



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

<http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/307385/TANM.pdf?sequence=1>

<http://www.tesisenred.net/handle/10803/307385>

Nuevas Estrategias de Tratamiento en Pacientes con
Xerostomía: Estudio Clínico para Evaluar la Eficacia y
Tolerabilidad de los Antioxidantes

D^a Anabel Navarro Morante

2015



INSTITUTO UNIVERSITARIO DE INVESTIGACIÓN EN ENVEJECIMIENTO



Instituto
Universitario
Investigación
Envejecimiento

Nuevas estrategias de tratamiento en pacientes con
xerostomía: Estudio clínico para evaluar la eficacia y
tolerabilidad de los antioxidantes

ANABEL NAVARRO MORANTE

2015



D. PIA LOPEZ JORNET, Profesor Titular de Universidad del Área de ESTOMATOLOGIA en el Departamento de DERMATOLOGIA ,ESTOMATOLOGIA ,MEDICINA FISICA Y RADIOLOGIA , AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Nuevas estrategias de tratamiento en pacientes con xerostomía: Estudio clínico para evaluar la eficacia y tolerabilidad de los antioxidantes", realizada por D. ANABEL NAVARRO MORANTE , bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 1 de ABRIL de 2015

Mod:T-20

AGRADECIMIENTOS

Dar las gracias es algo que muy fácilmente puede reducirse en palabras, pero con ellas desearía expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han colaborado en la realización de esta tesis y a todas las personas que forman parte de mi vida.

A mi directora Pía López Jornet por mostrarme y enseñarme este camino tan difícil como es el de la investigación. Gracias por tu paciencia, tiempo y esfuerzo.

Especialmente quisiera mostrar mi gratitud a Miguel Galo Fernández por ayudarme a la elaboración de esta tesis, y tener siempre la puerta abierta a mis peticiones, dispuesto a ayudarme desinteresadamente. Sin tu trabajo no hubiera sido posible.

A mi madre Toñi, que decir de una madre... gracias por tu amor incondicional y por animarme a seguir adelante en todo momento. Eres mi pilar principal que me da fuerzas para afrontar los retos de la vida.

A mi novio Alberto Fernández por estos años juntos, eres una buenísima persona, siempre intentando hacerme la vida más fácil y apoyándome en todo momento. Me siento afortunada de tenerte a mi lado.

A mis amigos, los “gafapastas”. Gracias por todos los buenos momentos e historias que hemos compartido juntos y las que nos quedan por compartir. Y en especial a Ana, mi amiga y confidente, casi como una hermana.

A mis amigas Diana y Paula, por compartir conmigo una época tan bonita como es la adolescencia y juventud. Y aunque ya no nos veamos tan a menudo la amistad continua como desde entonces.

A mis compañeras de universidad, “mis margaritas” Paula, Gloria, Queca, Pelico, Elena, Gelu, Patri, Miriam, Mari Cruz, Laura, Asma y Andrea por hacer que los cinco años de carrera hayan sido unos años estupendos. Sin vosotras no hubiera sido lo mismo.

Y por último a mis compañeras de trabajo, pasamos muchas horas juntas compartiendo buenos y malos momentos, ya os habéis convertido en mi segunda familia.

A todos muchas gracias

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. LA SALIVA.....	14
1.1.1. CONCEPTO.....	14
1.1.2. FUNCIONES.....	14
1.1.3. ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES.....	16
1.1.4. FISIOLOGÍA.....	18
1.2. HIPOFUNCIÓN SALIVAL.....	19
1.2.1. CONCEPTO.....	19
1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	21
1.2.3. FACTORES ETIOLÓGICOS.....	21
1.2.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	27
1.2.5. DIAGNÓSTICO.....	31
1.2.6. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO.....	35
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	55
2.1. JUSTIFICACIÓN.....	56
2.2. OBJETIVOS.....	57
3. MATERIAL Y MÉTODO	59
3.1. MATERIAL.....	60
3.1.1. PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.....	60
3.1.2. MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN.....	61
3.1.3. TRATAMIENTO DEL ESTUDIO.....	63
3.1.4. TÉCNICA DE ENMASCARAMIENTO.....	65
3.1.5. VARIABLES DE ESTUDIO.....	65
3.2. MÉTODO.....	69
3.2.1. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO.....	69
3.2.2. PROGRAMACIÓN DEL ESTUDIO.....	70
3.3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS.....	72
4. RESULTADOS	74
4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.....	75
4.2. HOMOGENEIDAD DE LAS MUESTRAS.....	76
4.2.1. Homogeneidad de las muestras cualitativas sexo, tabaco y alcohol.....	76
4.2.2. Homogeneidad de las muestras cuantitativas edad y fármacos.....	76
4.2.3. Homogeneidad de la Bioquímica sanguínea.....	77
4.2.4. Homogeneidad de las muestras de saliva-TSG.....	78
4.2.5. Homogeneidad de las muestras de saliva-Drenaje.....	79
4.2.6. Homogeneidad de las EVAS al inicio del tratamiento.....	79
4.2.7. Homogeneidad del OHIP al inicio del tratamiento.....	80
4.3. EVOLUCIÓN DE LAS MUESTRAS.....	82
4.3.1. Evolución de la Bioquímica sanguínea.....	82
4.3.2. Evolución del TSG.....	83
4.3.3. Evolución del Drenaje.....	84
4.3.4. Comparativa intra-grupo e inter-grupo del Drenaje.....	84
4.3.5. Evolución de las EVAS.....	85

4.3.6. Comparativa intra-grupo e inter-grupo del EVAS	87
4.3.7. Evolución del Test OHIP-14	88
4.3.8. Comparativa intra-grupo e inter-grupo del OHIP-14.....	89
4.4. SATISFACCIÓN DEL PACIENTE	90
4.5. ESTUDIO DE CORRELACIÓN	91
4.6.1. Correlación entre el grado de Satisfacción y el Test OHIP-14.....	91
5. DISCUSIÓN	93
6. CONCLUSIONES	108
7. BIBLIOGRAFÍA.....	111
8. ANEXOS.....	132
8.1. INFORME FAVORABLE DEL COMITÉ DE BIOÉTICA.....	133
8.2. DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	134
8.2. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....	135

