994 Aug;108(8):663-5. doi: 10.1017/s0022215100127768.
- Dawes C. How much saliva is enough for avoidance of xerostomia? *Caries Res.* 2004 May-Jun;38(3):236-40. doi: 10.1159/000077760.
- Dawidson I, Angmar-Månsson B, Blom M, Theodorsson E, Lundeberg T. The influence of sensory stimulation (acupuncture) on the release of neuropeptides in the saliva of healthy subjects. *Life Sci.* 1998;63(8):659–74. doi: 10.1016/s0024-3205(98)00317-8.

- De Rossi SS, Thoppay J, Dickinson DP, Looney S, Stuart M, Ogbureke KU, Hsu S. A phase II clinical trial of a natural formulation containing tea catechins for xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Oct;118(4):447-454.e3. doi: 10.1016/j.oooo.2014.06.015.
- De Souza FT, Amaral TM, dos Santos TP, Abdo EN, Aguiar MC, Teixeira AL, Kummer AM, Abreu MH, Silva TA. Burning mouth syndrome: a therapeutic approach involving mechanical salivary stimulation. *Headache*. 2012 Jun;52(6):1026-34. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.02037.x.
- Desai JP, Nair RU. Oral Health Factors Related to Rapid Oral Health Deterioration among Older Adults: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023 Apr 29;12(9):3202. doi: 10.3390/jcm12093202.
- Deters A, Zippel J, Hellenbrand N, Pappai D, Possemeyer C, Hensel A. Aqueous extracts and polysaccharides from Marshmallow roots (*Althea officinalis* L.): cellular internalisation and stimulation of cell physiology of human epithelial cells in vitro. *J Ethnopharmacol*. 2010 Jan 8;127(1):62-9. doi: 10.1016/j.jep.2009.09.050.
- Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Rat AC, Jousse-Joulin S, Pennec Y, Pers JO, Jamin C, Renaudineau Y, Quintin-Roué I, Cochener B, Youinou P, Saraux A. Effects of rituximab therapy on quality of life in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jan-Feb;29(1):6-12.
- Dmochowski RR, Staskin DR, Duchin K, Paborji M, Tremblay TM. Clinical safety, tolerability and efficacy of combination tolterodine/pilocarpine in patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract*. 2014 Aug;68(8):986-94. doi: 10.1111/ijcp.12409.
- Dodds MWJ, Haddou MB, Day JEL. The effect of gum chewing on xerostomia and salivary flow rate in elderly and medically compromised subjects: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2023 Jun 20;23(1):406. doi: 10.1186/s12903-023-03084-x.
- Donatsky O, Johnsen T, Holmstrup P, Bertram U. Effect of Saliment on parotid salivary gland secretion and on xerostomia caused by Sjögren's syndrome. *Scand J Dent Res*. 1982 Apr;90(2):157-62.
- Dörner T, Kaul M, Szántó A, Tseng JC, Papas AS, Pylvaenäinen I, Hanser M, Abdallah N, Grioni A, Santos Da Costa A, Ferrero E, Gergely P, Hillenbrand R, Avrameas A, Cenni B, Siegel RM. Efficacy and safety of remibrutinib, a selective potent oral BTK inhibitor, in Sjögren's syndrome: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2024 Feb 15;83(3):360-371. doi: 10.1136/ard-2023-224691.
- Dreyer NS, Lynggaard CD, Jakobsen KK, Pedersen AML, von Buchwald C, Grønhøj C. [Xerostomia]. *Ugeskr Laeger*. 2021 Jul 5;183(27):V11200814. Danish.
- Du H, Fu Z, Zhong Y, Yuan Y, Zhao J, Ding X, Li S, Gao S, Zhu Y, Song H, Wu H. A randomized controlled trial to verify the irrigation of salivary glands in relieving xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *Front Immunol*. 2022 Nov 10;13:1039599. doi: 10.3389/fimmu.2022.1039599.
- Duruk N, Eşer I. The Null Effect of Chewing Gum during Hemodialysis on Dry Mouth. *Clin Nurse Spec*. 2016 Sep 1;30(5):E12-23. doi: 10.1097/NUR.0000000000000234.
- Eilers J, Berger AM, Petersen MC. Development, testing, and application of the oral assessment guide. *Oncol Nurs Forum*. 1988 May-Jun;15(3):325-30.
- Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jul 1;50(3):695-704. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01512-7.
- Eliasson L, Birkhed D, Osterberg T, Carlén A. Minor salivary gland secretion rates and immunoglobulin A in adults and the elderly. *Eur J Oral Sci*. 2006 Dec;114(6):494-9. doi: 10.1111/j.1600-0722.2006.00413.x.

- Eliasson L, Carlén A, Laine M, Birkhed D. Minor gland and whole saliva in postmenopausal women using a low potency oestrogen (oestriol). *Arch Oral Biol.* 2003 Jul 1;48(7):511–7. doi: 10.1016/s0003-9969(03)00094-3.
- Epstein JB, Burchell JL, Emerton S, Le ND, Silverman S Jr. A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy. A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Jun;77(6):610-4. doi: 10.1016/0030-4220(94)90320-4.
- Epstein JB, Decoteau WE, Wilkinson A. Effect of Sialor in treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1983;56(5):495–9. doi: 10.1016/0030-4220(83)90096-8.
- Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore P. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncol.* 1999 Mar;35(2):132-7. doi: 10.1016/s1368-8375(98)00109-2.
- Epstein JB, Schubert MM. Synergistic effect of sialogogues in management of xerostomia after radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987 Aug;64(2):179-82. doi: 10.1016/0030-4220(87)90087-9.
- Epstein JB, Scully C. The role of saliva in oral health and the causes and effects of xerostomia. *J Can Dent Assoc* 1992; 58: 217-21.
- Espinosa Carreño Y. Acupuntura en el tratamiento del dolor postoperatorio. Revisión sistemática de la literatura. (2012). Accesible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/10192>.
- Fan WF, Zhang Q, Luo LH, Niu JY, Gu Y. Study on the clinical significance and related factors of thirst and xerostomia in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2013 Nov;37(4–5):464–74. doi: 10.1159/000355717.
- Faruque MRJ, Potocka W, Nazmi K, Ligtenberg AJ, Bikker FJ, Laine ML. Scent of relief: Mastic resin scent recovers salivation in chronic dry mouth patients. *Biomed Pharmacother.* 2024 Sep;178:117245. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117245.
- Fedele S, Al-Hamad A, Mercadante V, Porter S, Isenberg D, Poveda-Gallego A, Brown ST. Long-term effectiveness of a novel intra-oral electro-stimulator for the treatment of dry mouth in patients with Sjogren's syndrome: A randomized sham-controlled feasibility study (LEONIDAS-1). *J Oral Pathol Med.* 2023 Aug;52(7):619-627. doi: 10.1111/jop.13452.
- Femiano F, Rullo R, Di Spirito F, Lanza A, Festa VM, Cirillo N. A comparison of salivary substitutes versus a natural sialogogue (citric acid) in patients complaining of dry mouth as an adverse drug reaction: A clinical, randomized controlled study. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2011 Jul;112(1). doi: 10.1016/j.tripleo.2011.01.039.
- Ferraiolo DM, Veitz-Keenan A. Insufficient evidence for interventions to prevent dry mouth and salivary gland dysfunction post head and neck radiotherapy. *Evid Based Dent.* 2018 Mar 23;19(1):30-31. doi: 10.1038/sj.ebd.6401295.
- Fidelix T, Czapkowski A, Azjen S, Andriolo A, Neto PH, Trevisani V. Low-level laser therapy for xerostomia in primary Sjögren's syndrome: a randomized trial. *Clin Rheumatol.* 2018 Mar;37(3):729-736. doi: 10.1007/s10067-017-3898-9.
- Fife RS, Chase WF, Dore RK, Wiesenhuber CW, Lockhart PB, Tindall E, Suen JY. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2002 Jun 10;162(11):1293–300. doi: 10.1001/archinte.162.11.1293.
- Fisher BA, Mariette X, Papas A, Grader-Beck T, Bootsma H, Ng WF, van Daele PLA, Finzel S, Noaiseh G, Elgueta S, Hermann J, McCoy SS, Akpek E, Bookman A, Sopala M, Montecchi-Palmer M, Luo WL, Scheurer C, Hueber W; TWINSS study group. Safety and efficacy of subcutaneous icalimab (CFZ533) in two distinct

populations of patients with Sjögren's disease (TWINSS): week 24 results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-ranging study. *Lancet*. 2024 Aug 10;404(10452):540-553. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01211-X.

-Flink H, Tegelberg Å, Thörn M, Lagerlöf F. Effect of oral iron supplementation on unstimulated salivary flow rate: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Oral Pathol Med*. 2006 Oct;35(9):540-7. doi: 10.1111/j.1600-0714.2006.00450.x.

-Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, Macynski AA, Scott J, Fletcher D, Valdez IH, Kurrasch RH, Delapenha R, Jackson W. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1993 Mar-Apr;11(2):149-56.

-Fox PC, Cummins MJ, Cummins JM. Use of orally administered anhydrous crystalline maltose for relief of dry mouth. *J Altern Complement Med*. 2001 Feb;7(1):33-43. doi: 10.1089/107555301300004510.

-Frigaard J, Hynne H, Randsborg K, Mellin-Olsen T, Young A, Rykke M, Singh PB, Hove LH, Hofgaard AK, Jensen JL. Exploring oral health indicators, oral health-related quality of life and nutritional aspects in 23 medicated patients from a short-term psychiatric ward. *Front Public Health*. 2023 Apr 12;11:1083256. doi: 10.3389/fpubh.2023.1083256.

-Frost PM, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Fernandes-Naglik L, Walter JD, Ide M. Impact of wearing an intra-oral lubricating device on oral health in dry mouth patients. *Oral Dis*. 2006 Jan;12(1):57-62. doi: 10.1111/j.1601-0825.2005.01161.x.

-Frydrych AM, Davies GR, Slack-Smith LM, Heywood J. An investigation into the use of pilocarpine as a sialagogue in patients with radiation induced xerostomia. *Aust Dent J*. 2002 Sep;47(3):249-53. doi: 10.1111/j.1834-7819.2002.tb00337.x.

-Fulvio G, La Rocca G, Chatzis LG, Ferro F, Navarro Garcia IC, Cafaro G, Goules AV, Bartoloni E, Baldini C. Impact of gender and age at onset on Sjögren's syndrome presentation and outcome: state of the art. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Dec;41(12):2547-2554. doi: 10.55563/clinexpheumatol/lygrzv.

-Furness S, Worthington HV, Bryan G, Birchenough S, McMillan R. Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7;(12):CD008934. doi: 10.1002/14651858.CD008934.pub2.

-Furness S. "Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 9, Article ID Cd009603, 2013. Es una actualización de Furness S, Bryan G, McMillan R, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: non-pharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 30;(8):CD009603. doi: 10.1002/14651858.CD009603.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD009603.

-Gambino A, Broccoletti R, Cafaro A, Cabras M, Carcieri P, Arduino PG. Impact of a sodium carbonate spray combined with professional oral hygiene procedures in patients with Sjögren's syndrome: an explorative study. *Gerodontology*. 2017 Jun 1;34(2):208-14. doi: 10.1111/ger.12250.

