

Xerostomía: tratamientos locales, sistémicos y no convencionales. Un Scoping Review.



Martínez M.¹, Miranda A.¹ y Niklander S.²

1: Licenciado de la Facultad de Odontología, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar.

2: Cirujano dentista, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar; Mdent con especialización en Patología, diagnóstico y medicina oral, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar; MSc en Medicina oral, University College London, Reino Unido; PhD en Biología molecular de cáncer oral, The University of Sheffield, Reino Unido.

RESUMEN

Introducción: La saliva es un fluido biológico secretado en la cavidad oral, esencial para la conservación del equilibrio en la salud de las personas. Es por esto que, ante su ausencia, no solo puede generar un gran daño estructural, sino también un impacto negativo en la calidad de vida, llegando a causar incluso aislamiento social. **Objetivo:** Compilar la evidencia disponible en los últimos 5 años de literatura especializada en los tratamientos de la xerostomía. **Metodología:** Se realizó un *Scoping Review* siguiendo el protocolo establecido por Arksey & O'Malley, en base a una pregunta de investigación en formato PICOT (Población (P); Intervención (I); Comparación (C); Outcomes o resultados (O); Tiempo (T)). La búsqueda se llevó a cabo incluyendo solo ensayos clínicos aleatorizados en las bases de datos Web of Science, Scopus, PubMed y Ebsco. **Resultados:** La búsqueda sistemática realizada arrojó un total de 10.803 artículos científicos, de los cuales, 19 fueron incluidos en el presente estudio. Respecto a los estudios considerados, la mayoría (68.4%) se enfocó en las terapias locales, cuadruplicando tanto los tratamientos sistémicos, como los no convencionales. **Conclusión:** Los tratamientos locales siguen siendo la primera línea de tratamiento, en este contexto, el uso de ácido málico ha demostrado resultados concretos de su efectividad, lo que lo posiciona como una alternativa segura para el tratamiento de esta condición. No existe un mecanismo único de diagnóstico, así como tampoco de variables a analizar, lo que dificulta la comparación entre los estudios. Es por esto que, se ha vuelto imperante la necesidad de guiar las nuevas líneas investigativas hacia una estandarización de estos parámetros.

Palabras Clave: Xerostomía – Tratamiento – Saliva

ABSTRACT

Introduction: Saliva is a biological fluid secreted in the oral cavity, essential for the preservation of balance in people's health. That is why, in its absence, it can not only generate great structural damage, but also a negative impact on the quality of life, even causing social isolation. **Objective:** To compile the evidence available in the last 5 years of specialized literature on xerostomia treatments. **Methodology:** A Scoping Review was carried out following the protocol established by Arksey & O'Malley, based on a research question in PICOT (Patient, intervention, comparison, outcome and time) format. The search was carried out including only randomized clinical trials from the Web of Science, Scopus, PubMed and Ebsco databases. **Results:** The systematic search carried out yielded a total of 10,803 scientific articles, of which 19 were included in the present study. Regarding the studies considered, the majority (68.4%) focused on local therapies, quadrupling both systemic and non-conventional treatments. **Conclusion:** Local treatments remain the first line of treatment, in this context, the use of malic acid has shown concrete results of its effectiveness, which positions it as a safe alternative for the treatment of this condition. There is no single mechanism of diagnostic methodology, as well as variables to be analyzed, which is why the need to guide the new lines of research towards a standardization of these parameters has become imperative.

Keywords: Xerostomia – Treatment – Saliva

INTRODUCCIÓN

La saliva es el fluido presente en la cavidad oral, el cual es producido por las glándulas salivales mayores y menores. En condiciones compatibles con salud podemos encontrar un flujo de secreción salival mayor a 0.1 ml/min en reposo, mientras que si se estimula supera los 0.7 ml/min (1). Por otro lado, este fluido biológico está compuesto principalmente de agua y en una menor cantidad, por una variedad de sustancias orgánicas e inorgánicas (2). Dentro de sus principales funciones podemos encontrar: protección de estructuras, favorecer la deglución y digestión de los alimentos (1), lubricación y humectación de los tejidos (3), el mantenimiento del pH (1), entre otras.

La xerostomía se define como “una sensación subjetiva de sequedad bucal” que puede o no ir acompañada de una disfunción de las glándulas salivales (1-4). En este contexto, el primero de los síntomas relatados por los pacientes que padecen esta condición es el malestar asociado a la misma, como la dificultad al hablar o tragar, asociado, además, con la sensación de quemazón, una saliva lechosa, la aparición de úlceras y erosiones, inflamación y/o atrofia de las mucosas, fisuras linguales y/o labiales, predisposición a infecciones, entre otras (5). En consecuencia, estos signos y síntomas pueden generar un gran impacto negativo en la calidad de vida de las personas y puede llegar a causar aislamiento social, depresión y falta de satisfacción personal (6).

Un gran número de estudios describen a la xerostomía como una condición que afecta a gran parte de la población. Dependiendo de la población estudiada, las prevalencias varían entre un 10% hasta un 46%, afectando más a mujeres que hombres (2). Asimismo, se observa con mayor frecuencia en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello,

individuos con síndrome de Sjögren y en personas tratadas con cierto tipo de medicamentos. Se constata que las personas adultas mayores son las que padecen en mayor porcentaje enfermedades crónicas no transmisibles, requiriendo polifarmacia, convirtiéndose en el grupo etario con la mayor prevalencia de xerostomía (2-5-7).

Tradicionalmente, la xerostomía es tratada con agentes tópicos o sistémicos, donde los agentes tópicos actúan como sustitutos o estimulantes salivales y son el tratamiento de primera línea (8). En este grupo se puede encontrar entre otros: geles humectantes, aerosoles humectantes, enjuagues bucales, chicles y saliva artificial (5-8-9).

Dentro de las terapias sistémicas se encuentran sialogogos que estimulan la función de las glándulas salivales, como la pilocarpina, un agonista muscarínico no selectivo, y la cevimelina, que corresponde a un agonista muscarínico selectivo. Ambos fármacos actúan a nivel de los receptores muscarínicos M1 y M3, con una amplia actividad parasimpaticomimética (10-11). Otros sialogogos sistémicos incluyen compuestos como el betanecol, anetol tritona y la yohimbina. El betanecol corresponde a un éster carbámico de β -metilcolina resistente a la colinesterasa que afecta los receptores M3; el anetol tritona es un sialogogo y estimulante de la secreción biliar; y la yohimbina es un α 2-antagonista del adrenoceptor que puede ser eficaz para la xerostomía en pacientes que toman medicamentos psicotrópicos (8).

Hoy en día es posible encontrar además evidencia sobre diversas terapias no convencionales para el tratamiento de la xerostomía. En este campo se ubica la estimulación eléctrica de las glándulas salivales (12), la acupuntura (6), entre otros. Cabe destacar que, en la mayoría de los pacientes que padecen de boca seca el

tratamiento es sintomático, ya sea porque hay daño irreversible en las glándulas salivales, o porque no es posible corregir o identificar un factor causal (5). Además, los tratamientos para la xerostomía requieren tiempo para su éxito e implican rigurosidad en el tratamiento; asimismo, demandan un alto nivel de motivación del paciente; una educación dirigida a la implementación de una higiene oral adecuada, constante hidratación y visitas periódicas al odontólogo (5-8).

