



**Universidad de Granada  
Programa de Doctorado  
“Medicina Clínica y Salud Pública”**

**“Eficacia del ácido málico 1% en  
spray en pacientes con xerostomía  
inducida por antihipertensivos”**

**Maribel Cabrera Ayala  
Granada, 2013**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Maribel Cabrera Ayala  
D.L.: GR 348-2014  
ISBN: 978-84-9028-753-8



## Compromiso de respeto de los derechos de autor

La doctoranda **Maribel Cabrera Ayalay** los directores de la tesis Drs. **Gerardo Gómez Moreno** y **Antonio Aguilar-Salvatierra Raya**, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda 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**

**Doctoranda**

Fdo.: **Gerardo Gómez Moreno**

Fdo.: **Maribel Cabrera Ayala**

Fdo.: **Antonio Aguilar-Salvatierra Raya**

## 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 FIS PI10/00932, 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, España),
- 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.



*“La verdadera ciencia enseña, por encima  
de todo, a dudar y a ser ignorante”*

**Miguel de Unamuno (1864-1936)**

## AGRADECIMIENTOS

Desearía dedicar unas palabras con las cuales intentar mostrar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que en mayor o menos medida han hecho posible que la realización de esta tesis doctoral se haga realidad:

Al Profesor Gerardo Gómez Moreno, al que nunca podré corresponder como merecería por ayudarme a dar mis primeros pasos en el difícil camino de la investigación junto a él, un extraordinario maestro. Gracias por su tiempo, paciencia, buenas palabras, experiencias vividas, valiosos consejos y sobre todo por su confianza, para mí es un gran honor haber realizado este trabajo bajo su dirección. Y como él diría “graciaaaaas, descansaaa, besos”.

Al Doctor Antonio Aguilar-Salvatierra Raya, mi director, mi compañero... mi amigo, sin su ayuda, apoyo y fe en mí no habría sido capaz de llegar hasta aquí. Ha sido un orgullo verle crecer a mi lado y poder aprender de él. Gracias por estos nueve años y por todos los que vendrán.

No me puedo olvidar del Doctor Javier Guardia Muñoz, al que admiro y tengo un gran cariño. Gracias por esa fina mirada crítica, por dar siempre tu punto de vista, por procurar que seamos mejores en lo que hacemos y por estar siempre ahí.

De corazón, gracias al profesor José Luís Calvo Guirado, porque en todo momento me ha tendido la mano, por hacer que lo difícil parezca sencillo con su habitual sentido del humor y contagiante alegría que transmite en todas las cosas. Es un privilegio conocerte y formar parte de tu equipo.



A Ana Boquete y Alejandro Uribe, mis compañeros en este largo proceso. Ha sido difícil, nervios, agobios, nos han puesto muchos obstáculos, pero juntos los hemos superado.

A mis padres Paco y Maribel y mi hermano Francisco, por su apoyo incondicional y animarme a seguir adelante en todo momento, gracias por hacer de mi la persona que hoy soy.

A mis compañeros y amigos, Santiago, Vanesa, Myriam, Antonio, Inma, Loli por apoyarme incondicionalmente y en especial a David.

A Dentaïd, y en especial a Enric Masdevall, Karen Romero y Juan Carlos Manzano, por el apoyo y confianza incondicional que nos brindaron cuando esta investigación no era más que una ilusión.

A todos los participantes que colaboraron para la realización del estudio, ya que sin ellos no podríamos haber llevado a cabo este proyecto.

Muchas gracias a todos.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. GENERALIDADES DE LA SALIVA.....	2
1.2. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS.....	8
1.3. ETIOLOGIA DE LA XEROSTOMÍA.....	18
1.4. XEROSTOMÍA POR FÁRMACOS.....	20
1.5. TRATAMIENTOS DE LA XEROSTOMIA.....	24
1.6. EL ÁCIDO MÁLICO.....	27
2. OBJETIVOS.....	29
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	31
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	32
3.2. MEDICIONES.....	37
3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	43
4. RESULTADOS.....	44
5. DISCUSIÓN.....	48
6. CONCLUSIONES.....	54
7. BIBIOGRAFÍA.....	56
8. ANEXOS.....	68

## **Listado de abreviaturas**

**ADT.** Antidepresivos tricíclicos

**IECA.** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

**AAS.** Ácido acetilsalicílico

**M3R.** Receptores muscarínicos M3

**ATP.** Adenosín trifosfato

**ARA-II.** Antagonistas de los receptores de angiotensina II

**DMQ.** *Dry Mouth Questionnaire*

**MSG.** Glutamato monosódico

## Índice de tablas y figuras

### **TABLAS:**

Tabla 1: Componentes de la saliva y sus funciones

Tabla 2. Cuestionario de boca seca (DMQ) que se realizó a los participantes.

Tabla 3. Edad, sexo, valores DMQ y duración del efecto del spray en los participantes. Valores medios  $\pm$  desviación standard.

### **FIGURAS:**

Figura 1. Inflamación gingival en una paciente portadora de prótesis removible que padece xerostomía

Figura 2. Detalle de la lengua de una paciente con xerostomía

Figura 3. Representación del sistema de conductos que se forma a partir de los acinos en la glándula salival (Brand RW et al 1999)

Figura 4. Representación de las tres glándulas mayores. (Lippert H 2005)

Figura 5. Ejemplo del tratamiento múltiple que reciben numerosos pacientes en la actualidad

Figura 6. Fórmula estructural del ácido málico (Wikipedia.org)

Figura 7. Diagrama de flujo del estudio

Figura 8. Presentación de los sprays utilizados en el estudio

Figura 9. Áreas de la mucosa oral donde se aplica el spray

Figura 10. Toma de muestras de saliva

Figura 11. Botes utilizados en la recolección de las muestras de saliva

Figura 12. Balanza de precisión usada en el estudio

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

Figura 14. Conservación de las muestras de saliva tras su obtención

Figura 15. Media y desviación estándar de la tasa de flujo salival no estimulado, inicial y a las 2 semanas, de los participantes (grupo test y placebo)

Figura 16. Media y desviación estándar de la tasa de flujo salival estimulado, inicial y a las 2 semanas, de los participantes (grupo test y placebo)

Figura 16. Comparación del rango de secreción salival tras el uso de MSG (glutamato monosódico), Citrate (ácido cítrico) y Resting State (estado de reposo).

## **Resumen**

Objetivo: Evaluar la eficacia clínica de un sialogogo tópico en spray (ácido málico 1%) en el tratamiento de la xerostomía inducida por fármacos antihipertensivos.

Diseño del estudio: Esta investigación se llevó a cabo mediante un ensayo clínico experimental aleatorizado controlado a doble ciego con 45 sujetos diagnosticados de xerostomía inducida por antihipertensivos que se dividieron en 2 grupos: el primer grupo (25 pacientes) recibió un sialogogo tópico en spray (ácido málico 1%), mientras que el segundo grupo (20 pacientes) recibió un placebo. Ambos se administraron a demanda durante dos semanas. Para valorar la xerostomía antes y después de la aplicación del producto y del placebo se utilizó el *Dry Mouth Questionnaire* (DMQ). Se cuantificó el flujo salival no estimulado y estimulado antes y después de la aplicación del spray. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS v17.0. Se estudiaron las diferencias entre los valores del DMQ al principio y final del estudio (a las 2 semanas) mediante el test de Mann-Whitney y se aplicó el test de la *t* de Student para analizar los flujos salivales. Se estableció la significación estadística en  $p < 0.05$ .

Resultados: Los valores del DMQ aumentaron (mejoría) significativamente de 1.21 a 3.36 puntos ( $p < 0.05$ ) tras la aplicación del spray de ácido málico 1%; mientras que en los pacientes que recibieron un placebo, el valor DMQ aumentó de 1.18 a 1.34 ( $p > 0.05$ ). Después de 2 semanas de tratamiento con ácido málico, el flujo salival no estimulado aumentó de 0.17 a 0,242 mL/min, mientras que el estimulado aumentó de 0,66 a 0.92 mL/min ( $p < 0.05$ ). Después de la aplicación del placebo la tasa de flujo salival no estimulado fué de 0.152 a 0.146 mL/min y el flujo

estimulado incrementó de 0.67 a 0.70 mL/min ( $p>0.05$ ).

Conclusión: El spray de ácido málico 1% mejoró la xerostomía inducida por fármacos antihipertensivos y estimuló la producción de saliva.





## 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. GENERALIDADES DE LA SALIVA

La saliva es un complejo fluido biológico; es la encargada de iniciar el proceso digestivo, producir efectos antimicrobianos, ayudar a mantener la flora normal en la cavidad oral, el pH e integridad de los órganos dentarios y mucosa oral. Del adecuado cumplimiento de todas y cada una de sus funciones depende propiamente de la cantidad y composición de la saliva (**De Almeida P et al 2008**).

La saliva es producida en las glándulas salivales. Aproximadamente el 90% se forma en las glándulas salivales mayores (parótida, submaxilar y sublingual), mientras que el 10% restante es producido por las glándulas menores repartidas por toda la cavidad oral (**Humphrey SP et al 2001**).

Se caracteriza por ser incolora, transparente, ligeramente viscosa, insípida e inodora, estas características dependen en gran medida de su composición, ya que la saliva es un 99% agua; del resto sus principales componentes son:

- Componentes orgánicos no proteicos del tipo urea, colesterol, lactato, creatinina...
- Componentes inorgánicos: fluoruros, fosfatos, así como gran cantidad de iones.
- Glicoproteínas y componentes proteicos (varias familias de moléculas destacando la amilasa salival o ptialina, las mucinas, IgAs, histatinas y en menor medida eritropoyetina, catalasas, peroxidases, varios tipos de Igs,

factores de crecimiento, etc.).

Dentro de las funciones generales de la saliva destacan: ayudar a la formación del bolo alimenticio, facilitar la fonación, contribuir a la gustación, mantener un pH adecuado, acción antimicrobiana (**Bagán JV et al 1995; Llana-Puy C et al 2006; Bascones A et al 2007**) y permite la remineralización de los dientes (**Brady M et al 2008; Sreebny 2010**).

Existen varias funciones específicas de la saliva (Tabla 1).

La saliva puede clasificarse, de acuerdo a la forma de obtenerla, en estimulada y en reposo, basal o no estimulada (**Sreebny LM et al 1981; Dawes C 1996**).

La saliva basal o no estimulada es aquella que se obtiene cuando el individuo está despierto y en reposo, siendo mínima la estimulación glandular y en ausencia de estímulos exógenos (**Sreebny LM et al 1981**). Por otro lado, la saliva estimulada es aquella que se obtiene al activar la glándula por medio de mecanismos externos. Estos estímulos pueden ser la masticación o a través del gusto. En este caso, la glándula parótida es la más relevante y hace un aporte mayor de fluido salival el cual es de un 50% del total (**Dawes C 1996**).

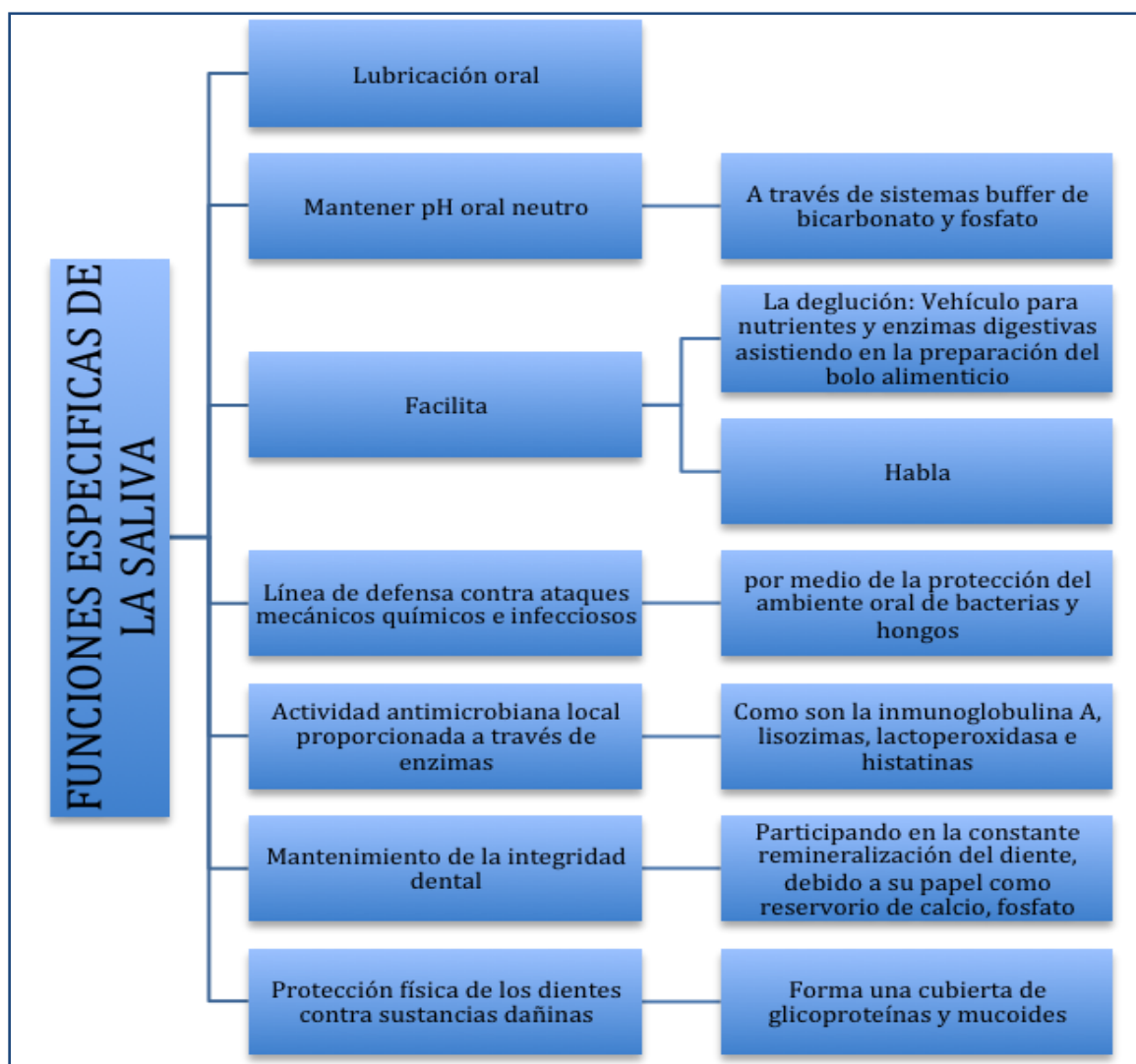


Tabla 1: Componentes de la saliva y sus funciones

Por lo tanto, la composición de la saliva mixta estimulada es muy parecida a la secreción hecha por la glándula parótida cuando se estimula debido a su aporte a la saliva total. Entonces, 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 dental

(**Tenovuo J** 1997).