-Gan Y, Zhou H, Guo Y, Huang B, Liu H, Wang Z, Li Z, Zhao X, Zhu H, Han Q, Ye H, He J, Wang Q, Li Z, Sun X. (2024). A GITRL-mTORC1-GM-CSF Positive Loop Promotes Pathogenic Th17 Response in Primary Sjögren Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2024 Sep;76(9):1419-1430. doi: 10.1002/art.42859.

-Gao R, Pu J, Wang Y, Wu Z, Liang Y, Song J, Pan S, Han F, Yang L, Xu X, Tang J, Wang X. Tofacitinib in the treatment of primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: study protocol for a prospective, randomized, controlled and open-label trial. *BMC Pulm Med*. 2023 Nov 25;23(1):473. doi: 10.1186/s12890-023-02774-0.

- Garlapati K, Kammari A, Badam RK, B E S, Boringi M, Soni P. Meta-analysis on pharmacological therapies in the management of xerostomia in patients with Sjogren's syndrome. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2019 Apr;41(2):312-318. doi: 10.1080/08923973.2019.1593448.
- Gebler A, Zabel O, Seliger B. The immunomodulatory capacity of mesenchymal stem cells. *Trends Mol Med*. 2012 Feb;18(2):128-34. doi: 10.1016/j.molmed.2011.10.004.
- Gescuk B, Wu AJ, Whitcher JP, Daniels TE, Lund S, Fye K, Davis JC Jr. Lamivudine is not effective in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2005 Sep;64(9):1326-30. doi: 10.1136/ard.2004.031393.
- Gil-Montoya JA, Guardia-López I, González-Moles MA. Evaluation of the clinical efficacy of a mouthwash and oral gel containing the antimicrobial proteins lactoperoxidase, lysozyme and lactoferrin in elderly patients with dry mouth--a pilot study. *Gerodontology*. 2008 Mar;25(1):3-9. doi: 10.1111/j.1741-2358.2007.00197.x.
- Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, Uribe-Marioni A, Cabrera-Ayala M, Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL. 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*. 2013a Feb;30(2):137-42. doi: 10.1002/da.22017.
- Gómez-Moreno G, Cabrera-Ayala M, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, Ramírez-Fernández MP, González-Jaranay M, Calvo-Guirado JL. Evaluation of the efficacy of a topical sialogogue spray containing malic acid 1% in elderly people with xerostomia: a double-blind, randomized clinical trial. *Gerodontology*. 2014 Dec;31(4):274-80. doi: 10.1111/ger.12034.
- Gómez-Moreno G, Guardia J, Aguilar-Salvatierra A, Cabrera-Ayala M, Maté-Sánchez de-Val JE, Calvo-Guirado JL. Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013b Jan 1;18(1):e49-55. doi: 10.4317/medoral.18206.
- Gorsky M, Epstein JB, Parry J, Epstein MS, Le ND, Silverman S Jr. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Feb;97(2):190-5. doi: 10.1016/j.tripleo.2003.08.031.
- Götrick B, Akerman S, Ericson D, Torstenson R, Tobin G. Oral pilocarpine for treatment of opioid-induced oral dryness in healthy adults. *J Dent Res*. 2004 May;83(5):393-7. doi: 10.1177/154405910408300508.
- Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, Larroche C, Dubost JJ, Rist S, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, Morel J, Hayem G, Hatron P, Perdriger A, Sene D, Zarnitsky C, Batouche D, Furlan V, Benessiano J, Perrodeau E, Seror R, Mariette X. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jul 16;312(3):249-58. doi: 10.1001/jama.2014.7682.
- Greenspan D, Daniels TE. Effectiveness of pilocarpine in postradiation xerostomia. *Cancer*. 1987 Mar 15;59(6):1123-5. doi: 10.1002/1097-0142(19870315)59:6<1123::aid-cnrcr2820590614>3.0.co;2-x.
- Grønhøj C, Jensen DH, Vester-Glowinski P, Jensen SB, Bardow A, Oliveri RS, Fog LM, Specht L, Thomsen C, Darkner S, Jensen M, Müller V, Kiss K, Agander T, Andersen E, Fischer-Nielsen A, von Buchwald C. Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cells for Radiation-Induced Xerostomia: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 1/2 Trial (MESRIX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Jul 1;101(3):581-592. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.02.034.
- Gu W, Dong H, Yuan Y, Yuan Z, Jiang X, Qian Y, Shen Z. Is Acupuncture an Effective Treatment for Radiation-Induced Xerostomia of Patients with Head and Neck Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Integr Complement Med*. 2024 Nov 26. doi: 10.1089/jicm.2023.0781.
- Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc*. 2003 Jan;134(1):61-9; quiz 118-9. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0018.

- Gusmão GMAS, Borba PM, Galindo MA, Souto Maior LF, Gueiros LAM, Leão JC, Soares Sobrinho JL, Carvalho AAT. Evaluation of a mucoadhesive pilocarpine tablet for the treatment of xerostomia: a randomized, double-blind, crossover clinical trial. *Gen Dent*. 2021 Jul 1;69(4):19–26.
- Hamada T, Nakane T, Kimura T, Arisawa K, Yoneda K, Yamamoto T, Osaki T. Treatment of xerostomia with the bile secretion-stimulating drug anethole trithione: a clinical trial. *Am J Med Sci*. 1999 Sep;318(3):146-51. doi: 10.1097/00000441-199909000-00009.
- Hamlar DD, Schuller DE, Gahbauer RA, Buerki RA, Staubus AE, Hall J, Altman JS, Elzinga DJ, Martin MR. Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for postirradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma. *Laryngoscope*. 1996 Aug;106(8):972-6. doi: 10.1097/00005537-199608000-00011.
- Han G, Ko SJ, Kim J, Oh JY, Park JW, Kim J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a traditional herbal formula, Yukmijihwang-tang in elderly subjects with xerostomia. *J Ethnopharmacol*. 2016 Apr 22;182:160–9. doi: 10.1016/j.jep.2016.02.014.
- Hanning SM, Yu T, Jones DS, Andrews GP, Kieser JA, Medlicott NJ. Lecithin-based emulsions for potential use as saliva substitutes in patients with xerostomia--viscoelastic properties. *Int J Pharm*. 2013 Nov 18;456(2):560-8. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.08.009.
- Hargitai IA, Sherman RG, Strother JM. The effects of electrostimulation on parotid saliva flow: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005 Mar;99(3):316-20. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.06.080.
- He J, Chen J, Miao M, Zhang R, Cheng G, Wang Y, Feng R, Huang B, Luan H, Jia Y, Jin Y, Zhang X, Shao M, Wang Y, Zhang X, Li J, Zhao X, Wang H, Liu T, Xiao X, Zhang X, Su Y, Mu R, Ye H, Li R, Liu X, Liu Y, Li C, Liu H, Hu F, Guo J, Liu W, Zhang WB, Jacob A, Ambrus JL Jr, Ding C, Yu D, Sun X, Li Z. Efficacy and Safety of Low-Dose Interleukin 2 for Primary Sjögren Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 1;5(11):e2241451. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.41451.
- Hedner E, Birkhed D, Hedner J, Ekström J, Helander HF. Stimulation of minor salivary glands by intraoral treatment with the cholinesterase inhibitor physostigmine in man. *Eur J Oral Sci*. 2001;109(6):371-4. doi: 10.1034/j.1600-0722.2001.00129.x.
- Heiberg A, Lingjærde O. A controlled study on the possible effect of dihydroergotamine against dryness of the mouth in patients treated with tricyclic antidepressants. *Acta Psychiatr Scand*. 1972;48(4):353–9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1972.tb04376.x.
- Heiser C, Hofauer B, Scherer E, Schukraft J, Knopf A. Liposomal treatment of xerostomia, odor, and taste abnormalities in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E1232-7. doi: 10.1002/hed.24198.
- Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A, Ship JA. Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. *Oral Oncol*. 2001 Jan;37(1):84-93. doi: 10.1016/s1368-8375(00)00063-4.
- Heydarirad G & Choopani R. “Dry mouth” From the perspective of traditional Persian medicine and comparison with current management. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2015;20: 137-142. doi.org/10.1177/21565872145585.
- Heydarirad G, Rezaeizadeh H, Choopani R, Mosavat SH, Ameri A. Efficacy of a traditional Persian medicine preparation for radiation-induced xerostomia: a randomized, open-label, active-controlled trial. *J Integr Med*. 2017 May;15(3):201-208. doi: 10.1016/S2095-4964(17)60333-9.
- Hodapp B, Haggerty A, Feldman R, Timpe J. Intracranial hemorrhage after a single dose of Yohimbine in a chronic user of clonidine. *Am J Emerg Med*. 2022 Dec;62:145.e1-145.e4. doi: 10.1016/j.ajem.2022.08.053.

- Hopcraft MS, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. *Aust Dent J* 2010;55:238-244. quiz 353. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01229.x.
- Horiguchi S & Suzuki Y. Screening Tests in Evaluating Swallowing Function. *JMAJ* 2011;54(1):31–34.
- Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, Maulard-Durdux C, Bensadoun RJ, Ardiet JM, Bolla M, Coscas Y, Baillet F, Coche-Dequéant B, Urbajtel M, Montbarbon X, Bourdin S, Wibault M, Alfonsi M, Calais G, Desprez P, Pene F, Lapeyre M, Vinke J, Maral J. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiother Oncol.* 2000 Jun;55(3):233-9. doi: 10.1016/s0167-8140(99)00018-3.
- Hu W, Qian X, Guo F, Zhang M, Lyu C, Tao J, Gao Z, Zhou Z. Traditional Chinese medicine compound ShengJinRunZaoYangXue granules for treatment of primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(15):2721-6.
- Huo Y, Huang X, Lin L, Yang S, Qin Z, Yirui Z, Mou Y, Jin X. The effect of intense pulsed light combined with topical 0.05% Cyclosporin A eyedrops in the treatment of Sjögren's syndrome related dry eye. *Expert Rev Clin Immunol.* 2024 Oct;20(10):1261-1267. doi: 10.1080/1744666X.2024.235815.
- Ibrahim SS, Abou-Bakr A, Ghalwash DM, Hussein RR. Effectiveness of thyme honey in the management of xerostomia in geriatric patients with end-stage renal disease: a randomized controlled clinical trial with a biochemical assessment. *Eur J Med Res.* 2023 Oct 7;28(1):406. doi: 10.1186/s40001-023-01351-9.
- Ichikawa Y, Tokunaga M, Shimizu H, Moriuchi J, Takaya M, Arimori S. Clinical trial of ambroxol (Mucosolvan) in Sjogren's Syndrome. *Tokai J Exp Clin Med.* 1988;13(3):165–9.
- Iovoli AJ, Ostrowski A, Rivers CI, Hermann GM, Groman A, Miller A, Singh AK. Two- Versus Four-Times Weekly Acupuncture-Like Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treatment of Radiation-Induced Xerostomia: A Pilot Study. *J Altern Complement Med.* 2020 Apr;26(4):323-328. doi: 10.1089/acm.2019.0131. Erratum in: *J Altern Complement Med.* 2021 Aug;27(8):713. doi: 10.1089/acm.2019.0131.correx.
- Izumi M, Eguchi K, Nakamura H, Takagi Y, Kawabe Y, Nakamura T. Corticosteroid irrigation of parotid gland for treatment of xerostomia in patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1998;57(8):464–9. doi: 10.1136/ard.57.8.464.
- Jacobs CD, van der Pas M. A multicenter maintenance study of oral pilocarpine tablets for radiation-induced xerostomia. *Oncology (Williston Park).* 1996 Mar;10(3 Suppl):16-20.
- Jager DJ, Karagozoglu KH, Maarse F, Brand HS, Forouzanfar T. Sialendoscopy of salivary glands affected by Sjögren syndrome: A randomized controlled pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Jun 1;74(6):1167–74. doi: 10.1016/j.joms.2015.12.019.
- Jakobsen KK, Carlander AF, Todsén T, Melchior J, Paaske N, Østergaard Madsen AK, Kloch Bendtsen S, Mordhorst C, Stampe H, Kastrup J, Ekblond A, Haack-Sørensen M, Farhadi M, Maare C, Friborg J, Lynggaard CD, Werner Hauge A, Christensen R, Grønhøj C, von Buchwald C. Mesenchymal Stem/Stromal Cell Therapy for Radiation-Induced Xerostomia in Previous Head and Neck Cancer Patients: A Phase II Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Cancer Res.* 2024 May 15;30(10):2078-2084. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-3675.
- Jamieson LM, Thomson WM. Xerostomia: its prevalence and associations in the adult Australian population. *Aust Dent J.* 2020 Jun;65 Suppl 1:S67-S70. doi: 10.1111/adj.12767.
- Janus J, Chmielewska K, Antoniewicz-Papis J. Allogeneic serum-based eye drops may give better results than autologous drops in Sjögren's syndrome dry eye. *Transfus Apher Sci.* 2024 Oct;63(5):103991. doi: 10.1016/j.transci.2024.103991.