Listado de abreviaturas

EFSA. Autoridad Europea de Sanidad Alimentaria

EROS. Especies reactivas de oxígeno

EVA. Test de escala visual analógica

FDI. Federación Dental Internacional

IDA. Ingesta diaria admisible

OHIP-14sp. Test de perfil de impacto de salud oral: Test de calidad de vida oral

RR. Radioterapia

SNC. Sistema nervioso central

SS. Síndrome de Sjögren

TSG. Test de saliva global

Índice de tablas y figuras

TABLAS

Tabla 1.1. Funciones y componentes de la saliva (Bermejo-Fenoll A. Medicina bucal)

Tabla 1.2. Principales componentes de la saliva (Commision on Oral Health Research and Epidemiology (CORE) FDI)

Tabla 1.3. Factores etiológicos de la xerostomía (Bermejo-Fenoll A. Medicina bucal)

Tabla 1.4. Criterios europeos del síndrome de Sjögren

Tabla 1.5. Categoría de medicamentos asociados con xerostomía (Ciancio SG, 2004)

Tabla 1.6. Manifestaciones de carácter orgánico

Tabla 1.7. Pruebas de medición del flujo salival (Bermejo-Fenoll A. Medicina bucal)

Tabla 1.8. Percepción del paciente con sequedad oral. (López-Jornet y cols, 2011)

Tabla 1.9. Tratamientos para la sequedad oral

Tabla 1.10. Sistemática de actuación en el paciente con boca seca modificada (López-López y cols, 2013)

Tabla 1.11. Contenido en Licopeno (Waliszewski y Blasco, 2010)

Tabla 3.1. Valores de normalidad de las variables estudiadas en la bioquímica sanguínea

Tabla 3.2. Programación de las variables analizadas en el estudio.

Tabla 4.1. Característica de la muestra seleccionada (tratamiento y placebo)

Tabla 4.2. Homogeneidad de las muestras el día 0 respecto al sexo, tabaco y alcohol (Test X^2 de Pearson)

Tabla 4.3. Homogeneidad de las muestras el día 0 respecto a la edad y fármacos (t-Student)

Tabla 4.4. Homogeneidad de la glucosa al inicio del estudio (Test X^2 de Pearson)

Tabla 4.5. Homogeneidad del resto de las variables del análisis de sangre al inicio del estudio (T-Student)

Tabla 4.6. Homogeneidad de las muestras el día 0 respecto al TSG (mm/15min) (t-Student)

Tabla 4.7. Homogeneidad de las muestras al inicio del estudio para el Drenaje (ml/15 min) (t-Student)

Tabla 4.8. Homogeneidad de las muestras al inicio del estudio respecto al EVAS (t-Student)

Tabla 4.9. Homogeneidad de las muestras OHIP al inicio del estudio (t-Student)

Tabla 4.10. Evolución de los valores del análisis de sangre en el grupo tratamiento (t-Student)

Tabla 4.11. Evolución de los valores del análisis de sangre en el grupo placebo (t-Student)

Tabla 4.12. Evolución del TSG (mm/15 min) en los grupos tratamiento y placebo (t-Student)

Tabla 4.13. Evolución del Drenaje (ml/15min) en los grupos tratamiento y placebo (Wilcoxon)

Tabla 4.14. Comparativa intra-grupo e inter-grupo del tratamiento y del placebo con respecto al Drenaje ml/15min (Wilcoxon) (U-Man Whitney)

Tabla 4.15. Variación de EVAS en el periodo de estudio. Varía: 1 - No Varía: 0

Tabla 4.16. Evolución de EVAS en el grupo tratamiento (Wilcoxon)

Tabla 4.17. Evolución de EVAS en el grupo placebo (Wilcoxon)

Tabla 4.18. Comparativa intra-grupo e inter-grupo del tratamiento y del placebo con respecto al Evas (Wilcoxon) (U-Man Whitney)

Tabla 4.19. Evolución del test OHIP-14 en el grupo tratamiento (Wilcoxon)

Tabla 4.20. Evolución del test OHIP-14 en el grupo placebo (Wilcoxon)

Tabla 4.21. Comparativa intra-grupo e inter-grupo del tratamiento y del placebo con respecto al test OHIP-14 (Wilcoxon) (U-Man Whitney)

Tabla 4.22. Grado de Satisfacción del paciente en el grupo tratamiento

Tabla 4.23. Grado de Satisfacción en el grupo placebo

Tabla 4.24. Contraste de correlación entre el grado de Satisfacción y test OHIP-14 final

FIGURAS

Figura 1.1. Glándula parótida, submandibular y sublingual. Atlas de Anatomía Humana. Frank H. Netter, M.D.

Figura 1.2. Imagen en la que se aprecia sequedad oral en el dorso lingual

Figura 1.3. Se puede apreciar la presencia de caries múltiples y enfermedad periodontal en paciente con hipofunción salival

Figura 1.4. Realización del test de Schirmer oral , para medir la cantidad de saliva global

Figura 1.5. Estructura del licopeno (Bojórquez y cols, 2013)

Figura 3.1. CONSORT. Diagrama de flujo del estudio

Figura 3.2. Producto utilizado para el estudio clínico. Preparado oleoso de aceite de oliva virgen extra con licopeno

Figura 3.3. Aerosol bucal utilizado para la administración del tratamiento

Figura 3.4. Tubo milimetrado y embudo

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA SALIVA

1.1.1. CONCEPTO

La saliva es un líquido secretado por las glándulas salivales a la cavidad oral. Este líquido es inodoro, insípido, incoloro, algo espumoso y con pH neutro **(Turner y cols, 2008)**. El flujo salival presenta un ritmo circadiano, siendo éste reducido por la mañana, más alta durante la tarde, y casi inexistente durante el sueño **(Cavasin y cols, 2009)**.

El principal componente de la saliva es agua (99%). El resto está formado por componentes orgánicos y minerales, secretados por las grandes y pequeñas glándulas salivales **(Diogo y cols, 2012)**.

La saliva en reposo se define como aquella que se produce en situación relajada, en ausencia de estímulos exógenos o farmacológicos. La saliva estimulada es la que se obtiene después de haber sometido al paciente a estos estímulos. Difiere de la de reposo no solamente en la obtención de una mayor cantidad de saliva, sino también por presentar cambios en la composición **(Bermejo-Fenoll, 1998)**.

