



**Universidad de Granada
Programa de Doctorado
“Biomedicina Clínica”**

**“Eficacia del ácido málico 1% en pacientes
con xerostomía inducida por fármacos
antidepresivos”**

**Alejandro Uribe Marioni
Granada, 2013.**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Alejandro Uribe Marioni
D.L.: GR 210-2014
ISBN: 978-84-9028-729-3

Compromiso de respeto de los derechos de autor

El doctorando **Alejandro Uribe Marioni** y los directores de la tesis Drs. **Gerardo Gómez Moreno, Javier Guardia Muñoz y Rafael Arcesio Delgado Ruíz**, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada a 15 de Abril de 2013

Directores de la Tesis

Doctorando

Fdo.: **Gerardo Gómez Moreno**

Fdo.: **Alejandro Uribe Marioni**

Fdo.: **Javier Guardia Muñoz**

Fdo.: **Rafael Arcesio Delgado Ruíz**

Proyectos de investigación que han financiado este estudio

Esta tesis doctoral ha sido realizada gracias al Proyecto de Investigación titulado: **“Eficacia del ácido málico en el manejo de la xerostomía inducida por fármacos. Determinación de mucinas salivares y capacidad buffer”**, financiado por:

- Proyecto FISNºPI10/00932, Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III.
- Contrato OTRI CNT-2856, Universidad de Granada-Dentaid S.L. (Barcelona, Spain),
- Grupo de Investigación CTS-654 de la Junta Andalucía: “Investigación Farmacológica en Odontología”.

Publicaciones relacionadas con esta Tesis

- Gómez-Moreno G, Guardia J, Aguilar-Salvatierra A, Cabrera-Ayala M, Calvo-Guirado JL. Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2013; 18:e49-55.
- 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. *Depression and Anxiety*. 2013; 30:137-142.
- 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*. 2013. En prensa. doi: 10.1111/ger.12034.

Agradecimientos

Dar las gracias es algo que se puede resumir muy rápidamente en una hoja pero nunca reflejará lo duro y arduo que ha sido el realizar esta tesis doctoral, ni el poder expresar mi eterno agradecimiento a la gente tan increíble que tuve a mi lado.

Primero que nada quiero agradecer a Dios, por brindarme la oportunidad de no sólo de cruzar un continente, sino de abrir mis ojos para la luz del entendimiento y poder ver más allá, nunca faltándome las ganas de esa sed de conocimiento.

Gracias a la Universidad de Granada por aceptar este proyecto, así mismo nunca podré terminar de agradecer al Profesor Doctor Gerardo Gómez Moreno, Coordinador de Tesis doctorales de Latinoamérica, director de esta misma Tesis por su gran carisma, inteligencia, disponibilidad, confianza y perfeccionismo, por lo cual lo admiro y me considero afortunado de haber estado juntos en este proyecto tan grande.

Al Dr. Javier Guardia Muñoz por estar siempre al tanto, dedicándome el tiempo necesario.

Al Dr. Rafael Arcesio Delgado Ruiz por atenderme siempre oportunamente y con pronta respuesta.

Al Dr. Antonio Aguilar-Salvatierra por siempre encontrar la manera de ayudarme sin importar la hora y el día.

Agradecer a los Coordinadores del Máster Integral Avanzada de Adultos por tener esa disponibilidad y autorizarme a realizar la fase clínica sin problema alguno en mis pacientes mientras realice dicho Máster

Humanamente esto no hubiera sido posible sin el apoyo de la Facultad de Odontología en México la Universidad Autónoma de Nuevo León (U.A.N.L.) que siempre creyó en mí y en este proyecto, sin su apoyo institucional nada de esto hubiera sido posible, gracias a la Dra. Marianela Garza Enríquez, ex Decana de la misma facultad por su gran disposición; A la Dra. Myriam de la Garza y a la Dra. Aurora Margarita Fuentes siempre con su ayuda apoyándome en lo necesario a la distancia.

A todo el personal tanto de laboratorios e instalaciones; Así como también agradecer a todos los pacientes que participaron en el estudio sin los cuales no habría sido posible este proyecto.

Por último quiero dedicar este Proyecto a mi familia por apoyarme dándome ánimos siempre, aconsejándome de la manera adecuada , sentir siempre su presencia a pesar de la distancia, mi hermano ejemplo de lucha y responsabilidad, a mi novia Claudia Elizabeth por su paciencia y alegría que me dio en todo momento.

“Estudia. —Estudia con empeño. —Si has de ser sal y luz, necesitas ciencia, idoneidad. ¿O crees que por vago y comodón vas a recibir ciencia infusa?”

San José María Escrivá de Balaguer
1902-1975

Abreviaturas empleadas

ATC: Antidepresivos tricíclicos.

DMQ: Dry Mouth Questionnaire (Cuestionario de boca seca).

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la Angiotensina.

IMAO: Inhibidor de la monoaminooxidasa.

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de Serotonina.

MAO: Enzima monoaminooxidasa.

Índice

1. Introducción	1
1.1. Etiología de la xerostomía	5
1.2. Xerostomía por fármacos	8
1.3. Psicofármacos y su mecanismo de acción	10
1.3.1. Antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos.....	12
1.3.1.1. Efectos secundarios.....	13
1.3.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).....	14
1.3.2.1. Efectos secundarios.....	16
1.3.3. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).....	17
1.3.3.1. Efectos secundarios.....	18
1.3.4. Inhibidores reversibles de la MAO.....	19
1.3.5. Nuevos antidepresivos.....	20
1.4. Diagnóstico de la xerostomía.....	21
1.5. Tratamiento de la xerostomía.....	23
1.6. El ácido málico.....	24
1.6.1. ¿Dónde se encuentra el ácido málico?.....	24
1.6.2. Sales del ácido málico.....	26
1.6.3. Usos del ácido málico.....	26
2. Objetivos.....	29
2.1. Objetivo general.....	29
2.2. Objetivos específicos.....	29
3. Material y métodos.....	31
3.1. Participantes.....	31
3.1.1. Criterios de inclusión.....	35
3.1.2. Criterios de exclusión.....	35
3.2. Diagnóstico de la xerostomía inducida por fármacos.....	35
3.3. Cuestionario de bocas seca (DMQ).....	37
3.4. Sialometría.....	39
3.4.1. Saliva en reposo.....	39
3.4.2. Saliva estimulada	39
3.5. Análisis estadístico.....	41
4. Resultados.....	43
5. Discusión.....	47
6. Conclusiones.....	53
7. Bibliografía.....	55
8. Anexos.....	65

Índice de tablas y figuras

Figura 1. Funciones de la saliva	2
Figura 2. Ejemplos de fármacos xerostomizantes.....	9
Figura 3. Estructura química de la Fluoxetina.....	15
Figura 4. Métodos para evaluar la función salival.....	22
Figura 5. Criterios diagnósticos de xerostomía de Navazesh.....	22
Figura 6. Ciclo de Krebs.....	25
Figura 7. Consentimiento informado.....	33
Figura 8. Diagrama de flujo del estudio CONSORT.....	34
Figura 9. Cuestionario médico.....	36
Figura 10. CuestionarioDMQ.....	38
Figura 11. Balanza de precisión.....	40
Figura 12. Grageas de parafina.....	41
Figura 13. Saliva en reposo a las 0 y 2 semanas	44
Figura 14. Saliva estimulada a las 0 y 2 semanas	45
 Tabla 1 Edad, sexo, valores del DMQ, número de aplicaciones y duración del efecto de los participantes.....	 43

Resumen

Uno de los efectos secundarios más importantes de los antidepresivos es la boca seca. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia clínica de un sialogogo tópico en spray que contiene 1% de ácido málico en pacientes afectados de boca seca causada por fármacos antidepresivos.

Este ensayo clínico se realizó en forma de doble ciego, en la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada (España). Setenta participantes con boca seca inducida por antidepresivos se dividieron en dos grupos: para el "grupo de intervención" (35 participantes) se les administró un sialogogo tópico en spray con 1% de ácido málico, mientras que el "grupo control" (35 participantes) recibió un placebo en spray. Ambos aerosoles se aplicaron a demanda durante 2 semanas.

El Cuestionario de Boca Seca (DMQ de sus siglas en inglés "*Dry Mouth Questionnaire*") se utilizó para evaluar los síntomas de sequedad bucal antes y después de la aplicación del producto/placebo.

Se midieron los flujos salivales estimulado y no estimulado antes y después de la aplicación

Los síntomas de boca seca mejoraron después de la aplicación tópica del spray al 1% de ácido málico ($p < 0,05$). Después de 2 semanas de aplicación del spray de ácido málico al 1% las tasas de flujo salival aumentaron significativamente ($p < 0,05$).

El uso de un sialogogo tópico en spray que contiene 1% de ácido málico mejora la sensación de boca seca en los pacientes que consumen antidepresivos y aumenta las tasas de flujo salival.



Introducción

La saliva es un complejo fluido biológico, encargada de iniciar el proceso digestivo, producir efectos antimicrobianos, ayudar a mantener la flora normal en la cavidad oral¹, el pH y la integridad de los órganos dentarios y mucosa oral. El adecuado cumplimiento de todas y cada una de sus funciones depende propiamente de la cantidad y composición de la saliva. Dentro de las funciones generales de la saliva destacan: ayudar a la formación del bolo alimenticio gracias a su efecto lubricante, facilitar la fonación, contribuir a la gustación, mantener un pH adecuado, acción antimicrobiana^{1,2,3,4} y permitir la remineralización de los dientes^{5,6,7} **(Figura 1)**.

La saliva puede clasificarse, de acuerdo a la forma de obtenerla, en estimulada y en reposo, basal o no estimulada^{8,9}. La saliva basal o no estimulada es

1 De Almeida P del V, Grégio AM, Brancher JA, Ignacio SA, Machado MA, de Lima AA, Azevedo LR. Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemistry composition of the saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:58-65.

2 Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Hendi SS, Kasraei S, Moghimbeigi. A Total antioxidant capacity of saliva and dental caries. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. En prensa. doi:10.4317/medoral.18762.

3 Llana- Puy C. The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E449-55.

4 Bascones A, Tenovuo J, Ship J, Turner M, Mac-Veigh I, López-Ibor JM, Lanzos E, Aliaga A. Conclusiones del Simposium 2007 de la Sociedad Española de Medicina Oral sobre "Xerostomía. Síndrome de Boca Seca. Boca Ardiente". *Av Odontostomatol* 2007;23: 119-126.

5 Brady M, Furlanetto D, Hunter RV, Lewis S, Milne V. Intervenciones dirigidas por el equipo clínico para mejorar la higiene bucal de los pacientes después de un accidente cerebrovascular: Biblioteca Cochrane Plus, 2008 N. mero 4. Oxford: Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

6 Buzalaf MA, Hannas AR, Kato MT. Saliva and dental erosion. *J Appl Oral Sci* 2012; 20:493-502.

7 Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology* 2003;20:64-77.

8 Sreebny LM, Valdini A, Yu A. Xerostomia. Part II: Relationship to nonoral symptoms, drugs, and diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;68:419-427.

9 Arhakis A, Karagiannis V, Kalfas S. Salivary alpha-amylase activity and salivary flow rate in young adults. *Open Dent J*. 2013;7:7-15.

aquella que se obtiene cuando el individuo está despierto y en reposo, siendo mínima la estimulación glandular o en ausencia de estímulos exógenos⁸.

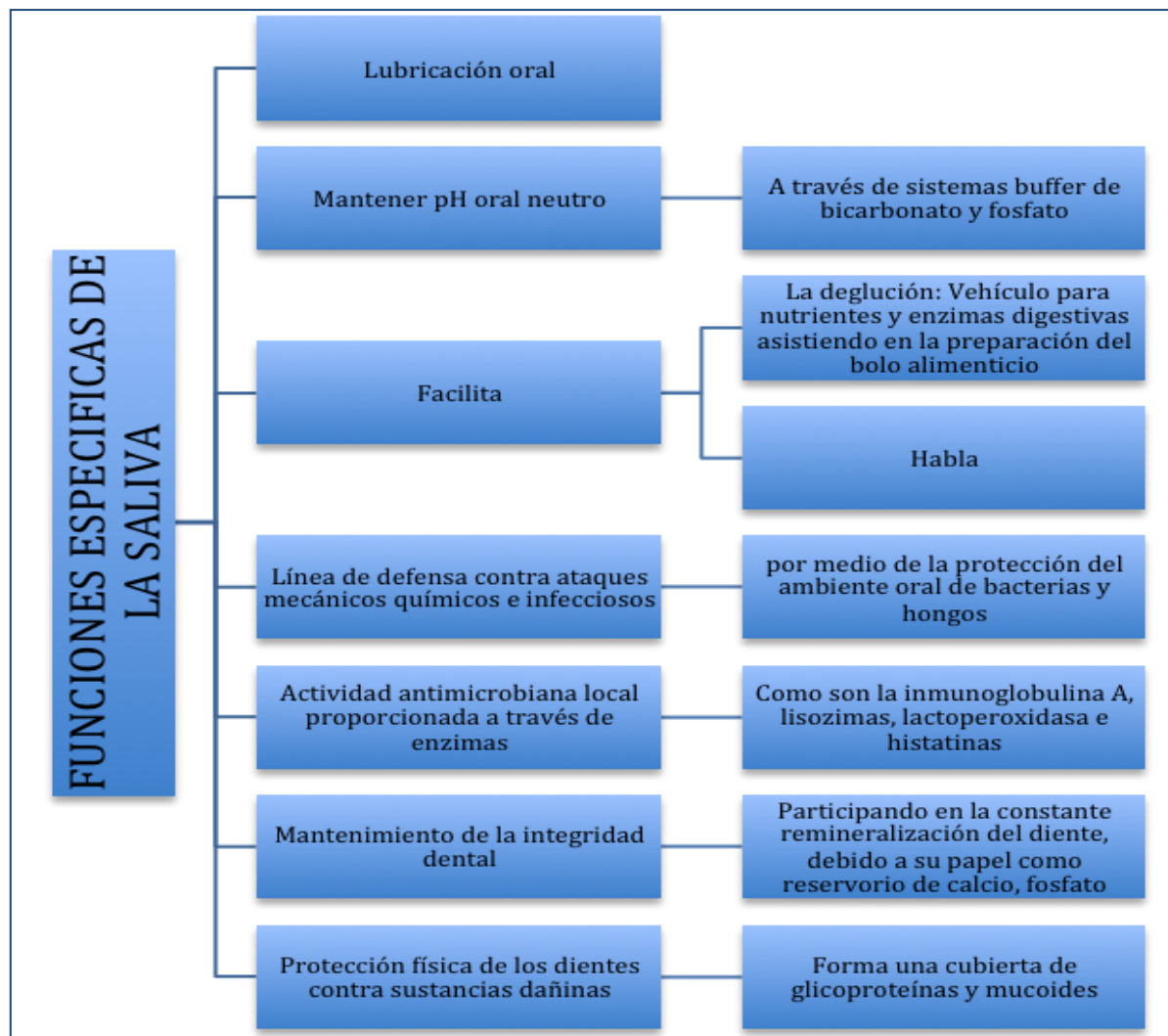


Figura 1. Funciones de la saliva.

La saliva estimulada es aquella que se obtiene al excitar o inducir, con mecanismos externos, la secreción de las glándulas salivales. Estos estímulos pueden ser la masticación o a través del gusto. En este caso, la glándula parótida es la que toma el mando y hace un aporte mayor de fluido salival el cual es de un 50%^{8,9}. Por lo tanto, la composición de la saliva mixta estimulada es muy parecida a la secreción hecha por la glándula parótida cuando se estimula o excita debido a su aporte a la saliva total⁹.

Cuando se habla de flujo salival podemos definirlo como aquel fluido compuesto, no sólo por las secreciones de las glándulas salivales mayores y menores sino, además por el exudado gingival, microorganismos y sus productos, células epiteliales, restos alimenticios y exudado nasal y es sin lugar a dudas el factor más importante para controlar el desarrollo de la caries dental¹⁰.

La tasa de flujo salival se puede obtener en condiciones de estimulación o no y se calcula dividiendo el volumen salival entre el tiempo de recolección¹¹. El flujo salival en reposo es de 0.1-0.2 mL/min y el flujo salival estimulado es superior a 0.7 mL/min¹², en individuos sanos aproximadamente 0,5 litros de saliva son secretados por día, del cual el 25% proviene de las glándulas submaxilares y un 66% proviene de las glándulas parótidas¹³.

La tasa de flujo salival es uno de los puntos más importantes para determinar el riesgo a la caries y la cual puede ser modificada por diferentes factores¹⁴. Una tasa de flujo salival adecuada es esencial para que la salud bucal se mantenga pero este equilibrio puede interrumpirse al alterarse el balance entre el huésped y los microorganismos, dando lugar al crecimiento excesivo de las bacterias.