La literatura del área, a través del tiempo, ha entregado un gran número de estudios con distintas alternativas terapéuticas. De esta forma, el presente trabajo apunta a compilar la evidencia disponible sobre los tratamientos de la xerostomía en los últimos 5 años.

OBJETIVOS

1. Objetivo general

Compilar la evidencia disponible en los últimos 5 años de literatura especializada en los tratamientos de la xerostomía.

2. Objetivos específicos

- Categorizar la evidencia científica de los tratamientos seleccionados en locales, sistémicos y no convencionales.
- Analizar la evidencia categorizada desde una perspectiva comparativa, en base a los resultados de los distintos tratamientos.
- Establecer futuras líneas investigativas basado en aquellas áreas que requieran un mayor nivel de análisis.

METODOLOGÍA

1. Diseño del estudio

El presente Scoping Review tiene como finalidad mapear la evidencia existente sobre las actuales terapias para la xerostomía. Para esto, se utilizó el modelo de trabajo de seis pasos de Arksey & O'Malley (13). Además, se utilizaron variables bibliométricas para hacer referencia a aquellos aspectos del documento que sirven para filiarlo y enmarcarlo en un contexto sin entrar en detalles de contenido. Posteriormente, luego del análisis bibliométrico, se establecieron las variables que recogieron información del contenido del cada artículo (85).

Paso 1, Pregunta de investigación: La pregunta de investigación que guió el presente trabajo fue “*En pacientes con xerostomía ¿Cuáles son los tratamientos locales, sistémicos y no convencionales que han reportado ser exitosos en los últimos 5 años?*”. Basado en el formato de pregunta de investigación PICOT (Patient, intervention, comparison, outcome and time) (86), donde las personas que padecen xerostomía representan a los pacientes (P); la intervención (I) corresponde a los tratamientos para esta condición; los tratamientos locales, sistémicos y no convencionales corresponden a los parámetros de comparación (C); los resultados (O) se ven reflejados en aquellos tratamientos exitosos; y finalmente, el tiempo (T) que equivale a los últimos 5 años a partir del 1 de enero del 2015.

Pasos 2 y 3, Selección de estudios relevantes: Se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica en las plataformas virtuales PubMed/MEDLINE, CINAHL/Ebsco, Scopus y Web of Science. Los términos MeSH (medical subject headings) utilizados en PubMed fueron: "Xerostomia"[Mesh]

AND ("Therapeutics/drug therapy"[Mesh] OR "Therapeutics/drug effects"[Mesh] OR "Therapeutics/pharmacology"[Mesh]).

Mientras que, en Web of science y Ebsco fueron Xerostomia AND (treatment OR therapy) AND Clinical trial, y para la base de datos Scopus "Xerostomia AND therapy AND Clinical trial".

Las búsquedas fueron llevadas a cabo de manera independiente por los investigadores MAMM y AKMS. Primeramente, se filtraron los artículos según los "filtros de búsqueda" disponibles en cada plataforma que coincidieran con los criterios de inclusión. Luego se analizó el contenido del título y resumen de los artículos arrojados en la búsqueda para corroborar si seguían cumpliendo con los criterios de inclusión, o si debían descartarse por cumplir con algún criterio de exclusión. Posteriormente se compartió el material recopilado por ambos investigadores para realizar una comparación de los hallazgos.

Una vez seleccionados los artículos completos (potencialmente relevantes), fueron revisados y analizados de manera doble para volver a aplicar los criterios de inclusión y exclusión. El procedimiento realizado fue una discusión en donde cualquier desacuerdo se resolvió a través del debate y el consenso, así también, en consulta directa con el tutor [Figura 1].

Paso 4, Trazar los datos: Los contenidos relevantes (Autores, año, tipo de estudio, tamaño de muestra, tiempo de seguimiento, metodología del ensayo, cantidad de estudios incluidos, plataforma de búsqueda y resultados) de los artículos incluidos se extrajeron por alguno de los investigadores y se verificaron por el otro.

Paso 5, Comparar, resumir e informar los resultados: Los contenidos relevantes señalados en el paso 4 fueron tabulados según los mismos parámetros. De ser necesario, los

investigadores realizaron resúmenes de los artículos.

Paso 6, Consulta: Finalmente, después de la tabulación de los datos de cada artículo incluido, se le consultó al tutor para asegurar acuerdo y/o discutir la información.

2. Criterios de selección

2.1 Criterios de inclusión

1. Artículo se encuentra disponible en bases de datos como texto completo y corresponde a una publicación académica.
2. Artículo publicado entre enero del 2015 y diciembre del 2019.
3. Estudio corresponde a un ensayo clínico aleatorizado (ECA).
4. Artículo se encuentra en idioma inglés.
5. Artículo se encuentran indexado en base de datos: Web of Science, Medline/PUBMED, Scopus y CINAHL/Ebsco.
7. Artículo estudia los tratamientos para la hiposalivación y/o la xerostomía.

2.2 Criterios de exclusión

1. Investigaciones realizadas *in vitro* o en animales.
2. Artículo estudia tratamientos preventivos para la hiposalivación y/o la xerostomía.

RESULTADOS

La búsqueda sistemática realizada arrojó un total de 10.803 artículos científicos en las distintas bases de datos, de los cuales 10.784 fueron excluidos por estar fuera de los criterios de inclusión, por corresponder a duplicados o por no responder al objetivo de la investigación. Lo que se tradujo en un total

de 19 ensayos clínicos aleatorizados incluidos en el presente trabajo [Figura 1].

Los artículos seleccionados fueron ordenados cronológicamente según su año de publicación en la Tabla 1. Además de esta variable, se detallaron otras como los autores de los estudios, las distintas revistas de

procedencia, las bases de datos donde es posible encontrar el artículo y el país de origen en el cual se realizó el estudio, donde resaltan Irán, China y Brasil con 4, 2 y 2 publicaciones respectivamente.