La tasa de flujo salival se puede obtener en condiciones de estimulación o de reposo y se calcula dividiendo el volumen salival entre el tiempo de recolección (**Lagerlöf F et al** 1994). El flujo salival en reposo normal es de 0.1-0.2 mL/min, mientras que el flujo salival estimulado es superior a 0.7 mL/min, así en individuos sanos, aproximadamente se produce alrededor de 0,5 litros de saliva al día, del cual el 25% proviene de las glándulas submaxilares y un 66% proviene de las glándulas parótidas (**Silvestre FJ et al** 2009; **Whelton H** 1996).

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 factores (**Anderson MH et al** 1994). Así, una tasa 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.

Hay factores que influyen en el flujo salival, en primer lugar está el sistema nervioso y ciertos factores tanto biológicos como ambientales. Además, de este son importantes otros factores entre ellos la edad, sexo, tamaño glandular, peso corporal, el estado de hidratación, factores emocionales exposición a la luz, estimulación previa, ritmos circadianos, tamaño de las glándulas, fármacos y hábitos que ocasionan variaciones en la tasa de flujo salival (**Watanabe S et al** 1988).

Clínicamente existen dos tipos de trastornos en relación a la cantidad de

saliva secretada: la sialorrea y la hiposialia. La primera es un aumento de saliva en la cavidad bucal, por el contrario la hiposialia es la disminución o pérdida de saliva, debido a una disminución en su producción o a un aumento de su consumo (**Bagán JV et al 1995**).

Existe controversia en la definición de xerostomía e hiposialia ó hiposalivación, la xerostomía se define como el síntoma subjetivo o sensación percibida por el paciente de sequedad bucal, mientras que la hiposalivación es el signo objetivo de la reducción de la tasa de flujo salival (**Rodríguez EH et al 2006**).

Clásicamente, se acepta que cuando el flujo salival se reduce en torno al 50%, aparecen los signos y síntomas de la xerostomía. Además, 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%) (**Chilenos E et al 2002; Dawes C et al 1987**).

Las manifestaciones clínicas de la xerostomía: mucosa seca y pegajosa, saliva con consistencia pastosa, cavidad oral con aspecto pálido y grietas generalizadas, mucosa de aspecto muy delgado, susceptibilidad a gingivitis, ausencia del acúmulo de saliva en el suelo de boca, labios resecos, lengua seca e irritada 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 oral (**Cassolato SF et al 2003; Fox PC 1996**) (Figuras 1 y 2).



Figura 1. Inflamación gingival en una paciente portadora de prótesis removible con xerostomía



Figura 2. Detalle de la lengua de una paciente con xerostomía

## 1.2. ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS

Las glándulas salivales surgen de un cordón epitelial que crece en el tejido conjuntivo subyacente, el cual forma más tarde un conducto. Al final de este conducto, se forma un cúmulo de células secretoras, y estos cúmulos, similares a racimos de uvas tienen extremos tubulares. Los extremos secretores se los conocen como acinos, estos pueden ser mucosos, serosos o seromucosos.

El borde externo o base de las células descansa sobre una membrana basal situada entre las células y el tejido conjuntivo donde se encuentran los nervios y vasos sanguíneos necesarios para diversos aspectos de la actividad celular. La base de las células se encuentra rodeada de tejido conjuntivo, y parcialmente alrededor de cada acino secretor hay una célula mioepitelial, esta célula posee la capacidad de contraerse como un músculo. Sus proyecciones rodean el acino, así al contraerse lo comprime produciendo la liberación de su contenido al exterior por el sistema de conductos (Figura 3).

La secreción de los acinos mucosos es ligeramente viscosa debido a la producción de mucinas. Aunque la saliva producida por estos acinos es en un 99% agua, posee una serie de iones inorgánicos, como sodio, potasio y cantidades muy secundarias de amilasa.

Morfológicamente un acino mucoso es más tubular y posee una luz más larga que un acino seroso y las membranas celulares pueden observarse más fácilmente en las caras adyacentes de las células. El núcleo de una célula mucosa



suele ser plano y se sitúa en la región basal de la misma que posee una forma piramidal.

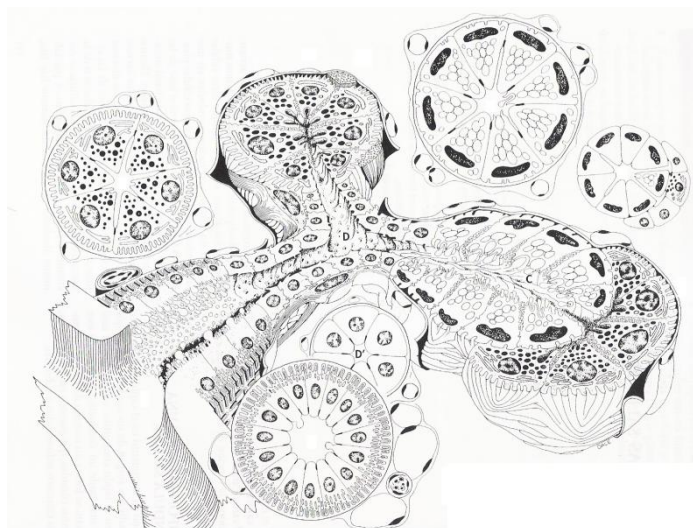


Figura 3. Representación del sistema de conductos que se forma a partir de los acinos en la glándula salival (**Brand RW et al 1999**)

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

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

tanto componente mucoso como seroso, en estos pueden observarse los dos tipos de acinos separados o también juntos constituyendo los acinos mixtos o seromucosos. En estos acinos las células mucosas forman una estructura tubular, y en el extremo del conducto un grupo de células serosas que constituyen un cúmulo con forma de media luna que se denominan semilunar serosas. Por poseer células de los 2 tipos, su producción es una mezcla de la que se obtendría de acinos serosos y mucosos.

#### *Sistema de conductos.*

Las glándulas salivales poseen una cantidad variable de lobulillos, según su tamaño, y debido al tejido conjuntivo que lo rodea. Existe una serie de tipos diferentes de conductos, algunos dentro del lóbulo, otros entre ellos, y algunos fuera de la glándula dirigiéndose a la superficie de la cavidad oral (**Brand RW et al 1999**). Por tanto podemos clasificar este sistema de conductos en:

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

#### *Anatomía:*

Atendiendo a su tamaño, hay que considerar una serie de pequeñas glándulas salivales situadas en su mayoría en la lámina propia de la mucosa o en la submucosa de la cavidad bucal, desembocando por pequeños conductos en la

misma; y otro tipo de glándulas, o glándulas salivales propiamente dichas de la anatomía clásica, pares, de gran tamaño y que se encuentran por fuera de la mucosa e incluso a distancia de la cavidad bucal, aunque unida a ésta por su conducto exterior; son las glándulas salivales mayores (parótida, submandibular y sublingual) (Figura 4).

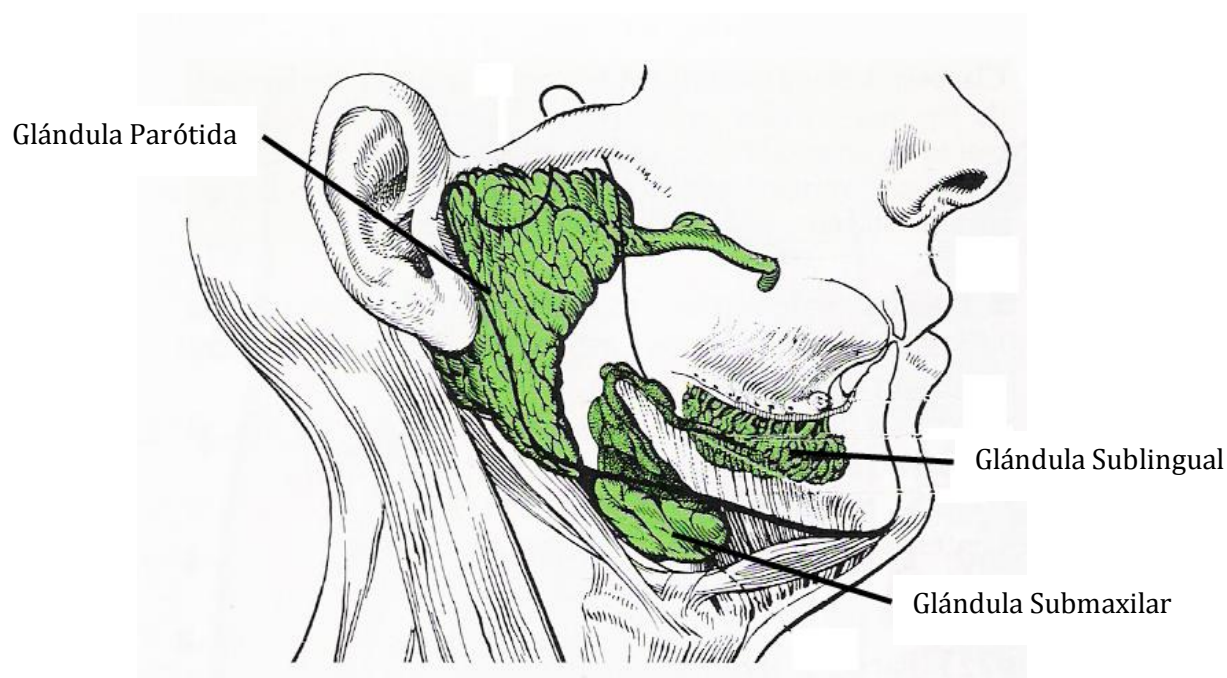


Figura 4. Representación de las tres glándulas mayores. (Lippert H 2005)

La secreción de la glándula parótida es acuosa y rica en amilasa, mientras que la de la sublingual es bastante viscosa, con gran contenido en moco y amilasa; en cambio la saliva segregada por la glándula submandibular es un intermedio entre las anteriores. La glándula parótida contribuye en la producción diaria de saliva en un 25- 30 %, las submandibulares en un 60% y en un 3 % las glándulas

sublinguales.

Existen otras diferencias entre las glándulas salivales mayores y menores, las primeras producen su secreción de forma intermitente, bajo control nervioso, mientras que las menores lo hacen de forma más o menos continua.

Las glándulas salivales menores están diseminadas por toda la extensión de la mucosa de la cavidad bucal, son muy numerosas y se distinguen glándulas labiales, bucales o yugales, palatinas y linguales. Las labiales y bucales llevan sus secreciones al vestíbulo de la cavidad bucal, y las linguales y palatinas lo hacen en la cavidad bucal propiamente dicha. Las glándulas palatinas están situadas en el paladar. Las labiales ocupan la cara posterior de los labios, haciendo allí incluso relieve. Las yugales o bucales se sitúan en la mucosa de las mejillas, hablándose de glándulas molares para las que se sitúan cerca de la desembocadura del conducto parotídeo o de Stenon. Las glándulas de Weber son las glándulas situadas en los bordes laterales y zona posterior de la lengua, y las glándulas de Blandin o de Nühn están en la cara inferior de la lengua, cerca de su ápex, a ambos lados de la línea media. Las glándulas linguales posteriores y laterales y las glándulas palatinas son de tipo mucoso, las glándulas labiales y bucales son de tipo mixto y el resto de las glándulas menores son de tipo seroso.

**La glándula parótida** en el adulto es compuesta, aunque en el niño puede contener unidades mucosas. Es la más voluminosa de todas las glándulas salivales, con un peso que oscila entre 25 y 30 gramos. Se sitúa entre la mandíbula, la apófisis estiloides y la apófisis mastoides, justamente detrás de la rama de la

mandíbula y delante del músculo esternocleidomastoideo. Rodea a la rama de la mandíbula, para ponerse en contacto con la faringe; está separada de la glándula submandibular por un espesamiento de la fascia, que constituye el ligamento estilomandibular. En su porción más craneal se localiza delante y debajo del oído (por eso se denomina glándula parótida) y, por tanto, tiene relación con la articulación temporomandibular. Presenta una apariencia sonrosada y con un aspecto lobulado bastante regular. Sin embargo, su forma es muy irregular pues durante el desarrollo crece hacia la fascia cervical y queda moldeada en relación a las estructuras óseas con las que se relaciona. Se han descrito dos porciones, una superficial y otra profunda en la glándula, unidas por un istmo, en relación al cual se sitúan las ramas del nervio facial.