1.1.2. FUNCIONES

La saliva presenta una gran variedad de funciones en la cavidad oral. Disuelve sustancias importantes para el sentido del gusto y es el perfecto lubricante necesario para hablar, masticar y tragar. Además, contiene enzimas que comienzan la digestión del almidón y las grasas **(Furness y cols, 2013)**.

La saliva es capaz, a través de sistemas de tamponamiento, de neutralizar los ácidos formados durante el metabolismo de carbohidratos bacterianos y presenta en su composición minerales para la remineralización del esmalte dental. Además, también contiene anticuerpos, especialmente IgA secretora, importante para los sistemas de defensa de las membranas de las mucosas; la lisozima, que es bactericida y lactoferrina, que tiene un efecto bacteriostático **(Shinozaki y cols, 2012)**.

Una falta de saliva expone los dientes a los restos ácidos de los alimentos y bebidas, así como al ácido producido por las bacterias acidogénicas que disuelven iones calcio y fosfato del esmalte en un proceso llamado desmineralización, lo que eventualmente puede conducir a la caries. Cuando el pH cae por debajo de 5,5 se produce la desmineralización **(Su y cols, 2011)**.

La saliva actúa como un depósito para los iones calcio y fosfato, necesarios para la remineralización, formando una película dental sobre la superficie del diente, compuesta por lípidos y glicoproteínas. La función de la saliva es prevenir la desmineralización y ayudar a la remineralización, actuando como una barrera selectivamente permeable a los iones de calcio y fosfato, pero no a los ácidos. De esta forma también protege del contacto directo de los ácidos con el esmalte. Sin embargo, cuando hay una disminución del flujo salival, la protección y la remineralización natural no pueden producirse debido a la falta de iones calcio y fosfato, provocando un aumento en la aparición de caries **(Su y cols, 2011)**.

La saliva juega un papel crucial en la salud oral: amortigua los ácidos, presenta en su composición anticuerpos, ayuda a prevenir erosiones y ulceraciones de la mucosa gingival, y contribuye a la remineralización del diente. Cuando la función salival disminuye, hay más riesgo de desarrollar caries y enfermedades como la candidiasis **(Constance y cols, 2010)**.

Los pacientes con disminución de la secreción salival pueden presentar varios problemas médicos, tales como, por ejemplo, xerostomía, inflamación de las mucosas, boca ardiente, alteraciones del gusto, la desmineralización del tejido dental, problemas con la masticación y la deglución e insuficiente retención de la prótesis, entre otros (**Alves y cols, 2010**).

FUNCIONES	COMPONENTES
Lubricación	Mucina, glicoproteínas ricas en prolina, agua
Antimicrobiana	Lisozima, lactoferrina, lactoperoxidasas, mucinas, cistinas, histatinas, inmunoglobulinas
Integridad mucosa	Mucinas, electrolitos, agua
Limpieza	Agua
Capacidad tampón/buffer y remineralización	Bicarbonato, fosfato, calcio, estaterina, proteínas aniónicas ricas en prolina, flúor
Deglución	Agua, mucinas
Digestión	Amilasa, lipasa, ribonucleasas, proteasas, agua, mucinas
Sabor	Agua, gustina
Fonación	Agua, mucina

Tabla 1.1. Funciones y componentes de la saliva (Bermejo-Fenoll A. Medicina bucal).

1.1.3. ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales se dividen por tamaño en mayores y menores, y según la naturaleza de la secreción, en serosas, mucosas y mixtas. Las glándulas salivales mayores son pares y son la parótida, la submandibular y la sublingual.

La parótida es la glándula más voluminosa, lobulada, y su peso es de 25 gramos. El conducto excretor llamado de Stenon o Stensen, nace en el espesor de la glándula y se abre en la boca por medio de un orificio cortado oblicuamente frente al cuello del primer molar superior o segundo molar. **(Bermejo-Fenoll, 1998).**

La glándula submandibular está en la excavación osteo-músculo-aponeurótica llamada celda submandibular. Su conducto de excreción es el conducto de Wharton, este emerge hacia la parte inferior del frenillo, desembocando al lado del frenillo de la lengua, en el vértice de un pequeño tubérculo que se denomina ostium umbilical. **(Bermejo-Fenoll, 1998).**

La glándula sublingual situada en el piso de la boca, pesa 3 gramos aproximadamente. Formada por una aglomeración de glándulas, posee tantos conductos excretores como pequeñas glándulas. El más voluminoso es el de Rivinus o Bartholin y desemboca en la carúncula sublingual. Los otros conductos, denominados de Walther, son pequeños y cortos, y terminan por fuera del conducto de Rivinus. **(Bermejo-Fenoll, 1998).**

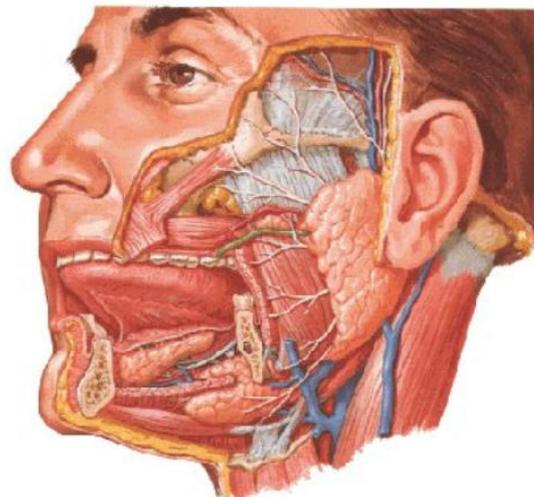


Figura 1.1. Glándula parótida, submandibular y sublingual. Atlas de Anatomía Humana. Frank H. Netter, M.D.

Las glándulas salivales menores están presentes por toda la boca excepto en la encía y parte anterior del paladar duro. Son pequeñas masas glandulares estimadas entre 600 y 1.000. Se agrupan, según la localización, en glándulas labiales, linguales, palatinas, bucales y glosopalatinas (**Bermejo-Fenoll, 1998**).