- Jeamanukulkit S, Vichayanrat T, Samnieng P. Effects of the salivary gland massage program in older type 2 diabetes patients on the salivary flow rate, xerostomia, swallowing and oral hygiene: A randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2023 Jul;23(7):549-557. doi: 10.1111/ggi.14629.
- Jellema AP, Langendijk H, Bergenhenegouwen L, van der Reijden W, Leemans R, Smeele L, Slotman BJ. The efficacy of Xialine in patients with xerostomia resulting from radiotherapy for head and neck cancer: a pilot-study. *Radiother Oncol*. 2001 May;59(2):157-60. doi: 10.1016/s0167-8140(01)00336-x.
- Jha G, Azhar S, Kuttuva S, Elahi S, Baseer A. Bilateral Facial Palsy: A Case Study of an Exceedingly Rare and Difficult Diagnosis. *Cureus*. 2021 Oct 19;13(10):e18900. doi: 10.7759/cureus.18900.
- Ji L, Cui P, Zhou S, Qiu L, Huang H, Wang C, Wang J. Advances of Amifostine in Radiation Protection: Administration and Delivery. *Mol Pharm*. 2023 Nov 6;20(11):5383-5395. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00600.
- Jiang N, Zhao Y, Stensson M, Mårtensson J. Effects of an integrated supportive program on xerostomia and saliva characteristics in patients with head and neck cancer radiated with a low dose to the major salivary glands: a randomized controlled trial. *BMC Oral Health*. 2022 May 23;22(1):199. doi: 10.1186/s12903-022-02225-y.
- Johansson G, Andersson G, Edwardsson S, Björn AL, Manthorpe R, Attström R. Effects of mouthrinses with linseed extract Salinum without/with chlorhexidine on oral conditions in patients with Sjögren's syndrome. A double-blind crossover investigation. *Gerodontology*. 2001;18(2):87-94. doi: 10.1111/j.1741-2358.2001.00087.x.
- John E. Hall, ed. *Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica* (13.^a edición). Elsevier 2016, España.
- Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, Ng D, Muscoplat CC, Gallagher SC. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med*. 1993 Aug 5;329(6):390-5. doi: 10.1056/NEJM199308053290603.
- Juvkam IS, Zlygosteva O, Sitarz M, Sørensen BS, Aass HCD, Edin NJ, Galtung HK, Søland TM, Malinen E. Proton- compared to X-irradiation leads to more acinar atrophy and greater hyposalivation accompanied by a differential cytokine response. *Sci Rep*. 2024 Sep 27;14(1):22311. doi: 10.1038/s41598-024-73110-7.
- Kaae JK, Stenfeldt L, Hyrup B, Brink C, Eriksen JG. A randomized phase III trial for alleviating radiation-induced xerostomia with chewing gum. *Radiother Oncol*. 2020 Jan;142:72-78. doi: 10.1016/j.radonc.2019.09.013.
- Kam YL, McMillan AS, Pow EHN, Leung KCM, Luk HWK. A preliminary report on patient acceptance of a novel intra-oral lubricating system for the management of radiotherapy-related xerostomia. *Clin Oral Invest* 2005;9:148-53. doi: 10.1007/s00784-005-0302-y.
- Kapourani A, Kontogiannopoulos KN, Barmapalexis P. A Review on the Role of Pilocarpine on the Management of Xerostomia and the Importance of the Topical Administration Systems Development. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Jun 18;15(6):762. doi: 10.3390/ph15060762.
- Karagozoglu KH, Helder M, Bot J, Kamp O, Forouzanfar T, Brand HS, Cha S, Weisman G, Bartelink I, Vissink A, Jager DHJ. Intraoperative visualisation and treatment of salivary glands in Sjögren's syndrome by contrast-enhanced ultrasound sialendoscopy (CEUSS): protocol for a phase I single-centre, single-arm, exploratory study. *BMJ Open*. 2020 Sep 30;10(9):e033542. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033542.
- Karagozoglu KH, Vissink A, Forouzanfar T, Brand HS, Maarse F, Jager DHJ. Sialendoscopy enhances salivary gland function in Sjögren's syndrome: a 6-month follow-up, randomised and controlled, single blind study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jul;77(7):1025-1031. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212672.

- Karvounides D, Simpson PM, Hobart Davies W, Khan KA, Weisman ST, Hainsworth KH. Three studies supporting the initial validation of the stress numerical rating scale-11 (Stress NRS-11): A single item measure of momentary stress for adolescents and adults. *Pediatr Dimensions*. 2016; 1(4):105-109. olume 1(4): 105-109. doi: 10.15761/PD.1000124.
- Kasama T, Shiozawa F, Isozaki T, Matsunawa M, Wakabayashi K, Odai T, Yajima N, Miwa Y, Negishi M, Ide H. Effect of the H2 receptor antagonist nizatidine on xerostomia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2008;18(5):455-9. doi: 10.1007/s10165-008-0078-4.
- Katebi K, Hassanpour S, Eslami H, Salehnia F, Hosseini H. Effect of Pilocarpine Mouthwash on Salivary Flow Rate in Patients with Xerostomia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Dent (Shiraz)*. 2023 Mar;24(1 Suppl):76-83. doi: 10.30476/dentjods.2022.94335.1778.
- Kaur H, Singh Banipal RP, Singh H, Sonik YA, Sandhu SK. Safety and efficacy of oral pilocarpine in radiation-induced xerostomia in oropharyngeal carcinoma patients. *J Cancer Res Ther*. 2023 Apr-Jun;19(3):788-792. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_2346_21.
- Khosravani N, Birkhed D, Ekström J. The cholinesterase inhibitor physostigmine for the local treatment of dry mouth: A randomized study. *Eur J Oral Sci*. 2009 Jun;117(3):209-17. doi: 10.1111/j.1600-0722.2009.00632.x.
- Khurshudian AV. A pilot study to test the efficacy of oral administration of interferon-alpha lozenges to patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003 Jan;95(1):38-44. doi: 10.1067/moe.2003.30.
- Kim HJ, Lee JY, Lee ES, Jung HJ, Ahn HJ, Jung HI, Kim BI. Simple oral exercise with chewing gum for improving oral function in older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Apr;33(4):1023-1031. doi: 10.1007/s40520-020-01606-z.
- Kim JH, Ahn HJ, Choi JH, Jung DW, Kwon JS. Effect of 0.1% pilocarpine mouthwash on xerostomia: double-blind, randomised controlled trial. *J Oral Rehabil*. 2014 Mar;41(3):226-35. doi: 10.1111/joor.12127.
- Klestov AC, Webb J, Latt D, Schiller G, McNamara K, Young DY, Hobbes J, Fetherston J. Treatment of xerostomia: a double-blind trial in 108 patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1981 Jun;51(6):594-9. doi: 10.1016/s0030-4220(81)80008-4.
- Kontogiannopoulos KN, Kapourani A, Gkoukouras I, Anagnostaki ME, Tsalikis L, Assimopoulou AN, Barmapalexis P. A Review of the Role of Natural Products as Treatment Approaches for Xerostomia. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Aug 10;16(8):1136. doi: 10.3390/ph16081136.
- Kvalheim SF, Marthinussen MC, Haugen DF, Berg E, Strand GV, Lie SA. Randomized controlled trial of the effectiveness of three different oral moisturizers in palliative care patients. *Eur J Oral Sci*. 2019 Dec;127(6):523-530. doi: 10.1111/eos.12655.
- Kwon HK, Kim JM, Shin SC, Sung ES, Kim HS, Park GC, Cheon YI, Lee JC, Lee BJ. The mechanism of submandibular gland dysfunction after menopause may be associated with the ferroptosis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Nov 5;12(21):21376-21390. doi: 10.18632/aging.103882.
- Lam-Ubol A, Matangkasombut O, Trachootham D, Tarapan S, Sattabanasuk V, Talungchit S, Paemuang W, Phonyiam T, Chokchaitam O, Mungkung OO. Efficacy of gel-based artificial saliva on Candida colonization and saliva properties in xerostomic post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2021 Apr;25(4):1815-1827. doi: 10.1007/s00784-020-03484-1.
- Leung KCM, McMillan AS, Wong MCM, Leung WK, Mok MY, Lau CS. The efficacy of cevimeline hydrochloride in the treatment of xerostomia in Sjögren's syndrome in southern Chinese patients: A randomised double-blind, placebo-controlled crossover study. *Clin Rheumatol*. 2008 Apr;27(4):429-36. doi: 10.1007/s10067-007-0723-x.

- LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW, Gallagher SC, Muscoplat CC. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol*. 1993 Jun;11(6):1124-31. doi: 10.1200/JCO.1993.11.6.1124.
- Levrini L, Azzi L, Bossi S. The Efficacy of a Dietary Supplement with Carnosine and Hibiscus Sabdariffa L. (Aqualief (TM)) in Patients with Xerostomia: a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Clin Ter*. 2020 Jul 1;171(4):e295–e301. doi: 10.7417/CT.2020.2231.
- Li F, Lu J, Shi X, Li D, Zhou T, Jiang T, Wang S. Effect of adipose tissue-derived stem cells therapy on clinical response in patients with primary Sjogren's syndrome. *Sci Rep*. 2023 Aug 19;13(1):13521. doi: 10.1038/s41598-023-40802-5.
- Lim RJ, Nik Nabil WN, Chan SY, Wong YF, Han LX, Gong JY, Ho KL, Shew YS, Xu L. Effects of herbal medicine for xerostomia in head and neck cancer patients: an observational study in a tertiary cancer hospital. *Support Care Cancer*. 2019 Sep;27(9):3491-3498. doi: 10.1007/s00520-019-4646-2.
- List T, Lundeberg T, Lundström I, Lindström F, Ravald N. The effect of acupuncture in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome. A controlled study. *Acta Odontol Scand*. 1998 Apr;56(2):95-9. doi: 10.1080/00016359850136058.
- Liu G, Qiu X, Tan X, Miao R, Tian W, Jing W. Efficacy of a 1% malic acid spray for xerostomia treatment: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2023 Apr;29(3):862-872. doi: 10.1111/odi.14116.
- Liu X, Li X, Li X, Li Z, Zhao D, Liu S, Zhang M, Zhang F, Zhu P, Chen J, Wei W, Lin B, Zhou Y, Chen J, Pang Y, Zhang L, Sun X, Yu Z, Jia Y, Wang J, Sun W, Chiu F, Pang L, Wang G. The efficacy and safety of total glucosides of peony in the treatment of primary Sjögren's syndrome: a multi-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):657-664. doi: 10.1007/s10067-018-4315-8. Erratum in: *Clin Rheumatol*. 2019 Feb;38(2):617-618. doi: 10.1007/s10067-018-4378-6.
- López J, Roselló X, Blanco A. El uso de reservorios de saliva en la terapia de la xerostomía. *Revista Europea de Odontostomatología*. 1995; 5(8):283-288. ISSN 0214-8668,
- López-Jornet MP, Bermejo-Fenoll A. Is there an age-dependent decrease in resting secretion of saliva of healthy persons? A study of 1493 subjects. *Braz Dent J*. 1994;5(2):93-8.
- López-Jornet MP, García-Teresa G, Viñas M, Vinuesa T. Clinical and antimicrobial evaluation of a mouthwash and toothpaste for xerostomia: A randomized, double-blind, crossover study. *J Dent*. 2011 Nov;39(11):757–63. doi: 10.1016/j.jdent.2011.08.007.
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A. A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer's test. *J Oral Pathol Med*. 2006 Apr;35(4):244-8. doi: 10.1111/j.1600-0714.2006.00411.x.
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Rodríguez-Aguado C. Evaluation of the clinical efficacy of a betaine-containing mouthwash and an intraoral device for the treatment of dry mouth. *J Oral Pathol Med*. 2012 Mar;41(3):201-6. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01088.x.
- López-Jornet P. Alteraciones de las glándulas salivales. Murcia: Editum. Ediciones de la Universidad de Murcia: 2002.
- López-López J, Jané Salas E, Chimenos Küstner E. Pronóstico y tratamiento de la boca seca. Revisión sistemática [Prognosis and treatment of dry mouth. Systematic review]. *Med Clin (Barc)*. 2014 Feb 4;142(3):119-24. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2013.02.036.

- López-Pintor RM, Ramírez L, Serrano J, de Pedro M, Fernández-Castro M, Casañas E, Hernández G. Effects of Xerostom® products on xerostomia in primary Sjögren's syndrome: A randomized clinical trial. *Oral Dis.* 2019 Apr;25(3):772-780. doi: 10.1111/odi.13019.
- Ludwar L, Mannel H, Hamacher S, Noack MJ, Barbe AG. Oil pulling to relieve medication-induced xerostomia: A randomized, single-blind, crossover trial. *Oral Dis.* 2022 Mar 1;28(2):373–83. doi: 10.1111/odi.13752.
- Lynggaard CD, Grønhoj C, Christensen R, Fischer-Nielsen A, Melchior J, Specht L, Andersen E, Mortensen J, Oturai P, Barfod GH, Haastrup EK, Møller-Hansen M, Haack-Sørensen M, Ekblond A, Kastrup J, Jensen SB, von Buchwald C. Intriglandular Off-the-Shelf Allogeneic Mesenchymal Stem Cell Treatment in Patients with Radiation-Induced Xerostomia: A Safety Study (MESRIX-II). *Stem Cells Transl Med.* 2022 May 27;11(5):478-489. doi: 10.1093/stcltm/szac011.
- Machado AC, dos Santos LC, Fidelix T, Lekwirth I, Soares SB, Gasparini AF, et al. Effectiveness and safety of abatacept for the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2020 Jan 1;39(1):243-248. doi: 10.1007/s10067-019-04724-w.
- Malmström MJ, Segerberg-Kontinen M, Tuominen TS, Hietanen JH, Wolf JE, Sane JJ, Kontinen YT. Xerostomia due to Sjögren's syndrome. Diagnostic criteria, treatment and outlines for a continuous dental care programme and an open trial with Sulfarlem. *Scand J Rheumatol.* 1988;17(2):77-86. doi: 10.3109/03009748809098766.
- Manthorpe R, Frost-Larsen K, Høj L, Isager H, Prause JU. Bromhexine treatment of Sjögren's syndrome: Effect on lacrimal and salivary secretion, and on proteins in tear fluid and saliva. *Scand J Rheumatol.* 1981;10(3):177–80. doi: 10.3109/03009748109095294.
- Manthorpe R, Petersen SH, Prause JU. Mucosolvan in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome. Results from a double-blind cross-over investigation. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1984a Aug;62(4):537-41. doi: 10.1111/j.1755-3768.1984.tb03965.x.
- Manthorpe R, Petersen SH, Prause JU. Primary Sjögren's syndrome treated with Efamol/Efavit - A double-blind cross-over investigation. *Rheumatol Int.* 1984b Dec;4(4):165–7. doi: 10.1007/BF00541208.
- Mariette X, Barone F, Baldini C, Bootsma H, Clark KL, De Vita S, Gardner DH, Henderson RB, Herdman M, Lerang K, Mistry P, Punwaney R, Seror R, Stone J, van Daele P, van Maurik A, Wisniacki N, Roth DA, Tak PP. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. *JCI Insight.* 2022 Dec 8;7(23):e163030. doi: 10.1172/jci.insight.163030.
- Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, Combe B, Puéchal X, Pennec Y, Sauvezie B, Perdriger A, Hayem G, Janin A, Sibilia J. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004 Apr;50(4):1270-6. doi: 10.1002/art.20146.
- Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, Desmoulins F, Nocturne G, Ravaud P, De Vita S. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: Results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Mar 1;74(3):526–31. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203991.
- Marimuthu D, Han KM, Mohamad MSF, Azman M. Saliva substitute mouthwash in nasopharyngeal cancer survivors with xerostomia: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2021 May;25(5):3105-3115. doi: 10.1007/s00784-020-03634-5.
- Marín C, Díaz-de-Valdés L, Conejeros C, Martínez R, Niklander S. Interventions for the treatment of xerostomia: A randomized controlled clinical trial. *J Clin Exp Dent.* 2021 Feb 1;13(2):e104-e111. doi: 10.4317/jced.57924.

- Martín-Masot R, Ramos-García P, Torcuato-Rubio E, Pérez-Gaspar MI, Navas-López VM, González-Moles MÁ, Nestares T. State of knowledge of the relationship between celiac disease and oral pathology: A scoping review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2025 Jan 26;26950. doi: 10.4317/medoral.26950.
- Martínez-Sahuquillo A. Capítulo 25 en JV. Bagán. *Medicina y patología Bucal, Valencia Medicina ORAL* 2021.
- Matear DW, Barbaro J. Effectiveness of saliva substitute products in the treatment of dry mouth in the elderly: A pilot study. *J R Soc Promot Health*. 2005 Jan;125(1):35–41. doi: 10.1177/146642400512500113.
- Mauro D, Lin X, Pontarini E, Wehr P, Guggino G, Tang Y, Deng C, Gandolfo S, Xiao F, Rui K, Huang E, Tian J, Raimondo S, Rischmueller M, Boroky J, Downie-Doyle S, Nel H, Baz-Morelli A, Hsu A, Maraskovsky E, Barr A, Hemon P, Chatzis L, Boschetti CE, Colella G, Alessandro R, Rizzo A, Pers JO, Bombardieri M, Thomas R, Lu L, Ciccio F. CD8⁺ tissue-resident memory T cells are expanded in primary Sjögren's disease and can be therapeutically targeted by CD103 blockade. *Ann Rheum Dis*. 2024 Sep 30;83(10):1345-1357. doi: 10.1136/ard-2023-225069.
- McGrath C, Bedi R. An evaluation of a new measure of oral health related quality of life--OHQoL-UK(W). *Community Dent Health*. 2001 Sep;18(3):138-43.
- McHorney CA, Robbins J, Lomax K, Rosenbek JC, Chignell K, Kramer AE, Bricker DE. The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. *Dysphagia*. 2002 Spring;17(2):97-114. doi: 10.1007/s00455-001-0109-1.
- McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993 Mar;31(3):247-63. doi: 10.1097/00005650-199303000-00006.
- McMillan AS, Tsang CS, Wong MC, Kam AY. Efficacy of a novel lubricating system in the management of radiotherapy-related xerostomia. *Oral Oncol*. 2006 Sep;42(8):842-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.12.003.
- Meidell L, Holritz Rasmussen B. Acupuncture as an optional treatment for hospice patients with xerostomia: an intervention study. *Int J Palliat Nurs*. 2009 Jan;15(1):12-20. doi: 10.12968/ijpn.2009.15.1.37947.
- Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, Brouwer E, Kallenberg CG, Bootsma H. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010 Apr;62(4):960-8. doi: 10.1002/art.27314.
- Mella Sousa M. Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. *Rev S And Traum y Ort*. 2012;29(1/2):59-72.
- Meng Q, Ma J, Cui J, Gu Y, Shan Y. Subpopulation dynamics of T and B lymphocytes in Sjögren's syndrome: implications for disease activity and treatment. *Front Immunol*. 2024 Sep 3;15:1468469. doi: 10.3389/fimmu.2024.1468469.
- Mercadante V, Hamad AA, McCaul J, Nutting C, Harrington K, Carnell D, Urbano TG, Kalavrezos N, Barber JA, Porter SR, Fedele S. Salivary Electrostimulation in the Treatment of Radiation Therapy-Induced Xerostomia (LEONIDAS-2): A Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled, Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024 Jan 1;118(1):142-153. doi: 10.1016/j.ijrobp.2023.03.047.
- Mese H, Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. *J Oral Rehabil*. 2007 Oct;34(10):711-23. doi: 10.1111/j.1365-2842.2007.01794.x.