10 Tenovuo J. Salivary parameters of relevance for assessing caries. Activity in individuals and populations Community Dent Oral Epidemiol 1997;25:82-86.

11 Lagerlöf F, Oliveby A. Caries-Protective factors in saliva. Adv Dent Res 1994;8: 229-238.

12 Silvestre FJ, Minués MP, Suñe Negre JM. Clinical evaluation of a new artificial saliva in spray form for patients with dry mouth. Med Oral Pathol Oral Cir Bucal 2009;14:E8-11.

13 Llana-Puy C. The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11:E449-455.

14 Kaur A, Kwatra KS, Kamboj P. Evaluation of non-microbial salivary caries activity parameters and salivary biochemical indicators in predicting dental caries. J Indian Soc Pedod Prev Dent 2012;30:212-217.

Existen numerosos factores que influyen en el flujo salival, pero principalmente es el sistema nervioso el que interviene.

La producción salival diaria se estima que está entre 500 y 600 mL¹⁵. Son múltiples los factores que influyen en la secreción de la saliva, entre ellos la edad, sexo, tamaño glandular, peso corporal, el estado de hidratación, factores emocionales, estimulación previa, ritmos circadianos, fármacos y otros hábitos.

Clínicamente existen dos tipos de trastornos en relación a la cantidad de saliva secretada: sialorrea y xerostomía. La sialorrea es un aumento de saliva en la cavidad bucal, por el contrario, la xerostomía es la disminución o pérdida de saliva, debido a una disminución en su producción o a un aumento de su consumo. Existe gran controversia en la definición de xerostomía e hiposalivación. La xerostomía se define como el síntoma subjetivo o sensación de boca seca, mientras que la hiposalivación es la definición objetiva de la reducción de la tasa de flujo salival¹⁶. Clásicamente, se acepta que cuando el flujo salival se reduce en torno al 50%, aparecen los signos y síntomas de la xerostomía^{17,18}. Aún así, también se describen casos de xerostomía con flujos salivales normales, así como sujetos con una secreción disminuida que no refieren ningún problema oral (generalmente es por debajo del 50%).

15 Watanabe S, Dawes C. A comparison of the effects of tasting and chewing foods on the flow rate of whole saliva in man. *Arch Oral Biol* 1988;33: 761-764.

16 Rodríguez EH, Sacsquispe S.J. Tasa de flujo salival y nivel de confort al emplear saliva artificial y caramelos de menta sin azúcar en adultos mayores con xerostomía. *Rev Estomatol Herediana* 2006; 16: 103-109.

17 Chilenos E, Marques MS. Boca ardiente y saliva. *Med Oral* 2002; 7: 244-253.

18 Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987;66:648-653.

Las manifestaciones clínicas de la xerostomía son: cavidad oral con aspecto pálido, mucosa de aspecto muy delgado, seca y pegajosa, labios reseca, lengua seca e irritada con grietas generalizadas, saliva con consistencia pastosa, susceptibilidad a la enfermedad periodontal, halitosis, sensación de ardor, caries cervicales, incisales o cuspídeas, marcas de la mucosa oral asociado a uso de prótesis removibles, queilitis angular y candidiasis oral¹⁹.

1.1 Etiología de la xerostomía

La etiología de la xerostomía está influenciada por un gran número de factores las cuales destacan la ingesta de fármacos xerostomizantes, radioterapia, quimioterapia y Síndrome de Sjögren^{2,3,20,21}. Además, también existen factores psicógenos que se han relacionado con la xerostomía tales como el estrés, ansiedad y depresión; sin embargo, este tipo de xerostomía no suele venir acompañada por una hiposalivación (disminución en la secreción salival)²²; también la anorexia nerviosa, el consumo excesivo de tabaco, la sialoadenitis; la diabetes y pacientes en tratamiento con diuréticos^{2,3}.

La hipofunción de las glándulas salivales resulta de una disminución variable en el flujo salival producido de forma general, causada por una pérdida de fluidos corporales, daño de las glándulas salivales o una interferencia del

19 Fox PC. Differentiation of dry mouth aetiology. *Adv Den Res* 1996;10: 13-16

20 Silvestre FJ, Minués MP, Suñe Negre JM. Clinical evaluation of a new artificial saliva in spray form for patients with dry mouth. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2009;14:E8-11

21 Mosqueda A, Luna K, Irigoyen ME, Díaz MA, Coll AM. Effect of pilocarpine hydrochloride on salivary production in previously irradiated head and neck cancer patients. *Med Oral* 2004; 9: 204-211.

22 Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 2000;79:1652-1658.

control neural de las mismas glándulas, lo que ocasiona que las funciones reparadoras y protectoras de la saliva se encuentren disminuidas o ausentes.

La xerostomía es una condición asociada tanto con una disminución en la tasa del flujo salival como con una alteración en la composición química de la saliva, causando, en cualquiera de sus vertientes, boca seca, la cual puede tener un deterioro en varios aspectos de la función oral y el estado de salud general.²³

De acuerdo a varios reportes, su prevalencia en la población adulta oscila entre un 10 y 20%, afectando más a las mujeres que a los hombres^{24,25,26}. De los agentes causales descritos, los más reconocidos o asociados con la hiposalivación glandular son:

1. Radiación: La radiación de tumores malignos de cabeza y cuello con dosis mayores a los 30 G y tiene como efecto colateral secundario la hipofunción de las glándulas salivales, debido a la destrucción progresiva del parénquima glandular y el aporte vascular del mismo²⁷.

2. Síndrome de Sjögren: Considerado como una de las causas más importantes de xerostomía, este síndrome fue descrito por el oftalmólogo Henrik Sjögren en 1933. Él reporta los primeros pacientes con artritis que clínicamente presentaban sequedad de ojos y boca. Hoy en día, el síndrome de

23 Grisius M. Salivary gland dysfunction: A review of systematic therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:156-162.

24 Eveson JW. Xerostomia. *Periodontology* 2000 2008;48:85-91.

25 Lafaurie G, Fedele S, Martín GR, Wolff A, Strietzel F, Porter S, Konttinen Y. Biotechnological advances in neoelectrostimulation for the treatment of hyposalivation and xerostomía. *Med Oral Pathol Oral Cir Oral* 2009; 14: E76-80.

26 Locker D. Xerostomia in older adults: a longitudinal study. *Gerodontology* 1995; 12:18-25.

27 Navazesh M. How can oral health care providers determine if patients have dry mouth? *J Am Dent Assoc* 2003;134: 613- 618.

Sjögren es conocido como una de las enfermedades de tejido conectivo más importante y se define como una enfermedad inflamatoria autoinmune, con exocrinopatía y múltiples manifestaciones sistémicas dentro de las que se incluyen la pérdida progresiva de la función de las glándulas lagrimales y salivales. El ratio de mujeres y hombres afectados es 9:1, presentándose principalmente en la edad madura²⁸.

En adultos mayores existe una menor producción de saliva,^{2,29,30} en Nueva Zelanda el 79% de los ancianos presentan xerostomía, sin diferencias en cuanto a género,³¹ otros autores reportan que el 30% de la población de 65 años y más experimenta xerostomía por hipofunción glandular,^{8,32} en otro estudio se reporta un 21% de prevalencia de xerostomía en personas mayores de 50 años, siendo mayor presencia en mujeres.³³ La causa más frecuente en este grupo de pacientes es el uso de medicamentos,^{4,34} un 80% de los medicamentos más comúnmente prescritos se ha referido que pueden provocar xerostomía, 400 medicamentos aproximadamente.²⁷ Clínicamente la xerostomía inicia con la dificultad para realizar determinadas funciones bucales como la masticación, la formación del bolo alimenticio, la deglución, molestia

28 Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *J Dent Res* 2008;87:308-318.

29 Avcu N, Ozbek M, Kurtoglu D, Kurtoglu E, Kansu O, Kansu H. Oral findings and health status among hospitalized patients with physical disabilities, aged 60 or above. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;41:69-79.

30 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* 2012. En prensa.

31 Murray T, Herenia P, Broadbent, Poulton R. The impact of xerostomia on oral-health-related quality of life among younger adults. *Health and Quality Life Outcomes* 2006; 4:86.

32 Turner MD, Ship JA. Dry mouth and its effect on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc* 2007;138 (Suppl 1):15S-20S

33 Johansson AK, Johansson A, Unell L, Ekback G, Ordell S, Carlsson GE. A 15-yr longitudinal study of xerostomia in a Swedish population of 50-yr-old subjects. *Eur J Oral Sci* 2009;117:13-19.

34 Formiga F, Mascaró J, Vidaller A, Pujol R. Xerostomía en el paciente anciano. *Rev Mult Gerontol* 2003 13:24-28.

para la fonación, disgeusia (distorsión del sabor, o percepción de un sabor en ausencia de la sustancia que debería haberlo provocado) y sensación de ardor bucal.^{1-4,26,27}

1.2 Xerostomía por fármacos

Según estudios previos³⁵ los fármacos más relacionados con la aparición de la xerostomía son los antidepresivos (**Figura 2**).

Los antidepresivos clásicos son los antidepresivos tricíclicos (ATC); son los que tienen mayor efecto xerostomizante. En un estudio con personas mayores de 60 años que presentaban algún signo de xerostomía, el 94.8% tomaban de estos fármacos, en otro estudio el 60% de pacientes padecían xerostomía con el mismo tipo de fármacos³⁶ A los inhibidores selectivos de la receptación de la serotonina (ISRS) también se les ha relacionado con la xerostomía, sobre todo cuando se asocian a benzodiacepinas, aunque esta asociación es más débil que la de los antidepresivos tricíclicos; Estos fármacos que tienen una acción directa sobre el sistema nervioso autónomo, que regula la secreción de las glándulas (es una acción anticolinérgica y de bloqueantes adrenérgicos...) o indirecta sobre el sistema nervioso central (antipsicóticos, ansiolíticos); Los antihipertensivos como los inhibidores del enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antihistamínicos, hipoglucemiantes orales, (a los que se les atribuye una relación causal) descongestionantes, broncodilatadores, También tienen efecto sobre las glándulas salivales aquellos fármacos que reducen fluidos corporales, principalmente diuréticos, anfetaminas, omeprazol.

35 Murray-Thomson W, Chalmers JM, John-Spencer A, Slade GD, Carter KD. A longitudinal study of medication exposure and xerostomia among older people. *Gerodontology* 2006;23:205-213.

36 Gallagher L, Naidoo P. Prescription Drugs and Their Effects on Swallowing. *Dysphagia* 2009;24:159-166.

El ácido acetilsalicílico (AAS) como antiagregante plaquetario o los suplementos de hierro, calcio también se han relacionado con xerostomía y fármacos utilizados en el tratamiento de la infección por VIH, entre otros^{1-3,19,37,38}.

GRUPOS DE MEDICAMENTOS	EJEMPLOS
Anoréxicos	Fenfluramina
Ansiolíticos	Lorazepam, diazepam
Anticonvulsivos	Gabapentin
Antidepresivos Tricíclicos	Amitriptilina, imipramina
Antidepresivos ISRS	Sertralina, fluoxetina
Antieméticos	Meclizina
Antihistamínicos	Loratadina
Antiparkinsonianos	Biperideno, Selegilina
Antipsicóticos	Clozapina, clorpromazina
Broncodilatadores	Ipratropium, albuterol
Descongestionantes	Pseudoefedrina
Diuréticos	Espironolactona, furosemida
Relajantes musculares	Baclofen
Analgésicos narcóticos	Meperidina, morfina
Sedantes	Flurazepam
Antihipertensivos	Prazosin hydrochloride
Antiartríticos	Piroxicam

Figura 2: Ejemplos de fármacos xerostomizantes

El hecho de que los fármacos más xerostomizantes se correspondan con los fármacos de uso más frecuente (tratamiento de enfermedades cardiovasculares y desórdenes mentales) explica la gran prevalencia de esta condición, que aumenta con la edad debido no sólo a la acumulación de patología sistémica y a la poli medicación, sino también a una degeneración progresiva del parénquima glandular inherente al envejecimiento.

La asociación de xerostomía con el síndrome de boca ardiente puede indicar disfunción de las glándulas salivales y ser un efecto secundario del uso de

37 Olver I. Xerostomía: a common adverse effect of drugs and radiation. Aust Prescr 2006; 29:97-98.

38 Valicena M, Escalona LA. Manejo Terapéutico del paciente con xerostomía. Acta Odontol 2001 39:70-79.

medicamentos, pero también puede provenir de desórdenes psicológicos^{39,40}. Algunos autores que han demostrado tal asociación sugieren que este síntoma podría ser provocado por el consumo de medicamentos xerostomizantes y condiciones de ansiedad o depresión^{31,41,42,43}.

1.3 Psicofármacos y su mecanismo de acción

Existen varios tipos de medicamentos antidepresivos, categorizados de diferente forma. Entre los clásicos figuran los antidepresivos tricíclicos, de los que la imipramina y la amitriptilina han llegado a ser el tratamiento estándar⁴⁴; figuran también entre los clásicos los IMAO (fenalcina, tramilcipromina, deprenil). Por su parte un clásico como las sales de litio interesa sobre todo en la depresión bipolar⁴⁵. Entre los nuevos fármacos antidepresivos están los inhibidores reversibles de la MAO (moclobemida, mirtazapina, nefazodona, venlafaxina) de eficacia comparable a los clásicos, con la ventaja que tienen la reversibilidad de su acción. También tenemos entre los nuevos fármacos antidepresivos los ISRS (fluoxetina, fluroxamida, paroxetina, sertralina, citalopram). Se puede decir, en general, que los resultados de estos nuevos

39 Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999;28:350-354.

40 Bergdahl M, Bergdahl J, Johansson I. Depressive symptoms in individuals with idiopathic subjective dry mouth. *J Oral Pathol Med* 1997;26:448-450.

41 Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1987; 63:30-36.

42 Basker RM, Sturdee DW, Davenport JC. Patients with burning mouths: a clinical investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes. *Br Dent J* 1978;145:9-16.

43 Niedermeier W, Huber M, Fischer D, Beier K, Muller N, Schuler R, Brinninger A, Fartasch M, Diepgen T, Matthaeus C, Meyer C, Hector MP. Significance of saliva for the denture-wearing population. *Gerodontology* 2000;17:104-118.

44 Quitkin FM, Rabkin JG, Gerald J, Davis JM, Klein DF. Validity of clinical trials of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2000;157:327-337.

45 Becoña E, Lorenzo MC. Tratamientos psicológicos eficaces para el trastorno bipolar. *Psicothema* 2001;13:511-522.

antidepresivos son similares a los conocidos de los clásicos, con la ventaja que pueden tener una menor incidencia de efectos secundarios⁴⁶.

No se conoce de forma específica el mecanismo de acción de los antidepresivos, pero sí mucho de su acción inmediata en el sistema nervioso. Su principal interacción son los sistemas de neurotransmisores monoaminérgicos, en especial la noradrenalina y la serotonina, neurotransmisores liberados por todo el cerebro, actuando sobre numerosos tipos de receptores y regulando así el nivel de alerta, atención, apetito, y otras funciones globales relacionadas con los estados de ánimo y afectivos^{47,48}. Las tres monoaminas, noradrenalina, serotonina y dopamina, son eliminadas de la sinapsis después de su liberación mediante recaptación (realizada en su mayor parte por la neurona presináptica). Esta forma de terminar la acción del neurotransmisor está mediada por proteínas transportadoras específicas para la serotonina, noradrenalina y dopamina. Una vez que ha tenido lugar la recaptación, las monoaminas son devueltas a las vesículas o bien catabolizadas por la enzima monoaminoxidasa. Se cree que la acción terapéutica real de los antidepresivos, es el resultado de la lenta adaptación de las neuronas en respuesta a estos cambios bioquímicos iniciales. A continuación se analizarán los antidepresivos según las categorías mencionadas.

46 Saíz-Ruiz J, Ibáñez A, Díaz-Marsá M, Arias F, Padín J, Martín-Carrasco M, Montes JM, Ferrando L, Carrasco JL, Martín-Ballesteros E, Jordá L, Chamorro L. Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin reuptake inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:1129-1134.