La región parotídea, superficialmente viene a estar comprendida entre el borde posterior de la mandíbula y la articulación temporomandibular. La pared anterior de la celda es el borde posterior del músculo masetero, borde posterior de la rama mandibular y músculo pterigoideo medial. La glándula parótida se relaciona en su cara o superficie externa únicamente con la piel y la fascia correspondiente, ya que su situación es prácticamente subcutánea. De su extremo anterior surge el conducto parotídeo o de Stenon, acompañado a menudo de tejido glandular accesorio. Esta cara externa es plana o ligeramente convexa, extendiéndose desde la zona del arco zigomático hasta el ángulo de la mandíbula, y en su zona posterior invade el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo. En ella se encuentran empotrados pequeños ganglios linfáticos. A corta distancia del conducto parotídeo caminan superiormente al mismo la arteria y vena

transversas de la cara, discurriendo paralelamente al conducto, aunque a veces descienden para cruzarlo superficialmente.

El conducto parotídeo o de Stenon (*ductus parotideus*) tiene, aproximadamente, 5 cm de longitud y 3 mm de diámetro. Se dirige horizontalmente hacia delante, desde el borde anterior de la glándula, situándose por fuera del músculo masetero en un desdoblamiento de la aponeurosis, en el borde anterior de este músculo. Se incurva, rodeando la bola adiposa de Bichat, para ingresar en la cavidad bucal, atravesando el músculo buccinador y discurriendo un tanto bajo la mucosa. Su desembocadura se hace a nivel del segundo molar superior.

La glándula parótida recibe su irrigación de los vasos que la atraviesan, es decir, de la arteria carótida externa, así como de su rama Terminal, la arteria temporal superficial. Por otra parte su inervación corre a cargo del nervio auriculotemporal, que también la atraviesa. Las fibras sensitivas son trigeminales, mientras que las motoras parasimpáticas proceden del nervio glossofaríngeo. El dolor que se siente en esta región debido a los tumores parotídeos probablemente será debido a la tensión de la fascia parotídea y compresión de los nervios auriculotemporal y auricular mayor.

**La glándula submandibular o submaxilar** (*glandula submandibularis*) tiene un volumen algo mayor que la mitad de la parótida, ocupando el ángulo que forman entre sí el cuerpo de la mandíbula con el músculo milohioideo. Tiene una forma triangular al corte, con una prolongación que surge de su zona medial.

Presenta una prolongación anterior, o proceso sublingual, que saliendo de su parte profunda se introduce entre el músculo milohioideo y el músculo hiogloso, de modo que entre esta prolongación y el resto de la glándula existe una escotadura ocupada por el borde posterior del músculo milohioideo. Así, la prolongación glandular se sitúa en el suelo de la cavidad bucal, mientras que el resto, la porción que se sitúa en relación con la cara lateral del músculo milohioideo, viene a situarse en la región suprahioidea, ya que el límite entre el suelo de la boca y la región suprahioidea es el propio músculo milohioideo.

La glándula en su cara profunda, cubre a los músculos digástrico, estilohioideo, hiogloso, milohioideo y en parte al hueso hioides, e incluso se sitúa detrás del vientre posterior del músculo digástrico. La parte posterior de la glándula submandibular se relaciona con el músculo constrictor superior de la faringe. La glándula está, pues, en relación con el nervio hipogloso, que va acompañado por la vena lingual; en cambio, la arteria lingual está en su origen en contacto con el polo posterior de la glándula, para después quedar separada de ella por el músculo hiogloso. La arteria facial pasa medialmente al vientre posterior del músculo digástrico y al músculo estilohioideo y entra en relación con la cara medial de la glándula, en la cual labra un canal a veces muy profundo, para después pasar a la región facial. Ello explica que la glándula esté irrigada por la arteria facial.

El conducto submandibular o de Wharton (ductus submandibularis) se forma por la reunión de dos conductos, uno craneal y otro caudal, ramificados dicotómicamente en el espesor de la glándula. Es un conducto de paredes delgadas,

resistente, de una longitud de 5 cm, que emerge de la cara profunda de la glándula y que se dirige hacia delante y adentro, medialmente al músculo milohioideo, apoyado sobre el músculo hiogloso primero y el geniogloso después. Primero se sitúa por encima y por fuera del nervio lingual, cruza después su cara inferior y, ya dividido éste en varias ramas, se coloca por dentro y por delante. El conducto se sitúa lateralmente al nervio hipogloso y termina abriéndose en 1, 2 o 3 orificios a los lados del frenillo lingual, a cuyo nivel la mucosa forma un relieve o papila salival sublingual.

Las arterias de la glándula submandibular proceden de la arteria facial y una rama de ésta, la arteria submentoniana. También recibe ramas de la arteria lingual. Las venas acompañan a las arterias y drenan en la vena facial. Los linfáticos drenan hacia los ganglios linfáticos submandibulares de la cadena yugular interna. La inervación parasimpática procede del ganglio submandibular, vía cuerda del tímpano y nervio lingual. Las fibras simpáticas proceden del ganglio cervical superior, a través de los plexos correspondientes que acompañan a las arterias facial y lingual.

**La glándula sublingual** (*glandula sublingualis*) es la más pequeña de las tres glándulas salivales mayores y la más profundamente situada. Su peso viene a ser una cuarta parte del de la parótida. Resulta de un conglomerado formado por la unión de dos porciones distintas genéticamente, de modo que su porción interna se fusiona con el conducto excretor de la glándula submandibular, para desaguar ambas conjuntamente en la papila sublingual; el conducto excretor de la glándula sublingual mayor es el de Bartholin. La porción externa de la glándula está



constituida por un número variable de pequeñas glándulas (5 a 14) o glándulas sublinguales menores, cuyos pequeños conductos excretores (conducto de Walther) vierten su secreción en el suelo de la cavidad bucal por fuera de la papila sublingual en forma lineal. Las dos porciones forman una masa glandular del tamaño de una aceituna mediana, envuelto el conjunto en una atmósfera de conjuntivo, colocado inmediatamente por dentro del cuerpo de la mandíbula, en la región sublingual, a cuyo nivel la mandíbula presenta la correspondiente depresión o fosa sublingual, por encima de la línea milohioidea.

La glándula está irrigada por ramilletes de la arteria lingual, así como por parte de la arteria facial. Las venas desembocan en las venas linguales profundas. La inervación simpática le llega acompañando a las correspondientes arterias. Y en cuanto a su inervación parasimpático, procede del VII par craneal, a través de la cuerda del tímpano por fibras que van unidas al nervio lingual y que hacen su sinapsis en el ganglio submandibular, situado próximo a estas glándulas (**Velayos JL 2007**).

### 1.3. ETIOLOGIA DE LA XEROSTOMÍA

La xerostomía es la sensación subjetiva de sequedad bucal, producida, en muchos casos, por una secreción salival disminuida o cambios en la composición bioquímica de la saliva. Los pacientes con xerostomía refieren a menudo dificultades al masticar, tragar o incluso hablar, sobre todo aquellos que son portadores de prótesis dentales. La xerostomía es un concepto subjetivo, mientras que la hiposalivación se refiere a una disminución de la tasa de flujo salival, y por tanto, es objetivo y cuantificable (**Cassolato SF et al 2003; Navazesh M et al 1992; Mittal S et al 2011**).

La etiología de la xerostomía es multicausal, dentro de las posibles causas destacan: ingesta de fármacos xerostomizantes (fundamentalmente antihipertensivos y antidrepeivos) (**Gómez-Moreno G et al 2013a**), radioterapia de cabeza y cuello, quimioterapia, así como ciertas patologías sistémicas como es el caso del Síndrome de Sjögren (**Silvestre FJ et al 2009; Mosqueda A et al 2004**).

Además, existen factores psicógenos que se han relacionado con la xerostomía tales como el estrés, ansiedad y depresión (**Gómez-Moreno G et al 2013b**), (este tipo de xerostomía no suele venir acompañada por hiposalivación). También se ha descrito este síntoma en pacientes con anorexia nerviosa, tras el consumo excesivo de tabaco, así como en pacientes diabéticos y en quienes toman de forma continua diuréticos (**Bergdahl M et al 2000; Avcu N et al 2005; Gómez-Moreno G et al 2013c**).

En adultos mayores existe una menor producción de saliva. Así, en Nueva Zelanda el 79% de los ancianos presentan xerostomía, sin diferencias en cuanto a género (**Murray T et al 2006**). Turner y cols en 2007, muestran que el 30% de la población de 65 años y más experimenta xerostomía por hipofunción glandular (**Turner MD et al 2007**), mientras que Johansson y cols encontraron un 21% de prevalencia de xerostomía en personas mayores de 50 años, siendo mayor presencia en mujeres (**Johansson AK et al 2009**). La causa más frecuente en este grupo de pacientes es el uso de medicamentos, un 80% de los medicamentos más comúnmente prescritos se ha referido que pueden provocar xerostomía (**Murray T et al 2006; Formiga F et al 2003**).

## 1.4. XEROSTOMÍA POR FÁRMACOS

En la actualidad, debido al aumento de la edad media de la población estamos siendo testigos de un aumento exponencial del consumo de fármacos (Figura 5).



Figura 5. Ejemplo del tratamiento múltiple que reciben numerosos pacientes en la actualidad

En la literatura hay descritos más de 500 fármacos, incluidos en 42 grupos farmacológicos diferentes (Scully C et al 2004; Martín-Piedra MA et al 2011) los que pueden causar xerostomía como efecto adverso. Los fármacos con mayor efecto xerostomizante son:

- Aquellos que tienen una acción directa sobre el sistema nervioso autónomo, que regula la secreción de las glándulas (acción anticolinérgica, bloqueantes adrenérgicos),
- Aquellos con impacto indirecto sobre el sistema nervioso central

(antipsicóticos, ansiolíticos),

- Fármacos que reducen fluidos corporales, principalmente diuréticos. Además, existen factores psicógenos que se han relacionado con la xerostomia como estrés, ansiedad o ciertos cuadros depresivos. (**Berdahl M et al 2000**)

Los fármacos más relacionados con la aparición de la xerostomía son:

- Los antidepresivos (principalmente los antidepresivos tricíclicos: ADT) (**Murray W et al 2006**),
- Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), sobre todo cuando se asocian a benzodiazepinas (**de Almeida PV et al 2008**),
- Antihipertensivos, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA),
- Hipoglucemiantes orales,
- Ácido acetilsalicílico (AAS),
- Suplementos de hierro (**Thomson WM et al 1999**).

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 polimedicación, sino también a una degeneración progresiva del parénquima glandular inherente al envejecimiento. La prevalencia en sujetos mayores de 65

años oscila entre el 20% y el 46% (**Gupta A et al 2006; Locker D 1993; Narhi TO 1994**).

Existen diferentes mecanismos que relacionan la xerostomía con la ingesta de fármacos, pero la mayoría se deben a una acción anticolinérgica: Los receptores muscarínicos M3 (M3R) median la neurotransmisión colinérgica parasimpática de las glándulas salivales y lagrimales, pero otros receptores también pueden estar implicados. Los bloqueadores ganglionares y particularmente los beta-bloqueantes pueden causar sequedad de boca asociado con la activación del sistema nervioso central y glándula salival en sus receptores alfa 2-adrenérgicos. Por ejemplo, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), producen sequedad de boca en aproximadamente 13% de los pacientes (**Scully C et al 2004**).

Por otro lado, los fármacos estimulantes selectivos de los receptores imidazolínicos del tronco encefálico como la moxonidina o la rilmenidina parecen modular la actividad simpática y la presión arterial sin afectar de forma determinante el flujo salival. Moxonidina puede producir sequedad de boca con más frecuencia pero sólo en una minoría (<10%), y significativamente menor que con los antihipertensivos mayores. Rilmenidina produce menos sequedad de bucal (**de Almeida PV et al 2008**).

Existen diferentes posibilidades terapéuticas para tratar la xerostomía (sialogogos, sustitutos salivales, medidas generales...), aunque la eficacia de muchas de ellas es controvertida (**Cassolato SF et al 2003; Gupta A et al 2006; Silvestre-Donat FJ et al 2004**).

Numerosa literatura ha descrito los ácidos cítrico y málico como estimulantes salivales, aunque en principio su uso se descartó por el efecto desmineralizante sobre el esmalte dentario (**Anneroth G et al 1980; Davies AN 2000**). Sin embargo, estudios recientes han mostrado un descenso del potencial efecto desmineralizante del ácido málico cuando se usa en una concentración adecuada (4.7%) y combinado con xilitol y fluoruros (**da Mata AD et al 2009**).

## 1.5. TRATAMIENTOS DE LA XEROSTOMIA

El manejo terapéutico inicial de la xerostomía es tratar a la causa que genera la xerostomía. En el caso de la xerostomía inducida por fármacos como es el caso de la originada por el consumo de antihipertensivos, nos encontramos con pacientes que recibirán este tratamiento de forma crónica, posiblemente de por vida, y la supresión del mismo produciría un mayor daño para el sujeto (**Llena-Puy C 2006; Sreebny LM et al 1981**).

Existen diferentes posibilidades terapéuticas para tratarla, muchas de las cuales tienen una eficacia controvertida (**Cassolato SF et al 2003; de Almeida PV et al 2008; Gupta A et al 2006**).

Navazesh y cols en 1992, propusieron una guía de examen clínico para el diagnóstico de pacientes con boca seca, en donde toma como criterios clínicos a evaluar los siguientes: sequedad de labios, deshidratación de la mucosa bucal, acumulación salival en el suelo de boca, presencia de malestar durante la palpación de glándulas salivales, examen de la mucosa lingual e índice periodontal (**Navazesh M et al 1992**).

Es importante clasificar en primer lugar la xerostomía entre reversible e irreversible. En los casos irreversibles (donde el parénquima salival está destruido como es el caso de la radioterapia y de patologías como el síndrome de Sjögren) el tratamiento es únicamente paliativo con el uso de sustitutos de la secreción salival, que da poco resultado ya que la consistencia y composición de estos análogos de la



saliva hace que sean incómodos y desagradables para el paciente.