1.1.4. FISIOLOGÍA

La saliva es uno de los fluidos más complejos, versátiles e importantes del cuerpo humano. Incluye productos del metabolismo bucal, células bacterianas, células epiteliales y de la secreción de la encía. Atienden a un amplio espectro de necesidades fisiológicas (**Cavasin y cols, 2009**).

La saliva proviene de una mezcla compleja formada por los fluidos provenientes de las glándulas salivales. Esta está compuesta por electrolitos, inmunoglobulinas, proteínas, enzimas, mucinas, productos nitrogenados, urea y amonio, de los cuales alguno posee actividad antimicrobiana (**Humphrey y Williamson, 2001**).

Las tres principales glándulas salivales contribuyen al 90 por ciento del fluido mezclado en la boca que se conoce como saliva completa; las glándulas salivales menores dispersas por toda la boca contribuyen al 10 por ciento restante. A todo esto hay que sumarle restos de alimentos, microorganismos y el líquido crevicular gingival. Las glándulas submandibulares son los principales contribuyentes de la saliva en reposo (no estimulada) y las glándulas parótidas de la saliva estimulada. La contribución de las glándulas sublinguales para ambos tipos de mediciones es baja (**Navazesh, 1993**) (**Navazesh, 1994**).

PRINCIPALES COMPONENTES DE LA SALIVA			
1.PROTEÍNAS		2.PEQUEÑAS MOLÉCULAS ORGÁNICAS	3.ELECTRÓLITOS
Albúmina Agreguinas parotídeas Amilasa Beta glucorimidasa Carbohidratos Cistatinas Componentes secretorios Deshidrogenasa láctica Estereasas Factores de crecimiento epidérmicos Factores de crecimiento nerviosos Fibronectina Fosfatasas Gustatina Histatina Inmunoglobulina A (IgA)	Inmunoglobulina A secretoria Inmunoglobulina G (IgG) Inmunoglobulina M (IgM) Kalicreína Lactoferrina Lipasa Lisozima Mucina Peptidasas Peroxidasas salivales Proteínas de unión a vitaminas Proteínas ricas en prolina Proteínas ricas en tirosina Proteínas séricas (trasas) Ribonucleasas	Ácido úrico Ácido siálico Creatinina Glucosa Lípidos Nitrógeno Urea	Amoníaco Bicarbonato Calcio Cloro Flúor Fosfatos Iodo Magnesio Potasio Sodio Sulfatos Tiocianato

Tabla 1.2. Principales componentes de la saliva (Commision on Oral Health Research and Epidemiology (CORE) FDI)

1.2. HIPOFUNCIÓN SALIVAL

1.2.1. CONCEPTO

La hipofunción salival es una enfermedad compleja, expresada como una deficiencia fisiológica con o sin disfunción percibida. Clínicamente, puede variar desde una ligera reducción en el flujo de saliva con molestias transitorias, a un grave deterioro de la salud oral y malestar psicológico (**Diogo y cols, 2012**).

En la hipofunción de las glándulas salivales se produce una reducción de la tasa del fluido salival, que puede ir acompañada de una alteración en la composición química de la saliva. Se considera que existe hiposecreción salival cuando la saliva secretada no alcanza los 500 cc. por día o cuando la tasa de flujo salival desciende por debajo de 0,1-0,2 ml/min en saliva no estimulada y por debajo de 0,5-0,7 ml/min para saliva estimulada **(López-Jornet P, 2002)**.

La xerostomía es una sensación subjetiva de sequedad en la cavidad oral, y por lo general es causada por una disminución del flujo salival o por los cambios en la composición bioquímica de la saliva **(Napeñas y cols, 2009)**. Los pacientes que sufren de xerostomía, por lo general se quejan de dificultades al masticar, tragar, hablar, e incluso incomodidad extrema en pacientes portadores de prótesis dentales **(Gómez-Moreno y cols, 2013)** **(Dabas y cols, 2011)**.

La xerostomía no es generalmente aceptada como una enfermedad a pesar de su alta prevalencia en las personas mayores, sin embargo, esta condición continúa deteriorando la calidad de vida del paciente. La xerostomía en los ancianos causa problemas dentales y deficiencias en la masticación, la deglución, la digestión, y el gusto. Por lo tanto, muchos pacientes con xerostomía recurren a soluciones como el consumo frecuente de agua, alimentos ácidos y terapias alternativas **(Han y cols, 2013)**.

Considerando que la xerostomía es un concepto subjetivo, hiposalivación hace referencia al flujo salival disminuido y es, por lo tanto, una variable objetiva y medible **(Gómez-Moreno y cols, 2013)**.

La xerostomía se asocia a menudo con hiposalivación, pero no siempre ocurre. Normalmente aparecen manifestaciones de signos y síntomas cuando se llega a una reducción alrededor del 50 por ciento del flujo salival. Sin embargo, se han expuesto casos en pacientes con una tasa de flujo salival normal. Por otra parte, otros pacientes con flujo salival disminuido no presentan problemas orales **(Gómez-Moreno y cols, 2013)**.

1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que aproximadamente el 30 % de la población de 65 años o más tienen xerostomía, y varios estudios han demostrado presentar una mayor prevalencia las personas mayores que la población más joven. **(Han y cols, 2013)**.

Esta prevalencia se debe a 3 factores importantes: la acumulación de enfermedades sistémicas, polimedicación y la progresiva disminución del parénquima de las glándulas salivales **(Gómez-Moreno y cols, 2013)**.

La prevalencia de xerostomía es próxima al 100% entre los pacientes con Síndrome de Sjögren y los tratados con radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello **(Turner y Ship, 2007)**.

1.2.3. FACTORES ETIOLÓGICOS

La hiposalivación puede aparecer por múltiples causas que de alguna manera inhiben el reflejo salival desde los receptores nerviosos periféricos, pasando por las estructuras del sistema nervioso central, hasta las vías vegetativas, que inervan las glándulas salivales **(Bates y Adams, 1968)**.