47 Ernst C, Olson AK, Pinel JP, Lam RW, Christie BR. Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult-neurogenesis hypothesis? *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:84-92

48 George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000;48:962-970.

1.3.1 Antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos

Los antidepresivos cíclicos bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina, potencian la acción de estos neurotransmisores, se mantienen más tiempo en el espacio sináptico; ponen en marcha respuestas adaptativas más lentas conducen a la mejoría clínica. Los tricíclicos son muy lipófilos, lo que significa que la fracción libre llega fácilmente al cerebro y a otros tejidos; También se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas. Estas dos características hacen que la hemodiálisis no pueda eliminarlas en caso de sobredosis. Cerca de la mitad de la dosis se elimina en 48-72 horas mientras que el resto, unido en gran medida a las proteínas plasmáticas y los tejidos, se excreta lentamente a lo largo de varias semanas. Los antidepresivos tricíclicos se administran primero en dosis bajas (50 mg) y luego se aumenta gradualmente hasta llegar al rango terapéutico (200mg). La dosis puede variar dependiendo de la salud del paciente y llegar a la dosis de tricíclicos adecuada para un paciente, a menudo suele ser un proceso de ensayo y error. Por lo general, se administra en una sola toma diaria antes de acostarse, para favorecer el cumplimiento del tratamiento y el sueño, con los compuestos sedantes.

Al igual que con otros psicofármacos, es mejor disminuir lentamente la dosis hasta suprimir el medicamento, que suspenderlo bruscamente para prevenir los síntomas de retirada y detener la reaparición de síntomas depresivos, de modo que sea posible reinstaurar rápidamente las dosis terapéuticas, si es preciso. Los síntomas de retirada, pueden representar en parte un rebote colinérgico: molestias gastrointestinales, malestar, escalofríos y dolor muscular. Si aparecen síntomas depresivos durante la disminución de la dosis o después de

suspender el fármaco, es razonable continuar con una dosis antidepresiva eficaz durante seis meses más, como mínimo. El litio se combina con los tricíclicos fundamentalmente en dos situaciones: profilaxis del cambio de fase en el tratamiento de la depresión bipolar y potenciación del efecto del tricíclicos en pacientes que no responden. En este último caso, el litio se suele añadir al tratamiento con tricíclicos⁴⁹.

1.3.1.1 Efectos secundarios

Por lo general, los pacientes toleran mucho menos los efectos secundarios de los antidepresivos tricíclicos, que los de fármacos más modernos como los ISRS. Muchos pacientes toleran bien los tricíclicos, especialmente los compuestos menos anticolinérgicos y menos sedantes como son la desipramina y la nortriptilina. Además de los efectos secundarios que aparecen durante el tratamiento, otro problema con los tricíclicos (igual que con los IMAO) es que pueden ser letales en sobredosis. En niveles terapéuticos, los efectos secundarios que los fármacos tricíclicos pueden producir son:

- 1. Hipotensión ortostática:** Se define como la caída de la presión arterial sanguínea como resultado de estar tumbado durante un tiempo prolongado.
- 2. Efectos anticolinérgicos:** (es frecuente la aparición de síntomas anticolinérgicos leves con algunas dosis terapéuticas de antidepresivos cíclicos) Xerostomía, visión borrosa de cerca, estreñimiento y dificultades para iniciar la micción. En pacientes ancianos pueden aparecer síntomas graves como, agitación, síndrome confusional, taquicardia, íleo paralítico y retención

49 Austin LS, Arana GW, Ballenger JC. Rapid response of patients simultaneously treated with lithium and nortriptyline. J Clin Psychiatry 1990;51:124-125.

urinaria. Una de las causas frecuentes de lo anterior es la administración de más de un fármaco colinérgico.

3. Toxicidad cardiaca: esto puede limitar el uso clínico de este medicamento. La toxicidad se debe principalmente a que los fármacos cíclicos tienen efectos antiarrítmicos, enlenteciendo la conducción intracardiaca. Los pacientes con riesgo de presentar toxicidad cardiaca grave, son aquellos con alteraciones del sistema de conducción. En pacientes sin cardiopatía es muy infrecuente.

4. Disfunción sexual: puede ser difícil determinar la incidencia real en la disfunción sexual secundaria a los antidepresivos, porque muchos pacientes deprimidos padecen este problema antes de iniciar el tratamiento.

1.3.2 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

No se ha demostrado que los ISRS tengan efectos significativos sobre la recaptación de noradrenalina.

La fluoxetina es uno de los más ISRS característicos, bloquea la recaptación de la serotonina por parte de las neuronas serotoninérgicas presinápticas, mediante el bloqueo de las proteínas transportadoras encargadas de la recaptación. La acción de los neurotransmisores monoaminérgicos en la sinapsis, termina gracias a su recaptación por transportadores específicos. Los ISRS, como la fluoxetina, (**Figura 3**), bloquean específicamente el transportador de serotonina.

Otros fármacos que pertenecen al grupo de los ISRS, son la sertralina, paroxetina, citalopram y la fluvoxamina. Los ISRS son considerados antidepresivos modernos y su éxito se debe fundamentalmente a su perfil de efectos secundarios. La menor presencia de efectos anticolinérgicos,

antihistamínicos, antiadrenérgicos, cardiotoxicos y de aumento de peso, así como su escaso potencial letal en sobredosis, han provocado una gran aceptación entre prescriptores y pacientes. En el caso de los ISRS la dosis no es gradual, gracias a su menor cantidad de efectos secundarios. Su dosis varía entre 20 a 80 mg diarios, a excepción de la sertralina, la cual varía de 100 a 150 mg diarios. Su aplicación depende de la eficacia que pueda tener en el paciente, ya que algunos pacientes pueden responder a dosis tan bajas como los 5 mg. Se suele administrar por la mañana porque puede resultar activadora para algunos pacientes, aunque la sedación inicial es, de hecho, tan probable como la activación. Al igual que con los tricíclicos la mezcla de ISRS con sales de litio se hace en dos situaciones, tratamiento de depresión aguda en pacientes bipolares como profilaxis del cambio de fase y la potenciación de la respuesta antidepresiva. La potenciación de los ISRS con litio no se ha recomendado como en el caso de los tricíclicos ya que algunos datos sugieren que la respuesta es, de hecho, mejor y más duradera con los tricíclicos que con los ISRS⁴⁹.

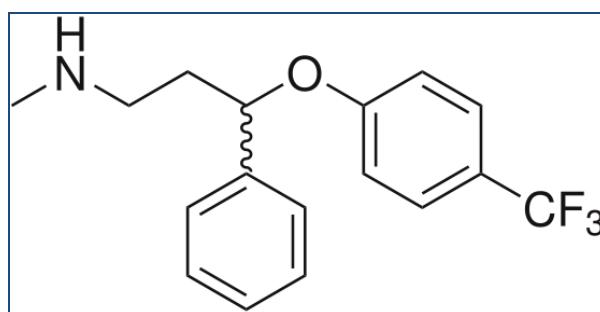


Figura 3. Estructura química de la Fluoxetina.

Otros fármacos que pertenecen al grupo de los ISRS, son la sertralina, paroxetina, citalopram y la fluvoxamina. Los ISRS son considerados antidepresivos modernos y su éxito se debe fundamentalmente a su perfil de efectos secundarios. La menor presencia de efectos anticolinérgicos, antihistamínicos, antiadrenérgicos, cardiotóxicos y de aumento de peso, así como su escaso potencial letal en sobredosis, han provocado una gran aceptación entre prescriptores y pacientes. En el caso de los ISRS la dosis no es gradual, gracias a su menor cantidad de efectos secundarios. Su dosis varía entre 20 a 80 mg diarios, a excepción de la sertralina, la cual varía de 100 a 150 mg diarios. Su aplicación depende de la eficacia que pueda tener en el paciente, ya que algunos pacientes pueden responder a dosis tan bajas como los 5 mg. Se suele administrar por la mañana porque puede resultar activadora para algunos pacientes, aunque la sedación inicial es, de hecho, tan probable como la activación. Al igual que con los tricíclicos la mezcla de ISRS con sales de litio se hace en dos situaciones, tratamiento de depresión aguda en pacientes bipolares como profilaxis del cambio de fase y la potenciación de la respuesta antidepresiva. La potenciación de los ISRS con litio no se ha recomendado como en el caso de los tricíclicos ya que algunos datos sugieren que la respuesta es, de hecho, mejor y más duradera con los tricíclicos que con los ISRS.

1.3.2.1 Efectos secundarios

Los ISRS no están en libres de efectos secundarios, pero aún así son mejor tolerados que otros fármacos más antiguos como los tricíclicos; algunos pacientes no presentan prácticamente ninguna molestia relacionada con la

medicación. Los efectos secundarios de los ISRS son: ansiedad o agitación inicial, náuseas y otros síntomas gastrointestinales, también cefaleas a corto plazo. Aunque en ocasiones estos efectos secundarios remiten solos, frecuentemente persisten todo el tiempo que pueda durar el tratamiento y quizás unos días después de terminar con él⁵⁰.

1.3.3 Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Los inhibidores de monoaminoxidasa potencian la acción de las monoaminas bloqueando su catabolismo dentro de la célula, hacen que el neurotransmisor se mantenga dentro de ella. La monoaminoxidasa se encuentra principalmente en la membrana externa de las mitocondrias y es la principal enzima responsable del catabolismo intracelular de las aminas biógenas. En los terminales nerviosos presinápticos, la MAO metaboliza catecolaminas que están fuera de sus vesículas de almacenamiento. Existen dos fármacos característicos de los IMAO: la fenelzina y tranilcipromina. La fenelzina es un derivado hidracínico y un inhibidor irreversible de la MAO y tranilcipromina inhibe la MAO de forma reversible, punto que será abordado después.

El efecto antidepresivo con los IMAO aparece de 2-4 semanas aproximadamente, igual que el tiempo de latencia de los otros antidepresivos. Los inhibidores de la monoaminoxidasa inactivan la MAO intestinal y hepática. Por este motivo, si pacientes en tratamiento con IMAO ingieren aminas vasoactivas presentes en la comida, éstas no se catabolizan; sino que entran

⁵⁰ Labbate LA, Grimes JB, Arana GW. Serotonin reuptake antidepressant effects on sexual function in patients with anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 1998;43:904-907

en el torrente sanguíneo y son captados por los terminales nerviosos simpáticos. Estas aminas exógenas pueden provocar la liberación de catecolaminas endógenas, lo que puede dar lugar a una crisis hiperadrenérgica con hipertensión grave, hiperpirexia y otros síntomas de hiperactividad simpático como taquicardia, temblores y arritmias cardíacas. Cierta número de aminas, especialmente la tiramina presentes en la comida (queso, vino) pueden provocar esta crisis simpaticomimética en los pacientes tratados con IMAO⁵¹

Se administra inicialmente en dosis bajas, pero al igual que los tricíclicos se debe aumentar gradualmente si los efectos secundarios lo permiten. La dosis de inicio habitual varía entre 10 a 15 mg diarios, repartidos tres veces al día y puede llegar a 90 mg diarios en su rango máximo, dependiendo de su respuesta clínica ⁵²Al igual que con los otros antidepresivos, las sales de litio solo potencian la efectividad de los IMAO en casos que no tengan una Buena reacción a los psicofármacos.

1.3.3.1 Efectos secundarios

El temor a la toxicidad de los IMAO ha limitado en gran medida su empleo. No obstante, en pacientes que cumplen bien las normas, estos fármacos se pueden utilizar con eficacia y seguridad. Algunos efectos secundarios son la hipotensión postural y crisis hiperadrenérgicas (ésta última causada por la ingesta de fármacos simpático-miméticos).^{41,42}

51 Antidepresivos tricíclicos: efectos adversos y ventajas de la monitorización terapéutica M Carles Tolosa Vilella, Rosó Duñó Ambròs y Santiago Escoté Llobetbed Clin (Barc) 2002;119(16):620-6

52 Xerostomía: Etiología, diagnóstico y tratamiento Inst Mex Seguro Soc 2008; 46 (1): 109-116

Hay efectos secundarios que afectan al SNC como el insomnio intratable y la agitación que pueden ser problemáticos al administrar este medicamento, en tal caso se debe considerar el bajar la dosis o administrar benzodiacepina según el caso. Otros efectos secundarios pueden ser el aumento o disminución del peso y también pueden aparecer síntomas similares a los efectos anticolinérgicos, pero en menor gravedad que los provocados por los tricíclicos. Los IMAO son extremadamente peligrosos en sobredosis, ya que circulan por la corriente sanguínea en concentraciones muy bajas y son difíciles de medir. Las manifestaciones de su toxicidad pueden aparecer lentamente, a menudo tardan hasta 12 horas en presentarse y 24 horas en alcanzar su máximo; por este motivo, en sobredosis significativas, hay que ingresar a todos los pacientes para observación, aunque aparentemente estén bien en la sala de urgencias.

1.3.4 Inhibidores reversibles de la MAO

Los inhibidores reversibles actúan de manera similar a los antiguos IMAO. Son considerados fármacos de segunda generación y uno de los más conocidos es la moclobemida. Estos antidepresivos son de unión relativamente inestable con la MAO; es decir, cuando se produce una elevación de monoaminas como la tiramina, aparece una competencia por la enzima, junto a una mayor liberación de moléculas enzimáticas, evitando que se acumulen neurotransmisores de acción vasoconstrictora y cardíaca, sin llegar a producir episodios hipertensivos, que sí provocaban los IMAO de primera generación. La moclobemida, además inhibe selectivamente la MAO tipo A que tiene que

ver con los neurotransmisores que se alteran en la enfermedad depresiva. Por lo tanto, este medicamento es reversible y selectivo.

1.3.5 Nuevos antidepresivos

Son nuevos medicamentos de los que no se tienen muchos datos que corroboren su eficacia. Dentro de este grupo encontramos los siguientes fármacos:

1. **Bupropion:** es una feneltilamina eficaz en el tratamiento de la depresión; Carece de efectos anticolinérgicos y no provoca hipotensión postural, ni alteraciones en la conducción cardiaca, clínicamente significativas (Arana, 2002).
2. **Venlafaxina:** a dosis altas inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. A dosis bajas el fármaco actúa básicamente como un ISRS de vida media muy corta. En cuanto al perfil de efectos secundarios, la venlafaxina es similar a los ISRS. Al principio del tratamiento puede aparecer ansiedad y nerviosismo. Otros efectos secundarios pueden ser náuseas, insomnio, sedación, mareo, estreñimiento y en algunos casos sudoración⁴⁶.
3. **Reboxetina:** es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (IRN), este asocia con el renovado interés que ha suscitado la influencia de la noradrenalina en la depresión, después de años de centrarse en la serotonina.

Ofrece un mecanismo de acción característico de los tricíclicos, sin la carga de mecanismos indeseados que provocan efectos adversos y dudas acerca de su seguridad. Tiene algunos efectos secundarios diferentes, como lo son especialmente taquicardia sudoración y cierto insomnio.

1.4 Diagnóstico de la xerostomía

La xerostomía no es una enfermedad sino un signo que se presenta por multitud de causas, las cuales pueden ser transitorias o permanentes, lo que quiere decir que el daño puede ser reversible o irreversible. Dentro de las causas sobresalen: la ingesta de fármacos xerostomizantes, la radioterapia, la quimioterapia y el Síndrome de Sjögren. Otras causas de xerostomía son el estrés, la ansiedad, la depresión, la anorexia nerviosa, el consumo excesivo de tabaco, la sialoadenitis; se presenta también en pacientes diabéticos y en quienes toman de forma continua diuréticos.

Los métodos para evaluar la función salival son diversos (**Figura 4**), entre los que se pueden mencionar:

Navazesh, en 1992, propuso una guía de examen clínico para el diagnóstico de pacientes con xerostomía, en donde tomó varios criterios clínicos para su evaluación⁵³ (**Figura 5**).