- Mhatre S, Srichand R, Sethumadhavan J, Mishra PB, Patil SD, Chavan RS, Joshi M, Shetty U. Dry Mouth Dilemma: A Comprehensive Review of Xerostomia in Complete Denture Wearers. *Cureus*. 2024 Apr 18;16(4):e58564. doi: 10.7759/cureus.58564.
- Milleman JL, Milleman KR, Santos SL, Proskin HM, Battershell KK, DiMarino JC. Subjective Assessment of Enamelon® Preventive Treatment Gel in a Self-Reported Dry-Mouth Population. *Compend Contin Educ Dent*. 2016 Sep;37(8):e5-8.
- Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):468-476. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.010.
- Minagi HO, Ikai K, Araie T, Sakai M, Sakai T. Benefits of long-term pilocarpine due to increased muscarinic acetylcholine receptor 3 in salivary glands. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018 Sep 5;503(2):1098-1102. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.06.125.
- Mittal M, Sethi P, Ahluwalia R, Grewal S, Gandhi R. Saliva—a charismatic fluid. *Santosh University Journal of Health Sciences* 2016;2(1):29-32.
- Miyawaki S, Nishiyama S, Matoba K. Efficacy of low-dose prednisolone maintenance for saliva production and serological abnormalities in patients with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med*. 1999 Dec;38(12):938-43. doi: 10.2169/internalmedicine.38.938.
- Momm F, Messmer MB, Kirste S, Becker G. Xerostomie. Verbesserte Linderung durch ein Spray mit pflanzlichen Polysacchariden [Xerostomia. Improved care using a spray with herbal polysaccharides]. *HNO*. 2010 Jul;58(7):680-5. German. doi: 10.1007/s00106-010-2084-z.
- Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Mönting J, Guttenberger R. Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. A prospective crossover study. *Strahlenther Onkol*. 2005 Apr;181(4):231-6. doi: 10.1007/s00066-005-1333-7.
- Monsen RE, Herlofson BB, Gay C, Fjeld KG, Hove LH, Malterud KE, Saghaug E, Slaaen J, Sundal T, Tollisen A, Lerdal A. A mouth rinse based on a tea solution of *Salvia officinalis* for oral discomfort in palliative cancer care: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2021 Sep;29(9):4997-5007. doi: 10.1007/s00520-021-06021-2.
- Morales-Bozo I, Ortega Pinto A, Rojas Alcayaga G, Aitken Saavedra JP, Olga Salinas Flores J, Lefimil Puente C, Lozano Moraga C, Manríquez Urbina J, Urzúa Orellana B. Reporte preliminar sobre el efecto de un sustituto salival a base de manzanilla (*Matricaria chamomilla*) y linaza (*Linum usitatissimum*) en el alivio de la xerostomía en adultos mayores. *Rev Cli Peridodncia Implantol Rehabil Oal*. 2015; 8(2): 144-149. doi: dx.doi.org/10.1016/j.piro.20115.01.001.
- Mouly S, Salom M, Tillet Y, Coudert AC, Oberli F, Preshaw PM, Desjonquères S, Bergmann JF. Management of xerostomia in older patients: a randomised controlled trial evaluating the efficacy of a new oral lubricant solution. *Drugs Aging*. 2007;24(11):957-65. doi: 10.2165/00002512-200724110-00007.
- Mouly SJ, Orler JB, Tillet Y, Coudert AC, Oberli F, Preshaw P, Bergmann JF. Efficacy of a new oral lubricant solution in the management of psychotropic drug-induced xerostomia: a randomized controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2007 Oct;27(5):437-43. doi: 10.1097/jcp.0b013e31814db434.
- Muhammed SA, Moussa EM, Aboasy NK, Gaweesh YY. Effect of 1% malic acid spray on diabetes mellitus-induced xerostomia: A randomized clinical trial. *Oral Dis*. 2022 Aug 1. doi: 10.1111/odi.14327.
- Murakami M, Nishi Y, Harada K, Masuzaki T, Minemoto Y, Yanagisawa T, Shimizu T, Tsuboi A, Hamada T, Nishimura M. Impact of Oral Intake of Glucosylceramide Extracted from Pineapple on Xerostomia: A Double-Blind Randomized Cross-Over Trial. *Nutrients*. 2019 Aug 28;11(9):2020. doi: 10.3390/nu11092020.

- Nagy K, Urban E, Fazekas O, Thurzo L, Nagy E. Controlled study of lactoperoxidase gel on oral flora and saliva in irradiated patients with oral cancer. *J Craniofac Surg.* 2007 Sep;18(5):1157-64. doi: 10.1097/scs.0b013e3180de6311.
- Nakayamada S, Fujimoto T, Nonomura A, Saito K, Nakamura S, Tanaka Y. Usefulness of initial histological features for stratifying Sjögren's syndrome responders to mizoribine therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Oct;48(10):1279-82.
- Nakayamada S, Saito K, Umehara H, Ogawa N, Sumida T, Ito S, Minota S, Nara H, Kondo H, Okada J, Mimori T, Yoshifuji H, Sano H, Hashimoto N, Sugai S, Tanaka Y. Efficacy and safety of mizoribine for the treatment of Sjögren's syndrome: a multicenter open-label clinical trial. *Mod Rheumatol.* 2007;17(6):464-9. doi: 10.1007/s10165-007-0627-2.
- Nam M, Uhm D. A comparative study of the effects of intra and extra circumoral exercise for older people on oral health at nursing homes: a non-equivalent trial. *J Adv Nurs.* 2016 Sep 1;72(9):2114-23. doi: 10.1111/jan.12982.
- Napeñas JJ, Brennan MT, Fox PC. Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology.* 2009 Jul;97(2):76-83. doi: 10.1007/s10266-008-0099-7.
- Närhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res.* 1994 Jan;73(1):20-5. doi: 10.1177/00220345940730010301.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The guidelines manual 2009. Disponible en: [http://www.nice.org.uk/media/5F2/44/\\$e_guidelines_manual_2009](http://www.nice.org.uk/media/5F2/44/$e_guidelines_manual_2009).
- Navarro Morante A, Wolff A, Bautista Mendoza GR, López-Jornet P. Natural products for the management of xerostomia: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Pathol Med.* 2017 Feb 1;46(2):154-60. doi: 10.1111/jop.12487.
- NCI (National Cancer Institute). Division of Cancer Treatment and Diagnosis (DCTD). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- Nederfors T, Isaksson R, Mörnstad H, Dahlöf C. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population--relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1997 Jun;25(3):211-6. doi: 10.1111/j.1600-0528.1997.tb00928.x.
- Nederfors T. Xerostomia and hyposalivation. *Adv Dent Res.* 2000;14:48-56. doi: 10.1177/08959374000140010701.
- Niedermeier W, Matthaeus C, Meyer C, Staar S, Müller RP, Schulze HJ. Radiation-induced hyposalivation and its treatment with oral pilocarpine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Nov;86(5):541-9. doi: 10.1016/s1079-2104(98)90343-2.
- Niklander S, Fuentes F, Sanchez D, Araya V, Chiappini G, Martinez R, Marshall M. Impact of 1% malic acid spray on the oral health-related quality of life of patients with xerostomia. *J Oral Sci.* 2018;60(2):278-284. doi: 10.2334/josnusd.17-0164.
- Niklander S, Veas L, Barrera C, Fuentes F, Chiappini G, Marshall M. Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. *Braz Oral Res.* 2017 Jan 16;31:e14. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0014.
- Nuchit S, Lam-Ubol A, Paemuang W, Talungchit S, Chokchaitam O, Mungkung OO, Pongcharoen T, Trachootham D. Alleviation of dry mouth by saliva substitutes improved swallowing ability and clinical

nutritional status of post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2020 Jun;28(6):2817-2828. doi: 10.1007/s00520-019-05132-1.

-Nussbaumer-Streit B, Grillich L, Glechner A, Affengruber L, Gartlehner G, Morche J, Meerpohl JJ. GRADE: Von der Evidenz zur Empfehlung oder Entscheidung - ein systematischer und transparenter Ansatz, um gut informierte Entscheidungen im Gesundheitswesen zu treffen. 1: Einleitung [GRADE: Evidence to Decision (EtD) frameworks - a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2018 Jul;134:57-66. German. doi: 10.1016/j.zefq.2018.05.004.

-Ohara Y, Yoshida N, Kono Y, Hirano H, Yoshida H, Mataka S, Sugimoto K. Effectiveness of an oral health educational program on community-dwelling older people with xerostomia. *Geriatr Gerontol Int*. 2015 Apr;15(4):481-9. doi: 10.1111/ggi.12301.

-Olsson H, Spak CJ, Axéll T. The effect of a chewing gum on salivary secretion, oral mucosal friction, and the feeling of dry mouth in xerostomic patients. *Acta Odontol Scand*. 1991;49(5):273-9. doi: 10.3109/00016359109005919.

-Orellana MF, Lagravère MO, Boychuk DG, Major PW, Flores-Mir C. Prevalence of xerostomia in population-based samples: a systematic review. *J Public Health Dent*. 2006 Spring;66(2):152-8. doi: 10.1111/j.1752-7325.2006.tb02572.x.

-Osailan SM, Pramanik R, Shirlaw P, Proctor GB, Challacombe SJ. Clinical assessment of oral dryness: development of a scoring system related to salivary flow and mucosal wetness. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Nov;114(5):597-603. doi: 10.1016/j.oooo.2012.05.009.

-Oxford Centre for Evidence-based Medicine (CEBM). Centre for Evidence Based Medicine - Levels of Evidence (March 2009). Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

-Oxholm P, Manthorpe R, Prause JU, Horrobin D. Patients with primary Sjögren's syndrome treated for two months with evening primrose oil. *Scand J Rheumatol*. 1986;15(2):103-8. doi: 10.3109/03009748609102073.

-Pai S, Ghezzi EM, Ship JA. Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001 Mar;91(3):311-6. doi: 10.1067/moe.2001.111551.

-Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HRC. Impact of low-level laser therapy on hyposalivation, salivary pH, and quality of life in head and neck cancer patients post-radiotherapy. *Lasers Med Sci*. 2017 May;32(4):827-832. doi: 10.1007/s10103-017-2180-3.

-Papas A, Singh M, Harrington D, Rodríguez S, Ortblad K, de Jager M, Nunn M. Stimulation of salivary flow with a powered toothbrush in a xerostomic population. *Spec Care Dentist*. 2006 Nov-Dec;26(6):241-6. doi: 10.1111/j.1754-4505.2006.tb01661.x.

-Papas AS, Fernandez MM, Castano RA, Gallagher SC, Trivedi M, Shrotriya RC. Oral pilocarpine for symptomatic relief of dry mouth and dry eyes in patients with Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 1998;438:973-8.

-Park HK, Kim HG, Yang DY, Choi WS, Paick SH, Chung H, Yang SK. Effect of combined solifenacin and acetonium in preventing dry mouth in patients with overactive bladder. *Low Urin Tract Symptoms*. 2019 Jan;11(1):56-60. doi: 10.1111/luts.12194.

-Park J, Yang HK, Ha YJ, Hwang JM. Early Identification and Treatment of Sjögren Syndrome With Bilateral Tonic Pupils: A Case Report. *J Neuroophthalmol*. 2024 Sep 1;44(3):e408-e409. doi: 10.1097/WNO.0000000000001937.