En los casos reversibles por causas ambientales, se resuelven en pocos días de forma espontánea, mientras que en caso de la xerostomía inducida por fármacos, donde la supresión de su consumo puede traer graves consecuencias para el paciente y que debe de mantenerse por largos periodos de tiempo, la pauta de actuación puede ser:

- Ejerciendo efecto a nivel local. Este debe dirigirse hacia la estimulación de la glándula (sustancias conocidas como sialogogos), bien por efecto de la estimulación mecánica durante la masticación, o por la estimulación que producen algunos sabores.
- Ejerciendo efecto a nivel sistémico. Se utilizan de fármacos con acción colinérgica o anticolinesterásica para estimular la secreción salival. Los más usados son la pilocarpina y la cevimelina (**Ramos-Casals M et al 2010, Tomiita M et al 2010, Komai K et al 2009, Weber J et al 2008**). Estos fármacos tienen un efecto similar, si bien la cevimelina tiene un efecto más lento y de mayor duración que la pilocarpina.

Entre los principales inconvenientes encontramos la aparición de un gran número de efectos adversos como son una mayor transpiración, náuseas, diarrea, poliuria, insomnio... (**Margaix-Muñoz M et al 2009**). Además de estos efectos adversos su uso debe ser limitado en determinadas patologías como son la hipertensión arterial, el asma...). En ambos casos es conveniente la humidificación de la mucosa oral con pequeños sorbos de agua a lo largo del día.

Debido a la alta prevalencia de la xerostomía, la disminución en calidad de vida que deriva de ella y la ausencia de un tratamiento eficaz sin demasiados efectos secundarios, es necesario evaluar la eficacia de nuevos productos en el manejo de la xerostomía inducida por medicamentos como 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 que se encargó de describirlo completamente. Este ácido se obtiene comercialmente por síntesis química (**Russell J et al 1995; Abraham G et al 1992**).

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 ácido de las mismas), manzanas (el sabor ácido en la punta de la lengua proviene de la presencia de este ácido), las cerezas no maduras, etc. En las verduras se encuentra en cierta cantidad en los peciolo del ruibarbo.

El ácido málico es parte principal del Ciclo de Krebs (proceso que activamos en el cuerpo para obtener energía de los alimentos). La función del ácido málico es participar en el complejo proceso de obtención de adenosín trifosfato (ATP). Parece ser que la deficiencia de ácido málico en los tejidos puede ser uno de los factores para sufrir fibromialgia, una enfermedad caracterizada por abundantes dolores musculares (**Russell J et al 1995**).

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 (E-351), malatos de calcio (E-352). Casi todos ellos se emplean como aditivos alimentarios.

El ácido málico contiene en su molécula un carbono asimétrico y esta característica permite explicar la actividad óptica del ácido málico (Figura 6).

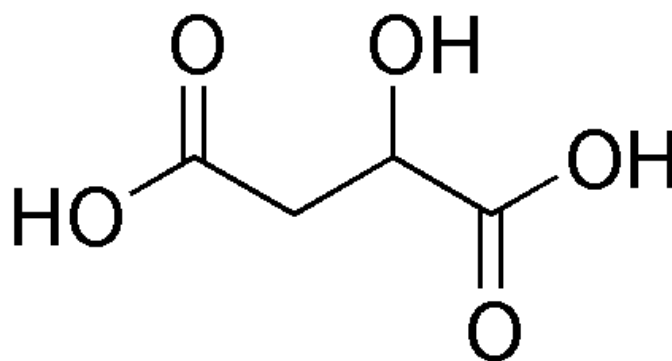


Figura 6. Fórmula estructural del ácido málico (Wikipedia.org)

## 2. OBJETIVOS

## 2.1 Objetivo general

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

## 2.2 Objetivos específicos

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

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Tras obtener la autorización del Comité de Ética de la Universidad de Granada (Anexo 1), se realizó un ensayo clínico experimental aleatorizado controlado a doble ciego (siguiendo las recomendaciones de The CONSORT Statement: <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>) en 45 sujetos. Los pacientes fueron tratados en la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada y Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Murcia.

Todos los participantes padecían xerostomía como consecuencia de la administración crónica de fármacos antihipertensivos, como mínimo debían estar tomando el fármaco más de 1 mes antes de comenzar el estudio. Del total de los participantes, 16 participantes estaban en tratamiento con diuréticos, 14 con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), 7 con beta-bloqueantes no selectivos y 8 con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II).

#### *Criterios de inclusión:*

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

#### *Criterios de exclusión:*

Los criterios de exclusión que marcamos fueron relacionados con otras posibles causas de padecer xerostomía que no se relacionaran únicamente con el



consumo de fármacos para evitar alteraciones en nuestros resultados. Así, descartamos los pacientes que acudieron con:

- Historia de radioterapia de cabeza y cuello,
- Sujetos en tratamiento crónico con fármacos con intenso poder xerostomizante (antidepresivos, ansiolíticos, antipsicóticos, anticolinérgicos, bloqueantes adrenérgicos, antiasmáticos...),
- Síndrome de Sjögren y enfermedades autoinmunes relacionadas con xerostomía (artritis reumatoide, poliartritis nodosa, esclerosis sistémica o lupus eritematoso),
- Sujetos con diabetes y/o terapia hipoglucemiante oral,
- Sujetos alcohólicos crónicos.

De forma aleatoria y equilibrada por tasa de secreción salival los 45 sujetos se distribuyeron en dos grupos de 25 y 20 individuos (Figura 7). La distribución aleatoria se realizó con la ayuda de la web: <http://www.randomization.com>, con la que se generó un plan de aleatorización que asoció a cada código numérico (participante) una de estas dos etiquetas: “test” (sería tratado con un spray que contiene ácido málico 1%) o “placebo” (sería tratado con un spray que no contiene ácido málico) (Figura 8). El plan de aleatorización generado se entregó a una persona ajena al estudio para impedir que participante y observador pudieran conocer la composición del producto que se empleó. Ningún participante abandonó el estudio.

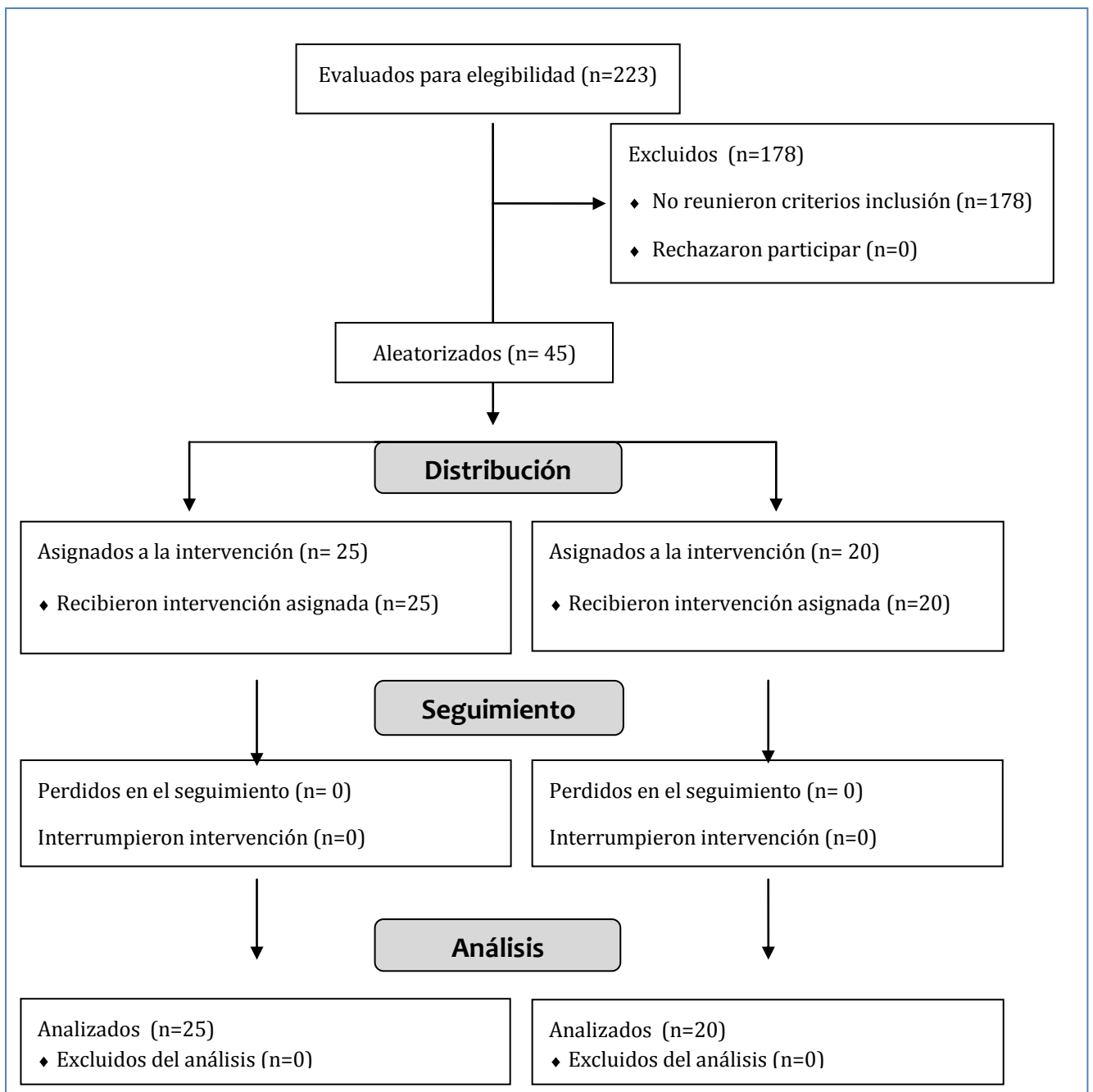


Figura 7. Diagrama de flujo del estudio



Figura 8. Presentación de los sprays utilizados en el estudio

No hubo restricciones de edad, sexo y condiciones orales (edentulismo, portadores de prótesis...). Tras obtener el consentimiento informado por escrito (Anexo 2) de cada participante (según la Declaración de Helsinki) (Anexo 3) y realizar la anamnesis (Anexo 4), se le realizó la siguiente pregunta a cada participante: ¿con que frecuencia se nota la boca seca? Las respuestas posibles fueron: nunca, de vez en cuando, frecuentemente o siempre. Los sujetos que contestaron “frecuentemente o siempre” se consideraron con xerostomía, mientras que si respondían nunca o de vez en cuando eran descartados para participar en el ensayo (Murray TW et al 2006).

La intervención consistió en la aplicación de un sialogogo tópico que

contiene 1% de ácido málico (Xeros Dentaïd Spray®, Dentaïd SL, Barcelona, España) sin ningún tipo de marca distintiva, que se le administró a un grupo de 25 participantes durante 2 semanas mientras que al grupo placebo (20 participantes), se le proporcionó un spray con la misma presentación y composición, a excepción del ácido málico. Las aplicaciones fueron a demanda y un máximo de 8 aplicaciones/día (Figura 9).

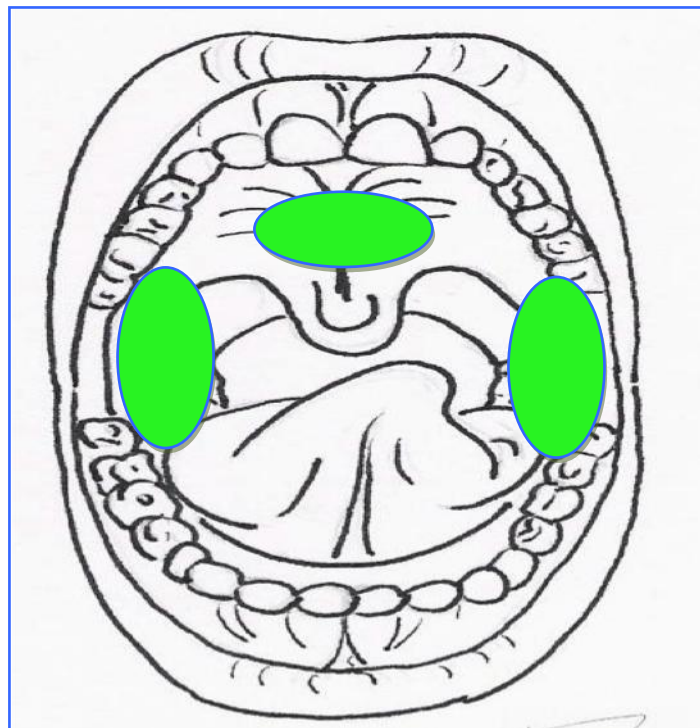


Figura 9. Áreas de la mucosa oral donde se aplica el spray

### 3.2. MEDICIONES

#### *Cuestionario de boca seca (DMQ)*

Para obtener la información subjetiva en relación a la severidad de la xerostomía antes y después del tratamiento con ácido málico o el placebo, se utilizó el cuestionario de Boca Seca (DMQ-Dry Mouth Questionnaire) desarrollado por **Vissink A et al 1987, Gravenmade EJ et al, van der Reijden WA et al y Regelink G et al 1998**, (Tabla 2).