53 Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. J Dent Res 1992;71:1363-1369

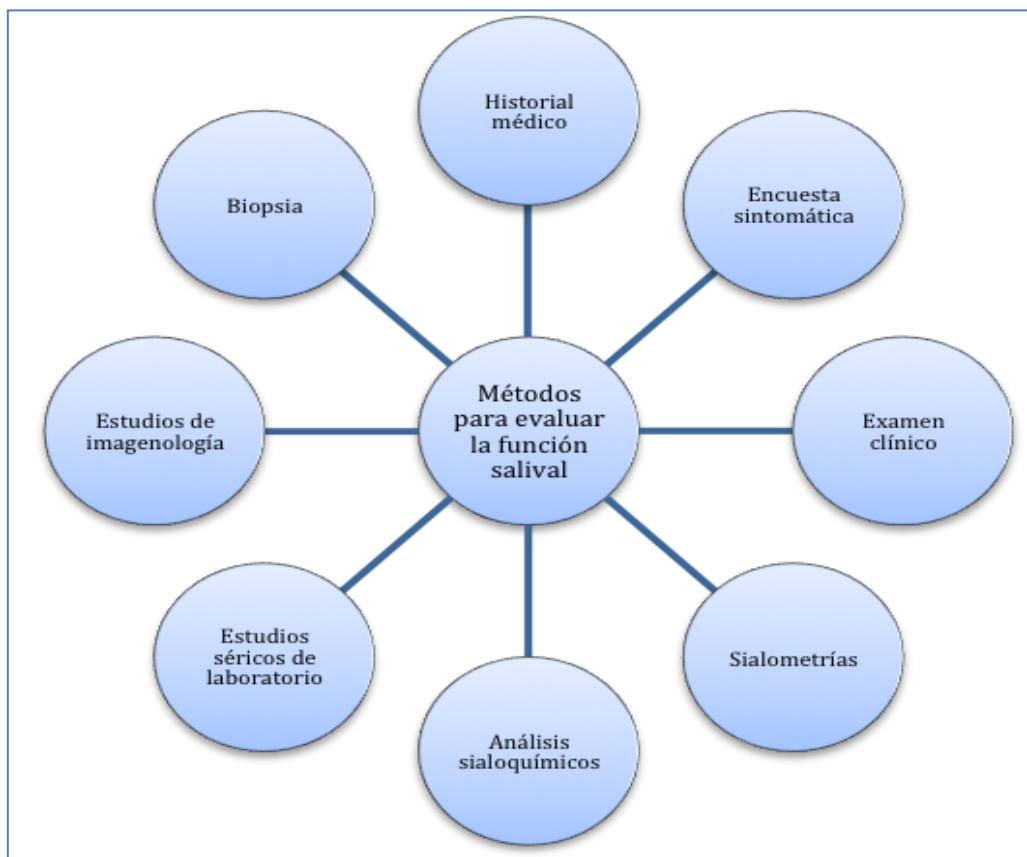


Figura 4. Métodos para evaluar la función salival.



Figura 5. Criterios diagnósticos de xerostomía de Navazesh

1.5 Tratamiento de la xerostomía

El manejo terapéutico inicial de la xerostomía es tratar a la causa que la genera. Existen diferentes posibilidades terapéuticas para tratarla, muchas de las cuales tienen una eficacia controvertida^{54,55}. De entre ellos, los más utilizados son los estimulantes del flujo salival o sialogogos sistémicos, colutorios, dentríficos, sprays.

En los casos reversibles se resolverá en pocos días, en los casos que el daño sobre la glándula es irreversible, el tratamiento debe perseguir la estimulación o la sustitución de la secreción salival, que dan poco resultado porque son incómodos y desagradables para el paciente; y por otro lado, la administración sistémica de fármacos con acción colinérgica o anticolinérgica para estimular la secreción salival. Esta última opción es algo más eficaz, pero a menudo se desecha debido al gran número de efectos secundarios que derivan de su consumo²¹; en ambos casos es conveniente la humidificación con pequeños buches de agua a lo largo del día²².

En los pacientes donde existe parénquima glandular que puede ser estimulado podemos recomendar desde uso de goma de mascar hasta la prescripción de sialogogos; cuando no existe parénquima suficiente deben utilizarse salivas artificiales⁸. Es muy importante dar tratamiento a las alteraciones producidas por la xerostomía y evitar que se produzcan nuevamente.

54 Gupta A, Epstein JB, Sroussi H. Hyposalivation in elderly patients. J Can Dent Assoc 2006 Nov; 72(9): 841-6

55 Silvestre-Donat FJ, Miralles-Jorda L, Martínez-Mihi V. Protocol for the clinical management of dry mouth. Med Oral 2004 Aug-Oct;9(4):273-9

Debido a la alta prevalencia de la xerostomía, la disminución en calidad de vida que deriva de ella y a la ausencia de un tratamiento eficaz sin demasiados efectos secundarios, se pretende evaluar la eficacia de nuevos productos en el manejo de la xerostomía inducida por medicamentos así como lo es el Ácido Málico.

1.6 El ácido málico

El ácido málico, o su forma ionizada, el malato ($C_4H_6O_5$) (del latín, *Malus domestica* que significa manzana) es uno de los ácidos más abundantes de la naturaleza y es fácilmente metabolizable por los microorganismos. El ácido málico fue aislado de la sidra por primera vez en el año 1785 por el químico alemán Carl Wilhelm Scheele encargándose de describirlo completamente. Este ácido se obtiene comercialmente por síntesis química^{56,57}.

1.6.1 ¿Dónde se encuentra el ácido málico?

El ácido málico es un compuesto orgánico que se encuentra en algunas frutas y verduras con sabor ácido como los membrillos, las uvas (El ácido málico tiene concentraciones en la uva desde 1 hasta 4 g/l y es el responsable del sabor verde y ácido de las mismas), manzanas (el sabor ácido en la punta de la lengua proviene de la presencia de este ácido) y las cerezas no maduras, etc. En las verduras se encuentra en cierta cantidad en los peciolo del ruibarbo.

56 Russell IJ, Michalek JE, Flechas JD, Abraham GE. Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol* 1995;22:953-958.

57 Abraham G, Flechas J. Management of fibromyalgia: rationale for the use of magnesium and malic acid. *J Nutr Med* 1992;3:49-59.

El ácido málico es parte principal del Ciclo de Krebs (**Figura 6**). La función del ácido málico es participar en el complejo proceso de obtención de adenosín trifosfato (denominado también como ATP, que es la energía que utiliza el organismo).

Parece ser que la deficiencia de ácido málico en los tejidos puede ser uno de los factores para sufrir fibromialgia, que se trata de una enfermedad caracterizada por abundantes dolores musculares⁵⁶.

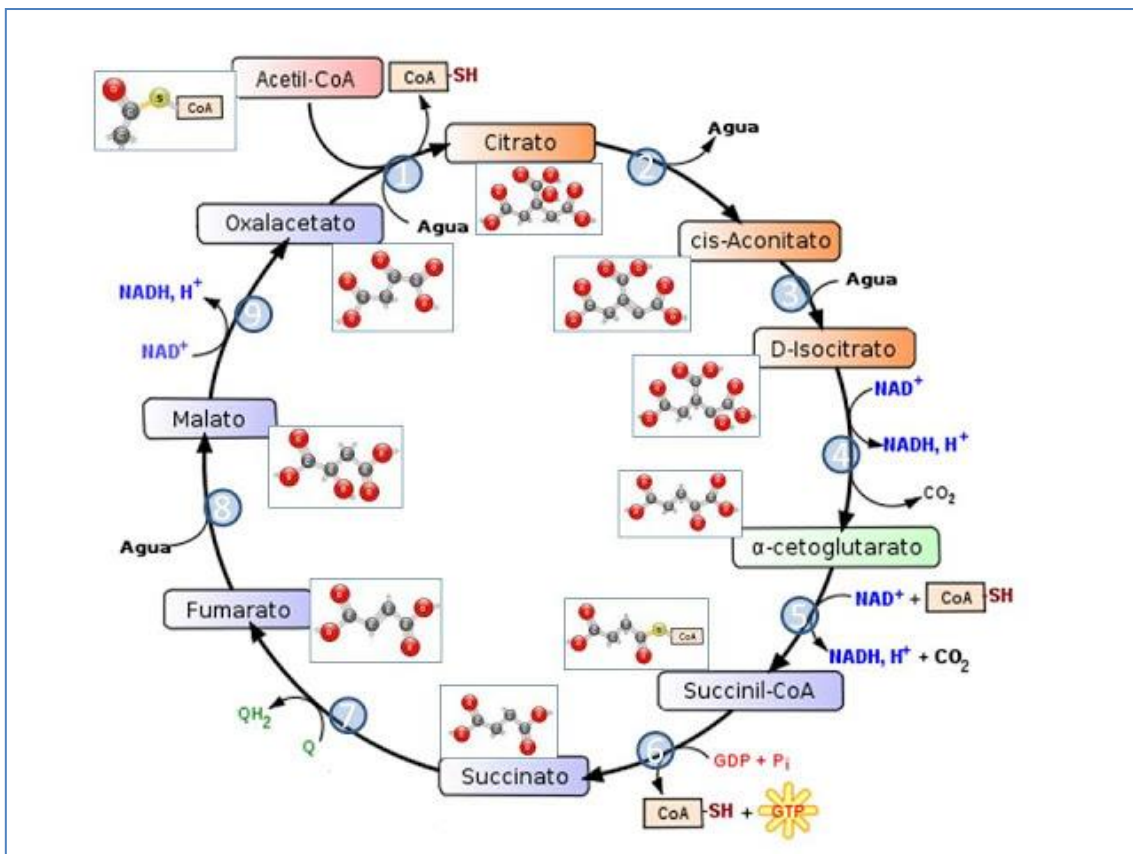


Figura 6. Ciclo de Krebs (Obtenida de www.medicinabc.com)

1.6.2 Sales del ácido málico

Existen algunas sales conocidas del ácido málico que genéricamente se denominan malatos, tales pueden ser: el Malato monosódico (E350) empleado como una sustancia amortiguadora o 'buffer' además de saborizante y que se encuentra en algunas confituras, jaleas y mermeladas, Malatos de Potasio (E351), Malatos de calcio (E352). Casi todos ellos se emplean como aditivos alimentarios.

1.6.3 Usos del ácido málico

Es un ácido orgánico y puede usarse para producir corriente eléctrica mediante la fermentación maloláctica (el proceso es muy similar a una pila biológica). Se emplea en la industria farmacéutica en la fabricación de laxantes así como en medicamentos indicados sobre el aparato respiratorio. En alimentación se utiliza como aditivo y tiene una codificación: E296 se trata de un acidulante que aparece en las gaseosas y refrescos junto con el ácido cítrico, el ácido fosfórico, su misión es la de equilibrar la dulzura producida por la añadidura de azúcares.

En la elaboración de vinos una vez terminada la fermentación alcohólica se realiza una segunda transformación denominada fermentación maloláctica, producida por bacterias que transforman el ácido málico en ácido láctico (bajando la acidez fija del vino), al tiempo que los polifenoles tienden a polimerizarse entre sí disminuyendo su reactividad. Todo esto quiere decir que el vino pierde acidez, y gana en suavidad y aroma.

Este ácido suele confundirse por similitud del nombre vulgar con el ácido malónico que no tiene nada que ver con el ácido málico ya que es un ácido orgánico dicarboxílico cuya fórmula es: $\text{HOOC-CH}_2\text{-COOH}$.



Objetivos

2.1 Objetivo general

El objetivo general del estudio es evaluar el efecto del ácido málico como estimulante salival en una población con xerostomía inducida por antidepresivos y comparar su efecto con un placebo.

2.2 Objetivos específicos

Determinar la presencia de xerostomía inducida por fármacos antidepresivos mediante un cuestionario específico y estadísticamente validado, antes y después del tratamiento con spray de ácido málico 1% o con un placebo:

1. Evaluar si la aplicación con spray de ácido málico 1% durante 2 semanas a demanda (máximo 8 aplicaciones/día) es eficaz en la mejora subjetiva de xerostomía.
2. Evaluar si la aplicación con spray de ácido málico 1% durante 2 semanas a demanda (máximo 8 aplicaciones/día) es eficaz en el aumento de la tasa de flujos salival en reposo y estimulada.



Material y métodos

La Comisión de Ética en Investigación de la Universidad de Granada emitió un informe favorable a la metodología de este proyecto con fecha 16 de noviembre de 2009. **(Anexo 1)**

El diseño, siguiendo las recomendaciones de “The CONSORT Statement” (<http://www.consort-statement.org/consort-statement/>) correspondió a un ensayo clínico experimental aleatorizado controlado a doble ciego.

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado a partir de la desviación típica de la variable principal. A partir de un muestra piloto de 10 sujetos se realizó un cálculo de muestra para determinar cuál sería el mínimo tamaño muestral que confirmara de forma fiable la decisión en el contraste de hipótesis. Se ha usado como variable principal la variación en la puntuación media del DMQ. Dado que esta variable no se ajusta al modelo de la distribución Normal, se calculó el tamaño de muestra como si se ajustara a dicho modelo y el resultado obtenido se incrementó en un 15% .

3.1 Participantes

Se reclutaron un total de setenta participantes con boca seca y bajo tratamiento con antidepresivos: 36 participantes estaban siendo tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), 20 con antidepresivos tricíclicos, 8 con antidepresivos tetracíclicos y seis con inhibidores de la monoaminoxidasa. Todos los participantes del estudio fueron reclutados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada

(Granada, España); dicho reclutamiento fue supervisado por investigadores del estudio.

Una vez obtenido el consentimiento por escrito (**Figura 7**) de cada participante (según la Declaración de Helsinki) (**Anexo 2**), los participantes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos de 35 personas, que fueron equilibradas en términos de tasas de flujo salival (**Figura 8**). Los dos grupos fueron ponderados por igual en cuanto a los medicamentos que estaba recibiendo. La distribución aleatoria se realizó con la ayuda de la web Randomization.com (<http://www.randomization.com>) y se generó un plan de aleatorización en el que cada participante va codificado con un número de 001 a 070. Este número corresponde al número de historia de cada participante y se asignó de forma consecutiva en función del momento de entrada al estudio y en orden creciente (el primer participante del estudio es codificado como “001” y el segundo como “002”, y así sucesivamente hasta “070”). El plan de aleatorización generado asocia a cada código numérico (participante) una de estas dos etiquetas: “Test” (será tratado con un spray que contiene ácido málico 1%) o “Placebo” (será tratado con un spray que no contiene ácido málico). El plan de aleatorización generado se imprimió y se entregó a una persona ajena a este trabajo hasta el final del estudio, para impedir que el participante y observador pudieran conocer la composición del producto que se ha empleado durante el proceso. Un grupo fue tratado con spray ácido málico 1% (XerosDentaid® spray. Dentaid SL, Barcelona, España) a demanda, con un máximo de 8 aplicaciones/día, durante 3 semanas, mientras que al grupo control, se le proporcionó un placebo con la misma presentación y composición, a excepción del ácido málico.

A la hora de seleccionar la muestra apropiada y para conseguir participantes homogéneos se estableció unos criterios de inclusión y exclusión que se describen a continuación.

DECLARACION DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

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

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

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

GOJAR, a de de 20....

Fdo. D/Dña

Figura 7. Consentimiento informado

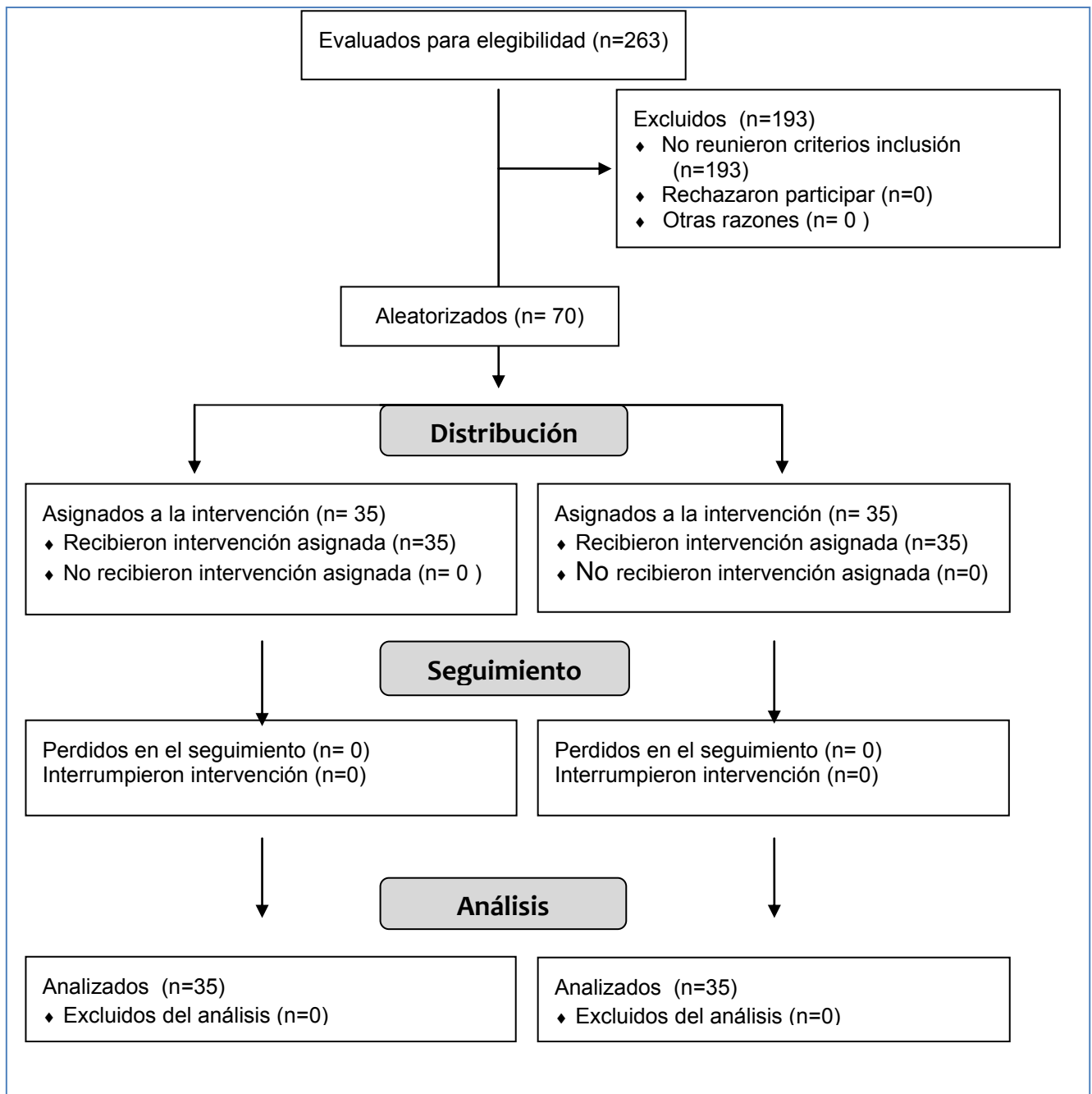


Figura 8. Diagrama de flujo del estudio CONSORT

3.1.1 Criterios de inclusión

- Sujetos en tratamiento con antidepresivos tricíclicos, tetracíclicos, ISRS o IMAO (durante más de un mes) con xerostomía.
- No se tendrán en cuenta otras condiciones orales como edéntulos o portadores de prótesis. Tampoco habrá límite de edad a la hora de la inclusión en el ensayo.