Los factores etiológicos relacionados con la xerostomía son: radioterapia de cabeza y cuello, enfermedades de las glándulas salivares, diabetes, cirrosis alcohólicas, fibrosis quística, desequilibrio hormonal, algunas enfermedades autoinmunes (síndrome de Sjögren primario o secundario, artritis reumatoide, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, la infección por VIH, la enfermedad de injerto contra huésped), esquizofrenia, enfermedad de Kuttner, enfermedad de Mikulick, enfermedad del Alzheimer, hábitos tóxicos como el alcohol y el tabaco, depresión clínica, pacientes con accidente cerebrovascular previo y también la ingesta de ciertos medicamentos **(Gómez-Moreno y cols, 2013)** **(Constance y cols, 2010)** **(Han y cols, 2013)**.

FACTORES ETIOLÓGICOS	
1. ENFERMEDADES SISTÉMICAS:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Síndrome de Sjögren, Amiloidosis, Sarcoidosis ❖ Enfermedad injerto contra huésped ❖ Hepatitis C ❖ Cirrosis biliar ❖ Fibrosis quística ❖ Diabetes mellitus ❖ Alteraciones psicológicas ❖ Infección por VIH ❖ Agenesia glandular ❖ Iatrogénica
2. MEDICAMENTOS:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Antidepresivos tricíclicos ❖ Antiespasmódicos ❖ Neurolépticos ❖ Inhibidores de la MAO ❖ Agentes antiparkinsonianos ❖ Litio ❖ Agonistas adrenérgicos centrales ❖ Diuréticos ❖ Descongestionantes nasales ❖ Antihistamínicos ❖ Broncodilatadores
3. HÁBITOS:	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Alcoholismo ❖ Hábito tabáquico
4. RADIACIÓN EN CABEZA Y CUELLO 5. QUIMIOTERAPIA 6. CIRUGÍA DE GLÁNDULA SALIVAL 7. EDAD 8. SEXO 9. DIETA 10. OTROS: Factores psicológicos: Estrés, ansiedad, depresión	

Tabla 1.3. Factores etiológicos de la xerostomía (Bermejo-Fenoll A. Medicina bucal).

- ❖ **Radioterapia (RT):** La radioterapia de cabeza y cuello es la segunda enfermedad/condición más común asociada con la boca seca. Según un estudio, se demostró que la prevalencia de la xerostomía antes de la

radiación fue de 9,1%; durante la RT aumentó al 82%. Después de RT, la prevalencia fue del 58% a los 3 meses de seguimiento (**Jham y cols, 2008**).

Además, la RT puede afectar a las glándulas salivales en un grado diferente. Las glándulas parótidas han demostrado ser muy sensibles a la radiación; después de sólo 10 Gy de radiación administrada, la saliva de la parótida podría reducirse en un 60%-90% (**Wijers y cols, 2002**) (**Eisbruch y cols, 2001**).

- ❖ **Síndrome de Sjögren (SS)**. Es la enfermedad más común asociada con la xerostomía y la hipofunción de las glándulas salivales. Un estudio mostró que el 40% de los pacientes que acuden a una clínica de sequedad oral fueron diagnosticados con Síndrome de Sjögren (**Field y cols, 1997**). Se define como una enfermedad sistémica crónica, que se produce predominantemente en mujeres, y que se caracteriza por la aparición de un infiltrado inflamatorio linfocitario, con sequedad de la cavidad bucal y ojos, secundario a la afectación de las glándulas salivales y lacrimales.

El mecanismo de causalidad implica una serie de factores que no han sido descritos con claridad, aunque se sabe que es una respuesta autoinmune la que produce la activación, con acumulación de complejos inmunes en las glándulas acinares que interfieren con la función de la glándula (**Ramos-Casals y cols, 2005**). Cuando el SS aparece sólo se clasifica como primario, mientras que cuando aparece en asociación con otras enfermedades reumatoideas autoinmunes se clasifica como secundario (**Claeys y Wackens, 2006**).

CRITERIOS EUROPEOS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN	
I. Síntomas oculares:	respuesta positiva al menos a una de las tres preguntas seleccionadas:
	<ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Ha tenido a diario, durante más de tres meses, sensación de ojos secos? 2. ¿Sensación de arenilla o picor? 3. ¿Utiliza lágrimas artificiales?
II. Síntomas orales:	respuesta positiva al menos a una de las tres preguntas seleccionadas:
	<ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Ha tenido a diario, durante más de tres meses, sensación de boca seca? 2. ¿Ha tenido de adulto, de forma repetida o persistentemente, hinchazón en el área de las glándulas salivales? 3. ¿Bebe líquidos frecuentemente para ayudar a tragar comida seca?
III. Signos oculares:	Evidencia objetiva de afectación ocular definida como un resultado positivo en al menos uno de los siguientes tests:
	<ul style="list-style-type: none"> Test de Schirmer positivo Prueba de Rosa Bengala positiva.
IV. Histopatología:	Biopsia de glándula salival menor la presencia de un foco o más en 4 mm ² de tejido glandular salival.
V. Afectación de glándula salival:	Evidencia objetiva de afectación de glándula salival definida por un resultado positivo en al menos uno de los siguientes tres tests diagnósticos:
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Escintigrafía salival. 2. Sialografía parotídea. 3. Flujo de saliva mixta no estimulada menor o igual 1'5 ml en 15 minutos
VI. Autoanticuerpos:	presencia en el suero de al menos uno de los siguientes autoanticuerpos:
	<ul style="list-style-type: none"> Anticuerpos anti- Ro/SSA Anticuerpos anti- La/SSB Anticuerpos antinucleares Factor reumatoide.
Criterios de exclusión:	linfoma preexistente, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), sarcoidosis, enfermedad de injerto contra huésped, sialoadenosis, uso de medicamentos antidepresivos, antihipertensivos, neurolépticos o parasimpaticolíticos.

Tabla 1.4. Criterios europeos del síndrome de Sjögren (Bermejo-Fenoll A. Medicina bucal).

- ❖ **Medicamentos:** Se han realizado muchos estudios y está muy bien documentada la existencia de una estrecha relación entre la medicación y la sequedad oral, subjetiva y objetiva. Esto es debido a que tanto la xerostomía como la hipofunción salival son efectos secundarios comunes de los medicamentos. Estos interfieren con la producción de saliva y las

vías responsables de las secreciones de saliva, causando un flujo salival reducido (**Liu y cols, 2012**).