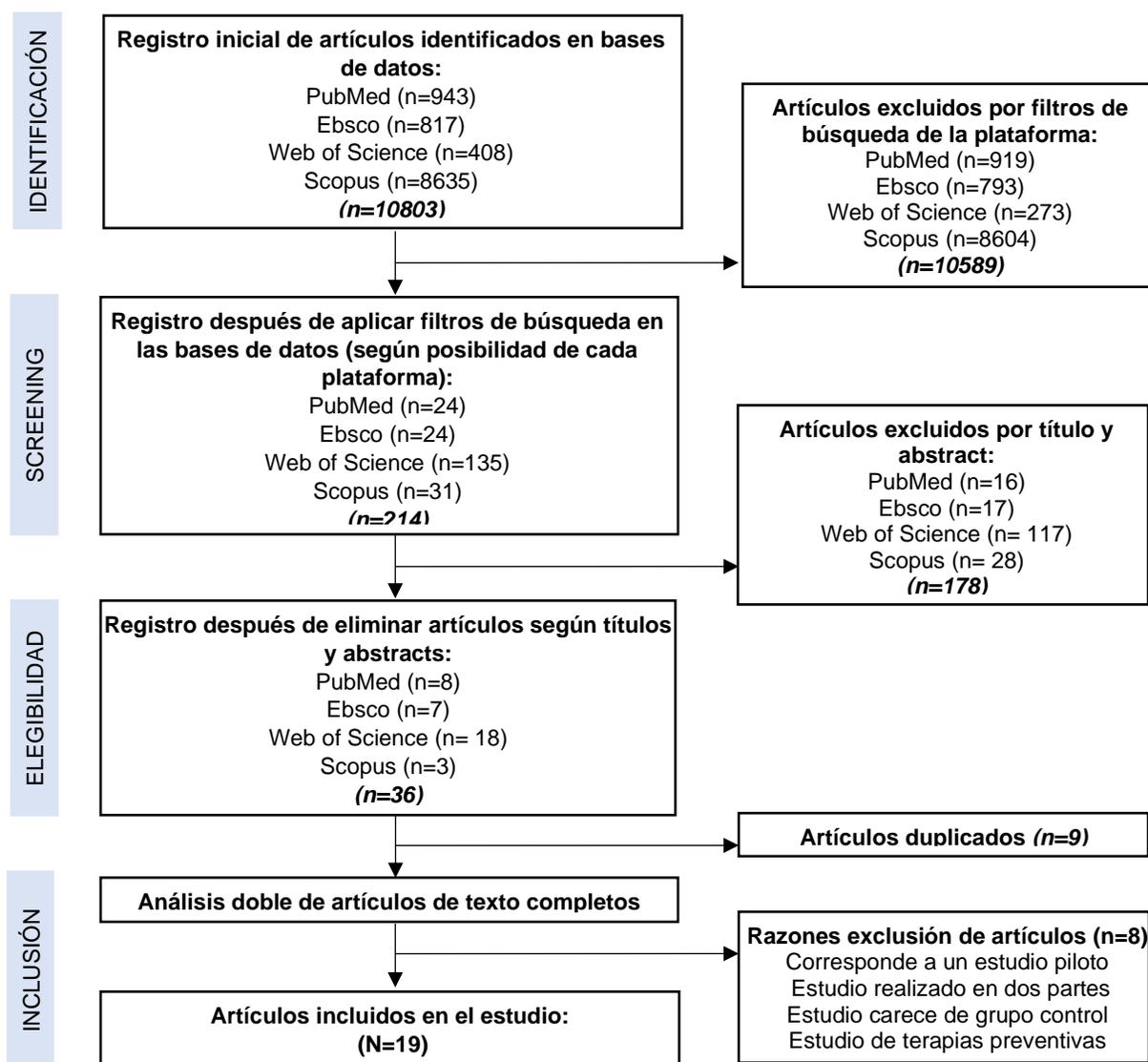


Figura 1: Diagrama de flujo de la selección de artículos.

Año	Autor	País	Revista	Base de datos
2015	Tanigawa et al.	Japón	Gerodontology	EBSCO / PubMed / WoS
2015	Wong et al.	Canadá	Radiation Oncology International Journal of biology physics	PubMed / Scopus / WoS
2015	Ameri et al.	Irán	Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine	PubMed / Scopus / WoS
2015	Nikles et al.	Australia	Palliative Medicine SAGE journals	PubMed / Scopus / WoS
2016	Yu et al.	China	International Journal of Nursing Studies	PubMed / Scopus / WoS
2016	Duruk et al.	Turquía	Wolters Kluwer Health	PubMed / Scopus
2017	Morales et al.	China	Gerodontology	EBSCO / PubMed / WoS
2017	Mardani et al.	Irán	Journal of dhytomedicine	PubMed / WoS
2017	Charalambous et al.	Chipre	European Journal of Oncology Nursing	PubMed / Scopus / WoS
2017	Apperley et al.	N. Zelanda	Journal of Oral Rehabilitation	EBSCO / PubMed / WoS
2017	Chamani et al.	Irán	Journal Oral Health Oral Epidemiol	WoS
2017	Heydarirad et al.	Irán	Journal of Integrative Medicine	PubMed / Scopus / WoS
2017	Fidelix et al.	Brasil	International League of Associations for Rheumatology	PubMed / Scopus / WoS
2017	Navarro et al.	España	Journal Oral Pathol Med	EBSCO / PubMed / WoS Scopus
2017	Niklander et al.	Chile	Journal of Oral Science	EBSCO / PubMed / WoS Scopus
2018	López et al.	España	Oral Diseases.	EBSCO / PubMed / WoS Scopus
2018	Anto et al.	E. Unidos	Oral Medicine	EBSCO / PubMed / WoS Scopus
2019	Dalbem et al.	Brasil	Journal of oral rehabilitation	EBSCO / PubMed / WoS Scopus
2019	Pereira et al.	Portugal	Oral diseases	EBSCO / PubMed / WoS Scopus

Tabla 1: Variables bibliométricas de los estudios.

WoS = Web of Science.

En cuanto a los distintos orígenes de la xerostomía, la radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello aparece como la más común entre los estudios seleccionados (42,11%), seguida por el Síndrome de Sjögren primario y origen multifactorial (con un 15,79% cada una). Por otro lado, en cuanto a la forma de diagnosticar xerostomía, el método más utilizado fue la escala visual análoga de 100 milímetros (VAS), seguido por los criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE), y en menor medida, distintos tipos de pruebas como los son el Cuestionario de Xerostomía XQ (Xerostomía Questionnaire), el Inventario de xerostomía XI (Xerostomía inventory), pruebas de flujo salival estimulado y no estimulado, entre otros [tabla 2].

Las distintas terapias analizadas fueron categorizadas en tres grupos según su vía de aplicación: locales, sistémicas y no convencionales. Del total de artículos, 13 (68,42%) estudiaron el uso de productos de aplicación local, siendo el colutorio la presentación más utilizada; 3 (15,79%) analizaron tratamientos de acción sistémica provenientes de productos vegetales; y los 3 restantes (15,79%), correspondieron a terapias no convencionales, los cuales hacen referencia a aquellas menos comúnmente utilizadas o que se pueden considerar como más vanguardistas, como lo son las estimulaciones transcutáneas y terapias con láser. Todas ellas fueron analizadas en distintos periodos de tiempo, los que van desde los 8 días, hasta los 4 años. Sin

embargo, cabe destacar que el 63,1% de los artículos incluidos no superan las 4 semanas

de seguimiento, y sólo el 10,5% superan los 12 meses [tabla 2].