A cada participante se le realizó un cuestionario inicial (DMQ 1) sobre los síntomas relacionados con la sequedad bucal y se le facilitó el spray (ácido málico 1% o placebo). A las 2 semanas se les volvió a realizar el cuestionario DMQ 1 y un cuestionario DMQ 2 sobre la eficacia del spray. El DMQ 1 se usó para puntuar el estado inicial de la sequedad de boca, en particular su influencia en la función oral: cambios al tragar, masticar, hablar y el impacto en la vida diaria. La puntuación corresponde con una escala de 5 puntos (de 0 a 4, donde 0 es “muy seca” y 4 es “nada seca”). A las dos semanas después de la utilización del spray se volvió a realizar el cuestionario 1. El DMQ 2 se realizó específicamente para valorar el efecto del spray se registró en una escala de 5 puntos, que iba desde la ausencia de restricción de la función oral o no sensación de boca seca (puntuación 4) a afectación frecuente (puntuación 0). La frecuencia de aplicación del spray y el tiempo de retención en la cavidad oral también se registraron (Tabla 2).

## DMQ 1

<i>Las preguntas deben ser contestadas inicialmente y después de 2 semanas de uso del agente</i>	
<i>Pregunta</i>	<i>Respuesta (Escala 0-4)</i>
<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

<i>Las preguntas deben ser contestadas después de 2 semanas de uso del agente</i>	
<i>Pregunta</i>	<i>Respuesta (Escala 0-4)</i>
<i>¿Con que frecuencia emplea el agente?</i>	<i>..... veces al día</i>
<i>¿Cuánto tiempo está su boca húmeda tras usar el agente?</i>	<i>..... min.</i>
<i>¿Se reduce la sequedad bucal cuando usa el agente?</i>	<i>Mucho-No se reduce</i>
<i>¿Cómo de seca está su boca cuando usa el agente?</i>	<i>Muy seca-Nada seca</i>
<i>¿Qué le parece el sabor del agente?</i>	<i>Muy agradable-Malo</i>
<i>¿Qué molestias se reducen cuando usa el agente?</i>	
<i>    Sequedad durante el día</i>	<i>Mucho-No se reduce</i>
<i>    Sequedad durante la noche</i>	<i>Mucho-No se reduce</i>
<i>    Quemazón en la boca</i>	<i>Mucho-No se reduce</i>
<i>    Sabor desagradable</i>	<i>Mucho-No se reduce</i>
<i>    Dificultad para dormir</i>	<i>Mucho-No se reduce</i>
<i>    Dificultad para hablar</i>	<i>Mucho-No se reduce</i>
<i>    Dificultad para tragar</i>	<i>Mucho-No se reduce</i>
<i>    Dificultad para comer</i>	<i>Mucho-No se reduce</i>

**Tabla 2.** Cuestionario de boca seca (DMQ) que se realizó a los participantes

## Sialometrías

Como medidas secundarias, se determinaron las tasas de flujo salival estimulado y no estimulado en todos los sujetos (Figura 10). La tasa de flujo salival no estimulado, se obtuvo a partir de la saliva depositada por los sujetos cada 30

segundos durante 15 minutos en tubos de recolección de 20 ml (Figura 11), que se pesaron (en 0.001 g) utilizando una balanza de precisión (Cobos M-150, Cobos, Barcelona, España) (Figura 12). Como la saliva está constituida en un 99% por agua y 1 g de agua equivale a 1 mL, asumimos que 1 g de saliva es 1 mL, por lo que tras pesar las muestras expresamos la tasa de flujo salival como mL/min (Navazesh M et al 1982).



Figura 10. Toma de muestras de saliva



Figura 11. Botes utilizados en la recolección de las muestras de saliva

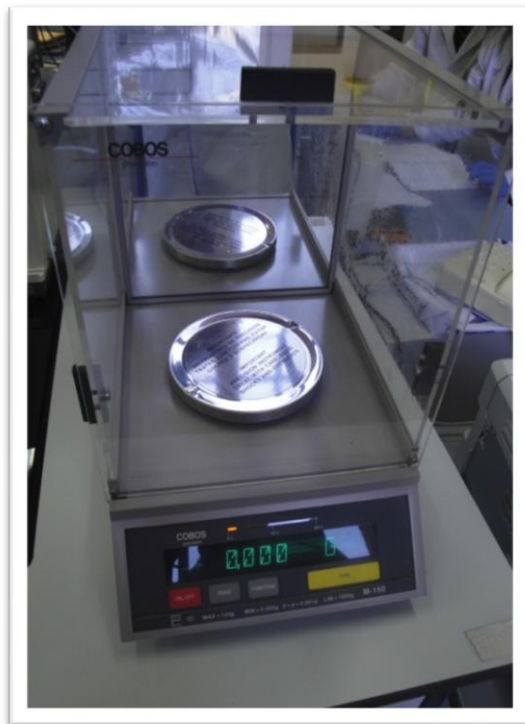


Figura 12. Balanza de precisión usada en el estudio

La saliva total estimulada fue obtenida masticando una gragea de parafina de 1g (Figura 13) durante un periodo de 6 min. La saliva recogida durante el



primer minuto fue descartada, y luego se recogió en otro tubo cada 30 segundos. Tanto el DMQ como las sialometrías se realizaron siempre de 9:00 AM a 11:00 AM, para evitar cualquier variación circadiana. Antes de la cita, a los participantes se les informó que no debían comer, fumar, ni cepillarse los dientes una hora antes de la visita.



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

Tras la toma de las muestras, los botes con la saliva fueron almacenados en envases con hielo seco para su conservación para su posterior almacenamiento a -20°C para ser analizados en caso necesario (Figura 14).

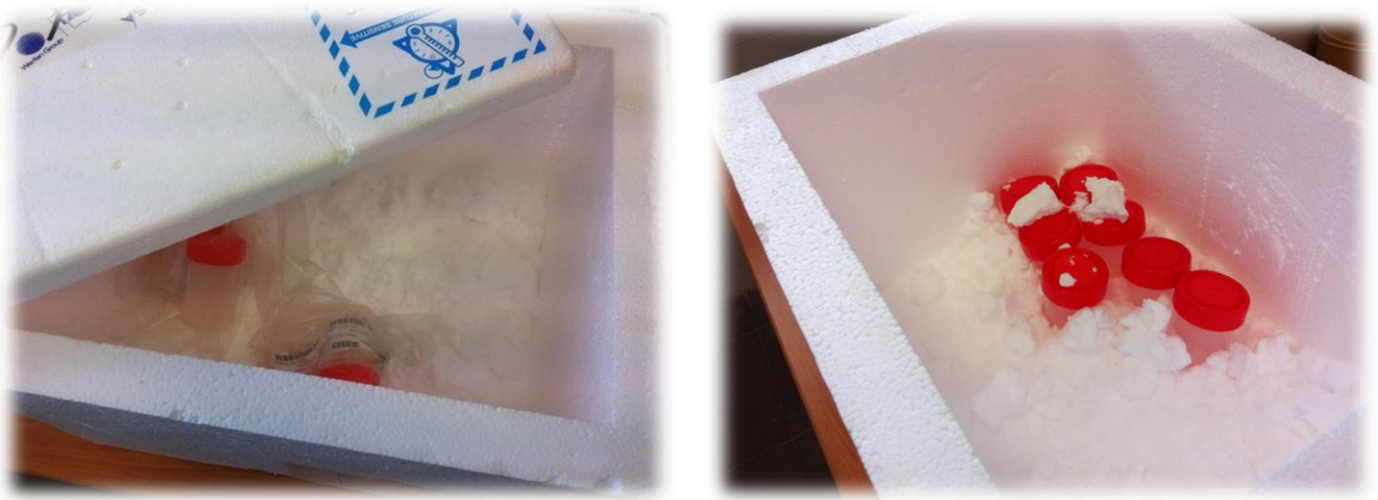


Figura 14. Conservación de las muestras de saliva tras su obtención

### 3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis se realizaron utilizando el software SPSS v20.0 (SPSS Inc., New York, NY, USA). EL objetivo principal fue comprobar las diferencias entre las puntuaciones DMQ al inicio y al final del estudio (semana 2) mediante el test no paramétrico Mann-Whitney. Se aplicó el test de la *t* de Student para analizar las tasas de flujo salival no estimulado y estimulado. Se estableció la significación estadística en  $p < 0.05$ .

## 4. RESULTADOS

Los resultados obtenidos en los diferentes parámetros vienen reflejados en la Tabla 3 donde se muestran los resultados del estudio en relación a la edad, género, puntuación DMQ (sensación de sequedad oral), número de aplicaciones y duración del efecto del sialogogo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la variable "género" en los dos grupos tanto en DMQ como en las sialometrías. Las edades medias fueron similares, siendo ligeramente superior las del grupo test ( $54,3 \pm 4,3$ ) a la del grupo control ( $51,8 \pm 3,4$ ). La distribución por sexos fué también muy similar, en ambos grupos se hubo una ligera mayoría de mujeres sobre los hombres.

<i>VARIABLES</i>	<i>GRUPO TEST</i>	<i>GRUPO PLACEBO</i>
<i>Tamaño de muestra</i>	25	20
<i>Edad</i>	$54,3 \pm 4,3$	$51,8 \pm 3,4$
<i>Sexo</i>		
<i>Hombres</i>	11	9
<i>Mujeres</i>	14	11
<i>Puntuación de DMQ</i>		
<i>0 semanas</i>	$1,21 \pm 0,14$	$1,18 \pm 0,12$
<i>2 semanas</i>	$3,36 \pm 0,17^*$	$1,34 \pm 0,09$
<i>Número de aplicaciones</i>	$3,71 \pm 1,32^*$	$6,75 \pm 1,21$
<i>Duración del efecto (min)</i>	$29,6 \pm 1,25^*$	$5,80 \pm 1,10$

\*  $p < 0,05$

Tabla 3. Edad, sexo, valores DMQ y duración del efecto del spray en los participantes.

Valores medios  $\pm$  desviación standard.

Los valores del cuestionario DMQ en relación a la sensación de boca seca, aumentaron (lo que trae consigo una mejoría del paciente en relación a los problemas que se asocian a padecer xerostomía) significativamente de  $1.21 \pm 0.14$  puntos a  $3.36 \pm 0.17$  ( $p < 0.05$ ) a las 2 semanas tras la aplicación del spray de ácido málico 1% mientras que en los participantes del grupo que recibió el placebo los valores del DMQ aumentaron de  $1.18 \pm 0.12$  puntos a  $1.34 \pm 0.09$  ( $p > 0.05$ ). El 92% de los sujetos tratados con ácido málico 1% evidenciaron alguna mejoría, mientras que el grupo “placebo” solo lo refirieron el 15%. Ninguno de los participantes del grupo con ácido málico empeoró su situación inicial después de la aplicación del spray, mientras que 3 sujetos del grupo “placebo” sí que refirieron cierto empeoramiento de su estado durante las dos semanas que duró el ensayo. Los sujetos del grupo “test” se aplicaron el spray en una media de  $3.71 \pm 1.34$  veces al día, mientras que los del grupo control necesitaron  $6.75 \pm 1.21$  aplicaciones al día ( $p < 0.05$ ).

Las tasas del flujo salival, por su parte, aumentaron significativamente después del tratamiento con ácido málico 1%. A las 2 semanas de aplicación del sialogogo, el flujo salival no estimulado aumentó significativamente de 0.170 mL/min a 0.242 mL/min ( $p < 0.05$ ) en los pacientes tratados con ácido málico 1%, mientras que en los sujetos del grupo “placebo” disminuyó de 0.152 mL/min inicial a 0.146 mL/min tras las aplicación del placebo ( $p > 0.05$ ) (Figura 15). En cuanto al flujo salival estimulado, en el grupo tratado con ácido málico 1% aumentó significativamente de 0.660 mL/min a 0.920 mL/min a las 2 semanas ( $p < 0.05$ ); mientras que el grupo “placebo” mejoró muy levemente sus valores medios de

producción de saliva de 0.67 mL/min a 0.70 mL/min a las 2 semanas ( $p > 0.05$ ) (Figura 16).

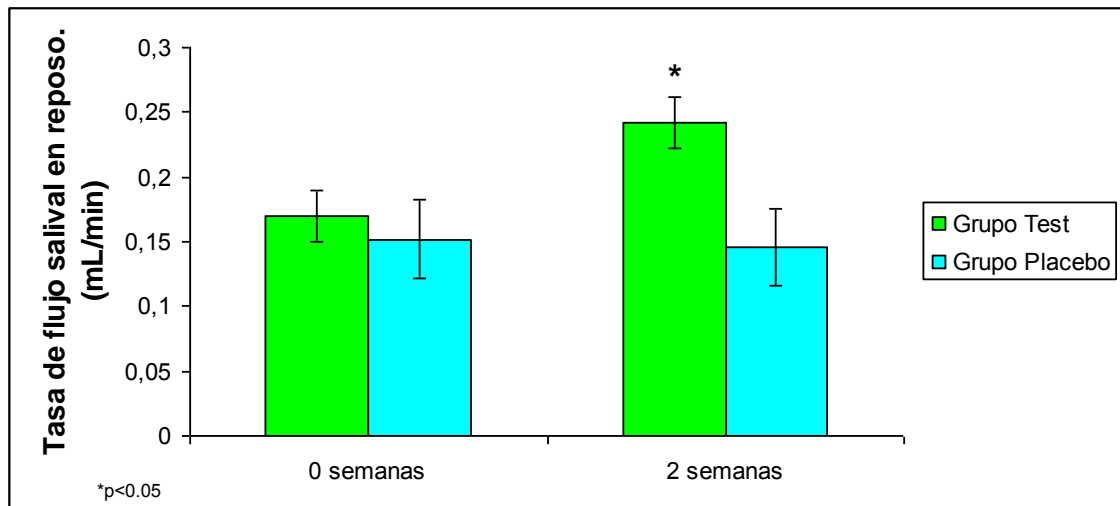


Figura 15. Media y desviación estándar de la tasa de flujo salival no estimulado, inicial y a las 2 semanas, de los participantes (grupo test y placebo)