- Pasoto SG, Villamarín LEB, de Vinci Kanda Kupa L, Deveza GBH, Ribeiro CT, Emi Aikawa N, Leon EP, de Oliveira Martins VA, Silva CA, Bonfa E. Assessment of hydroxychloroquine blood levels in Sjögren's disease patients: drug adherence and clinical associations. *Rheumatol Int.* 2024 Jul;44(7):1305-1315. doi: 10.1007/s00296-024-05545-0.
- Patel P, Singh S, Zhang P, Rishty S, Wang S. Headaches in Sjogren's disease: A narrative review. *Headache.* 2024 Nov 22. doi: 10.1111/head.14872.
- Paterson C, Thomson MC, Caldwell B, Young R, McLean A, Porteous S, Clark S, Messow CM, Kean S, Grose D, Lamb C, Rizwannullah M, James A, Schipani S, Wilson C, Rulach R, Jones R. Radiotherapy-induced xerostomia: a randomised, double-blind, controlled trial of Visco-ease™ oral spray compared with placebo in patients with cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2019 Dec;57(10):1119-1125. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.10.300.
- Pavesi VCS, Martins MD, Coracin FL, Sousa AS, Pereira BJ, Prates RA, da Silva JF, Gonçalves MLL, Bezerra CDS, Bussadori SK, Varellis MLZ, Deana AM. Effects of photobiomodulation in salivary glands of chronic kidney disease patients on hemodialysis. *Lasers Med Sci.* 2021 Aug;36(6):1209-1217. doi: 10.1007/s10103-020-03158-0.
- Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J, Littbrand B, Mornex F, Bernier J, Gonzales-Gonzales D, Horiot JC, Bolla M, Bartelink H. Late effects toxicity scoring: The SOMA scale. *IJROBP.* 1995; 31(5):1043-1047. ISSN 0360-3016. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00059-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00059-8).
- Pedersen A, Gerner N, Palmvang I, Høier-Madsen M. LongoVital® in the treatment of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17(5):533-8.
- Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil.* 2018 Sep;45(9):730-746. doi: 10.1111/joor.12664.
- Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):748-54. doi: 10.1002/art.510.
- Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE, Yeung KS, Lee JS, Garrity D, Cronin A, Lee N, Kraus D, Shaha AR, Shah J, Vickers AJ. Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010 May 20;28(15):2565-70. doi: 10.1200/JCO.2009.26.9860.
- Piboonratanakit P, Ferreira JN, Pravinongvuthi K, Maison K, Urkasemsin G, Boonrourng T, Prayongrat A, Lertbutsayanukul C, Sucharitakul J, Vacharaksa A. Trehalose versus carboxymethylcellulose oral spray for relieving radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *BMC Oral Health.* 2023 May 13;23(1):288. doi: 10.1186/s12903-023-02966-4.
- Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, Vissink A, Kallenberg CG, Bootsma H. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum.* 2005 Sep;52(9):2740-50. doi: 10.1002/art.21260.
- Pillemer SR, Leakan RA, Sankar V, Manny J, Baum BJ, Smith J, Chaudhry U, Fox PC, Radfar L, Ligier S, Brennan MT. Prominent adverse effects of thalidomide in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2004 Jun 15;51(3):505-6. doi: 10.1002/art.20416.
- Pimenta Amaral TM, Campos CC, Moreira dos Santos TP, Leles CR, Teixeira AL, Teixeira MM, Bittencourt H, Silva TA. Effect of salivary stimulation therapies on salivary flow and chemotherapy-induced mucositis: a preliminary study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 May;113(5):628-37. doi: 10.1016/j.oooo.2011.10.012.

- Pontarini E, Sciacca E, Chowdhury F, Grigoriadou S, Rivellese F, Murray-Brown WJ, Lucchesi D, Fossati-Jimack L, Nerviani A, Jaworska E, Ghirardi GM, Giacomassi C, Emery P, Ng WF, Sutcliffe N, Everett C, Fernandez C, Tappuni A, Seror R, Mariette X, Porcher R, Cavallaro G, Pulvirenti A, Verstappen GM, de Wolff L, Arends S, Bootsma H, Lewis MJ, Pitzalis C, Bowman SJ, Bombardieri M; Trial for Anti-B Cell Therapy in Patients With Primary Sjögren Syndrome Study Research Group. Serum and Tissue Biomarkers Associated With Composite of Relevant Endpoints for Sjögren Syndrome (CRESS) and Sjögren Tool for Assessing Response (STAR) to B Cell-Targeted Therapy in the Trial of Anti-B Cell Therapy in Patients With Primary Sjögren Syndrome (TRACTISS). *Arthritis Rheumatol.* 2024 May;76(5):763-776. doi: 10.1002/art.42772.
- Porangaba LP, de Melo Garcia F, Rabelo APAA, Andrade AP, de Abreu Alves F, Pellizzon ACA, Jaguar GC. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study of Salivary Substitute with Enzymatic System for Xerostomia in Patients Irradiated in Head and Neck Region. *Curr Oncol.* 2024 Feb 18;31(2):1102-1112. doi: 10.3390/curroncol31020082.
- Price E, Bombardieri M, Kivitz A, Matzkies F, Gurtovaya O, Pechonkina A, Jiang W, Downie B, Mathur A, Mozaffarian A, Mozaffarian N, Gottenberg JE. Safety and efficacy of filgotinib, lanraplenib and tirabrutinib in Sjögren's syndrome: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Nov 28;61(12):4797-4808. doi: 10.1093/rheumatology/keac167.
- Prieto Valtueña JM, Yuste Ara JR. *Balcells. La clínica y el laboratorio.* Barcelona: Elsevier, 2019.
- Puntillo K, Arai SR, Cooper BA, Stotts NA, Nelson JE. A randomized clinical trial of an intervention to relieve thirst and dry mouth in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2014 Sep;40(9):1295-302. doi: 10.1007/s00134-014-3339-z.
- Putwatana P, Sanmanowong P, Oonprasertpong L, Junda T, Pitiporn S, Narkwong L. Relief of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer. *Cancer Nurs.* 2009 Jan-Feb;32(1):82-7. doi: 10.1097/01.NCC.0000343362.68129.ed.
- Qi W, Min SN, Mao XD, Su JZ, Yu GY, Wu LL, Cong X, Wang YG. The Mechanism of 540 nm Green Light in Promoting Salivary Secretion. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2024 Aug;42(8):514-523. doi: 10.1089/photob.2024.0054.
- Ramadoss R, Krishnan R, Raman S, Padmanaban R, Anbuelangovan N, Eswaramoorthy R. Salivary stimulatory effect of novel low level transcutaneous electro neurostimulator in geriatric patients with xerostomia. *BMC Oral Health.* 2023 May 28;23(1):334. doi: 10.1186/s12903-023-03049-0.
- Ramírez Martínez-Acitores L, Hernández Ruiz de Azcárate F, Casañas E, Serrano J, Hernández G, López-Pintor RM. Xerostomia and Salivary Flow in Patients Taking Antihypertensive Drugs. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr 5;17(7):2478. doi: 10.3390/ijerph17072478.
- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2010 Jul 28;304(4):452-60. doi: 10.1001/jama.2010.1014.
- Rantanen I, Tenovuo J, Pienihäkkinen K, Söderling E. Effects of a betaine-containing toothpaste on subjective symptoms of drymouth: A randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract.* 2003;4(2):9-18.
- Razavi SM, Zarrini G, Molavi G, Ghasemi G. Bioactivity of *Malva sylvestris* L., a medicinal plant from Iran. *Iran J Basic Med Sci.* 2011; 14(6): 574-579.
- Rhodus NL & Schuh MJ. Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjögren's syndrome. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology.* 1991;72(5), 545-549. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(91\)90491-t](https://doi.org/10.1016/0030-4220(91)90491-t).

- Rieke JW, Hafermann MD, Johnson JT, LeVeque FG, Iwamoto R, Steiger BW, Muscoplat C, Gallagher SC. Oral pilocarpine for radiation-induced xerostomia: integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Feb 1;31(3):661-9. doi: 10.1016/0360-3016(94)00361-N.
- Riley P, Glenny AM, Hua F, Worthington HV. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 31;7(7):CD012744. doi: 10.1002/14651858.CD012744.
- Risheim H, Arneberg P. Salivary stimulation by chewing gum and lozenges in rheumatic patients with xerostomia. *Eur J Oral Sci.* 1993;101(1):40–3. doi: 10.1111/j.1600-0722.1993.tb01644.x.
- Robinson PG, Pankhurst CL, Garrett EJ. Randomized-controlled trial: Effect of a reservoir biteguard on quality of life in xerostomia. *J Oral Pathol Med.* 2005 Apr;34(4):193–7. doi: 10.1111/j.1600-0714.2005.00305.x.
- Rocca J, Beydon M, Le Guern V, Hachulla E, Couderc M, Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Gottenberg JE, Vittecoq O, Lavigne C, Schmidt J, Larroche C, Mariette X, Seror R, Nocturne G. Treatment modalities of marginal zone lymphoma and overall survival, haematological response, and underlying Sjögren's disease activity: a multicentre, retrospective, observational study. *Lancet Rheumatol.* 2024 Oct;6(10):e703-e712. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00198-X.
- Rogers SN, Fisher SE, Woolgar JA. A review of quality of life assessment in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Apr;28(2):99-117.
- Rosas J, Ramos-Casals M, Ena J, García-Carrasco M, Verdu J, Cervera R, Font J, Caballero O, Ingelmo M, Pascual E. Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in primary Sjögren's syndrome. Correlation with clinical, immunological and histological features. *Rheumatology (Oxford).* 2002 Jun;41(6):670-5. doi: 10.1093/rheumatology/41.6.670.
- Ross SM. Aloe vera-Peppermint Gel (Veramin): An Effective Treatment for Mouth Dryness among ICU Patients. *Holist Nurs Pract.* 2020 Mar 1;34(2):129–31. doi: 10.1097/HNP.0000000000000375.
- Rossow I. Illicit drug use and oral health. *Addiction.* 2021 Nov;116(11):3235-3242. doi: 10.1111/add.15360.
- Ryo K, Ito A, Takatori R, Tai Y, Arikawa K, Seido T, Yamada T, Shinpo K, Tamaki Y, Fujii K, Yamamoto Y, Saito I. Effects of coenzyme Q10 on salivary secretion. *Clin Biochem.* 2011 Jun;44(8-9):669-74. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.03.029.
- Saleem M, Yoshinari N, Nakamura S, Sumi Y, Iwai Y, Ozaki Y, Masuda Y, Uchida K, Taguchi A. Improvement of salivary flow and oral wetness by a lip trainer device and sonic toothbrush in older Japanese men and women with dry mouth. *J Oral Sci.* 2019 Jun 18;61(2):221-228. doi: 10.2334/josnusd.18-0012.
- Saleh J, Figueiredo MA, Cherubini K, Salum FG. Salivary hypofunction: an update on aetiology, diagnosis and therapeutics. *Arch Oral Biol.* 2015;60:242–255. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.10.004.
- Salom M, Hachulla E, Bertolus C, Deschaumes C, Simoneau G, Mouly S. Efficacy and safety of a new oral saliva equivalent in the management of xerostomia: a national, multicenter, randomized study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Mar;119(3):301-9. doi: 10.1016/j.oooo.2014.12.005.
- Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, Baum BJ, Pillemer SR. Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul;50(7):2240-5. doi: 10.1002/art.20299.
- Saúco C, Rus MJ, Nieto MR, Barros C, Cantiga-Silva C, Lendines-Cordero D, Calderer-Ortiz M, Zurita-García M, Arias-Herrera S, Monsalve-Guil L, Segura-Egea JJ, Simon-Soro A. Hyposalivation but not

Sjögren's syndrome associated with microbial dysbiosis in women. *Front Microbiol.* 2023 Oct 6;14:1240891. doi: 10.3389/fmicb.2023.1240891.

-Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50, A guideline developer's handbook, revisited edition 2008. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>

-Sedighi L, Khari S, Hasheminik M, Salimi Akinabadi A, Alipour H, Shafigh E, Shafigh N. The effect of artificial saliva on the control of dry mouth: a semi-experimental study on COVID-19 patients under Non-invasive mechanical ventilation. *BMC Oral Health.* 2024 May 31;24(1):643. doi: 10.1186/s12903-024-04386-4.

-Seitsalo H, Niemelä RK, Marinescu-Gava M, Vuotila T, Tjäderhane L, Salo T. Effectiveness of low-dose doxycycline (LDD) on clinical symptoms of Sjögren's Syndrome: A randomized, double-blind, placebo controlled cross-over study. *J Negat Results Biomed.* 2007 Dec;6:11. doi: 10.1186/1477-5751-6-11.

-Seror R, Baron G, Camus M, Cornec D, Perrodeau E, Bowman SJ, Bombardieri M, Bootsma H, Gottenberg JE, Fisher B, Hueber W, van Roon JA, Devauchelle-Pensec V, Gergely P, Mariette X, Porcher R; NECESSITY WP5 - STAR development working group; NECESSITY WP5- STAR development working group. Development and preliminary validation of the Sjögren's Tool for Assessing Response (STAR): a consensual composite score for assessing treatment effect in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jul;81(7):979-989. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222054.

-Serrano C, Fariña MP, Pérez C, Fernández M, Forman K, Carrasco M. Translation and validation of a Spanish version of the xerostomia inventory. *Gerodontology.* 2016 Dec;33(4):506-512. doi: 10.1111/ger.12196.

-Shahdad SA, Taylor C, Barclay SC, Steen IN, Preshaw PM. A double-blind, crossover study of Biotène Oralbalance and BioXtra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2005 Sep;14(4):319-26. doi: 10.1111/j.1365-2354.2005.00587.x.

-Shao Q, Jin L, Li C, Wang J, Wang M, Wang Q, Wu B. Comparative analysis of the efficacy and safety of herbal decoction CheReCunJin alone and combined with hydroxychloroquine for treating primary Sjögren's syndrome: A randomized controlled trial. *Explore (NY).* 2022 Jul-Aug;18(4):416-422. doi: 10.1016/j.explore.2021.08.002

-Shao Q, Wang S, Jiang H, Liu L. Efficacy and safety of iguratimod on patients with primary Sjögren's syndrome: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Scand J Rheumatol.* 2021;50(2):143–52. doi: 10.1080/03009742.2020.1809701.

-Shannon IL, McCrary BR, Starcke EN. A saliva substitute for use by xerostomic patients undergoing radiotherapy to the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977 Nov;44(5):656-61. doi: 10.1016/0030-4220(77)90373-5

-Shiozawa S, Morimoto I, Tanaka Y, Shiozawa K. A preliminary study on the interferon-alpha treatment for xerostomia of Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993 Jan;32(1):52-4. doi: 10.1093/rheumatology/32.1.52.

-Shiozawa S, Tanaka Y, Shiozawa K. Single-blinded controlled trial of low-dose oral IFN-alpha for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *J Interf cytokine Res Off J Int Soc Interf Cytokine Res.* 1998 Apr;18(4):255–62. doi: 10.1089/jir.1998.18.255.

-Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. IFN Protocol Study Group. *J Interferon Cytokine Res.* 1999 Aug;19(8):943-51. doi: 10.1089/107999099313497.

-Ship JA, McCutcheon JA, Spivakovsky S, Kerr AR. Safety and effectiveness of topical dry mouth products containing olive oil, betaine, and xylitol in reducing xerostomia for polypharmacy-induced dry mouth. *J Oral Rehabil.* 2007 Oct;34(10):724–32. doi: 10.1111/j.1365-2842.2006.01718.x.

- Silvestre-Donat FJ, Miralles-Jordá L, Martínez-Mihi V. Protocol for the clinical management of dry mouth. *Med Oral*. 2004 Aug-Oct;9(4):273-9. English, Spanish.
- Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:457-78. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130230.
- Singh M, Papas A, Gerlach RW. Safety and effectiveness of a two-step dentifrice/gel sequence with medication-Associated hyposalivation: A randomized controlled trial in a vulnerable population. *Am J Dent*. 2018 Jul 1;31:24A-28A.
- Singh M, Stark PC, Palmer CA, Gilbard JP, Papas AS. Effect of omega-3 and vitamin e supplementation on dry mouth in patients with Sjögren's syndrome. *Spec Care Dent*. 2010 Nov;30(6):225-9. doi: 10.1111/j.1754-4505.2010.00158.x.
- Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health*. 1994 Mar;11(1):3-11.
- Soto AP, Meyer SL. Oral Implications of Polypharmacy in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2023 May;39(2):273-293. doi: 10.1016/j.cger.2023.01.008.
- Spak CJ, Johnson G, Ekstrand J. Caries incidence, salivary flow rate and efficacy of fluoride gel treatment in irradiated patients. *Caries Res*. 1994;28(5):388-93. doi: 10.1159/000262007.
- Sreebny LM, Banoczy J, Baum BJ, Edgar WM, Epstein JB, Fox PC, Larmas M. Saliva: Its role in health and disease. *Int Dent J* 1992;42:291-304.
- St Clair EW, Baer AN, Ng WF, Noaisheh G, Baldini C, Tarrant TK, Papas A, Devauchelle-Pensec V, Wang L, Xu W, Pham TH, Sikora K, Rees WA, Alevizos I. CD40 ligand antagonist dazodalibep in Sjögren's disease: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2 trial. *Nat Med*. 2024 Jun;30(6):1583-1592. doi: 10.1038/s41591-024-03009-3.
- St Clair EW, Baer AN, Wei C, Noaisheh G, Parke A, Coca A, Utset TO, Genovese MC, Wallace DJ, McNamara J, Boyle K, Keyes-Elstein L, Browning JL, Franchimont N, Smith K, Guthridge JM, Sanz I, James JA; Autoimmunity Centers of Excellence. Clinical Efficacy and Safety of Baminercept, a Lymphotoxin β Receptor Fusion Protein, in Primary Sjögren's Syndrome: Results From a Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Sep;70(9):1470-1480. doi: 10.1002/art.40513.
- St Clair EW, Levesque MC, Prak ET, Vivino FB, Alappatt CJ, Spsychala ME, Wedgwood J, McNamara J, Moser Sivils KL, Fisher L, Cohen P; Autoimmunity Centers of Excellence. Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis. *Arthritis Rheum*. 2013 Apr;65(4):1097-106. doi: 10.1002/art.37850.
- Steinfeld SD, Demols P, Van Vooren JP, Cogan E, Appelboom T. Zidovudine in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 1999 Sep [cited 2022 Apr 15];38(9):814-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10515640>.
- Steinfeld SD, Tant L, Burmester GR, Teoh NK, Wegener WA, Goldenberg DM, Pradier O. Epratuzumab (humanised anti-CD22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: an open-label phase I/II study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R129. doi: 10.1186/ar2018.
- Stoopler ET, Villa A, Bindakhil M, Díaz DLO, Sollecito TP. Common Oral Conditions: A Review. *JAMA*. 2024 Mar 26;331(12):1045-1054. doi: 10.1001/jama.2024.0953.
- Streckfus C, Bigler L, Navazesh M, Al-Hashimi I. Cytokine concentrations in stimulated whole saliva among patients with primary Sjögren's syndrome, secondary Sjögren's syndrome, and patients with primary

Sjögren's syndrome receiving varying doses of interferon for symptomatic treatment of the condition. *Clin Oral Investig*. 2001 Jun;5(2):133–5. doi: 10.1007/s007840100104.

-Strietzel FP, Lafaurie GI, Mendoza GR, Alajbeg I, Pejda S, Vuletić L, Mantilla R, Falcão DP, Leal SC, Bezerra AC, Tran SD, Ménard HA, Kimoto S, Pan S, Martín-Granizo RA, Lozano ML, Zunt SL, Krushinski CA, Melilli D, Campisi G, Paderni C, Dolce S, Yepes JF, Lindh L, Koray M, Mumcu G, Elad S, Zeevi I, Barrios BC, López Sánchez RM, Beiski BZ, Wolff A, Kontinen YT. Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief: a multicenter, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):180-90. doi: 10.1002/art.27766.

-Strietzel FP, Martín-Granizo R, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna M, Reichart PA, Wolff A. Electrostimulating device in the management of xerostomia. *Oral Dis*. 2007 Mar;13(2):206-13. doi: 10.1111/j.1601-0825.2006.01268.x.

-Strioga M, Viswanathan S, Darinskas A, Slaby O, Michalek J. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev*. 2012 Sep 20;21(14):2724-52. doi: 10.1089/scd.2011.0722.

-Sugai S, Takahashi H, Ohta S, Nishinarita M, Takei M, Sawada S, Yamaji K, Oka H, Umehara H, Koni I, Sugiyama E, Nishiyama S, Kawakami A. Efficacy and safety of rebamipide for the treatment of dry mouth symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Mod Rheumatol*. 2009;19(2):114-24. doi: 10.1007/s10165-008-0141-1.

-Suzuki K, Matsumoto M, Nakashima M, Takada K, Nakanishi T, Okada M, Ohsuzu F. Effect of cevimeline on salivary components in patients with Sjögren syndrome. *Pharmacology*. 2005 May;74(2):100-5. doi: 10.1159/000084031.

-Takemura A, Hashimoto K, Ho A, Bessinger M, Law S, Schifferle RE, Ciancio SG. Efficacy of new oral rinse containing sodium hyaluronate in xerostomia: A randomized crossover study. *Oral Dis*. 2022 Dec 18. doi: 10.1111/odi.14475.

-Tamme T, Leibur E, Kulla A. Sarcoidosis (Heerfordt syndrome): a case report. *Stomatologija*. 2007;9(2):61-4.

-Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Adv Clin Exp Med*. 2016 Jan-Feb;25(1):199-206. doi: 10.17219/acem/29375.

-Tarn J, Evans E, Traianos E, Collins A, Stylianou M, Parikh J, Bai Y, Guan Y, Frith J, Lendrem D, Macrae V, McKinnon I, Simon BS, Blake J, Baker MR, Taylor JP, Watson S, Gallagher P, Blamire A, Newton J, Ng WF. The Effects of Noninvasive Vagus Nerve Stimulation on Fatigue in Participants With Primary Sjögren's Syndrome. *Neuromodulation*. 2023 Apr;26(3):681-689. doi: 10.1016/j.neurom.2022.08.461.

-Taweechaisupapong S, Pesee M, Aromdee C, Laopaiboon M, Khunkitti W. Efficacy of pilocarpine lozenge for post-radiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Aust Dent J*. 2006 Dec;51(4):333-7. doi: 10.1111/j.1834-7819.2006.tb00453.x.