3.1.2 Criterios de exclusión

- Antecedentes de radioterapia de cabeza y cuello, Síndrome de Sjögren y otras enfermedades autoinmunes relacionadas (artritis reumatoidea, poliartritis nodosa, esclerosis sistémica o lupus eritematoso sistémico).
- Sujetos con diabetes y/o en tratamiento con hipoglucemiantes orales.
- Sujetos en tratamiento con varios fármacos (polimedicados), aunque alguno de esos fármacos sean de nuestro interés.

3.2 Diagnóstico de xerostomía inducida por fármacos

La xerostomía es un concepto subjetivo y, como tal, depende de la percepción del paciente. Así el diagnóstico se realizará mediante anamnesis. Se presentará a los participantes la siguiente pregunta: “¿Con qué frecuencia nota usted la boca seca?” con las siguientes respuestas: “Nunca (1)”, “en alguna ocasión (2)”, “frecuentemente (3)” y “Siempre (4)”. Todo aquel que responda “frecuentemente” o “siempre” se clasifica como “paciente con xerostomía”.

A todos los pacientes con xerostomía se les realizó un cuestionario de salud general (**Figura 9**), para valorar la presencia de patología sistémica, fármacos, dosis, frecuencia y duración. Con el cuestionario de salud general se trata de identificar los posibles agentes etiológicos de la xerostomía, excluyendo del ensayo a todos aquellos pacientes que, aún teniendo xerostomía, presenten patología sistémica (diabetes, síndrome de Sjögren, artritis reumatoidea...) que pueda ser la responsable de la sequedad bucal.

Nº de paciente:

CUESTIONARIO DE SALUD GENERAL PARA ENSAYO CLÍNICO

DATOS DE FILIACIÓN:

Nombre y Apellidos:			
DNI		Fecha de nacimiento	Edad
Domicilio			Teléfono

HISTORIA MÉDICA:

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

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

Fecha y firma:

Figura 9. Cuestionario médico

3.3 Cuestionario de boca seca (DMQ)

El cuestionario de boca seca, también conocido como DMQ por sus siglas en inglés de *Dry Mouth Questionnaire* fue desarrollado por Vissink y cols.⁵⁸, Gravenmade y cols.⁵⁹, van der Reijden y cols.⁶⁰ y Regelink y cols.⁶¹ y se utilizó con el fin de obtener información sobre la gravedad subjetiva de sequedad de la boca antes y después del tratamiento con ácido málico / placebo (**Figura 10**). Cada participante respondió a un cuestionario inicial (DMQ 1) sobre los síntomas relacionados con la sequedad bucal, antes de recibir un spray (1% de ácido málico o placebo). Después de 2 semanas de uso, los pacientes tenían que responder al DMQ 1 de nuevo, así como un cuestionario adicional (DMQ 2) sobre la eficacia del aerosol recibido. El DMQ 1 se utiliza para evaluar la gravedad inicial de la sequedad bucal y en particular su impacto en la función oral: problemas al masticar, tragar, dormir y el impacto general de la vida diaria y consta de 7 preguntas que se responden con valores que oscilan entre 0 y 4. Valores de 0 corresponden con una sensación intensa de boca seca o de dificultad severa para masticar, tragar y dormir, mientras que valores de 4 se correlacionan con ausencia de boca seca y de dificultades para realizar actos de la vida diaria.

El DMQ 2 fue diseñado para evaluar el impacto del aerosol en los síntomas de sequedad en la boca, y se basó también en una escala de 0 a 4, donde 0 representa una calificación restrictiva frecuente de la función oral y 4

58 Vissink A, Schaub RM, van Rijn LJ, Gravenmade EJ, Panders AK, Vermey A. The efficacy of mucin-containing artificial saliva in alleviating symptoms of xerostomia. *Gerodontology* 1987;6:95-101.

59 Gravenmade EJ, Vissink A. Mucin-containing lozenges in the treatment of intraoral problems associated with Sjögren's syndrome. A double-blind crossover study in 42 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:466-471.

60 van der Reijden WA, van der Kwaak H, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of xerostomia with polymer-based

saliva substitutes in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:57-63.

61 Regelink G, Vissink A, Reintsema H, Nauta JM. Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia. *Quintessence Int* 1998;29:383-388

corresponde a sin restricción de la función oral / sentimiento no de sequedad bucal.

El aumento de las puntuaciones DMQ indican una mejora de la boca seca.

La frecuencia y la duración de las aplicaciones en la cavidad oral también fueron registradas.

DMQ 1

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

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

DMQ 2

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

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

Figura 10. Cuestionario DMQ.

3.4 Sialometría

Se valoró la posible hiposialia mediante sialometría antes y después de la aplicación del spray de ácido málico, Cuantificando el flujo salival de todos los pacientes, tanto en reposo como estimulado mediante la masticación con parafina. Previamente a la recolección de las muestras, se advirtió al paciente de que debe abstenerse de comer, beber y/o fumar en la hora previa a la toma de saliva, así como de cepillarse los dientes. Las tomas de las muestras siempre se realizaron en la misma franja horaria, de 9:00 a 11:00 AM.

3.4.1 Saliva en reposo

Tras tragar una vez todo el contenido de saliva en la boca, se empezó a depositar la saliva en tubos de plástico de 20 mL, previamente pesados usando una balanza de precisión (Cobos M-150, Cobos, Barcelona, España), cada 30 segundos durante 15 minutos (**Figura 11**).

3.4.2 Saliva estimulada

Para la obtención de esta muestra el paciente debe masticar una gragea de parafina de 1 g a 55 ciclos/minuto durante 6 minutos (**Figura 12**). La saliva obtenida durante el primer minuto se descha pidiéndole al paciente que trague. La saliva estimulada durante los restantes 5 minutos se deposita en otro tubo de 20mL, dejando caer la saliva cada 30 segundos.

Restando el peso del tubo después de la toma, y suponiendo que 1 gramo de saliva equivale a 1 mL, se obtiene el volumen y calcularemos la tasa de flujo de saliva estimulada.

Según Navazesch y cols.⁵² 1992, se habla de hiposialia o hiposalivación cuando las tasas de secreción en reposo son iguales o inferiores a 0,16 mL/min.

Todo estas mediciones se realizaron de nuevo a cada sujeto después de la aplicación del producto durante 2 semanas. Con ello, pretendemos evaluar si realmente existe una mejora percibida por el paciente (aumento del valor del DMQ) y un aumento del flujo salival

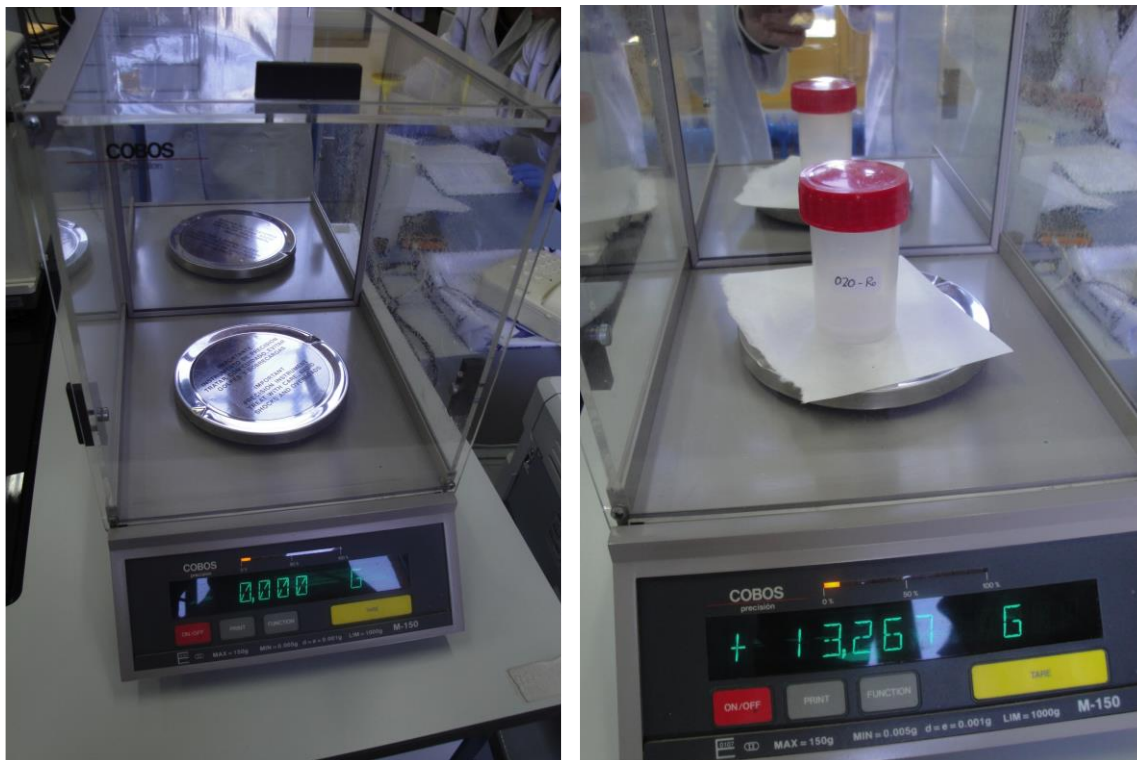


Figura 11. Balanza de precisión.



Figura 12. Grageas de parafina.

3.5 Análisis estadístico

Todo el análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS v 20.0 (SPSS Inc., New York, NY, Estados Unidos). El principal objetivo fue contrastar diferentes puntuaciones DMQ en la etapa más temprana y última parte del ensayo clínico utilizando la U de Mann-Whitney U-test. La prueba t de Student se utilizó para analizar tanto las tasas sin estimular y flujo salival estimulado. El nivel de significación para todas las pruebas se fijó en 0,05 y un nivel de confiabilidad del 90% calculado sobre la mejora en DMQ.



Resultados

La Tabla 1 muestra el grupo de intervención frente a los resultados del grupo de control en relación con la edad, el género, las puntuaciones DMQ (sensación de sequedad oral), el número de aplicaciones y la duración del efecto sialogogo / placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre edades medias y los grupos ($p>0,05$), y entre el género y los grupos ($p>0,05$). Un total de 85,7% de los pacientes tratados con ácido málico al 1% experimentaron cierta mejora de boca seca, en contraste con sólo el 14,2% de los pacientes tratados con el placebo. Por otra parte, ninguno de los participantes en el grupo de intervención experimentaron un empeoramiento de las condiciones iniciales, mientras que tres miembros del grupo de control sí.

Variables	Grupo Intervención	Grupo Control
Muestra	35	35
Edad (años)	51,2±7,8	48,7±8,3
Sexo		
Masculino	10	11
Femenino	25	24
Puntuación DMQ		
0 semanas	1,2±0,4	1,1±0,7
2 semanas	3,4±0,6*	1,4±0,5
Número de aplicaciones	4,0±1,2*	6,7±1,6
Duración del efecto (minutos)	21,3±5,6*	8,23±3,8

**p<0,05*

Tabla 1. Edad, sexo, valores del DMQ, número de aplicaciones y duración del efecto de los participantes. Valores expresados como Media ± Desviación estándar

Después de 2 semanas de aplicación de ácido málico al 1%, la tasa sin estimular de flujo salival aumentó de $0,17 \pm 0,09$ mL/min a $0,24 \pm 0,08$ mL/min ($p=0,031$), mientras que los pacientes tratados con el placebo varió de $0,16 \pm 0,07$ mL/min a $0,18 \pm 0,09$ mL/min ($p>0,05$) (**Figura 13**). En cuanto a tasa de flujo salival estimulado, los sujetos tratados con ácido málico al 1% experimentaron un aumento significativo promedio de $0,75 \pm 0,29$ ml/min a $0,93 \pm 0,27$ mL/min después de 2 semanas ($p=0,041$), mientras que los pacientes tratados con el placebo experimentaron un incremento promedio notable insignificante de $0,76 \pm 0,35$ mL/min a $0,80 \pm 0,31$ mL/min después de 2 semanas ($p>0,05$) (**Figura 14**).

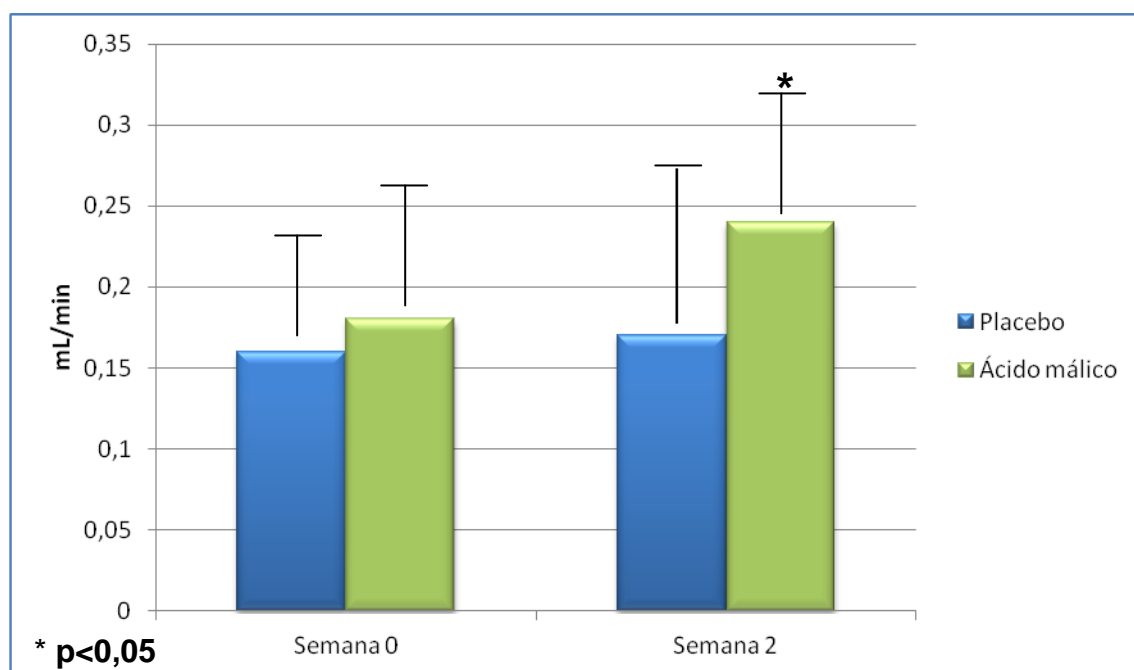


Figura 13. Saliva en reposo a las 0 y 2 semanas

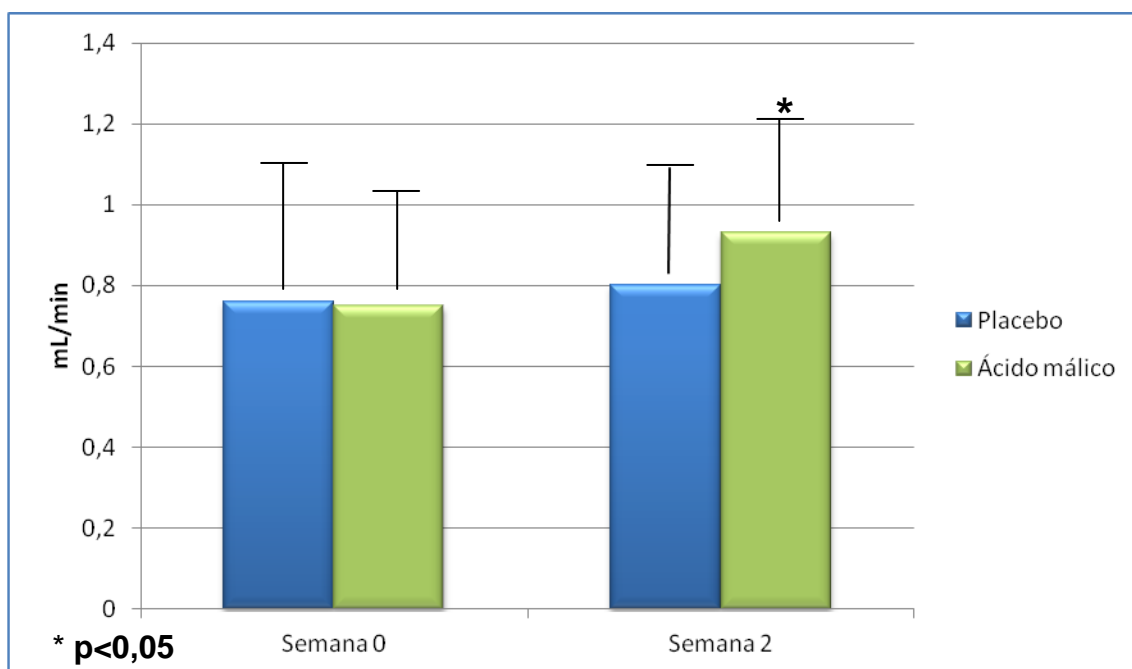


Figura 14. Saliva estimulada a las 0 y 2 semanas



Discusión

Uno de los efectos secundarios de los antidepresivos más importantes es la boca seca que afecta al bienestar de los pacientes. En los últimos años, el aumento en la prescripción de antidepresivos es notable. Los pacientes que están siendo tratados con antidepresivos, refieren en la consulta dental que con frecuencia sienten la boca seca.