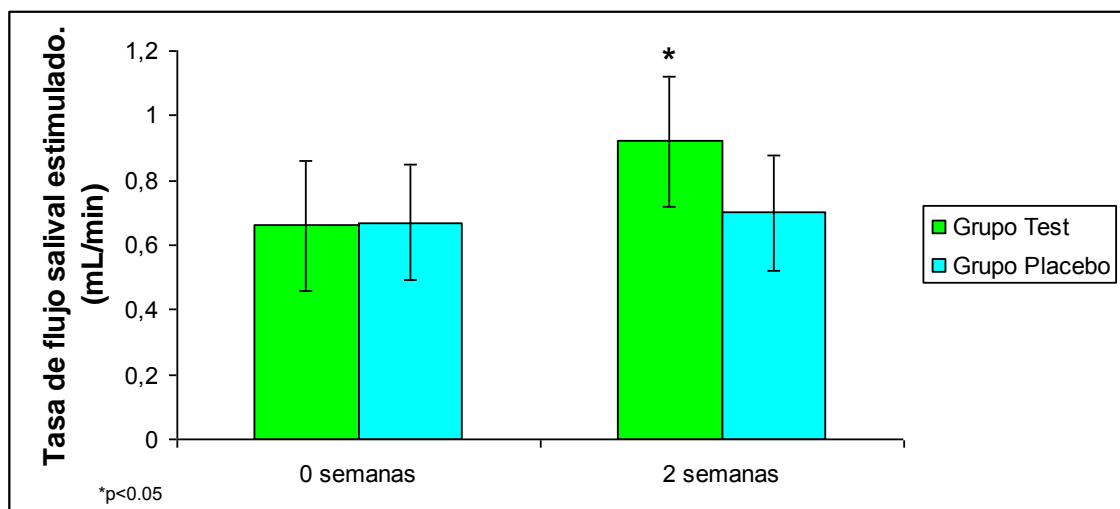


Figura 16. Media y desviación estándar de la tasa de flujo salival estimulado, inicial y a las 2 semanas, de los participantes (grupo test y placebo)

## 5. DISCUSIÓN



El factor etiológico más importante que puede producir sequedad bucal es el consumo de fármacos (**Scully C et al 2004**). Los fármacos con estas características son muchos, de grupos farmacológicos diferentes y, sobre todo, de uso frecuente. La eliminación o sustitución del fármaco puede restablecer el flujo salival previo, no obstante, esto entraña un riesgo para la salud del individuo, ya que mejoraría la sequedad bucal pero empeoraría la enfermedad de base, en nuestro estudio se trata de la hipertensión arterial. La xerostomía inducida por fármacos antihipertensivos es reversible, ya que las glándulas salivales conservan funcionalidad suficiente, lo que permite tratarla con estimulantes salivales (sialogogos).

El uso de sialogogos tópicos ácidos en el manejo de la xerostomía no es reciente, sin embargo, la utilización tópica continuada como el ácido cítrico (**Gambon DL et al 2009**), se ha relacionado con un mayor riesgo de caries, debido a la acción que los ácidos ejercen sobre la dentina, al igual que con 0.06 mg de ácido ascórbico o ácido málico en chicles, con sorbitol y manitol en cantidades elevadas (**Anneroth G et al 1980**). Estos productos se dejaron de usar por su efecto desmineralizante sobre la dentina, no sólo por las altas dosis de ácido, sino también por la apariencia del producto (masticables), que permiten un contacto prolongado con las superficies dentales.

La percepción del gusto durante la comida, tiene un papel muy importante en el ámbito psicológico en la inducción al apetito, en la masticación y la deglución promoviendo la digestión. Durante el desarrollo de este trabajo se ha explicado de forma extensa la efectividad de los ácidos en el estímulo salival, si bien hace 100

años se descubrió el L-glutamato como nuevo sabor en Japón que produce también este estímulo. El glutamato monosódico estimula receptores específicos de la lengua produciendo un gusto esencial que se conoce con el nombre de umami que significa gusto sabroso en japonés (**San Gabriel A et al 2005; Beksan E et al 2003**).

En varias líneas de evidencia se demostró que la percepción del sabor está ligada a estímulos gustativos orales así como reflejos faríngeos. Así aunque los más importantes sean el ácido y el glutamato, los demás sabores también producen cambios en la saliva y el patrón de masticación como puede ser el caso del sabor amargo (**Neyraud E et al 2006; Neyraud E et al 2005; Spielman AI 1990**). La efectividad del sabor umami en el estímulo de la salivación fue demostrada por primera vez por Kawamura de la Universidad de Osaka en 1989 (**Horio T et al 1989**). Este sabor induce la producción de saliva en concentraciones a partir del 0,5 % en sujetos sanos adultos, este efecto es por tanto similar al producido por sabores ácidos como puede ser el ácido cítrico. Esto demuestra el potencial efecto de distintos sabores para la estimulación de la producción salival, siendo una muestra evidente este estudio en el que se compara el glutamato monosódico (MSG) con el ácido cítrico (Figura 15) (**Uneyama H et al 2009**).

Por esta razón se justifica este estudio en el que se analiza la efectividad del uso de estímulos gustatorios para favorecer la producción de saliva y los datos obtenidos avalan este resultado.

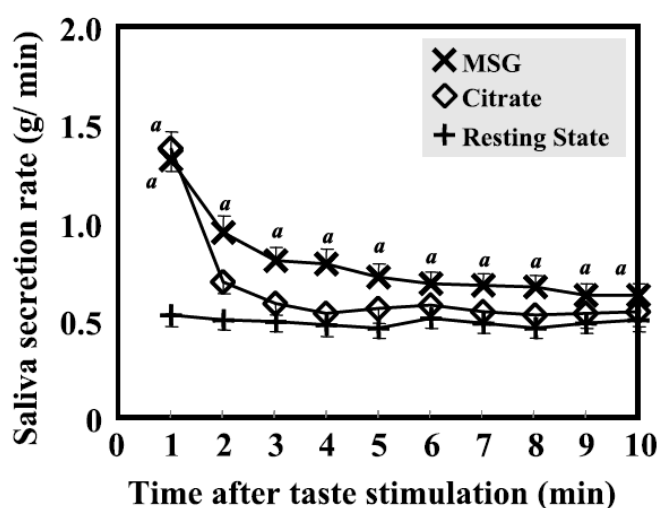


Figura 15. Comparación del rango de secreción salival tras el uso de MSG (glutamato monosódico), Citrate (ácido cítrico) y Resting State (estado de reposo)

El uso de sialogogos sistémicos con acción colinérgica o anticolinestérasica es una opción terapéutica eficaz, aunque a menudo se desecha debido al gran número de efectos secundarios que se derivan de su consumo. Los sialogogos tópicos pueden ser útiles en el tratamiento de la xerostomía reversible por fármacos, pues aunque tengan un efecto menos prolongado y transitorio, presentan menos reacciones adversas y efectos secundarios.

La presentación de sustancias de sabor ácido en spray permite un contacto rápido y directo sobre la mucosa oral con un efecto transitorio, cuando se combina con una fórmula adecuada (ya que el efecto estimulante de la saliva no varía), lo que podría disminuir el potencial desmineralizante de estos ácidos (da Mata AD et al 2009; Chunmuang S et al 2007; Hove LH et al 2008), da Mata et al.

demonstraron que el uso de un spray de ácido málico 4`7% (combinado con fluoruro/xilitol) en 60 sujetos sanos produjo un descenso significativo del pH salival que se recuperó a los 20 minutos; sin embargo, cuando este estimulante salival ácido contiene xilitol/fluoruros el descenso del pH salival que se produce tras la aplicación del producto en ningún momento sobrepasa el valor crítico de la desmineralización de la hidroxiapatita que es 5.5 (**da Mata AD et al 2009**). Por lo tanto, la combinación de ácido málico con xilitol/fluoruros en spray parece ser una opción segura como sialogogo tópico.

Según nuestros hallazgos, el spray de ácido málico 1% con xilitol/fluoruros puede ser una opción terapéutica en el manejo de la xerostomía leve y reversible producida por antihipertensivos. Este sialogogo tópico, proporciona a corto plazo un aumento inmediato de las tasa de flujo salival y los sujetos refirieron que la sensación de una salivación aumentaba una media de 29 minutos (frente a los 5 minutos del placebo) (**Gómez-Moreno G et al 2013a**), lo que concuerda con los resultados de da Mata et al (**da Mata AD et al 2009**).

Pasados 20-30 minutos el flujo salival se normaliza y los participantes no vuelven a sentir la necesidad de volver a usar el producto hasta aproximadamente 6 horas, por lo que con 3-4 aplicaciones diarias suele ser suficiente (frente a un mayor número de aplicaciones en el grupo placebo) (**Gómez-Moreno G et al 2013a**).

Entre los diferentes cuestionarios posibles para medir la severidad de los síntomas de boca seca usamos el DMQ (**Vissink A et al 1987**; **Gravenmade EJ et al**

1993; **van der Reijden WA et al 1996; Regelink et al 1998**), ya que es fácil, rápido y permite valorar la efectividad del producto testado; además la escala de 5 puntos puede ser reemplazada por una escala Analógica Visual de 10cm. Por tanto, el cuestionario DMQ ha sido una herramienta válida para la realización de nuestro ensayo clínico.

Los resultados muestran un aumento significativo de las tasas de flujo salival estimulado y no estimulado después de usar el ácido málico 1% en spray, coincidiendo con los datos obtenidos de Mata et al (**da Mata AD et al 2009**), si bien, ellos aplicaron ácido málico en sujetos sanos que no padecían xerostomía.

No hemos encontrado estudios previos que traten de valorar la eficacia de ácido málico en el manejo de la xerostomía, por lo que éste es uno de los primeros trabajos que abordan esta cuestión. Del mismo modo, con respecto a la mejoría subjetiva de la xerostomía, no hay estudios similares para poder comparar nuestros resultados, ya que no se ha investigado este tema debido al aumento de riesgo de caries que tenían estas sustancias ácidas cuando no estaban bien formuladas. En este sentido, nuestra investigación es pionera en el campo de la terapia de xerostomía por fármacos con estimulantes tópicos salivales ácidos.

## 6. CONCLUSIONES

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

1. El spray de ácido málico al 1% mejoró la sensación de boca seca producida por el consumo de fármacos antihipertensivos.
2. La aplicación de spray de ácido málico 1% tras su utilización durante 2 semanas aumentó las tasas de flujo salival en reposo y estimulado.

## 7. BIBIOGRAFÍA



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

Anderson MH. Oral health maintenance by preventive therapy. In: *Professional Prevention in Dentistry. Advances in dentistry I.* Williams and Wilkins. Baltimore, 1994.

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(3):214-8.

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(1):69-79.

Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M. *Medicina Oral. España: Masson Barcelona, 1995.*

Bascones A, Tenovuo J, Ship J, Turner M, Mac-Veigh I, López-Ibor JM, Lanzas E, Aliaga A. Conclusiones del Simposium 2007 de la Sociedad Española de Medicina Oral sobre "Xerostomía. Síndrome de Boca Seca. Boca Ardiente". *Av Odontoestomatol.* 2007;23(3):119-26.

Beksan E, Schieberle P, Robert F, Blank I, Fay LB, Schlichtherle-Cerny H, Hofmann

T. Synthesis and sensory characterization of novel umami-tasting glutamate glycoconjugates. *J Agric Food Chem.* 2003;51(18):5428-36.

Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res.* 2000;79(9):1652-8.

Brady M, Furlanetto D, Hunter RV, Lewis S, Milne V. Intervenciones dirigidas por el equipo clínico para mejorar la higiene bucal de los pacientes después de un accidente cerebrovascular (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Brand RW, Isselhard DE. Anatomía de las estructuras orofaciales. Madrid [etc.]: Harcourt Brace, 1999.

Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology.* 2003;20(2):64-77

Chilenos E, Marques MS. Boca ardiente y saliva. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2002; 7(4):244-53.

Chunmuang S, Jitpukdeebodindra S, Chuenarrom C, Benjakul P. Effect of xilitol and fluoride on enamel erosion in vitro. *J Oral Sci.* 2007;49(4):293-7.

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(3):220-8.

Davies AN. A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliat Med.* 2000;14(3):197-203.

Dawes C. Factors Influencing Salivary Flow Rate and Composition. In: WM Edgar and DM O'Mullane, 2<sup>nd</sup>ed. 1996.

Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res.* 1987;66:648-53.

De Almeida P. del V, Grégio AM, Brancher JA, Ignácio 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(1):58-65.

Formiga F, Mascaró J, Vidaller A, Pujol R. Xerostomía en el paciente anciano. *Rev Mult Gerontol.* 2003;13(1):24-28

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

Gambon DL, Brand HS, Nieuw Amerongen AV. The erosive potential of candy sprays. *Br Dent J.* 2009;206(10):530-1.

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.* 2013;18(1):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. *Depress Anxiety.* 2013;30(2):137-42. doi: 10.1002/da.22017.

Gómez-Moreno G, Cabrera-Ayala M, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, Ramírez-Fernández MP, González- Jaranay M, Calvo-Guirado JL. Evaluation of the efficacy of a topical sialogogue spray containing malic acid 1% in elderly people with xerostomia: a double blind, randomized clinical trial. *Gerodontology.* 2013 Jan. In press.

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(4):466-71.

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

Horio T, Kawamura Y. Salivary secretion induced by umami taste. *Shika Kiso Igakkai Zasshi.* 1989;31(1):107-11.

Hove LH, Holme B, Young A, Tveit AB. The protective effect of TiF<sub>4</sub>, SnF<sub>2</sub> and NaF against erosion-like lesions in situ. *Caries Res.* 2008;42(1):68-72.

Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001;85(2):162-9.

Johansson AK, Johansson A, Unell L, Ekbäck 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(1):13-9.