-Terrell JE, Nanavati KA, Esclamado RM, Bishop JK, Bradford CR, Wolf GT. Head and neck cancer-specific quality of life: instrument validation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Oct;123(10):1125-32. doi: 10.1001/archotol.1997.01900100101014.

-Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health*. 1999 Mar;16(1):12-7.

-Thomson WM, van der Putten GJ, de Baat C, Ikebe K, Matsuda K, Enoki K, Hopcraft MS, Ling GY. Shortening the xerostomia inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Sep;112(3):322-7. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.03.024.

- Thomson WM. Measuring change in dry-mouth symptoms over time using the Xerostomia Inventory. *Gerodontology*. 2007;24:30–5. doi: 10.1111/j.1741-2358.2007.00137.x.
- Torbeck T, Qian F, Marek C, Caplan D, Marchini L. Dose-dependent association between xerostomia and number of medications among older adults. *Spec Care Dentist*. 2021 Oct 13. doi: 10.1111/scd.12662.
- Traditional & Complementary Medicine (T&CM) Division Ministry of Health, (2009) Traditional and complementary medicine (T&CM) practice guidelines on herbal therapy as adjunct treatment for cancer, 1st ed.
- Treijtel N, Groenendaal-van de Meent D, Michon I, Korstanje C, Meijer J, Francke K, Grossmann M, de Vries M. Pilocarpine-Induced Effects on Salivary Secretion as a Pharmacological Biomarker for Cholinergic Parasympathetic Activation. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022 Jan;11(1):25-33. doi: 10.1002/cpdd.1048.
- Tulek A, Mulic A, Hogset M, Utheim TP, Sehic A. Therapeutic Strategies for Dry Mouth Management with Emphasis on Electrostimulation as a Treatment Option. *Int J Dent*. 2021 Oct 22;2021:6043488. doi: 10.1155/2021/6043488.
- Turner MD, Ship JA. Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc*. 2007 Sep;138 Suppl:15S-20S. doi: 10.14219/jada.archive.2007.0358. Erratum in: *J Am Dent Assoc*. 2008 Mar;139(3):252-3.
- U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. Published: November 27, 2017. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- Ulloa BPP & Frades CF. Manejo actual de la xerostomía. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2016; 76(2): 243-248. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162016000200017>.
- Uyar S, Kök M, Ayan A, Coşkun MA, Köker G, Koca N. The evaluation of the short-term and long-term hydroxychloroquine therapy on ECG parameters. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Aug 9;103(32):e39039. doi: 10.1097/MD.00000000000039039.
- Vijayan A, Asha ML, Babu S, Chakraborty S. Prospective phase II study of the efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation in post-radiation patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014 Dec;26(12):743-7. doi: 10.1016/j.clon.2014.09.004.
- Vitali C, Minniti A, Pignataro F, Maglione W, Del Papa N. Management of Sjögren's Syndrome: Present Issues and Future Perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jun 7;8:676885. doi: 10.3389/fmed.2021.676885.
- Vives-Soler A, López-López J, Jané-Salas El. Xerostomía y radioterapia de cabeza y cuello: actualización. *Rev Colomb Cancerol*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2016.06.001>.
- Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran-Johnson TK, Muscoplat CC, Trivedi M, Goldlust B, Gallagher SC. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 25;159(2):174-81. doi: 10.1001/archinte.159.2.174.
- von Bahr L, Batsis I, Moll G, Hägg M, Szakos A, Sundberg B, Uzunel M, Ringden O, Le Blanc K. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation. *Stem Cells*. 2012 Jul;30(7):1575-8. doi: 10.1002/stem.1118.

- von Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC, Daniels T, Jonsson R, Lockhart PB, Wray D, Brennan MT, Carrozzo M, Gandera B, Fujibayashi T, Navazesh M, Rhodus NL, Schiødt M. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar;103 Suppl:S57.e1-15. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.11.010.
- Walizer EM & Ephraim PM. Double-blind cross-over controlled clinical trial of vegetable oil versus xerolube for xerostomia: an expanded study abstract. *ORL Head Neck Nurs*. 1996 Winter;14(1):11-2.
- Warde P, Kroll B, O'Sullivan B, Aslanidis J, Tew-George E, Waldron J, Maxymiw W, Liu FF, Payne D, Cummings B. A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2000 May;8(3):203-8. doi: 10.1007/s005200050286.
- Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Dec 15;25(24):3130-9. doi: 10.1097/00007632-200012150-00008.
- Wei SJ, He QM, Zhang Q, Fu KH, Li RL, Peng W, Gao YX. Traditional Chinese medicine is a useful and promising alternative strategy for treatment of Sjogren's syndrome: A review. *J Integr Med*. 2021 May;19(3):191-202. doi: 10.1016/j.joim.2021.01.008.
- Weiss ARR & Dahlke MH. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of Action of Living, Apoptotic, and Dead MSCs. *Front Immunol*. 2019 Jun 4;10:1191. doi: 10.3389/fimmu.2019.01191.
- Weiss WW Jr, Brenman HS, Katz P, Bennett JA. Use of an electronic stimulator for the treatment of dry mouth. *J Oral Maxillofac Surg*. 1986 Nov;44(11):845-50. doi: 10.1016/0278-2391(86)90219-3.
- Witsell DL, Stinnett S, Chambers MS. Effectiveness of cevimeline to improve oral health in patients with postradiation xerostomia. *Head Neck*. 2012 Aug;34(8):1136-42. doi: 10.1002/hed.21894.
- Wong RK, Deshmukh S, Wyatt G, Sagar S, Singh AK, Sultanem K, Nguyen-Tân PF, Yom SS, Cardinale J, Yao M, Hodson I, Matthiesen CL, Suh J, Thakrar H, Pugh SL, Berk L. Acupuncture-Like Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Versus Pilocarpine in Treating Radiation-Induced Xerostomia: Results of RTOG 0537 Phase 3 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Jun 1;92(2):220-7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.01.050.
- Wong RK, James JL, Sagar S, Wyatt G, Nguyen-Tân PF, Singh AK, Lukaszczuk B, Cardinale F, Yeh AM, Berk L. Phase 2 results from Radiation Therapy Oncology Group Study 0537: a phase 2/3 study comparing acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation versus pilocarpine in treating early radiation-induced xerostomia. *Cancer*. 2012 Sep 1;118(17):4244-52. doi: 10.1002/cncr.27382.
- Wong RK, Jones GW, Sagar SM, Babjak AF, Whelan T. A Phase I-II study in the use of acupuncture-like transcutaneous nerve stimulation in the treatment of radiation-induced xerostomia in head-and-neck cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Oct 1;57(2):472-80. doi: 10.1016/s0360-3016(03)00572-8.
- Wu CH, Hsieh SC, Lee KL, Li KJ, Lu MC, Yu CL. Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome in Taiwan--a double-blind, placebo-controlled trial. *J Formos Med Assoc*. 2006 Oct;105(10):796-803. doi: 10.1016/S0929-6646(09)60266-7.
- Wu J, Li D. Pilocarpine treatment of Sjögren's syndrome curative effect of meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Dec;42(12):2490-2498. doi: 10.55563/clinexprheumatol/lkk9qq.
- Xu D, Fang J, Zhang S, Huang C, Huang C, Qin L, Li X, Chen M, Liu X, Liu Y, Li Z, Hu J, Bao C, Wei W, Tian J, Duan X, Zeng X. Efficacy and safety of telitacicept in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Mar 1;63(3):698-705. doi: 10.1093/rheumatology/kead265.

- Xu F, Laguna L, Sarkar A. Aging-related changes in quantity and quality of saliva: Where do we stand in our understanding? *J Texture Stud.* 2019 Feb;50(1):27-35. doi: 10.1111/jtxs.12356.
- Yamada H, Nakagawa Y, Wakamatsu E, Sumida T, Yamachika S, Nomura Y, Mishima K, Saito I. Efficacy prediction of cevimeline in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007 Aug;26(8):1320-7. doi: 10.1007/s10067-006-0507-8.
- Yamazaki O, Murakawa M, Ochiai F, Fujii W, Asakawa S, Nagura M, Arai S, Tamura Y, Ohashi R, Shibata S, Fujigaki Y. Effective Management of Hypertensive Emergencies with Aliskiren Treatment in a Patient before and after Introducing Hemodialysis Secondary to Scleroderma Renal Crisis-like Condition under Corticosteroid Treatment for Sjögren Syndrome-associated Multiple Mononeuropathy. *Intern Med.* 2024 Aug 15;63(16):2301-2306. doi: 10.2169/internalmedicine.2970-23.
- Yang LY, Chen HM, Su YC, Chin CC. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on increasing salivary flow rate in hemodialysis patients. *Oral Dis.* 2019 Jan 1;25(1):133-41. doi: 10.1111/odi.12948.
- Yang LY, Lee BO, Lee KN, Chen CA. Effects of Electrical Stimulation of Acupoints on Xerostomia for Patients Who Undergo Hemodialysis. *Healthcare (Basel).* 2022 Mar 9;10(3):498. doi: 10.3390/healthcare10030498.
- Yu SS, Liu TT, Chen IH, Chiu HY, Huang HC. Efficacy of auricular acupuncture in improving dry mouth among an institutionalised older population: A randomized controlled study. *J Clin Nurs.* 2023 Jan;32(1-2):273-282. doi: 10.1111/jocn.16225.
- Yueting L, Lin Q, Jian X, Xinwang D, Yongfu W, Weiguo X, Xiaodan K, Qin L, Songlou Y, Liyun Z, Lijun W, Chanyuan W, Jiuliang Z, Yanhong W, Siyun C, Dong X, Mengtao L, Xiaofeng Z, Yan Z. Long-term survival analysis of patients with primary Sjögren's syndrome in China: A multicenter retrospective cohort study. *Int J Rheum Dis.* 2024 Sep;27(9):e15284. doi: 10.1111/1756-185X.15284.
- Zeng L, He Q, Yang K, Hao W, Yu G, Chen H. A Systematic Review and Meta-Analysis of 19 Randomized Controlled Trials of Iguratimod Combined With Other Therapies for Sjogren's Syndrome. *Front Immunol.* 2022 Jul 28;13:924730. doi: 10.3389/fimmu.2022.924730.
- Zhang A, Chen S, Lin R. Combined use of total glucosides of paeony and hydroxychloroquine in primary Sjögren's syndrome: A systematic review. *Immun Inflamm Dis.* 2023 Oct;11(10):e1044. doi: 10.1002/iid3.1044.
- Zhou Y, Jin L, Kong F, Zhang H, Fang X, Chen Z, Wang G, Li X, Li X. Clinical and immunological consequences of total glucosides of paeony treatment in Sjögren's syndrome: A randomized controlled pilot trial. *Int Immunopharmacol.* 2016 Oct;39:314-319. doi: 10.1016/j.intimp.2016.08.006.
- Zucoloto ML, Maroco J, Campos JA. Psychometric Properties of the Oral Health Impact Profile and New Methodological Approach. *J Dent Res.* 2014 Jul;93(7):645-50. doi: 10.1177/0022034514533798.

Boca seca actitud terapéutica. Guía Clínica