Autor	Tipo de terapia	Intervención	Origen xerostomía	Método diagnóstico xerostomía	Tiempo estudio
Mardani et al.	Local	Aerosol de jengibre	Diabetes tipo II	Cuestionario y prueba de Schirmer	20 días
Yu et al.	Local	C. de regaliz	Hemodiálisis	Inventario sumado de Thomson FSNE	10 días
Duruk et al.	Local	Goma de mascar Vivident Xylit	Hemodiálisis	VAS Medición de caudal salival Medición del pH salival	15 días
Morales et al.	Local	SS. manzanilla y regaliz	Longevidad	VAS Cuestionario de Fox	22 días
Niklander et al.	Local	Ácido málico 1%, fluoruro y xilitol	Múltiple	VAS FSE FSNE	2 sem.
Tanigawa et al.	Local	C. de pilocarpina	Múltiple	Escala clasificación clínica b/s FSE	1 mes
Anto et al.	Local	C. de formulación experimental	Múltiple	Cuestionario detección b/s	8 días
Navarro et al.	Local	Aerosol de aceite de oliva virgen con licopeno	Polifarmacia	VAS FSNE	12 sem.
Charalambous et al.	Local	C. de miel de tomillo	Radioterapia CCC	CTCAE versión 3.0 Cuestionario de Drixí	26 sem.
Apperley et al.	Local	SS. de aceite de salvado de arroz y lecitina de soya	Radioterapia CCC	Cuestionario detección b/s FSNE	42 días
Nikles et al.	Local	Clorhidrato de pilocarpina 4%	Radioterapia CCC	Escala de calificación numérica Inventario de xerostomía Escala de rendimiento de Karnofsky	18 días
López et al.	Local	C. y dentífrico Xerostom	Sjögren primario	VAS Perfil de impacto en la Salud Oral	28 días
Pereira et al.	Local	C y pastilla ácido málico	Sjögren primario	Inventario de xerostomía FSNE FSE	4 años
Chamani et al.	Sistémica	Cápsula de jengibre	Radioterapia CCC	Cuestionario de Fox VAS	14 días
Heydarirad et al.	Sistémica	Infusión de Alcea digitata y Malva sylvestris	Radioterapia CCC	CTCAE versión 4.0	4 sem.
Ameri et al.	Sistémica	Infusión de Alcea digitata y Malva sylvestris	Radioterapia CCC	-	4 sem.
Dalbem et al.	NC	TENS	Radioterapia CCC	VAS FSE	6 meses
Wong et al.	NC	ALTENS	Radioterapia CCC	CTCAE versión 3.0 Producción de saliva total	15 meses
Fidelix et al.	NC	Terapia con láser de aluminio y galio arseniuro	Sjögren primario	Inventario de xerostomía FSE	6 sem.

Tabla 2: Resumen de metodología los estudios.

- No entrega información; SS = Sustituto salival; C = Colutorio; NC = no convencional; CCC = Cáncer de cabeza y cuello; b/s = boca seca; TENS = Estimulación transcutánea; ALTENS = Estimulación transcutánea similar a la acupuntura; VAS = Escala visual análoga 100mm; FSE = Medición del flujo salival estimulado; FSNE = Medición del flujo salival no estimulado; CTCAE = Criterios de terminología común para eventos adversos

Respecto a los resultados obtenidos en los estudios, estos se detallan a continuación [tabla 3]:

1. Tratamientos locales

La mayoría de los estudios arrojados por la búsqueda evaluaron el uso de tratamientos tópicos para el tratamiento de la sequedad bucal. Respecto a los tratamientos que utilizaron colutorios como intervención local, destacan dos variantes en la metodología de los estudios: 1) aquellos que compararon el uso de enjuagues bucales experimentales con enjuagues placebos (control) como el agua o soluciones salinas (cuatro artículos), 2) los que compararon el efecto de los colutorios con productos como dentífricos o pastillas estimulantes (dos artículos).

Dentro de los colutorios comparados con placebos, tanto el enjuague de regaliz (16), como el de clorhidrato de pilocarpina (17) lograron resultados significativos en la reducción de la xerostomía y el aumento del flujo salival ($P < 0,001$ y $P < 0,05$ respectivamente para ambas variables). Algo similar ocurrió con el uso del colutorio de miel de tomillo (18), donde se redujo significativamente la xerostomía ($P < 0,001$), pero no se analizó la variable del flujo salival (18). Pese a ello, Charalambous *et al.* (18) fueron los únicos en reportar un aumento significativo de la calidad de vida. Por último, respecto al uso del colutorio experimental a base de glicerina, xilitol, sorbitol, propilenglicol, entre otros; desarrollado por Anto *et al.* (19), este solo reportó una mejora en la xerostomía dentro de un subgrupo del grupo experimental (pacientes sin síndrome de Sjögren).

Por otro lado, Pereira *et al.* (20) utilizaron pastillas y colutorios de ácido málico como

estimulantes gustativos de la secreción salival. Para ello, se realizaron dos ciclos para cada grupo (grupo pastilla y grupo colutorio), los que al final de la intervención arrojaron resultados indicativos de una reducción en las puntuaciones del inventario de xerostomía y el OHIP-14-P 14 (Oral Health Impact Profile), además, se logró apreciar un aumento significativo en la producción salival en el grupo consumidor de pastillas. Mientras que, López *et al.* (21) evaluaron los efectos de la pasta dentífrica y enjuague bucal de Xerostom (compuesto activo: Olea europea), encontrando mejoras en la sensación de lengua seca entre grupos ($P = 0,04$), siendo los pacientes que utilizaron el enjuague bucal los que percibieron mejores resultados después del tratamiento, presentando, además, una disminución significativa de las puntuaciones de OHIP-14, lo que se traduce en una mejora de la calidad de vida ($P = 0,04$).

Respecto a los aerosoles, tres ensayos clínicos utilizaron esta presentación. En este sentido, tanto el aceite de oliva con licopeno (22), como el ácido málico al 1% enriquecido con fluoruro y xilitol (23) reportaron una mejora en la calidad de vida a través del cuestionario OHIP-14, sin embargo, solo el ácido málico alcanzó niveles significativos en la mejora de la xerostomía y aumento del flujo salival ($P < 0,001$) (23). Por otro lado, el aerosol de jengibre elaborado por Mardani *et al.* (24) con la finalidad de reducir la xerostomía en pacientes con diabetes tipo II, al igual que los otros dos tratamientos anteriores, mejoró tanto el flujo salival como la xerostomía ($P < 0,001$).

Otra de las terapias abordadas en esta categoría fueron los sustitos salivales, donde, tanto el aceite de salvado de arroz/lecitina de soya (25) como la manzanilla/regaliz (26), lograron una mejora de la xerostomía, siendo estadísticamente significativos los resultados obtenidos bajo el uso del primer producto

($P < 0.01$). Cabe destacar que, el uso de manzanilla y regaliz fue el único producto dirigido únicamente a una población adulta mayor (sobre 59 años), el cual, reportó una mejora en el 80% de sus variables (sequedad bucal, sensación de saliva gruesa, sensación de ardor de la lengua y dificultad para tragar) en el grupo experimental, versus un 20% en el grupo control.

Finalmente, el uso de las gotas de clorhidrato de pilocarpina (27) y la goma de mascar Vivadent Xylit (compuestos activos: emulsionante E473 y lectinas de soja) (28) no reportaron cambios significativos, tanto en la evolución de la xerostomía como en la del flujo salival. Así mismo, otra coincidencia reportada entre estos estudios es la presencia de efectos adversos como el dolor de cabeza y el reporte de sabor desagradable del producto estudiado.