Komai K, Shiozawa K, Tanaka Y, Yoshihara R, Tanaka C, Sakai H, Yamane T, Murata M, Tsumiyama K, Hashiramoto A, Shiozawa S. Sjögren's syndrome patients presenting with hypergammaglobulinemia are relatively unresponsive to

cevimeline treatment. *Mod Rheumatol*. 2009;19(4):416-9.

Lagerlöf F, Oliveby A. Caries-Protective factors in saliva. *Adv Dent Res*. 1994; 8(2): 229-38.

Lippert H. Anatomía: estructura y morfología del cuerpo humano. 4 ed. Madrid: Marbán, 2005.

Llena- Puy C. The role of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11(5):449-55.

Locker D. Subjective reports of oral dryness in an older adult population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993;21(3):165-8.

Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Poveda R, Jiménez Y, Sarrión G. Sjögren's syndrome of the oral cavity. Review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14(7):325-30.

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;3:268-73.

Mittal S, Bansal V, Garg S, Atreja G, Bansal S. The diagnostic role of Saliva -A

Review. J Clin Exp Dent. 2011;3:314-20.

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(3):204-11

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

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(4):205-13.

Närhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. J Dent Res. 1994;73(1):20-5.

Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. J Dent Res. 1992;71(7):1363-9.

Neyraud E, Peyron MA, Vieira C, Dransfield E. Influence of bitter taste on mastication pattern. J Dent Res. 2005;84(3):250-4.

Neyraud E, Sayd T, Morzel M, Dransfield E. Proteomic analysis of human whole and parotid salivas following stimulation by different tastes. *J Proteome Res.* 2006;5(9):2474-80.

Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2010;304(4):452-60.

Regelink G, Vissink A, Reintsema H, Nauta JM. Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia. *Quintessence Int.* 1998;29(6):383-8.

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(2):103-9.

Russell IJ, Michalek JE, Flechas JD, Abraham GE. Treatment of fibromyalgia syndrome with SuperMalic: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol.* 1995;22(5):953-8.

San Gabriel A, Uneyama H, Yoshie S, Torii K. Cloning and characterization of a novel mGluR1 variant from vallate papillae that functions as a receptor for L-glutamate stimuli. *Chem Senses.* 2005;30:25-6.



Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(4):221-39.

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

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 Pral Cir Bucal.* 2009;14(1):8-11.

Spielman AI. Interaction of saliva and taste. *J Dent Res.* 1990;69(3):838-43.

Sreebny. Cap 4: Treating dry mouth: help is available. In: Sreebny. *Dry Mouth, The Malevolent Symptom: Clinical Guide.* Wiley-Blackwell: Ed Iowa University Press, 2010:183-207.

Sreebny LM, Valdini A, Yu A. Xerostomia. Part II: Relationship to nonoral symptoms, drugs, and diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981;68(4):419-27.

Tenovuo J. Salivary parameters of relevance for assessing caries. Activity in individuals and populations. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1997;25(1):82-6.

Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health*. 1999;16(1):12-7.

Thomson WM, Lawrence HP, Broadbent, Poulton R. The impact of xerostomia on oral-health-related quality of life among younger adults. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:86.

Tomiita M, Takei S, Kuwada N, Nonaka Y, Saito K, Shimojo N, Kohno Y. Efficacy and safety of orally administered pilocarpine hydrochloride for patients with juvenile-onset Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol*. 2010;20(5):486-90.

Turner MD, Ship JA. Dry mounth and its effect on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc*. 2007;138:15-20.

Uneyama H, Kawai M, Sekine-Hayakawa Y, Torii K. Contribution of umami taste substances in human salivation during meal. *J Med Invest*. 2009;56:197-204.

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(1):57-63.

Velayos JL. Anatomía de la cabeza con enfoque odontoestomatológico. 4 ed.

Madrid: Médica Panamericana, 2007.

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(3):95-101.

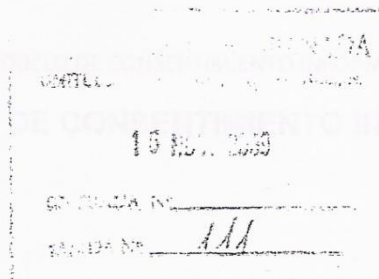
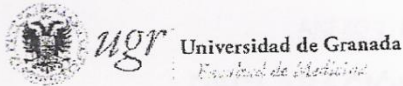
Watanabe S, Dawes C. A comparison of the effects of tasting and chewing foods on the flow rate of whole saliva in man. *Arch Oral Biol*. 1988; 33(10):761-4.

Weber J, Keating GM. Cevimeline. *Drugs*. 2008;68(12):1691-8.

Whelton H. The anatomy and physiology of the salivary glands. In: *Saliva and Oral Health*. 2nd. Ed. Edgar WM, O'Mullane DM, editors, 1996.

## 8. ANEXOS

## ANEXO 1: Informe favorable del Comité de Ética



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

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

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

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

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

Granada, 16 Noviembre 2009



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

COMISIÓN DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

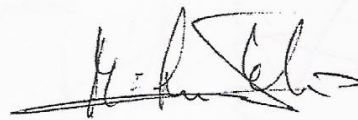
La Comisión de Ética en Investigación de la Universidad de Granada, oído el informe preliminar del Presidente del Comité en Investigación Humana, emite informe favorable a la metodología en la investigación titulada "Xerostomía inducida por fármacos: nuevas líneas de investigación" que dirige D./Dña.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

Granada a 16 de noviembre de 2009



LA PRESIDENTA

Fdo: M<sup>a</sup> Dolores Suárez Ortega



LA SECRETARIA

Fdo: M<sup>a</sup> Luisa Calvache Quesada

## ANEXO 2: Declaración de consentimiento informado

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

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

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

Granada, a ..... de ..... de 20....

Fdo. D/Dña

## ANEXO 3: 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.

## ANEXO 4: Cuestionario de salud general

### DATOS DE FILIACIÓN:

<b>Nombre y Apellidos:</b>				
<b>DNI</b>		<b>Fecha de nacimiento</b>		<b>Edad</b>
<b>Domicilio</b>			<b>Teléfono</b>	

### 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 consume, 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:



## ANEXO 5. Publicación que avala este trabajo:

Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 Jan 1;18 (1):e49-55.

Malic acid for antihypertensive-induced xerostomia

Journal section: Odontostomatology for the disabled or special patients  
Publication Types: Research

doi:10.4317/medoral.18206  
<http://dx.doi.org/doi:10.4317/medoral.18206>

### Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs

Gerardo Gómez-Moreno <sup>1</sup>, Javier Guardia <sup>2</sup>, Antonio Aguilar-Salvatierra <sup>3</sup>, Maribel Cabrera-Ayala <sup>3</sup>, José-Eduardo Maté-Sánchez de-Val <sup>4</sup>, José-Luis Calvo-Guirado <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Senior Lecturer of Special Care in Dentistry. Professor responsible of Pharmacological Interactions in Dentistry. Faculty of Dentistry, University of Granada, Granada, Spain

<sup>2</sup> Doctor in Dentistry. Collaborator of Pharmacological Interactions in Dentistry. Faculty of Dentistry, University of Granada, Granada, Spain

<sup>3</sup> Degree in Dentistry. Collaborator of Pharmacological Interactions in Dentistry. Faculty of Dentistry, University of Granada, Granada, Spain

<sup>4</sup> Associate Professor Restorative Dentistry. Faculty of Medicine and Dentistry, University of Murcia, Murcia, Spain

<sup>5</sup> Senior Lecturer of General and Implant Dentistry. Faculty of Medicine and Dentistry, University of Murcia, Murcia, Spain

Correspondence:  
Facultad de Odontología  
Campus Universitario de Cartuja  
Colegio Máximo s,n  
E 18071. Granada. Spain  
[ggomez@ugr.es](mailto:ggomez@ugr.es)

Received: 13/01/2012  
Accepted: 07/06/2012

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. 2013 Jan 1;18 (1):e49-55.  
<http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v18i01/medoral18i01p49.pdf>

Article Number: 18206 <http://www.medicinaoral.com/>  
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-6946  
eMail: [medicma@medicinaoral.com](mailto:medicma@medicinaoral.com)  
Indexed in:  
Science Citation Index Expanded  
Journal Citation Reports  
Index Medicus, MEDLINE, PubMed  
Scopus, Embase and Encase  
Índice Médico Español

#### Abstract

**Objectives:** Assessing the clinical effectiveness of a topical sialogogue on spray (malic acid, 1%) in the treatment of xerostomia induced by antihypertensive drugs.

**Study Design:** This research has been carried out through a randomized double-blind clinical trial. 45 patients suffering from hypertensive drugs-induced xerostomia were divided into 2 groups: the first group (25 patients) received a topical sialogogue on spray (malic acid, 1%) whereas the second group (20 patients) received a placebo. Both of them were administered on demand for 2 weeks. Dry Mouth Questionnaire (DMQ) was used in order to evaluate xerostomia levels before and after product/placebo application. Unstimulated and stimulated salivary flows rates, before and after application, were measured. All the statistical analyses were performed by using SPSS software v17.0. Different DMQ scores at the earliest and final stage of the trial were analysed by using Mann-Whitney U test, whereas Student's T-test was used to analyse salivary flows. Critical p-value was established at p<0.05.

**Results:** DMQ scores increased significantly (clinical recovery) from 1.21 to 3.36 points (p<0.05) after malic acid (1%) application whereas DMQ scores increased from 1.18 to 1.34 points (p>0.05) after placebo application. After two weeks of treatment with malic acid, unstimulated salivary flow increased from 0.17 to 0.242 mL/min whereas

e49

the stimulated one increased from 0.66 to 0.92 mL/min ( $p < 0.05$ ). After placebo application unstimulated flow ranged from 0.152 to 0.146 mL/min and stimulated flow increased from 0.67 to 0.70 mL/min ( $p > 0.05$ ).

Conclusions: Malic acid 1% spray improved antihypertensive-induced xerostomia and stimulated the production of saliva.

**Key words:** Xerostomia, hyposaliva, malic acid, antihypertensive drugs.

## Introduction

Xerostomia is a subjective complaint of dry mouth, and it is usually caused by a decreased salivary flow or by changes in the biochemical composition of saliva. Patients suffering from xerostomia usually complain about difficulties when chewing, swallowing or even speaking, particularly those with dental prosthesis. Whereas xerostomia is a subjective concept, hyposalivation makes reference to a decreased salivary flow and it is, therefore, an objective and measurable variable (1-3).

Hyposalivation is considered to appear when salivary flow rates are under 0.1-0.2 mL/min (unstimulated) or 0.7 mL/min (stimulated). Xerostomia 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 signs and symptoms of xerostomia (4,5). However, some cases have been described in patients with a normal salivary flow rate. Furthermore, other patients with a decreased salivary flow rates (generally fewer than 50% if compared to normal levels) have not complaint about oral problems.

The most important aetiological factors related to xerostomia are: head and neck radiotherapy, some systemic conditions (primary or secondary Sjögren syndrome, stress, diabetes, clinical depression) and also the intake of certain drugs (1,6,7). More than 500 drugs (8), including 42 different pharmacological groups (9) can cause xerostomia as a side effect. Drugs with the most intense xerostomizing effect are: -those with a direct impact on the autonomic nervous system, which regulates gland secretions (anticholinergic agents; adrenergic blockers); - those with an indirect impact on the central nervous system (antipsychotic drugs, anxiolytic agents); - those which increase the excretion of liquids, particularly diuretics. In addition to this, some psychological factors, such as stress, anxiety or depressive conditions are also related to xerostomia. However, hyposalivation is normally associated with drug-induced xerostomia, whereas this association is not usual in the case of xerostomia related to psychological conditions (10).

Drugs most commonly associated with xerostomia are: -antidepressants (particularly tricyclic antidepressants) (11); - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), particularly when combined with benzodiazepines (12); -Diuretics, antihypertensive drugs and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), -oral hypoglycemics, -acetylsalicylic acid (ASA), -iron sup-

plements. Let us not forget that drugs with the most intense xerostomizing effect are also the most widely and frequently used (treatment of metal disorders and cardiovascular diseases) (13). This fact is useful to explain the important prevalence among adults older than 65 (20-46%) (6,14,15). Such prevalence is caused by 3 important factors: accumulation of systemic conditions, polymedication and the progressive decline of salivary gland parenchyma.

There is a wide range of therapies in the treatment of xerostomia (sialogogues, salivary substitutes, general measures...), although the efficiency of many of them is controversial (1,6,7). Abundant literature has described malic and citric acid as salivary stimulants, although they were dropped out because their demineralizing effect on the tooth enamel (16,17). Nevertheless, recent researches have reported a decrease of this demineralizing potential of malic acid, if used at an appropriate concentration (4.7%) and combined with xylitol and fluorides (18).

Assessing the clinical efficiency of a topical sialogogue on spray (malic acid 1%), combined with xylitol and fluoride, in the treatment of xerostomia induced by antihypertensive drugs for 2 weeks has been the main objective of this research.

## Material and Methods

-Patients recruitment and intervention

This randomized double-blind clinical trial has been approved by the University of Granada Ethics Committee (Spain). Randomization was done following the guidelines of The Consort Statement (<http://www.consort-statement.org/consort-statement/>). The sample size calculation was performed from the standard deviation of the main variable (DMQ). 45 participants with xerostomia caused by the chronic administration of antihypertensive drugs, were recruited at the Faculty of Dentistry of the University of Granada (Spain) and also at the Faculty of Medicine and Dentistry of the University of Murcia (Spain). No participants left the trial.

-Inclusion Criteria

-Subjects under antihypertensive treatment (longer than one month) with xerostomia.

-Exclusion Criteria

-History of head and neck radiotherapy, Sjögren's syndrome and related autoimmune diseases (rheumatoid

e50

arthritis, polyarthritis nodosa, systemic sclerosis or lupus erythematosus).