Los antidepresivos son el grupo más común de fármacos inductores de boca seca, aunque, como las glándulas salivales son funcionales, esto es reversible. Por consiguiente, los pacientes bajo tratamiento con antidepresivos se pueden tratar con estimulantes salivales (sialagogos). En este sentido, los sialagogos sistémicos con acción colinérgica y anticolinérgica representan una opción terapéutica eficaz, aunque por lo general se evitan debido a la importancia cuantitativa y cualitativa de sus efectos secundarios, como sofocación, sudoración o náuseas. En este contexto, la aplicación de sialagogos tópicos puede ser una alternativa útil como tratamiento de la sequedad de boca reversible inducida por antidepresivos, a pesar del hecho de que sus efectos terapéuticos son más transitorios y de menor duración, sus efectos secundarios son también menos poderosos⁶².

62 Navazesh M, Christensen CM. A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. J Dent Res 1982;61:1158-1162

La aplicación de sialagogos tópicos que contienen ácidos para el tratamiento de la sequedad de la boca no es un desarrollo reciente^{63,64}.

La presentación en forma de spray permite un contacto rápido y directo con la mucosa oral y esto, si se combina con una concentración adecuada (el efecto estimulante sobre la producción de saliva permanece inalterado por la concentración), puede reducir el potencial de desmineralización de estas sustancias⁶⁵⁻⁶⁷.

De acuerdo a la investigación realizada por da Mata et al.⁶⁵, el uso de 4,7% de ácido málico como una pulverización (en combinación con fluoruros y xilitol) parece ser una opción segura como sialogo de aplicación tópica^{68,69}. En concordancia con los resultados de nuestro estudio, el uso de ácido málico como un estimulante salival, si se combina con xilitol y fluoruros, puede ser una opción válida para el tratamiento de la sequedad de boca suave y reversible inducida por fármacos antidepresivos.

63 Anneroth G, Nordenram G, Bengtsson S. Effect of saliva stimulants (Hybrin and malic acid) on cervical root surfaces in vitro. *Scand J Dent Res* 1980;88:214-218

64 Gambon DL, Brand HS, Nieuw Amerongen AV. The erosive potential of candy sprays. *Br Dent J* 2009;206:530-531.

65 da Mata AD, da Silva Marques DN, Silveira JM, Marques JR, de Melo Campos Felino ET, Guilherme NF. Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow: a randomized controlled trial. *Oral Dis* 2009;15:220-228.

66 Chunmuang S, Jitpukdeebodintra S, Chuenarrom C, Benjakul P. Effect of xylitol and fluoride on enamel erosion in vitro. *J Oral Sci* 2007;49:293-297.

67 Hove LH, Holme B, Young A, Tveit AB. The protective effect of TiF4, SnF2 and NaF against erosion-like lesions in situ. *Caries Res* 2008;42:68-72.

68 da Silva Marques DN, da Mata AD, Patto JM, et al. Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow

Inpatients with Sjögren's syndrome: a randomized controlled trial. *J Oral Pathol Med* 2011;40:785-792.

69 Gomez-Moreno G, Guardia J, Aguilar-Salvatierra A, Cabrera-Ayala M, Mate-Sanchez 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* 2012; doi:10.4317/medoral.182068.

El ácido málico actúa como un estímulo gustativo por su sabor ácido. Su mecanismo de acción está relacionado con la disociación de H^+ del ácido málico en agua, que se convierte en iones hidronio (H_3O^+); esta acción genera una estimulación en la secreción de saliva para diluir la concentración de ácidos que están presentes en la cavidad oral. Hubo un débil efecto en los placebos, ya que el xilitol puede estimular la salivación debido a su sabor dulce, siendo este el efecto anticaries más importante de esta sustancia.

Entre los diferentes cuestionarios para evaluar la gravedad de la sequedad bucal y la mejora experimentada por los pacientes (por su enfoque subjetivo), el DMQ fue el cuestionario elegido para el presente estudio⁵⁸⁻⁶¹, ya que es un método fácil y rápido para evaluar la eficacia de sialagogos tópicos. Además de esto, su escala de 0 a 4 puede ser fácilmente sustituida por una escala analógica visual de 10 cm. De esta manera, el DMQ ha demostrado ser una herramienta útil y válida para este ensayo clínico aleatorizado. Al final del estudio, de acuerdo con las puntuaciones DMQ, la sensación de sequedad oral entre los participantes del grupo de intervención mejoró significativamente en comparación con los sujetos del grupo de control.

La duración del efecto en el grupo de intervención fue de 21 minutos, un resultado similar a la investigación realizada por da Mata et al. (20 minutos), y en el grupo control, 8 minutos⁶⁵.

Los participantes del grupo de intervención no sentían la necesidad de una nueva pulverización hasta 6-7 horas más tarde, por lo que las cuatro aplicaciones por día fueron suficientes. El grupo de control necesitaría una aplicación adicional 4 horas más tarde y por lo tanto utilizan el spray seis veces al día. En este sentido, puede ser que, utilizando una formulación apropiada, el formato en spray es un buen método para el manejo de la boca seca inducida por fármacos, permitiendo un contacto rápido y temporal con la mucosa oral⁶⁶⁻⁶⁷.

Nuestros resultados mostraron un aumento significativo en la tasa de flujo salival, tanto no estimulada y estimulada, después del tratamiento con ácido málico al 1% en aerosol y las diferencias observadas fueron también clínicamente relevantes. Estos resultados están de acuerdo con otros obtenidos por da Mata et al.⁶⁵, da Silva Marques et al.⁶⁸ sobre el ácido málico como sialogogo, y Gómez-Moreno et al.⁶⁹⁻⁷¹ en pacientes con boca seca inducida por antihipertensivos⁷¹.

Los resultados muestran que el uso de un sialogogo tópico en aerosol que contiene ácido málico al 1% produce una mejora de la sensación de boca seca y proporciona un efecto a corto plazo en el aumento de las tasas de flujo salival no estimuladas y estimuladas.

70 Martín-Piedra MA, Gomez-Moreno G, Herrera D, Aguilar-Salvatierra A. Effectiveness of a recent topical sialogogue in the management of drug-induced xerostomia. *J Clin Exp Dent* 2011;3:e268–e273.

71 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. *Depression and Anxiety* 2013; 30:137-142

Por consiguiente, el ácido málico al 1% puede ser un tratamiento tópico efectivo para la boca seca inducida por antidepresivos.



Conclusiones

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

1. El spray de ácido málico al 1% es eficaz en la mejoría de la sensación subjetiva de boca seca.
2. El uso del spray de ácido málico durante 2 semanas aumentó las tasas de flujo salival en reposo y estimulada.



Bibliografía

1. De Almeida P del V, Grégio AM, Brancher JA, Ignacio SA, Machado MA, de Lima AA, Azevedo LR. Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemistry composition of the saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:58-65.
2. Ahmadi-Motamayel F, Goodarzi MT, Hendi SS, Kasraei S, Moghimbeigi. A Total antioxidant capacity of saliva and dental caries. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. En prensa. doi:10.4317/medoral.18762.
3. Llana- Puy C. The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E449-55.
4. Bascones A, Tenovuo J, Ship J, Turner M, Mac-Veigh I, López-Ibor JM, Lanzos E, Aliaga A. Conclusiones del Simposium 2007 de la Sociedad Española de Medicina Oral sobre “Xerostomía. Síndrome de Boca Seca. Boca Ardiente”. *Av Odontoestomatol* 2007 23: 119-126.
5. Brady M, Furlanetto D, Hunter RV, Lewis S, Milne V. Intervenciones dirigidas por el equipo clínico para mejorar la higiene bucal de los pacientes después de un accidente cerebrovascular: Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
6. Buzalaf MA, Hannas AR, Kato MT. Saliva and dental erosion. *J Appl Oral Sci* 2012; 20:493-502.
7. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology* 2003;20:64-77.

- 8.** Sreebny LM, Valdini A, Yu A. Xerostomia. Part II: Relationship to nonoral symptoms, drugs, and diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;68:419-427.
- 9.** Arhakis A, Karagiannis V, Kalfas S. Salivary alpha-amylase activity and salivary flow rate in young adults. *Open Dent J.* 2013;7:7-15.
- 10.** Tenovuo J. Salivary parameters of relevance for assessing caries. Activity in individuals and populations *Community Dent Oral Epidemiol* 1997;25:82-86.
- 11.** Lagerlöf F, Oliveby A. Caries-Protective factors in saliva. *Adv Dent Res* 1994;8: 229-238.
- 12.** Silvestre FJ, Minués MP, Suñe Negre JM. Clinical evaluation of a new artificial saliva in spray form for patients with dry mouth. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2009;14:E8-11.
- 13.** Llana-Puy C. The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:E449-455.
- 14.** Kaur A, Kwatra KS, Kamboj P. Evaluation of non-microbial salivary caries activity parameters and salivary biochemical indicators in predicting dental caries. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2012;30:212-217.
- 15.** Watanabe S, Dawes C. A comparison of the effects of tasting and chewing foods on the flow rate of whole saliva in man. *Arch Oral Biol* 1988;33: 761-764.
- 16.** Rodríguez EH, Sacsquispe S.J. Tasa de flujo salival y nivel de confort al emplear saliva artificial y caramelos de menta sin azúcar en adultos mayores con xerostomía. *Rev Estomatol Herediana* 200 1 : 103-109.
- 17.** Chilenos E, Marques MS. Boca ardiente y saliva. *Med Oral* 2002; 7: 244-253.

18. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987;66:648-653.
19. Fox PC. Differentiation of dry mouth aetiology. *Adv Den Res* 1996;10: 13-16.
20. Silvestre FJ, Minués MP, Suñe Negre JM. Clinical evaluation of a new artificial saliva in spray form for patients with dry mouth. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2009;14:E8-11.
21. Mosqueda A, Luna K, Irigoyen ME, Díaz MA, Coll AM. Effect of pilocarpine hydrochloride on salivary production in previously irradiated head and neck cancer patients. *Med Oral* 2004; 9: 204-211.
22. Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 2000;79:1652-1658.
23. Grisius M. Salivary gland dysfunction: A review of systematic therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:156-162.
24. Eveson JW. Xerostomia. *Periodontology* 2000 2008;48:85-91.
25. Lafaurie G, Fedele S, Martín GR, Wolff A, Strietzel F, Porter S, Konttinen Y. Biotechnological advances in neuromodulation for the treatment of hyposalivation and xerostomía. *Med Oral Pathol Oral Cir Oral* 2009; 14: E76-80.
26. Locker D. Xerostomia in older adults: a longitudinal study. *Gerodontology* 1995; 12:18-25.
27. Navazesh M. How can oral health care providers determine if patients have dry mouth? *J Am Dent Assoc* 2003;134: 613- 618.

- 28.** Mathews SA, Kurien BT, Scofield RH. Oral manifestations of Sjögren's syndrome. *J Dent Res* 2008;87:308-318.
- 29.** Avcu N, Ozbek M, Kurtoglu D, Kurtoglu E, Kansu O, Kansu H. Oral findings and health status among hospitalized patients with physical disabilities, aged 60 or above. *Arch Gerontol Geriatr* 2005;41:69-79.
- 30.** 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* 2012. En prensa.
- 31.** Murray T, Herenia P, Broadbent, Poulton R. The impact of xerostomia on oral-health-related quality of life among younger adults. *Health and Quality Life Outcomes* 2006; 4:86.
- 32.** Turner MD, Ship JA. Dry mounth and its effect on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc* 2007;138 (Suppl 1):15S-20S
- 33.** Johansson AK, Johansson A, Unell L, Ekback G, Ordell S, Carlsson GE. A 15-yr longitudinal study of xerostomia in a Swedish population of 50-yr-old subjects. *Eur J Oral Sci* 2009;117:13-19.
- 34.** Formiga F, Mascaró J, Vidaller A, Pujol R. Xerostomía en el paciente anciano. *Rev Mult Gerontol* 2003;13:24-28.
- 35.** Murray-Thomson W, Chalmers JM, John-Spencer A, Slade GD, Carter KD. A longitudinal study of medication exposure and xerostomia among older people. *Gerodontology* 2006;23:205-213.
- 36.** Gallagher L, Naidoo P. Prescription Drugs and Their Effects on Swallowing. *Dysphagia* 2009;24:159-166.

- 37.** Olver I. Xerostomía: a common adverse effect of drugs and radiation. *Aust Prescr* 2006; 29:97-98.
- 38.** Valicena M, Escalona LA. Manejo Terapéutico del paciente con xerostomía. *Acta Odontol* 2001;39:70-79.
- 39.** Bergdahl M, Bergdahl J. Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med* 1999;28:350-354.
- 40.** Bergdahl M, Bergdahl J, Johansson I. Depressive symptoms in individuals with idiopathic subjective dry mouth. *J Oral Pathol Med* 1997;26:448-450.
- 41.** Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1987; 63:30-36.
- 42.** Basker RM, Sturdee DW, Davenport JC. Patients with burning mouths: a clinical investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes. *Br Dent J* 1978;145:9-16.
- 43.** Niedermeier W, Huber M, Fischer D, Beier K, Muller N, Schuler R, Brinninger A, Fartasch M, Diepgen T, Matthaeus C, Meyer C, Hector MP. Significance of saliva for the denture- wearing population. *Gerodontology* 2000;17:104-118.
- 44.** Quitkin FM, Rabkin JG, Gerald J, Davis JM, Klein DF. Validity of clinical trials of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2000;157:327-337.
- 45.** Becoña E, Lorenzo MC. Tratamientos psicológicos eficaces para el trastorno bipolar. *Psicothema* 2001;13:511-522.
- 46.** Sáiz-Ruiz J, Ibáñez A, Díaz-Marsá M, Arias F, Padín J, Martín-Carrasco M, Montes JM, Ferrando L, Carrasco JL, Martín-Ballesteros E, Jordá L, Chamorro L. Efficacy of venlafaxine in major depression resistant to selective serotonin

reuptake inhibitors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:1129-1134.

47. Ernst C, Olson AK, Pineda JP, Lam RW, Christie BR. Antidepressant effects of exercise: evidence for an adult-neurogenesis hypothesis? *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:84-92

48. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li XB, Arana GW, Risch SC, Ballenger JC. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry* 2000;48:962-970.

49. Austin LS, Arana GW, Ballenger JC. Rapid response of patients simultaneously treated with lithium and nortriptyline. *J Clin Psychiatry* 1990;51:124-125.