Este factor de gran importancia como es la farmacoterapia, podría ser explicado por un aumento de la ingesta de medicamentos con el aumento progresivo de la edad (**Diogo y cols, 2012**). Más de 500 medicamentos, incluyendo 42 grupos farmacológicos diferentes pueden causar xerostomía como efecto secundario (**Gómez-Moreno y cols, 2013**).

CATEGORÍA DE MEDICAMENTOS ASOCIADOS CON XEROSTOMÍA	
❖ Analgésicos (acción central)	❖ Antihistamínicos
❖ Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina	❖ Antiarrítmicos
❖ Antiácidos	❖ Antihipertensivos
❖ Agentes antiacné	❖ Antieméticos
❖ Anorexígenos	❖ Antiparkinsonianos
❖ Ansiolíticos	❖ Antipsicóticos
❖ Anticolinérgicos/antiespasmódicos	❖ Broncodilatadores
❖ Anticonvulsionantes	❖ Bloqueantes de los canales de calcio
❖ Antidepresivos	❖ Descongestionantes
❖ Agentes antidiarreicos	❖ Diuréticos
❖ Antiinflamatorios no esteroideos	❖ Relajantes musculares
❖ Sedantes	❖ Analgésicos narcóticos

Tabla 1.5. Categoría de medicamentos asociados con xerostomía (Ciancio SG, 2004)

Hoy en día, el aumento de la polifarmacia se ha demostrado estar fuertemente asociado con la xerostomía, debido a que los medicamentos pueden trabajar sinérgicamente para deteriorar aún más el flujo salival, en comparación de cualquier grupo específico de medicamentos (**Liu y cols, 2012**).

En relación con el sexo y los fármacos, estudios han demostrado que las mujeres tienden a tomar más medicamentos que los hombres **(Nederfors y cols, 1997) (Thomson y cols, 1993)**.

- ❖ **Edad:** Para poder establecer una relación entre la sequedad oral, se han realizado estudios morfométricos, demostrando que la proporción de las células acinares en las glándulas salivales mayores disminuye con la edad y se sustituye de manera constante con la grasa y el tejido conectivo. Se ha comprobado que en el rango de edad de 34 a mayores de 75 años, hay un 30%-40% de disminución en el número de células acinares de las glándulas salivales **(Liu y cols, 2012)**.

Diversos estudios mostraron que la tasa de flujo salival reducido y la incidencia de la xerostomía se asociaron significativamente con la edad, teniendo una fuerte relación con los medicamentos y la salud **(Liu y cols, 2012)**.

- ❖ **Sexo:** El sexo femenino como factor de riesgo en la xerostomía ha sido bien documentado. Las mujeres tienen glándulas más pequeñas y producen menos saliva y, por tanto, tienen una menor capacidad funcional que los hombres **(Nederfors, 1996)**.

Estudios epidemiológicos han demostrado que las mujeres tienen una mayor prevalencia de xerostomía e hipofunción salival que los hombres y que la tasa media de flujo salival en las mujeres es menor que en los hombres **(Johansson y cols, 2009)**.

- ❖ **Dieta:** El insuficiente aporte crónico de proteínas y la falta de aporte hídrico o su excesiva pérdida como en pacientes muy deshidratados pueden producir hiposalivación, o en dietas muy restrictivas de sal **(Moore y cols, 2001)**.

- ❖ **Otros:** Algunos de los factores psicológicos, tales como el estrés, la ansiedad o estados depresivos también están relacionados con la xerostomía (**Gómez-Moreno y cols, 2013**).

1.2.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La pérdida o la insuficiente cantidad de saliva tiene un impacto negativo en la calidad de vida y es responsable de síntomas de incapacidad estomatológica, constituyendo un factor de predisposición para las enfermedades bucodentales (**López-Jornet y Camacho Alonso, 2008; Thomson y cols, 2006**).

La hiposalivación puede contribuir a varias quejas orales, como la xerostomía, malestar generalizado por vía oral, ardor en la boca y la lengua, lesiones orales traumáticas, la halitosis, la intolerancia a los alimentos ácidos y picantes, mala retención de las prótesis dentales, alteraciones en el gusto y la masticación, polidipsia, disgeusia, disfasia y disfonía. Puede inducir desgaste de los dientes, lesiones orales de tejidos blandos y la colonización de microorganismos, provocando caries, candidiasis y enfermedades menos frecuentes como la enfermedad periodontal (**Van der Putten y cols, 2011**).

A. Manifestaciones orales de carácter funcional.

Los pacientes refieren la sensación de sequedad en la mucosa y notan la saliva espesa o filamentosa; además, pueden presentar sensación de ardor bucal (**Pajukoski y cols, 2001**). Al observar la mucosa oral, ésta aparecerá como seca y poco lubricada. En el caso de pacientes portadores de prótesis removibles mucosoportadas pueden provocar irritaciones sobre la mucosa y en prótesis completas, falta la sujeción (**Taylor, 2000**).

La mucosa dorsal de la lengua tiene una especial tendencia a cuartearse cuando el grado de sequedad es importante y mantenido, así como los labios tienen tendencia a descamarse **(Silvestre y cols, 2004)**.



Figura 1.2. Imagen en la que se aprecia sequedad oral en el dorso lingual

Una de las consecuencias que provocan estos fármacos es la disfagia, debido a que estos medicamentos, al producir xerostomía, perjudican la capacidad para mover los alimentos en la boca. La disfagia es un efecto secundario de algunos medicamentos que afectan a los músculos lisos y estriados del esófago involucrados en la deglución. Entre los más comunes se encuentran: mesilato de benzotropina, oxibutinina, propantelina, tolterodina, etc. También existen medicamentos que deprimen el sistema nervioso central (SNC), pudiendo disminuir la conciencia y el control voluntario de los músculos que afectan la deglución. Éstos incluyen antiepilépticos, benzodiazepinas, narcóticos, **(Liu y cols, 2012)**.

Los antipsicóticos/medicamentos neurolépticos dados para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos, también pueden afectar la deglución, ya que muchos de ellos producen sequedad en la boca y pueden causar trastornos del movimiento que afectan a los músculos de la cara y la lengua que están implicados en la deglución **(Liu y cols, 2012)**.