2. Tratamientos sistémicos

En cuanto a la mejora de la xerostomía utilizando terapias administradas sistémicamente, Chamani *et al.* (29) evaluaron la eficacia clínica de la cápsula de jengibre en el alivio de los síntomas de la xerostomía, donde hubo una reducción del VAS los 14 días de tratamiento. Resultados que se condicen con los obtenidos en la “prueba ANOVA (análisis de varianza bidireccional) para la mejora de la xerostomía”, donde se identificó una mejora significativa ($P = 0,057$).

Por otra parte, en cuanto a los estudios de infusiones florales, Heydarirad *et al.* (30) indicaron que las puntuaciones medias para la variable de sequedad bucal del cuestionario EORTC QLQ-H&N 35 (Quality of Life questionnaire module for Head and Neck Cancer Patients) arrojaron una puntuación significativamente más baja en el grupo de

intervención que en el grupo de control ($P = 0,017$). Este último valor es similar al obtenido por Ameri *et al.* (31), quien aseguró que hubo una diferencia significativa ($P < 0,018$) en el grupo experimental, entre el grado de sequedad bucal antes de la intervención y 4 semanas después del inicio, utilizando el mismo compuesto en igual periodo de tiempo.

Ahora bien, según el análisis de la calidad de vida bajo el efecto de *A. digitata* y *M. sylvestris* (hierbas mucilaginosas), Heydarirad *et al.* (30) identificaron una mejora significativa en este dominio y en la sensación de dolor en el grupo experimental, y en la calidad de vida del grupo control (aerosol Hypozalix que actúa como sustituto salival). Mientras que, Ameri *et al.* (31) no analizaron dicha variable. Por otro lado, bajo el consumo de capsulas de jengibre, un 82% de los pacientes percibieron una mejora en la calidad de vida y la disminución de los dolores.

3. Tratamientos no convencionales

Esta categoría hace referencia a aquellas terapias menos utilizadas o que se pueden considerar como más vanguardistas. Respecto a la estimulación transcutánea, dos autores abordaron esta terapia de distintas maneras. Wong *et al.* (32) estudiaron el uso de la estimulación transcutánea similar a la acupuntura (ALTENS), aplicada con electrodos en los puntos de acupuntura bilaterales SP6 (pierna), ST36 (rodilla), LI4 (mano) y el punto único CV24 (mentón) durante 24 sesiones de 20 minutos. Por su parte, Delbem *et al.* (33) realizaron estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) con un dispositivo de estimulación eléctrica Neurodyn II Ibramed®, colocando electrodos bilaterales sobre las glándulas parótidas y submandibulares. Este

tratamiento tuvo una duración de 4 semanas y al igual que el uso de ALTENS, se aplicó dos veces por semana durante 20 minutos, con la diferencia del total de sesiones realizadas y los distintos puntos donde se aplicó el estímulo.

Algunos de los resultados obtenidos en estos estudios señalan que, en relación a la calidad de vida, la media de las puntuaciones de XeQOLS (Xerostomia-Related Quality of Life Scale) bajo el uso de ALTENS, fue ligeramente superior al del grupo control. Mientras que, en cuanto al uso de TENS, los autores indicaron que hubo una correlación moderada ($P = 0,003$) entre el flujo salival estimulado y la puntuación total del cuestionario WU-QOL (Washington University Quality of Life Scale). Por otra parte, respecto a la producción salival, el uso de ALTENS indicó que no hubo diferencias significativas entre el grupo experimental y el de control, a diferencia de lo ocurrido con el

uso de TENS, el cual resultó en una fuerte y significativa correlación entre el éxito del tratamiento y la producción salival.

Finalmente, Fidelix *et al.* (34) evaluaron la efectividad de la terapia con láser de baja intensidad (TLBI) en el tratamiento de la xerostomía en pacientes con síndrome de Sjögren primario. Para ello, utilizaron un láser de aluminio y galio arseniuro a una longitud de onda de 808 nm, en modo de onda continua sobre los músculos maseteros, oídos externos, músculos esternocleidomastoideos, glándulas submandibulares y glándulas sublinguales. Sin obtener diferencias estadísticamente significativas en el inventario de xerostomía entre el grupo experimental y el grupo control. Del mismo modo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de flujo salival dentro de los grupos o entre los mismos.

Autor	Muestra final (n) y asignación de grupos	Evolución xerostomía (X) flujo salival (FS)	Evolución calidad de vida	Efectos adversos grupo experimental
Mardani et al.	n20: Aerosol de jengibre / placebo (C)*	X*: Reducción ($P < 0,001$) FS: Aumento sig. ($P < 0,001$)	-	-
Yu et al.	n41: C de agua n44: C de regaliz n37: Sin enjuague (C)	X*: Reducción sig. ($P < 0,001$) FS*: Aumento sig. ($P < 0,001$)	-	-
Duruk et al.	n31: Goma de mascar Vivident Xylit n30: Sin goma de mascar (C)	X: No sig. FS: No sig.	Sin diferencias sig.	Mal sabor, dolor mandibular y de cabeza
Morales et al.	n37: SS manzanilla y regaliz n37: SS carboximetilcelulosa (C)	X: Mejora del 80% de las variables FS: -	-	-
Niklander et al.	n31: Ácido málico 1%, fluoruro y xilitol n29: Placebo (C)	X: Reducción sig. ($P < 0,001$) FS: Aumento sig. ($P < 0,001$)	Mejora sig. ($P < 0,001$) (OHIP-14)	Sin efectos adversos
Tanigawa et al.	n19: C de pilocarpina n14: C de agua (C)	X: Reducción ($P < 0,05$) FS: Aumento sig. ($P < 0,05$)	-	Malestar oral y dolor torácico
Anto et al.	n53: C experimental n47: Agua (C)	X*: Reducción sig. ($P = 0,0203$) FS: -	-	Irritación faringea, parestesia y malestar oral
Navarro et al.	n25: Aerosol de aceite de oliva con licopeno n21: Placebo (C)	X: - FS: No sig.	Mejora sig. ($P = 0,001$) (OHIP-14)	Sin efectos adversos
Charalambous et al.	n36: C de miel de tomillo n32: Solución salina (C)	X: Reducción sig. ($P < 0,001$) FS: -	Mejora sig. ($P < 0,001$) (QoL)	Sin efectos adversos

Apperley et al.	n40: SS experimental / metilcelulosa (C) / agua (C)**	X: Reducción sig. (P<0,01) FS: -	-	Mal sabor
Nikles et al.	n20: Clorhidrato de pilocarpina 4% / placebo (C)***	X: No sig. FS: -	-	Mal sabor, dolor de cabeza, alteración visual y náuseas
López et al.	n13: C y dentífrico Xerostom n11: C y dentífrico (C)	X: No sig. FS: -	Mejora (P=0,04) (OHIP-14)	Sin efectos adversos
Pereira et al.	n67: Pastilla de ácido málico**** n69: C de ácido cítrico****	X: Reducción FS*: Aumento sig.	Mejora (OHIP-14)	-
Chamani et al.	n30: Cápsula de jengibre n31: Placebo (almidón) (C)	X: Reducción (P=0,057) FS: -	Sin diferencias sig.	Estreñimiento, vértigo y dispepsia
Heydarirad et al.	n30: Infusión de A. digitata y M. sylvestris n30: Spray Hypozalix (C)	X: Reducción sig. (P=0,017) FS: -	Mejora sig. (P=0,007) (EORTC QLQ-H N35)	Náuseas, malestar gástrico y poliuria
Ameri et al.	n32: Infusión de A. digitata y M. sylvestris n30: Saliva artificial Hypozalix (C)	X: Reducción sig. (P<018) FS: -	-	Náuseas, vómitos y dolor epigástrico
Dalbem et al.	n37: TENS n31: Sin estimulación (C)	X: - FS: Aumento (P=0,0001)	Mejora (P=0,02) (WU-QOL)	-
Wong et al.	n73: ALTENS n73: Pilocarpina (C)	X: No sig. FS*: No sig.	Mejora (XeQOLS)	Dolor de cabeza
Fidelix et al.	n33: Terapia láser de aluminio y galio arseniuro n33: Placebo (C)	X: No sig. FS: No sig.	Sin diferencias sig.	-

Tabla 3 Resumen de los resultados de los estudios.