50. Lobbate LA, Grimes JB, Arana GW. Serotonin reuptake antidepressant effects on sexual function in patients with anxiety disorders. *Biol Psychiatry* 1998;43:904-907

51. Antidepresivos tricíclicos: efectos adversos y ventajas de la monitorización terapéutica M Carles Tolosa Vilella, Rosó Duñó Ambrós y Santiago Escoté *Llobetbed Clin (Barc)* 2002;119(16):620-6

52. Xerostomía: Etiología, diagnóstico y tratamiento *Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46 (1): 109-116

53. Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1992;71:1363-1369

54. Gupta A, Epstein JB, Sroussi H. Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc* 2006 Nov; 72(9): 841-6

55. Silvestre-Donat FJ, Miralles-Jorda L, Martínez-Mihi V. Protocol for the clinical management of dry mouth. *Med Oral* 2004 Aug-Oct;9(4):273-9

- 56.** Russell IJ, Michalek JE, Flechas JD, Abraham GE. Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol* 1995;22:953-958.
- 57.** Abraham G, Flechas J. Management of fibromyalgia: rationale for the use of magnesium and malic acid. *J Nutr Med* 1992;3:49-59.
- 58.** Vissink A, Schaub RM, van Rijn LJ, Gravenmade EJ, Panders AK, Vermey A. The efficacy of mucin-containing artificial saliva in alleviating symptoms of xerostomia. *Gerodontology* 1987;6:95-101.
- 59.** Gravenmade EJ, Vissink A. Mucin-containing lozenges in the treatment of intraoral problems associated with Sjögren's syndrome. A double-blind crossover study in 42 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:466-471.
- 60.** van der Reijden WA, van der Kwaak H, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1993;39:57-63.
- 61.** Regelink G, Vissink A, Reintsema H, Nauta JM. Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia. *Quintessence Int* 1998;29:383-388
- 62.** Navazesh M, Christensen CM. A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. *J Dent Res* 1982;61:1158-1162
- 63.** Anneroth G, Nordenram G, Bengtsson S. Effect of saliva stimulants (Hybrin and malic acid) on cervical root surfaces in vitro. *Scand J Dent Res* 1980;88:214-218

- 64.** Gambon DL, Brand HS, Nieuw Amerongen AV. The erosive potential of candy sprays. *Br Dent J* 2009;206:530-531.
- 65.** da Mata AD, da Silva Marques DN, Silveira JM, Marques JR, de Melo Campos Felino ET, Guilherme NF. Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow: a randomized controlled trial. *Oral Dis* 2009;15:220-228.
- 66.** Chunmuang S, Jitpukdeebodindra S, Chuenarrom C, Benjakul P. Effect of xylitol and fluoride on enamel erosion in vitro. *J Oral Sci* 2007;49:293-297.
- 67.** Hove LH, Holme B, Young A, Tveit AB. The protective effect of TiF₄, SnF₂ and NaF against erosion-like lesions in situ. *Caries Res* 2008;42:68-72.
- 68.** da Silva Marques DN, da Mata AD, Patto JM, et al. 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;40:785-792.
- 69.** Gomez-Moreno G, Guardia J, Aguilar-Salvatierra A, Cabrera-Ayala M, Mate-Sanchez 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* 2012; doi:10.4317/medoral.182068.
- 70.** Martín-Piedra MA, Gomez-Moreno G, Herrera D, Aguilar-Salvatierra A. Effectiveness of a recent topical sialogogue in the management of drug-induced xerostomia. *J Clin Exp Dent* 2011;3:e268–e273.
- 71.** 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.
Depression and Anxiety 2013; 30:137-142.



Anexo 1. Comité de Ética de la Universidad de Granada



Universidad de Granada
Vicerrectorado de Política
Científica e Investigación

COMISIÓN DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

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

Granada a 16 de noviembre de 2009

LA PRESIDENTA

Fdo: M^a Dolores Suárez Ortega

LA SECRETARIA

Fdo: M^a Luisa Calvache Quesada

Anexo 2. Declaración de Helsinki

Introducción

1. La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

La Declaración debe ser considerada como un todo y un párrafo no debe ser aplicado sin considerar todos los otros párrafos pertinentes.

2. Aunque la Declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios.

3. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

4. La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica".

5. El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos. Las poblaciones que están subrepresentadas en la investigación médica deben tener un acceso apropiado a la participación en la investigación.

6. En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses.

7. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las

intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

8. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos.

9. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

10. Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

Principios para toda investigación médica.

11. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

12. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

13. Al realizar una investigación médica, hay que prestar atención adecuada a los factores que puedan dañar el medio ambiente.

14. El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Este debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

15. El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio. Este comité debe ser independiente del investigador, del patrocinador o de cualquier otro tipo de influencia indebida. El comité debe considerar las leyes y reglamentos vigentes en el país donde se realiza la investigación, como también las normas internacionales vigentes, pero no se debe permitir que éstas disminuyan o eliminen ninguna de las protecciones para las personas que participan en la investigación establecidas en esta Declaración. El comité tiene el derecho de controlar los ensayos en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar información del control al comité, en especial sobre todo incidente adverso grave. No se debe hacer ningún cambio en el protocolo sin la consideración y aprobación del comité.

16. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y cualificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y

nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

17. La investigación médica en una población o comunidad con desventajas o vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades y prioridades de salud de esta población o comunidad y si existen posibilidades razonables de que la población o comunidad, sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de sus resultados.

18. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

19. Todo ensayo clínico debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona.

20. Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

21. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación.

22. La participación de personas competentes en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona competente debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

23. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

24. En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito, el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

25. Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación o podría ser una amenaza para su validez. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

26. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el individuo potencial está vinculado con él por una relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

27. Cuando el individuo potencial sea incapaz, el médico debe pedir el consentimiento informado del representante legal. Estas personas no deben ser incluidas en la investigación que no tenga posibilidades de beneficio para ellas, a menos que ésta tenga como objetivo promover la salud de la población representada por el individuo potencial y esta investigación no puede realizarse en personas competentes y la investigación implica sólo un riesgo y costo mínimos.

28. Si un individuo potencial que participa en la investigación considerado incompetente es capaz de dar su asentimiento a participar o no en la investigación, el médico debe pedirlo, además del consentimiento del representante legal. El desacuerdo del individuo potencial debe ser respetado.

29. La investigación en individuos que no son capaces física o mentalmente de otorgar consentimiento, por ejemplo los pacientes inconscientes, se puede realizar sólo si la condición física/mental que impide otorgar el consentimiento informado es una característica necesaria de la población investigada. En estas circunstancias, el médico debe pedir el consentimiento informado al representante legal. Si dicho representante no está disponible y si no se puede retrasar la investigación, el estudio puede llevarse a cabo sin consentimiento informado, siempre que las razones específicas para incluir a individuos con una enfermedad que no les permite otorgar consentimiento informado hayan sido estipuladas en el protocolo de la investigación y el estudio haya sido aprobado por un comité de ética de investigación. El consentimiento para mantenerse en la investigación debe obtenerse a la brevedad posible del individuo o de un representante legal.

30. Los autores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales

y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

Principios aplicables cuando la investigación médica se combina con la atención médica.

31. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación.

32. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de toda intervención nueva deben ser evaluados mediante su comparación con la mejor intervención probada existente, excepto en las siguientes circunstancias:

- El uso de un placebo, o ningún tratamiento, es aceptable en estudios para los que no hay una intervención probada existente.
- Cuando por razones metodológicas, científicas y apremiantes, el uso de un placebo es necesario para determinar la eficacia y la seguridad de una intervención que no implique un riesgo, efectos adversos graves o daño irreversible para los pacientes que reciben el placebo o ningún tratamiento. Se debe tener muchísimo cuidado para evitar abusar de esta opción.

33. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio tienen derecho a ser informados sobre sus resultados y compartir cualquier beneficio, por ejemplo, acceso a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o a otra atención apropiada o beneficios.

34. El médico debe informar cabalmente al paciente los aspectos de la atención que tienen relación con la investigación. La negativa del paciente a participar en una investigación o su decisión de retirarse nunca debe perturbar la relación médico-paciente.

35. Cuando en la atención de un enfermo las intervenciones probadas han resultado ineficaces o no existen, el médico, después de pedir consejo de experto, con el consentimiento informado del paciente, puede permitirse usar intervenciones no comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento. Siempre que sea posible, tales intervenciones deben ser investigadas a fin de evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, esa información nueva debe ser registrada y, cuando sea oportuno, puesta a disposición del público.

Research Article

THE EFFICACY OF A TOPICAL SIALOGOGUE SPRAY CONTAINING 1% MALIC ACID IN PATIENTS WITH ANTIDEPRESSANT-INDUCED DRY MOUTH: A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL

Gerardo Gómez-Moreno, Ph.D.,^{1*} Antonio Aguilar-Salvatierra, Ph.D.,¹ Javier Guardia, Ph.D.,¹ Alejandro Uribe-Marioni, D.D.S.,¹ Maribel Cabrera-Ayala, D.D.S.,¹ Rafael Arcesio Delgado-Ruiz, Ph.D.,² and José Luis Calvo-Guirado, Ph.D.³

Background: One of the most important antidepressants side effects is dry mouth. The aim of this study was to evaluate the clinical efficacy of a topical sialogogue spray containing 1% malic acid on patients affected by dry mouth caused by antidepressants drug. **Materials and methods:** This research took the form of a double-blind, randomized clinical trial at Faculty of Dentistry of University of Granada (Spain). Seventy participants with antidepressant-induced dry mouth were divided into two groups: for the first “intervention group” (35 subjects) a topical sialogogue spray (1% malic acid) was applied, while for the second “control group” (35 subjects), a placebo spray was applied; for both groups, the sprays were applied on demand during 2 weeks. The Dry Mouth Questionnaire (DMQ) was used to evaluate dry mouth symptoms before and after product/placebo application. Unstimulated and stimulated salivary flows rates, before and after application, were measured. **Results:** Dry mouth symptoms improved after 1% malic acid topical spray application ($p < .05$). After 2 weeks of 1% malic acid application, unstimulated and stimulated salivary flows rates increased significantly ($p < .05$). **Conclusions:** A sialogogue spray containing 1% malic acid improved dry mouth feeling of the patients suffering antidepressant-induced dry mouth and increased unstimulated and stimulated salivary flows rates. *Depression and Anxiety* 30:137–142, 2013. © 2012 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: antidepressant drugs; dry mouth; malic acid

INTRODUCTION

Dry mouth or xerostomia is a subjective complaint and it is usually caused by a decreased salivary flow or by changes to the biochemical composition of saliva. Patients suffering from dry mouth usually complain about difficulties when chewing, swallowing, or even speaking. Whereas dry mouth is a subjective concept, hyposalivation refers to a decreased salivary flow and is, therefore, an objective and measurable variable.^[1–3] A stimulated salivary flow rate is considered to be low at values between 0.7 and 1 mL/min, whereas hyposalivation is considered to be a salivary flow rate of under 0.1–0.2 mL/min (unstimulated) or 0.7 mL/min (stimulated). Dry mouth is often associated with hyposalivation, but not always. It is widely accepted that a salivary flow rate reduction of around 50% implies the manifestation of

¹Department of Pharmacological Research in Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Granada, Granada, Spain

²Department of Restorative Dentistry, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Murcia, Murcia, Spain

³Department of Implant Dentistry, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Murcia, Murcia, Spain

*Correspondence to: Prof. Gerardo Gómez-Moreno, Facultad de Odontología, Campus Universitario de Cartuja, Colegio Máximo s/n, E-18071 Granada, Spain. E-mail: ggomez@ugr.es
Received for publication 14 August 2012; Revised 01 October 2012; Accepted 08 October 2012

DOI 10.1002/da.22017

Published online 1 November 2012 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

© 2012 Wiley Periodicals, Inc.

signs and symptoms of dry mouth.^[4,5] However, some cases of dry mouth have been described in patients with a normal salivary flow rate, while other patients with a decreased salivary flow rate (generally fewer than 50% of the normal level) do not complain of dry mouth at all. The most important etiological factors related to dry mouth are head and neck radiotherapy, some systemic conditions (primary or secondary Sjögren's syndrome, diabetes, clinical depression ...) and the intake of certain drugs.^[1,6,7]

Antidepressants are the most common group of drugs inducing dry mouth, mainly tricyclic antidepressants (TCAs),^[3,8-10] tetracyclic antidepressants (TeCAs), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), (especially when combined with benzodiazepines), serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs).^[11] In the last few decades, therapeutic drugs for the treatment of psychiatric disorders have undergone major development. However, all psychotropic drugs, even those of the latest generation, present xerogenic side effects such as dry mouth. Within the antidepressant class, most SSRIs (fluoxetine, paroxetine, sertraline, and citalopram) cause a decrease in the salivary flow rate and changes to saliva composition.^[11] The different classes of antidepressants present anticholinergic effects in varying degrees. They block the effects of acetylcholine on muscarinic M3 receptors, resulting in a decreased salivary flow rate.^[6,11-14]

There is a wide range of therapies for the treatment of dry mouth (sialogogues, salivary substitutes, and general measures ...).^[7,12] Literature has described malic and citric acid as salivary stimulants, although they have been rejected because of their demineralizing effect on tooth enamel.^[15,16] Nevertheless, recent research has reported a decrease of the demineralizing potential of malic acid, if used at an appropriate concentration (4.7%) and combined with xylitol and fluorides.^[17]

The main objective of this clinical trial was to assess the clinical efficacy of a topical sialogogue spray containing 1% malic acid combined with xylitol and fluoride for the treatment of dry mouth induced by antidepressant drugs over a 2-week period.

MATERIALS AND METHODS

STUDY POPULATION

Seventy participants with dry mouth under antidepressant treatment (36 participants were being treated with SSRIs, 20 with TCAs, eight with TeCAs, and six with MAOIs) were randomly distributed into two groups of 35 individuals, which were balanced in terms of salivary flow rates (Figure 1). The two groups were equally weighted in terms of the medications they were receiving. The study was approved by the University of Granada Research Ethics Committee (Spain). All measurements and interventions were undertaken with the understanding and written consent of each participant according to Helsinki II Agreement. All study participants were recruited from the Faculty of Dentistry of the University of Granada (Spain) at Pharmacological Interactions in Dentistry clinical practice. Recruitment was supervised by research assistants. All participants had a full medical history and saliva samples were collected at the Faculty of Dentistry of University of

Granada (Spain) at the Pharmacological Research in Dentistry Group laboratory (CTS-654). Inclusion criteria were subjects under antidepressant treatment (for longer than 3 months) who felt dry mouth and they related this sensation to antidepressant treatment. Exclusion criteria were a history of head and neck radiotherapy, chemotherapy, Sjögren's syndrome, and/or related autoimmune diseases (rheumatoid arthritis, polyarthritis nodosa, systemic sclerosis, or lupus erythematosus), subjects with diabetes and/or oral hypoglycemic therapy, subjects in receipt of current xerostomic medication (antihypertensives, anxiolytics, antipsychotics, anticholinergics, adrenergic blockers, or antiasthmatics) and chronic alcoholic subjects.

STUDY DESIGN

The study was designed as a double-blind randomized clinical trial^[18] following guidelines established by *The Consort Statement* (<http://www.consort-statement.org/consort-statement/>). The study is registered at ClinicalTrials.gov with identifier: NCT01652001. Sample size determination was based on the standard deviation of the main variable: *Dry Mouth Questionnaire* (DMQ); a pilot sample of 15 subjects (prior to investigation, written informed consent was obtained) was tested to determine the minimum sample size necessary to reliably confirm the hypothesis that a topical 1% malic acid sialogogue spray, combined with xylitol and fluoride, is effective for the treatment of dry mouth induced by antidepressant drugs over a 2-week period. DMQ and saliva collection were measured the same day and by the same investigator. Once the participants had signed the informed consent form and anamnesis had been carried out, the following question was asked to every patient: "How often do you feel dry mouth?" Available answers were "never," "sometimes," "usually," or "always." Those who answered "usually" or "always" were considered as suffering from dry mouth. Our clinical intervention among the 35 intervention group subjects was the delivery to the patients of a topical sialogogue, containing 1% malic acid, xylitol 10%, and fluoride 0.05% (Xeros Dentaid Spray[®], Dentaaid, Barcelona, Spain) for 2 weeks, whereas a control group of 35 participants was given a placebo with the same presentation and composition (excepting 1% malic acid). Randomization was performed using the website <http://www.randomization.com>, obtaining a randomization plan, which assigned participants to either the intervention group or the control group. This randomization plan was delivered to a person unrelated to the study in order to prevent both participants and researchers from identifying the product. Both sprays were transferred by foreign personnel into two identical opaque flasks (without any brand name) labeled A and B containing, respectively, either 1% malic acid or placebo. A code for randomization was kept in an opaque envelope in a safe environment and opened only at the end of the study. Data were analyzed by a third party blinded to the allocation results. One percent malic acid/placebo sprays were applied on demand, with a maximum of eight doses per day. No participants left the trial.