-Subjects with diabetes and/or oral hypoglycemic therapy.  
-Chronic alcoholic subjects

The 45 patients suffering from hypertensive drugs-induced xerostomia were divided into 2 groups: the first group (25 patients) received a topical sialogogue on spray (malic acid, 1%) whereas the second group (20 patients) received a placebo. 16 patients were being treated with diuretics, 14 with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), 7 with non-selective beta-blockers, and 8 with angiotensin II receptor antagonists.

The randomized distribution was designed by using the website <http://www.randomization.com>, and obtaining a randomization plan, which assigned participants to a "test group" (to be treated with 1% malic acid on spray) or to a "placebo group" (to be treated with a spray with no malic acid). This randomization plan was delivered to a person not related to the project in order to prevent both participants and observers from identifying the product.

Once the patients had signed the informed consent form and anamnesis had been performed, the following question was asked to every patient: "How often do you feel dry mouth?" Available answers were: "never", "some-

times", "usually" or "always". Those who answered "usually" or "always" were considered as suffering from xerostomia.

Our clinical intervention was based on the application of a topical sialogogue, containing 1% malic acid (Xeros Dentaïd spray®, Dentaïd, Barcelona, Spain) for 2 weeks in an experimental group of 25 patients, whereas a control group of 20 patients was given a placebo with the same presentation and composition (excepting malic acid). Product/placebo was presented without any brand name, and they were administered on demand, with a maximum of 8 doses per day.

Dry Mouth Questionnaire (DMQ)

DMQ, developed by Vissink et al. (19), Gravenmade et al. (20), van der Reijden et al. (21) y Regelink et al. (22) (Table 1), was used in order to obtain subjective information about the severity of xerostomia before and after treatment with malic acid/placebo. Every participant had to answer an initial questionnaire (DMQ 1) about the symptoms related to oral dryness, and received a spray (malic acid or placebo). After 2 weeks of treatment, patients had to answer again DMQ 1, and also a new questionnaire (DMQ 2) about the efficiency of the treatment.

DMQ 1 was used to assess the initial severity of oral dryness, particularly its impact on oral function: prob-

Table 1. Dry Mouth Questionnaire (DMQ).

DMQ 1	
<i>The questions have to be completed both at baseline and after two weeks of use of the agent</i>	
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	
<i>Questions have to be completed after two weeks of use of the agent</i>	
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
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

lems when chewing, swallowing, speaking and impact on daily life.

DMQ 1 used 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). On the other hand, DMQ 2 was designed to assess the impact of the spray on the symptoms of xerostomia, 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 oral dryness feeling. Application frequency and retention time inside the oral cavity were also registered (Table 1).

#### -Sialometries

As secondary measures, both unstimulated and stimulated salivary flow rates were assessed in all patients. Unstimulated salivary flow rate was obtained through the collection of saliva every 30 seconds during 15 minutes. Saliva was collected on 20mL plastic containers, which were pre-weighted (0.001 g) by using a precision scale (Cobos M-150, Cobos, Barcelona, Spain). Measures were expressed as mL/min. As far as stimulated flow rate is concerned, it was obtained by chewing a 1 g piece of paraffin during 6 minutes. Saliva collected during the first minute was discarded, and then collected on containers every 30 seconds. DMQ and sialometries were always performed from 09:00 a.m. to 11:00 a.m. in order to avoid any circadian variation. Prior to intervention, patients were told not to eat, drink, smoke or brush their teeth from one hour before their visit.

#### -Statistical analysis

All of the analyses were performed by using SPSS software v17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). 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 analyse both unstimulated and stimulated salivary flow rates. Critical p-value was established at  $p < 0.05$ .

## Results

Table 2 shows the results of our clinical trial in relation to age, gender, DMQ score (oral dryness feeling), number of applications and duration of sialogogue action. No relevant statistical differences were found as far as gender is concerned. DMQ scores related to dry mouth feeling increased significantly (therefore suggesting a clinical recovery) from  $1.21 \pm 0.14$  points to  $3.36 \pm 0.17$  points ( $p < 0.05$ ) after two weeks treatment with malic acid, whereas in the control group DMQ scores increased from  $1.18 \pm 0.12$  points to  $1.34 \pm 0.09$  points ( $p > 0.05$ ). 92% of the patients treated with malic acid experienced some clinical recovery, in contrast to just 15% of the patients treated with placebo. Moreover, no patient in the experimental group experienced a decline of the initial condition, whereas 3 members of the control group did it. Patients belonging to the experimental group used the product  $3.71 \pm 1.32$  times per day,

Table 2. Age, gender, DMQ score (severity of xerostomia) and length of effect of the participants. Average  $\pm$  standard deviation.

VARIABLES	EXPERIMENTAL GROUP	CONTROL GROUP
Sample size	25	20
Age (years)	$54,3 \pm 4,3$	$51,8 \pm 3,4$
Gender		
Male	11	9
Female	14	11
DMQ score		
0 weeks	$1,21 \pm 0,14$	$1,18 \pm 0,12$
2 weeks	$3,36 \pm 0,17^*$	$1,34 \pm 0,09$
Number of applications	$3,71 \pm 1,32^*$	$6,75 \pm 1,21$
Length of Effect (minutes)	$29,6 \pm 1,25^*$	$5,80 \pm 1,10$

\*  $p < 0.05$

whereas those belonging to the control group used the placebo  $6.75 \pm 1.21$  times per day.

Regarding salivary flow rates, they improved after treatment with 1% malic acid. After 2 weeks of treatment with the product, unstimulated salivary flow rate increased significantly from 0.170 mL/min to 0.242 mL/min ( $p < 0.05$ ), whereas patients treated with placebo ranged from 0.152 mL/min to 0.146 mL/min ( $p > 0.05$ ) (Fig. 1). As far as stimulated salivary flow rates are concerned, patients treated with malic acid experienced a significant average increase from 0.660 mL/min to 0.920 mL/min after 2 weeks treatment ( $p < 0.05$ ); whereas those patients treated with placebo experienced an average increase from 0.67 mL/min to 0.70 mL/min after 2 weeks ( $p > 0.05$ ) (Fig. 2).

## Discussion

The most important aetiological factor related to xerostomia is the intake of drugs. The interruption of the treatment or substitution of these drugs could increase the salivary flow rate to the level previous to treatment. Nevertheless, this practice involves a risk for the health of the patient, as it would improve oral dryness but would also aggravate the previous condition (in our research, this previous condition is arterial hypertension). Xerostomia induced by hypertensive drugs is reversible, since even with this condition the salivary glands are sufficiently functional. Consequently, they can be treated with salivary stimulants (sialogogues). Treatment with systemic sialogogues with anticholinesterasic and cholinergic action represents an efficient therapeutic option, although they are usually dropped out because of the quantitative and qualitative importance of their side effects. In



Fig. 1. Average and standard deviation of unstimulated salivary flow rates of the participants (at the beginning and after two weeks of treatment).



Fig. 2. Average and standard deviation of stimulated salivary flow rates of the participants (at the beginning and after two weeks of treatment).

this context, the application of topical sialogogues can be a useful alternative in the treatment of reversible xerostomia induced by drugs, as in spite of the fact that their therapeutic effects are more transitory and less lengthy; their side effects are also less powerful (23). The application of topical sialogogues containing acids in the treatment of xerostomia is not recent. However, continuous application of substances such as citric acid (24) has been related to an increased risk of caries, as a consequence of the erosive action of these agents over the dentin. Similarly, the use of chewing gums containing 0.06 mg of ascorbic or malic acid combined with important quantities of sorbitol and mannitol (16) can cause similar negative effects. All of these products were dropped out because of their

demineralising effect on the human dentin, effect not only caused by the high doses of acidic products, but also by the product presentation (chewable products), which allows a lengthy contact with the dental surfaces. In order to solve this, presentation in spray format allows a fast and direct contact with the oral mucosa, and this fact, if combined with a suitable concentration (as the stimulant effect on saliva production is not altered by it), could reduce the demineralising potential of these substances (25,26,18). According to the researches carried out by da Mata et al. (18) the use of 4.7% malic acid on spray (combined with fluorides and xylitol), on 60 healthy subjects induced a significant drop of salivary pH levels, which recovered 20 minutes later. Nevertheless, when this acidic

salivary stimulant contains xylitol/fluorides, the subsequent decrease in the salivary pH level never reaches a score lower than 5.5 (hydroxyapatite critical level) (18). Thus, combination of malic acid with xylitol/fluorides on spray seems to be a safe option as topical sialogogue (9). According to the results of our clinical research, the use of malic acid as a salivary stimulant, if combined with xylitol and fluorides, can be a valid option in the treatment of mild and reversible xerostomia induced by antihypertensive drugs. Malic acid acts as a substance capable of generating a sour taste gustatory stimulus. Its mechanism of action is linked to dissociation of malic acid in  $H^+$ , which they join water to become hydronium ions ( $H_3O^+$ ); this action generates a stimulation of salivary secretion to dilute the concentration of acids in the oral cavity. Xylitol and fluorides do not stimulate saliva but they reduce erosion and cariogenic potential.

When used as a topical sialogogue, this product provides a short term effect increasing salivary flow rates immediately and subjects in this clinical trial reported a feeling of increase saliva production for an average period of 29 minutes (in contrast to an average period of 5 minutes in the control group). These results are in line with the results obtained by da Mata et al. (18).

Salivary flow rates became normal 20-30 minutes after application, and patients did not feel the need for a new application for around 6 hours time, so 3 or 4 applications per day were enough. In contrast, patients treated with placebo used it 6 or 7 times per day.

Among the different available questionnaires to evaluate the severity of oral dryness, we chose the DMQ (19-22), since it is an easy and fast method to assess the efficiency of the product. In addition to this, its 0-to-4 scale can be easily replaced by a Visual Analogue Scale (VAS) of 10 cm. Therefore, DMQ has been a valid and useful tool for the carrying out of our clinical trial.

The results of our randomized clinical trial clearly show a significant increase of salivary flow rates, both unstimulated and stimulated, after the treatment with 1% malic acid on spray. These results are in accordance with those obtained by da Mata et al. (18), although we must point out that in that research, the subjects were healthy individuals who were not suffering from xerostomia. No additional researches or studies have focused on the assessment of the efficiency of malic acid in the treatment of xerostomia, so our clinical trial is one of the first ones dealing with this topic.

As far as subjective improvement of xerostomia is concerned, there are not similar papers to compare the results of our trial, as research in this field has been neglected because of the caries-inducing role of acidic substances when they are not properly formulated. In this sense, our clinical trial is a pioneering work in the field of treatment of xerostomia induced by drugs with topical acidic salivary stimulants.

The results of our clinical trial show that the use of 1% malic acid on spray causes an improvement of dry mouth feeling, and stimulates saliva production. Consequently, 1% malic acid may be an effective treatment of antihypertensive-induced xerostomia.

## References

- Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology*. 2003;20:64-77.
- Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res*. 1992;71:1363-9.
- Mittal S, Bansal V, Garg S, Atreja G, Bansal S. The diagnostic role of Saliva -A Review. *J Clin Exp Dent*. 2011;3:e314-20.
- Dawes C. Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance, and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res*. 1987;66:648-53.
- Wolff MS, Kleinberg I. The effect of ammonium glycopyrrolate (Robimul)-induced xerostomia on oral mucosal wetness and flow of gingival crevicular fluid in humans. *Arch Oral Biol*. 1999;44:97-102.
- Gupta A, Epstein JB, Sroussi H. Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc*. 2006;72:841-6.
- Silvestre-Donat FJ, Miralles-Jorda L, Martínez-Miñi V. Protocol for the clinical management of dry mouth. *Med Oral*. 2004;9:273-9.
- Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004;15:221-39.
- Martin-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:e268-73.
- Bergdahl M, Bergdahl J. Low unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res*. 2000;79:1652-8.
- Murray Thomson W, Chalmers JM, John Spencer A, Slade GD, Carter KD. A longitudinal study of medication exposure and xerostomia among older people. *Gerodontology*. 2006;23:205-13.
- de Almeida Pdel V, Grégio AM, Brancher JA, Ignácio SA, Machado MA, de Lima AA, et al. Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemistry composition of the saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106:58-65.
- Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Williams SM. The Xerostomia Inventory: a multi-item approach to measuring dry mouth. *Community Dent Health*. 1999;16:12-7.
- Locker D. Subjective reports of oral dryness in an older adult population. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993;21:165-8.
- Narhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res*. 1994;73:20-5.
- Anneroth G, Nordenram G, Bengtsson S. Effect of saliva stimulants (Hybrin and malic acid) on cervical root surfaces in vitro. *Scand J Dent Res*. 1980;88:214-8.
- 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.
- 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;15:220-8.
- 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.
- Gravenmade EJ, Vissink A. Mucin-containing lozenges in the treatment of intraoral problems associated with Sjögren's syndrome. A double-blind crossover study in 42 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993;75:466-71.
- 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;29:383-8.

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

24. Gambon DL, Brand HS, Nieuw Amerongen AV. The erosive potential of candy sprays. *Br Dent J.* 2009;206:530-1.

25. Chunmuang S, Jitpukdeebodindra S, Chuenarrom C, Benjakul P. Effect of xylitol and fluoride on enamel erosion in vitro. *J Oral Sci.* 2007;49:293-7.

26. Hove LH, Holme B, Young A, Tveit AB. The protective effect of TlF4, SnF2 and NaF against erosion-like lesions in situ. *Caries Res.* 2008;42:68-72.

#### *Acknowledgments*

This project 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 and DentaId S.L. (Barcelona, Spain), within the framework of the research group "CTS-654, Pharmacological Research in Dentistry", sponsored by the Regional Government of Andalucía (Spain).