(C) = control; SS = Sustituto salival; C = Colutorio; TENS = Estimulación transcutánea; ALTENS = Estimulación transcutánea similar a la acupuntura; Sig = Significativo; QoL = Quality of life; OHIP-14 = Oral Health Impact Profile; EORTC QLQ-H N35 = Quality of Life questionnaire module for Head and Neck Cancer Patients; WU-QOL = Washington University Quality of Life Scale ; XeQOLS = Xerostomia-Related Quality of Life Scale; X* = Comparación de xerostomía entre grupo experimental y control; FS* = Comparación del flujo salival entre grupo experimental y control; * = Cuestionarios se completaron en tres momentos (antes de la intervención, posterior al consumo del placebo y posterior al consumo del tratamiento en estudio; ** = Se recopilaron los datos al inicio del estudio, y después del uso de cada uno de los tres elementos; *** = Se contabilizaron tres ciclos de 6 días (9, 6 y 5 individuos respectivamente). Cada paciente recibía 3 días del tratamiento en estudio y 3 de placebo (control); **** = Se contabilizaron dos ciclos para cada grupo: ácido málico 41 y 26 individuos (respectivamente); ácido cítrico 35 y 34 individuos (respectivamente).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se logró compilar los artículos científicos enfocados en el tratamiento de la xerostomía en los últimos 5 años. La muestra estuvo compuesta por 19 investigaciones que fueron clasificadas según distintas variables en: tratamientos locales, sistémicos y no convencionales. De los estudios considerados, la mayoría (68.4%) se enfocó en las terapias locales, cuadruplicando tanto los tratamientos sistémicos, como los no convencionales. Esto, podría estar relacionado con que las terapias locales son consideradas la primera línea de tratamiento, son más fáciles de aplicar y presentan una menor cantidad de efectos adversos (8).

Posteriormente, se clasificaron los resultados de las investigaciones seleccionadas con la

finalidad de generar una comparación entre ellas, para esto, se consideraron diversas variables: el tipo de muestra que contempló cada investigación, el método diagnóstico de la xerostomía, los efectos adversos, la evolución de la xerostomía, del flujo salival y calidad de vida.

Tipo de muestra

Con respecto a la muestra, 8 de 19 ensayos utilizaron pacientes con antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello. Esto podría deberse a que uno de los efectos adversos más comunes de la radioterapia es la xerostomía inducida por radiación (35). Otras investigaciones consideraron pacientes con xerostomía asociada a: Síndrome de Sjögren primario, edad avanzada (sobre 59 años), polifarmacia, hemodiálisis y a factores

múltiples; todos estos considerados población de riesgo (2-5-7).

Diagnóstico de la xerostomía

En relación a esta variable, se pudo establecer que existieron al menos 15 métodos distintos para diagnosticar xerostomía. Lo anterior podría justificarse sobre la base de que la xerostomía es una condición subjetiva y en gran parte secundaria a otras patologías (36). No obstante, el método diagnóstico más utilizado entre los artículos fue la Escala Visual Análoga (EVA) de 100mm (21-22-23-28-29-33).

Siguiendo con lo anterior, la escala EVA podría catalogarse como útil y rápida para graficar la sensación del paciente, no sólo en cuanto a la sequedad bucal, sino también ante cualquier otra variable consultada (35). Por otro lado, cuestionarios como el desarrollado por Fox *et al.* (37) para determinar la disminución subjetiva del flujo salival, además de revelar la gravedad de la xerostomía, igualmente puede predecir la hiposalivación, a diferencia de, por ejemplo, la calificación sumada de Thomson, que consta de once ítems y solo determina la gravedad de la xerostomía (Xerostomia Inventory) (37).

Por lo tanto, la estandarización de un método diagnóstico y evaluativo de la xerostomía se hace imprescindible para poder unificar criterios. Esto permitiría que diferentes estudios pudiesen ser comparables en cuanto a su evolución y efectividad.

Flujo salival

El flujo salival sólo fue medido en el 52,7% de los estudios. Esto podría sugerir que algunos investigadores no consideran necesario evaluar esta variable, debido a que xerostomía no es sinónimo de hiposalivación (3). Sin embargo, la medición del flujo salival puede ser complementaria, y en algunos casos, donde la xerostomía es causada por una

disminución del flujo salival, imprescindible para cuantificar y objetivar la mejora de esta.

Un estudio realizado por Muñoz *et al.* (38), arrojó que, de 171 individuos con xerostomía, solo el 69% sufría hiposalivación, concluyendo que no existe una asociación estadísticamente significativa entre hiposalivación y xerostomía. Por otro lado, según autores como Wiener *et al* (39), la evaluación del flujo salival es un componente importante cuando la xerostomía es autoreportada, y, por ende, sugiere la importancia de reportarlo en las investigaciones.

Eficacia de las intervenciones

Gran parte de las investigaciones se enfocaron en productos naturales, una alternativa que podría ser beneficiosa para la población debido a su favorable relación costo/beneficio. De estos, el jengibre, el ácido málico, las infusiones de hierbas mucilaginosas y el regaliz fueron utilizados en más de una investigación, ya sea por si solo o como complemento (16-23-24-26-29-30-31).

Respecto al jengibre, fue estudiado en dos presentaciones distintas: como cápsula oral y como aerosol. La primera, sólo reportó una mejora marginal de la xerostomía con respecto al grupo control, en cambio, el aerosol reportó no solo una mejora significativa de esta variable, sino que también en el flujo salival (29). Esta planta se ha utilizado ampliamente en la medicina tradicional china e india y se constatan sus usos para el tratamiento de la candidiasis oral, efectos calmantes, estimulante salival, entre otros (24). Además, se ha demostrado que tiene un efecto espasmolítico al bloquear los canales de calcio y participar en la activación de los receptores M3 postsinápticos en ratas (40), lo que podría justificar el resultado de ambos estudios.

A su vez, el ácido málico igualmente fue estudiado en dos tipos de aplicación: como pastilla y al 1% en aerosol combinado con fluoruro y xilitol. Ambos estudios arrojaron resultados satisfactorios en cuanto al aumento de la calidad de vida, disminución de la xerostomía y aumento del flujo salival. Sin embargo, este compuesto que actúa como estimulante salival, posee un alto potencial de desmineralización sobre el esmalte, limitando su uso prolongado (41). Lo que ha permitido que, diversos estudios reporten la caída significativa de los niveles de pH salival tras el uso de ácido málico en pacientes sanos, niveles que se pueden recuperar posterior a 20 minutos. Pese a ello, cuando existe un complemento con xilitol / fluoruros, la disminución del pH nunca alcanza valores inferiores a 5,5 (nivel crítico de hidroxapatita) (42).