DRY MOUTH QUESTIONNAIRE (DMQ)

The DMQ, developed by Vissink et al.,^[19] Gravenmade et al.,^[20] van der Reijden et al.,^[21] and Regelink et al.^[22] was used in order to obtain subjective information about the severity of dry mouth before and after treatment with malic acid/placebo (Table 1). Every participant answered an initial questionnaire (DMQ 1) about the symptoms related to oral dryness, before receiving a spray (1% malic acid or placebo). After 2 weeks of applications, patients had to answer DMQ 1 again as well as an additional questionnaire (DMQ 2) about the efficacy of the sprays. Increased DMQ scores indicate improvement of dry mouth. DMQ 1 was used to assess the initial severity of oral dryness and in particular its impact on oral function: problems when chewing, swallowing, speaking, and general impact on daily life. DMQ 1 used

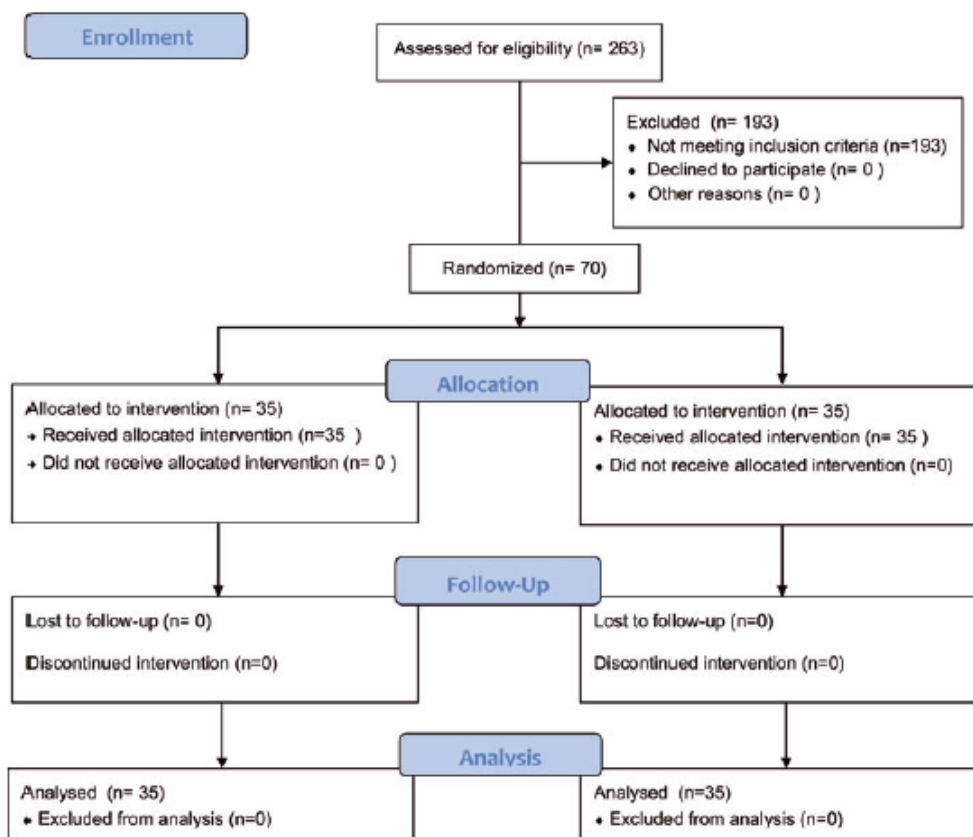


Figure 1. Study CONSORT flow chart.

a 0-to-4 rating scale where 0 = “very dry” and 4 = “not dry at all.” After 2 weeks of treatment, DMQ 1 was repeated (Table 1). DMQ 2 was designed to assess the impact of the spray on the symptoms of dry mouth, and was also based on a 0-to-4 rating scale where 0 = frequent restriction of oral function and 4 = no restriction of oral function/no feeling of oral dryness. The effect of the frequency and duration of spray applications in the oral cavity were also registered.

SIALOMETRIES

As secondary measurements, both unstimulated and stimulated salivary flow rates were assessed in all patients. The unstimulated salivary flow rate was obtained by the spit method every 30 s for 15 min. Saliva was collected in 20-mL plastic containers, which were preweighted (in 0.001 g) using a precision scale (Cobos M-150, Cobos, Barcelona, Spain). Measurements were expressed as milliliter per minute, as described by Navazesh and Christensen.^[23] Stimulated whole saliva was obtained by chewing a 1 g piece of paraffin wax for 6 min. Saliva collected during the first minute was discarded, and then collected into the container every 30 s. Both DMQ and sialometries were always assessed at the same time of day (from 09:00 to 11:00 a.m.) to avoid any circadian variation. Before the evaluation, participants were asked not to eat, drink, smoke, or brush their teeth for 1 hr prior to their appoint-

ment at the clinic. Time passed between the last use of the sialogogue and the salivary flow measurements was 6 hr.

STATISTICAL ANALYSIS

All statistical analyses were performed using SPSS software v 20.0 (SPSS Inc., New York, NY). The main purpose was to contrast different DMQ scores at the earliest and final stage of the clinical trial by using the Mann-Whitney U-test. Student’s t-test was used to analyze both unstimulated and stimulated salivary flow rates. The significance level for all tests was set at 0.05 and a 90% power calculated on the improvement on DMQ.

RESULTS

Table 2 shows intervention group versus control group results in relation to age, gender, DMQ scores (feeling of oral dryness), number of applications, and duration of sialogogue/placebo effect. There were no statistically significant differences between mean ages and groups ($p > .05$), and between gender and groups ($p > .05$). A total of 85.7% of the patients treated with 1% malic acid experienced some improvement of dry

TABLE 1. Dry Mouth Questionnaire (DMQ)

DMQ 1	
The questions have to be completed both at baseline and after 2 weeks of use of the agent	
Question	Response (scale 0-4)
How dry is your mouth?	Very dry—not dry
Are you suffering from oral dryness during daytime?	Very severe—never
Are you suffering from oral dryness at night?	Very severe—never
Do you have a nasty taste in your mouth?	Very severe—never
Is sleeping impeded?	Very severe—never
Is swallowing impeded?	Very severe—never
Is eating impeded?	Very severe—never
DMQ 2	
Questions have to be completed after 2 weeks of use of the agent	
Question	Response (scale 0-4)
How frequently do you apply the substitute? Times per day
For how long is your mouth moist after applying the substitute? Min
Is the extent of oral dryness reduced when applying the substitute? highly-not reduced	Highly—not reduced
How dry is your mouth when applying the substitute?	Very severe—not dry
How do you appreciate the taste of the substitute?	Very palatable—nasty
What complaints are reduced when using the substitute?	
Dryness during daytime	Highly—not reduced
Dryness at night	Highly—not reduced
Burning mouth	Highly—not reduced
Nasty taste	Highly—not reduced
Sleeping difficulties	Highly—not reduced
Difficulties with speech	Highly—not reduced
Difficulties with swallowing	Highly—not reduced
Difficulties with eating	Highly—not reduced

mouth, in contrast to just 14.2% of the patients treated with the placebo. Moreover, no participant in the intervention group experienced a worsening of the initial condition, whereas three members of the control group did.

After 2 weeks of 1% malic acid application, unstimulated salivary flow rate increased from 0.17 ± 0.09 mL/min to 0.24 ± 0.08 mL/min ($p = .031$), whereas patients treated with the placebo varied from 0.16 ± 0.07 mL/min to 0.18 ± 0.09 mL/min ($p > .05$; Fig. 2). Concerning stimulated salivary flow rate, subjects treated with 1% malic acid experienced a significant average increase from 0.75 ± 0.29 mL/min to 0.93 ± 0.27 mL/min after 2 weeks ($p = .041$), whereas patients treated with the placebo experienced an insignificant average increase

Depression and Anxiety

TABLE 2. Age, gender, DMQ scores, number of applications and effect duration of the participants. Average \pm standard deviation

Variables	Intervention group	Control group
Sample size	35	35
Age (years)	51.2 ± 7.8	48.7 ± 8.3
Gender		
Male	10	11
Female	25	24
DMQ score		
0 weeks	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.7
2 weeks	$3.4 \pm 0.6^*$	1.4 ± 0.5
Number of applications	$4.0 \pm 1.2^*$	6.7 ± 1.6
Effect duration (minutes)	$21.3 \pm 5.6^*$	8.23 ± 3.8

*Statistically significant difference ($p < .05$; intervention group versus control group)

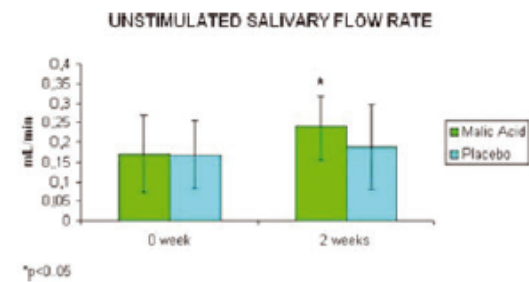


Figure 2. Mean and standard deviations of unstimulated salivary flow rate at baseline and at 2 weeks after using malic acid (intervention group) and placebo (control group).

from 0.76 ± 0.35 mL/min to 0.80 ± 0.31 mL/min after 2 weeks ($p > .05$; Fig. 3).

DISCUSSION

One of the most important antidepressants side effects is dry mouth that affects the patients well-being. Last years, the increase in antidepressants prescription



Figure 3. Mean and standard deviations of stimulated salivary flow rate at baseline and at 2 weeks after using malic acid (intervention group) and placebo (control group).

is remarkable. Patients at dental office, who are being treated with antidepressants, frequently refer they feel dry mouth. Antidepressants are the most common group of drugs inducing dry mouth, although, as the salivary glands are functional, this is reversible. Consequently, patients under antidepressant treatment can be treated with salivary stimulants (sialogogues). In this sense, systemic sialogogues with anticholinesterase and cholinergic action represent an efficient therapeutic option, although they are usually avoided because of the quantitative and qualitative importance of their side effects, such as flushing, sweating, or nausea. In this context, the application of topical sialogogues can be a useful alternative for the treatment of reversible dry mouth induced by antidepressants as, in spite of the fact that their therapeutic effects are more transitory and of less duration, their side effects are also less powerful.^[23]

The application of topical sialogogues containing acids for the treatment of dry mouth is not a recent development.^[15,24] Presentation in spray form allows a fast and direct contact with the oral mucosa and this, if combined with a suitable concentration (as the stimulant effect on saliva production remains unaltered by concentration), can reduce the demineralizing potential of these substances.^[17,25,26] According to research carried out by da Mata et al.^[17], the use of 4.7% malic acid as a spray (combined with fluorides and xylitol) would appear to be a safe option for topical sialogogue application.^[7,8]

According to the results of our study, the use of malic acid as a salivary stimulant, if combined with xylitol and fluorides, can be a valid option for the treatment of mild and reversible dry mouth induced by antidepressant drugs. Malic acid acts as a sour tasting gustatory stimulus. Its mechanism of action is linked to dissociation of H⁺ in malic acid in water, which becomes hydronium ions (H₃O⁺); this action generates a stimulation of salivary secretion to dilute the concentration of acids in the oral cavity. There was a slight placebo effect, so xylitol may stimulate salivation due to its sweet taste, and this is probably the most important anticariogenic effect of this substance.

Among the different questionnaires available for evaluating the severity of oral dryness and the improvement experienced by patients (by subjective approach), DMQ was the assessment technique chosen for the present study,^[19-22] since it is an easy and fast method for assessing the efficacy of topical sialogogues. In addition to this, its 0-to-4 scale can be easily replaced by a Visual Analogue Scale of 10 cm. In this way, DMQ proved a valid and useful tool for this randomized clinical trial. At the end of the study, according to DMQ scores, feelings of oral dryness among intervention group participants improved significantly in comparison with the control group subjects.

Duration of the effect in the intervention group was 21 min, a similar result to research carried out by da Mata et al. (20 min), and in the control group 8 min.^[17] The intervention group participants did not feel the need of a further spray application until 6-7 hr later, so four

spray applications per day were sufficient. The control group needed a further application only 4 hr later and so used the spray six times per day. In this sense, it may be that, providing an appropriate formulation is applied, the spray format is a suitable administration method for the management of drug-induced dry mouth, allowing fast, temporary contact with the oral mucosa.^[25,26]

Our results showed a significant increase in salivary flow rates, both unstimulated and stimulated, after 1% malic acid spray treatment and the observed differences were also clinically relevant. These results are in accordance with others obtained by da Mata et al.^[17] and da Silva Marques et al.^[27] about malic acid as sialogogue, and Gómez-Moreno et al.^[7] in patients with antihypertensive-induced dry mouth.

The results show that the use of a topical sialogogue spray containing 1% malic acid spray produces an improvement of dry mouth feeling and provides a short-term effect of increased unstimulated and stimulated salivary flow rates. Consequently, 1% malic acid may be an effective topical treatment for antidepressant-induced dry mouth.

Acknowledgments. This research has been supported by *Proyecto de Investigación FIS PI10/00932*, Ministerio de Ciencia e Innovación, Instituto de Salud Carlos III (Spain), and *Proyecto OTRI CNT-2856* in cooperation with the University of Granada-Dentaid S.L. (Barcelona, Spain), within the framework of the Research Group Pharmacological Research in Dentistry CTS-654, sponsored by the Regional Government of Andalucía (Spain).

REFERENCES

1. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology* 2003;20:64-77.
2. Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1992;71:1363-1369.
3. Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:221-239.
4. Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987;66:648-653.
5. Wolff MS, Kleinberg I. The effect of ammonium glycopyrrolate (Robinul)-induced xerostomia on oral mucosal wetness and flow of gingival crevicular fluid in humans. *Arch Oral Biol* 1999;44:97-102.
6. Gupta A, Epstein JB, Sroussi H. Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc* 2006;72:841-846.
7. 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* 2012; doi:10.4317/medoral.18206
8. Martín-Piedra MA, Gómez-Moreno G, Herrera D, Aguilar-Salvatierra A. Effectiveness of a recent topical sialogogue in the management of drug-induced xerostomia. *J Clin Exp Dent* 2011;3:e268-e273.

9. Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res* 2000;79:1652–1658.
10. Murray Thomson W, Chalmers JM, John Spencer A, Slade GD, Carter KD. A longitudinal study of medication exposure and xerostomia among older people. *Gerodontology* 2006;23:205–213.
11. de Almeida P del V, Grégio AM, Brancher JA, et al. Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemistry composition of the saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:58–65.
12. Meyer-Lueckel H, Tschoppe P. Effect of fluoride gels and mouthrinses in combination with saliva substitutes on demineralised bovine enamel in vitro. *J Dent* 2012;38:641–647.
13. Locker D. Subjective reports of oral dryness in an older adult population. *Comm Dent Oral Epidemiol* 1993;21:165–168.
14. Narhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res* 1994;73:20–25.
15. Anneroth G, Nordenram G, Bengtsson S. Effect of saliva stimulants (Hybrin and malic acid) on cervical root surfaces in vitro. *Scand J Dent Res* 1980;88:214–218.
16. Davies AN. A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 2000;14:197–203.
17. da Mata AD, da Silva Marques DN, Silveira JM, Marques JR, de Melo Campos Felino ET, Guilherme NF. Effects of gustatory stimulants of salivary secretion on salivary pH and flow: a randomized controlled trial. *Oral Dis* 2009;15:220–228.
18. Pandis N, Polychronopoulou A, Eliades T. An assessment of quality characteristics of randomised control trials published in dental journals. *J Dent* 2010;38:713–721.
19. Vissink A, Schaub RM, van Rijn LJ, Gravenmade EJ, Panders AK, Vermey A. The efficacy of mucin-containing artificial saliva in alleviating symptoms of xerostomia. *Gerodontology* 1987;6:95–101.
20. Gravenmade EJ, Vissink A. Mucin-containing lozenges in the treatment of intraoral problems associated with Sjögren's syndrome. A double-blind crossover study in 42 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:466–471.
21. van der Reijden WA, van der Kwaak H, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:57–63.
22. Regelink G, Vissink A, Reintsema H, Nauta JM. Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia. *Quintessence Int* 1998;29:383–388.
23. Navazesh M, Christensen CM. A comparison of whole mouth resting and stimulated salivary measurement procedures. *J Dent Res* 1982;61:1158–1162.
24. Gambon DL, Brand HS, Nieuw Amerongen AV. The erosive potential of candy sprays. *Br Dent J* 2009;206:530–531.
25. Chunmuang S, Jitpukdeeboontra S, Chuenarrom C, Benjakul P. Effect of xylitol and fluoride on enamel erosion in vitro. *J Oral Sci* 2007;49:293–297.
26. Hove LH, Holme B, Young A, Tveit AB. The protective effect of TiF₄, SnF₂ and NaF against erosion-like lesions in situ. *Caries Res* 2008;42:68–72.
27. da Silva Marques DN, da Mata AD, Patto JM, et al. 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;40:785–792.