B. Manifestaciones orales de carácter orgánico.

MANIFESTACIONES DE CARÁCTER ORGÁNICO	
❖	CARIES
❖	CANDIDIASIS
❖	PROBLEMAS PORTÉSICOS
❖	PROBLEMAS MUCOSOS
❖	ENFERMEDAD PERIODONTAL
❖	PREDISPOSICIÓN A INFECCIONES
❖	HALITOSIS
❖	SÍNTOMAS EXTRAORALES

Tabla 1.6. Manifestaciones de carácter orgánico

- ❖ **CARIES:** Los pacientes con disminución del flujo salival tienen más predisposición a padecer caries. **(Nan Su y cols, 2011)** Suelen ser caries de evolución rápida y de localización a nivel de los cuellos dentales **(Castellanos, 1989)**. La falta de la acción de limpieza de la saliva cuando disminuye favorece la acumulación de placa bacteriana que secundariamente favorecerá la inflamación de los tejidos gingivales así como producirá halitosis **(López-Jornet, 2002)**.



Figura 1.3. Se puede apreciar la presencia de caries múltiples y enfermedad periodontal en paciente con hipofunción saliva

Streptococcus mutans y *Lactobacillus* son las principales bacterias acidogénicas contribuyentes a la formación de caries dentales. Los niveles de estas bacterias son más altos en los pacientes con hiposalivación.

Debido a una dieta rica en sacarosa se promueve el crecimiento de bacterias cariogénicas, por lo que mantener una dieta baja en azúcares es una manera eficaz de reducir el número de dichas bacterias **(Su y cols, 2011)**.

- ❖ **CANDIDIASIS:** Una de las infecciones que aparecen debido a los cambios en el equilibrio ecológico del medio oral, son las infecciones oportunistas, como la candidiasis. Esto se produce por una caída de las defensas orales ayudado de un cambio en los gérmenes saprofitos del medio bucal **(Silvestre y Serrano, 1996)**.

Son frecuentes en estos pacientes con sequedad oral la presencia de queilitis angular y atrofia de las papilas linguales o de la mucosa oral **(Shimizu y cols, 2008)**. Dado que, la hipofunción salival de las glándulas produce una alteración de la microbiota y provoca un mayor aumento de las infecciones oportunistas **(Shimizu y cols, 2008)**.

Por tanto, la saliva juega un papel importante en el mantenimiento del equilibrio de la homeostasis microbiana de la cavidad oral, de esta forma, la xerostomía se ha asociado con el aumento de especies de *Candida* **(Epstein y cols, 1984)**.

Existen tres tipos de candidiasis diferente, la candidiasis oral atrófica, candidiasis oral pseudomembranosa, o candidiasis oral hipertrófica. El proceso de colonización por *Candida* oral, depende, en parte, de interacciones con proteínas salivales **(Tenovuo y cols, 1991) (Janket y cols, 2003)**.

- ❖ **PROBLEMAS PROTÉSICOS:** Prótesis dentales utilizadas para rehabilitar los dientes, son normalmente mal toleradas por estos pacientes. Debido a que la saliva actúa como una película delgada entre las prótesis dentales y la mucosa oral. Esta ausencia puede causar mayor posibilidad de aumento de la inflamación, así como, ulceraciones en la cavidad oral (**Hallikerimath y Jain, 2011**).

1.2.5. DIAGNÓSTICO

En primer lugar, para poder identificar las condiciones relacionadas que ocasionan esta situación, es necesario realizar una exhaustiva anamnesis (**Navazesh y cols, 1992**).

Los factores principales que se deben constatar, son las enfermedades sistémicas que padece el paciente, los fármacos que está tomando y saber si presenta antecedentes de radioterapia (**Glass y cols, 1984**).

A continuación, se recomienda realizar una completa exploración de la mucosa bucal en busca de signos clínicos, como son una mayor fisuración de la mucosa lingual, descamación labial o el aspecto seco de la mucosa gingival o yugal, así como lesiones de tipo irritativo (**Glass y cols, 1984**). No debemos olvidarnos de examinar las glándulas salivales en busca de anormalidades como tumefacciones e inspeccionar la salida de la saliva, tras someter a las glándulas mayores a un masaje para su posterior drenaje (**Silvestre y Serrano, 1996**).

Sin embargo, la inspección visual, la palpación de los tejidos y glándulas orales y preguntarle al paciente si su boca está seca son medidas insuficientes para determinar si el paciente tiene hiposalivación. Por ello, debemos recurrir a realizar pruebas complementarias, mediante las cuales se obtiene de forma objetiva la tasa de flujo salival del paciente.

Los métodos para medir el volumen salival se dividen en los que miden directamente la saliva de las glándulas salivales y los que miden la saliva presente en la boca, o toda la saliva. El segundo método, a pesar de estar sujetos a la interferencia de elementos no salivales, como las células epiteliales y restos de comida, es el método más utilizado en la práctica clínica (**Alves y cols, 2010**).

PRUEBAS DE MEDICIÓN DEL FLUJO SALIVAL		
SALIVA TOTAL EN REPOSO	SALIVA TOTAL ESTIMULADA	SALIVA PARCIAL
<ul style="list-style-type: none"> - Drenaje - Expectoración - Succión - Pesada del algodón - Test de Saliva Global (TSG) 	<ul style="list-style-type: none"> - MECÁNICO: parafina - QUÍMICO: ácido cítrico - FARMACOLÓGICO: pilocarpina - ELÉCTRICO (experimental) 	<ul style="list-style-type: none"> - Cápsula de Lashey - Periotron

Tabla 1.7. Pruebas de medición del flujo salival (Bermejo-Fenoll A. Medicina bucal)

La saliva puede obtenerse con o sin estímulo, denominándose en cada caso flujo salival en reposo y estimulado respectivamente. Para obtener el flujo salival estimulado, se utilizan principalmente parafina y ácido cítrico. Por otro lado, se obtiene el flujo de saliva no estimulada en ausencia de cualquier estímulo (**Navazesh y cols, 2008**). Los autores recomiendan determinar la tasa de flujo salival no estimulado de los pacientes (**Constance y cols, 2010**).

Los rangos normales de tasa de flujo salival no estimulados son de 0,3 a 0,5 ml/min; y se considera hiposalivación las tasas de flujo entre 0,10 y 0,01 ml/min (**Alves y cols, 2010**).