En cuanto a las infusiones de hierbas mucilaginosas (*A. digitata* y *M. sylvestris*), se han utilizado desde hace décadas como medicamentos naturales para el tratamiento de la boca seca en la medicina tradicional persa, actuando como sustituto salival según algunos autores (31). Sin embargo, faltan estudios que comprueben su real mecanismo de acción. Pese a ellos, ambos estudios considerados en esta investigación reportaron una mejora significativa de la xerostomía (30-31).

Con respecto al colutorio de regaliz y al sustituto de manzanilla/regaliz, ambos reportaron una mejora de la xerostomía, pero solo el colutorio reportó un aumento del flujo salival (16-26). Cabe destacar que, el regaliz, es una planta herbácea que según sugieren algunos estudios clínicos y experimentales, posee variadas propiedades farmacológicas útiles como lo son: propiedades antiinflamatorias, antivirales, antimicrobianas, antioxidantes, entre otras (43). Sin embargo, al igual que en el caso

anterior, faltan estudios que demuestren su mecanismo de acción.

Otro tratamiento arrojado por la búsqueda fue el colutorio a base a miel de tomillo, cuyos resultados mostraron que este tratamiento fue eficaz para reducir o estabilizar el grado de xerostomía. Estos hallazgos se correlacionan con la afirmación de que las propiedades de la miel de tomillo pueden ser eficaces para el tratamiento de la xerostomía en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (18).

Ahora bien, en cuanto al aerosol de aceite de oliva con licopeno, este también demostró mejorar la xerostomía y la calidad de vida de los pacientes, actuando como lubricante y disminuyendo los efectos de la falta de saliva en la mucosa (35). El licopeno, en cambio, tiene beneficios en distintas enfermedades orales, pues presenta funciones antioxidantes, antiinflamatorias y quimioterapéuticas (44). En esta dirección, otro estudio determinó que el uso de spray de aceite de oliva extra virgen con licopeno aumenta la calidad de vida de quienes lo utilizan, y, a su vez, entrega una mayor satisfacción en el tratamiento en comparación al grupo control (44).

Por su parte, 6 estudios no reportaron una mejora de la xerostomía, dentro de los que se encuentran: la goma de mascar (28), las gotas de clorhidrato de pilocarpina activa al 4% (27), el dentífrico y colutorio (21), ALTENS (32), TENS (33) y la terapia con láser de aluminio y galio (34). El hecho de que estos estudios no hayan encontrado resultados favorables podría atribuirse a diversos factores, sin embargo, las principales problemáticas apuntan a errores o dificultades en la metodología de los estudios. En este sentido, la limitación más prevalente fue el acotado tamaño muestral y/o pobre tasa de finalización de los participantes, además del tiempo de tratamiento y seguimiento a los pacientes.

Sin embargo, aunque la investigación sobre ALTENS no pudo determinar si su eficacia es inferior o superior a la pilocarpina, hubo una tendencia constante hacia una mejora en las puntuaciones de la escala de calidad de vida (XeQOLS) (32). Cabe destacar que la tasa de respuesta alcanzó la significación estadística alrededor de un año después de la finalización del tratamiento (32). Lo señalado anteriormente sugiere que una muestra más grande, un período de tratamiento más prolongado y evaluaciones de la tasa de respuesta realizadas con un seguimiento más extenso, podrían arrojar resultados satisfactorios.

Efectos adversos

Finalmente, si bien el 42,11% de los estudios reportaron la existencia de efectos secundarios (como náuseas, vértigo, poliuria, estreñimiento, dolor torácico, dolor de cabeza, malestar oral, entre otros), por un número menor de participantes, sólo la presencia de “sabor desagradable” fue mencionada como una limitación propia del estudio (25-28). Mientras que, los estudios que reportaron ausencia de efectos adversos fueron: el ácido málico al 1% con fluoruro y xilitol, el aceite de oliva con licopeno, el colutorio de miel y tomillo, por lo que pudiesen considerarse como intervenciones/productos seguros.

Limitaciones del estudio

Una de las principales limitaciones del presente trabajo radica en la inviabilidad de abarcar todas las bases de datos existentes, es por esta razón que existe la probabilidad de haber excluido artículos por no estar indexados en las bases de datos utilizadas. Por otro lado, al seleccionar las investigaciones a través de los criterios establecidos, los tratamientos preventivos fueron excluidos de la investigación.

Otra limitación presente en la investigación se encuentra en que los estudios

seleccionados no están estandarizados; asimismo, no contemplan el mismo tipo y cantidad de muestra, utilizaron diversos métodos de diagnóstico para la xerostomía, no todos midieron el flujo salival, y además no existe un tiempo mínimo de seguimiento, lo cual dificulta el análisis y comparación entre los estudios.

CONCLUSIÓN

1. En la actualidad, existe una amplia gama de alternativas terapéuticas para el manejo de la xerostomía. Ya sea que, se quiera optar por una vía de administración sistémica, por una aplicación vanguardista como los tratamientos no convencionales o por una medida local. Siendo esta última, la primera línea de acción frente a esta condición.

2. A modo general, el uso de ácido málico ha demostrado resultados concretos de su efectividad, lo que lo posiciona como una alternativa segura para el tratamiento de esta condición. Pese a ello, alternativas naturales a base de compuestos vegetales y terapias como la electroestimulación de glándulas salivales, aparecen como terapias prometedoras que vale la pena seguir investigando.

3. Finalmente, dado que no existe un mecanismo único de metodología diagnóstica, así como tampoco de variables a analizar, se ha vuelto imperante la necesidad de guiar las nuevas líneas investigativas hacia una estandarización de estos parámetros. Con la finalidad de facilitar la comparación entre estudios y terapias, sin perder de vista que el tratamiento a elegir debe ser personalizado y basado en las necesidades de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Donaldson M, Goodchild JH. A Systematic Approach to Xerostomia Diagnosis and Management. *Compend Contin Educ Dent*. 2018;39(5):1–9;
2. Ouanounou A. Xerostomia in the Geriatric Patient: Causes, Oral Manifestations, and Treatment. *Compend Contin Educ Dent*. 2016;37(5):306–12.
3. Turner MD. Hyposalivation and Xerostomia. Etiology, Complications, and Medical Management. *Dent Clin North Am*. 2016;60(2):435–43.
4. Quock RL. Xerostomia: Current streams of investigation. Vol. 122, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. Mosby Inc.; 2016. p. 53–60.
5. Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Adv Clin Exp Med*. 2016;25(1).
6. Gueiros LA, France K, Posey R, Mays JW, Carey B, Sollecito TP, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Immunobiologics for salivary gland disease in Sjögren's syndrome: A systematic review. *Oral Dis*. 2019;25(S1):102–10.
7. 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;31:e14.
8. Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol*. 2017;35(5):468–76.
9. Łysik D, Niemirowicz-Laskowska K, Bucki R, Tokajuk G, Mystkowska J. Artificial saliva: Challenges and future perspectives for the treatment of xerostomia. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13).
10. Farag AM, Holliday C, Cimmino J, Roomian T, Papas A. Comparing the effectiveness and adverse effects of pilocarpine and cevimeline in patients with hyposalivation. *Oral Dis*. 2019;25(8):1937–44.
11. Epstein JB, Beier Jensen S. Management of Hyposalivation and Xerostomia: Criteria for Treatment Strategies. *Compend Contin Educ Dent*. 2015;36(8):600–3.
12. Paim ÉD, Berbert MCB, Zanella VG, Macagnan FE. Electrical stimulation in the treatment of radiotherapy-induced hyposalivation. *Codas*. 2019;31(4):1–7.
13. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol Theory Pract*. 2005;8(1):19–32.
14. Manchado G, Gómez S, López M, Mohedano L, D'Agostino M, Veiga de Cabo J. Revisión Sistemática Exploratoria. *Med Segur Trab (Madr)*. 2009;55(216):12–9.
15. Peñaherrera C, Soria J. Pregunta de investigación y estrategia PICOT. *Medicina (B Aires)*. 2015;19(1):66.
16. Yu I, Tsai Y, Fang J, Yeh M, Fang J, Liu C. Effects of mouthwash interventions on xerostomia and unstimulated whole saliva flow rate among hemodialysis patients: A randomized controlled study. *Int J Nurs Stud*. 2016;63:9–17.
17. Tanigawa T, Yamashita J, Sato T, Shinohara A, Shibata R, Ueda H, et al. Efficacy and safety of pilocarpine mouthwash in elderly patients with xerostomia. *Spec Care Dent*. 2015;35(4):164–9.

18. Charalambous A, Lambrinou E, Katodritis N, Vomvas D, Raftopoulos V, Georgiou M, et al. 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;27:1–8.
19. Jose A, Singh M, Magnuson B, Farag A, Varghese R, Papas A. A randomized controlled study to evaluate an experimental moisturizing mouthwash formulation in participants experiencing dry mouth symptoms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;126(3):231-239.e5.
20. Pereira da Mata A, Amaral J, Thomson W, Barcelos F, Vaz Patto J, Pereira R, et al. Patient-related outcomes in Sjögren syndrome treated with stimulants of salivary secretion: Randomized clinical trial. *Oral Dis*. 2020;26(2):313–24.
21. López-Pintor RM, Ramírez L, Serrano J, de Pedro M, Fernández-Castro M, Casañas E, et al. Effects of Xerostom® products on xerostomia in primary Sjögren's syndrome: A randomized clinical trial. *Oral Dis*. 2019;25(3):772–80.
22. Navarro A, Wolff A, Bautista G, López-Jornet P. Natural products for the management of xerostomia: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(2):154–60.
23. Niklander S, Fuentes F, Sanchez D, Araya V, Chiappini G, Martinez R, et al. Impact of 1% malic acid spray on the oral health-related quality of life of patients with xerostomia. *J Oral Sci*. 2018;60(2):278–84.
24. Mardani H, Ghannadi A, Rashnavadi B, Kamali R. The Effect of ginger herbal spray on reducing xerostomia in patients with type II diabetes. *Avicenna J Phytomedicine*. 2017;7(4):308–16.
25. 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;44(11):889–95.
26. Morales-Bozo I, Ortega-Pinto A, Rojas G, Aitkena J, Salinas O, Lefimil C, et al. Evaluation of the effectiveness of a chamomile (*Matricaria chamomilla*) and linseed (*Linum usitatissimum*) saliva substitute in the relief of xerostomia in elders. *Gerodontology*. 2017;34(1):42–8.
27. Nikles J, Mitchell G, Hardy J, Agar M, Senior H, Carmont SA, et al. Testing pilocarpine drops for dry mouth in advanced cancer using n-of-1 trials: A feasibility study. *Palliat Med*. 2015;29(10):967–74.
28. Duruk N, Eşer I. The Null Effect of Chewing Gum during Hemodialysis on Dry Mouth. *Clin Nurse Spec*. 2016;30(5):E12–23.
29. Chamani G, Zarei MR, Mehrabani M, Nakhaee N, Kalaghchi B, Aghili M, et al. Assessment of systemic effects of ginger on salivation in patients with post-radiotherapy xerostomia. *J Oral Heal Oral Epidemiol*. 2017;6(3):130–7.
30. Heydarirad G, Rezaeizadeh H, Choopani R, Mosavat S, Ameri A. Efficacy of a traditional Persian medicine preparation for radiation-induced xerostomia: a randomized, open-label, active-controlled trial. *J Integr Med*. 2017;15(3):201–8.
31. 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 Evidence-Based Complement Altern Med.* 2016;21(1):30–3.
32. Wong R, Deshmukh S, Wyatt G, Sagar S, Singh A, Sultanem K, et al. 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;92(2):220–7.
 33. Dalbem É, Costa M, Gonzales V, Beatris 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;46(12):1142–50.
 34. 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;37(3):729–36
 35. Martín M, López M, Cerezo L. Xerostomía postradioterapia: eficacia de tratamientos tópicos basados en aceite de oliva, betaína y xilitol. *Avances en Odontostomatología.* 2014;30(3):161-170.
 36. Ulloa B JP, Fredes C F. Manejo actual de la xerostomía. *Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello.* 2016 Aug;76(2):243–8.
 37. Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;11:45–51
 38. Muñoz C, Martínez A, Flores M, Catalán A. Relationship Between Xerostomia and Hyposalivation in Senior Chilean People. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral.* 2019;12(3):123-126.
 39. Wiener R, Wu B, Crout R, Wiener M, Plassman B, Kao E et al. Hyposalivation and Xerostomia in Dentate Older Adults. *The Journal of the American Dental Association.* 2010;141(3):279-284.
 40. Ghayur M, Khan A, Gilani A. Ginger facilitates cholinergic activity possibly due to blockade of muscarinic autoreceptors in rat stomach fundus. *Pak J Pharm Sci* 2007; 20(3): 231-5.
 41. Conejeros C, Díaz-Valdés L. Eficacia de un Estimulante Versus un Sustituto Salival en el Tratamiento de la Xerostomía y su Impacto en la Calidad de Vida. *Repositorio UNAB.* 2016
 42. Gomez-Moreno, G., Guardia, J., Aguilar-Salvatierra, A., Cabrera-Ayala, M., Mate-Sanchez de-Val, J. and Calvo-Guirado, J., 2013. Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs. *Medicina Oral Patología Oral y cirugía Bucal*, pp.e49-e55.
 43. Asl M, Hosseinzadeh H. Review of Pharmacological Effects of Glycyrrhiza sp. and its Bioactive Compounds. *Phytotherapy Research.* 2008;22(6):709-724.
 44. Navarro A, Nuevas Estrategias de Tratamiento en Pacientes con Xerostomía: Estudio Clínico para Evaluar la Eficacia y Tolerabilidad de los Antioxidantes, facultad de medicina universidad de Murcia. Tesis doctorales: Ciencias de la Salud; 2015.