Se han propuesto varios métodos para medir la función salival, tales como la medición de la tasa de flujo salival, sialoquímica, sialografía, gammagrafía y el examen de una biopsia de glándula salival labial. Algunos de

éstos son invasivos, como ocurre con la biopsia de glándula salival menor y sialografía, o por otro lado, se requiere de un equipo especial para poder realizar una gammagrafía o una resonancia magnética, y puede no ser adecuado para el uso diario en una clínica. La medición del flujo salival, con o sin estimulación, es un método simple en la evaluación de la xerostomía, siendo aceptable para los pacientes y no se requiere de ningún equipo especial **(Speight y cols, 1992)**.

SIALOMETRÍA

La sialometría consiste en cuantificar las tasas de flujo salival no estimulado y estimulado. Es el método clínico más recomendado para el diagnóstico de la disfunción de las glándulas salivales.

Se utiliza para diagnosticar enfermedades sistémicas, para supervisar el estado de la mucosa oral y la salud general, y para evaluar los efectos secundarios de los medicamentos y las enfermedades crónicas **(Alves y cols, 2010)**.

El valor de corte para una tasa de flujo salival total no estimulado y estimulado muy baja se considera $\leq 0,1$ ml/min y $\leq 0,7$ ml/min, respectivamente. Los síntomas de boca seca a menudo se producen cuando la tasa de flujo salival se reduce en aproximadamente al 50%, pero también puede ser experimentado dentro de lo que se considera como el rango de tasa de flujo salival normal **(Diogo y cols, 2012)**.

Tasa de saliva Global (TSG) es un método cuantitativo, desarrollado por López-Jornet et al. **(López-Jornet y cols, 1996)** para medir la producción de saliva total, el cual consiste en una tira de papel filtro Whatman del número 41, de 1 cm de ancho por 17 cm de largo, milimetrada y envuelta en una bolsa plástica que solo permite la salida de un centímetro de papel en un extremo, el

cual es introducido directamente a la zona sublingual, a la altura de la carúncula de la glándula submaxilar, estando el paciente sentado, en posición de cochero (dejando caer el tronco en forma curva hacia delante, con la cabeza ligeramente agachada y con las manos en reposo sobre las rodillas) y los ojos cerrados. La tira se deja durante 5 minutos, después de los cuales se retira y se registra la extensión de la humedad. Siempre se debe realizar la prueba en el mismo espacio clínico, el cual esté alejado de ruido y en un ambiente tranquilo, y por lo menos una hora después de haber comido.



Figura 1.4. Realización del tes de Schirmer oral , para medir la cantidad de saliva global

El TSG es un método rápido, técnicamente simple de realizar, el cual puede emplearse de forma sistemática para el registro de la producción salival en estudios prospectivos y con fines de comparación entre diversas poblaciones que se quieran examinar **(Mosqueda y cols, 2004)**.

Otro método de cuantificación del flujo salival es el Drenaje o Técnica de expectoración salival, en la cual al paciente se le coloca sentado en un entorno tranquilo y se le administra un recipiente graduado para que escupa la saliva. Posteriormente se realiza la cuantificación por tiempo **(González y cols, 2009)**.

1.2.6. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

A la hora de planificar el tratamiento es fundamental realizar una buena historia clínica del paciente, para poder establecer una pauta terapéutica **(Mosqueda y cols, 2004)**.

Para abordar el tema de la xerostomía y poder conseguir el mejor resultado adecuado a cada paciente, el tratamiento se basa, primero, en buscar la causa que lo produce para posteriormente eliminarla y, cuando esto no sea posible, se intentará mejorar la calidad de vida del paciente, mediante la estimulación salival con determinados tratamientos **(Silvestre y cols, 2004)**.

A continuación, se exponen las quejas más comunes que hacen que disminuya la calidad de vida del paciente:

PERCEPCIÓN DEL PACIENTE CON SEQUEDAD ORAL	
❖	Dolor oral
❖	Ardor bucal
❖	Sequedad oral al comer
❖	Necesidad de beber líquidos al tragar alimentos secos
❖	Dificultad para deglutir y hablar
❖	Distorsión del gusto y el sueño
❖	Percepción de muy poca saliva

Tabla 1.8. Percepción del paciente con sequedad oral. (López-Jornet y cols, 2011)

La causa de la sequedad oral puede ser debida a dos tipos de procesos. Uno reversible, provocado por una alteración localizada en las vías del reflejo salival, y otro proceso irreversible, producido por una destrucción parenquimatosa glandular. Esto ocurre, por ejemplo, en pacientes sometidos a elevadas dosis de radioterapia por padecer cáncer de cabeza y cuello **(Mosqueda y cols, 2004)**.

La mayoría de los tratamientos disponibles para aliviar la sensación de boca seca y las complicaciones de la misma, están enfocados en tres direcciones, el primero se basa en hidratar y humectar la cavidad oral de forma duradera, utilizando geles, y la administración continuada de líquidos; en segundo lugar mediante la estimulación del parénquima glandular residual con agentes químicos, masticación o mediante medicamentos colinérgicos de acción sistémica, en los casos de procesos reversibles; y por último mediante la utilización de substitutivos de la saliva en forma de líquidos, atomizaciones o geles en los casos irreversibles (**Mosqueda y cols, 2004**).

Teniendo en cuenta lo comentado anteriormente, los tratamientos pueden dividirse en:

TRATAMIENTOS PARA LA SEQUEDAD ORAL	
2.6.1. Medidas generales:	
A. Dieta adecuada	
B. Higiene oral	
C. Modificación de fármacos xerostomizantes	
2.6.2. Estimulantes salivales (sialogogos):	
A. Estimulación de la función masticatoria y gustativa.	
B. Fármacos estimulantes salivales (pilocarpina, cevimelina, ácido málico y cítrico, triclosán)	
2.6.3. Sustitutos salivales	
2.6.4. Otras terapias:	
A. Estimulación eléctrica	
B. Acupuntura	
2.6.5. Sustancias Antioxidantes	
A. Licopeno	
B. Aceite de oliva	

Tabla 1.9. Tratamientos para la sequedad oral

1.2.6.1. MEDIDAS PREVENTIVAS Y GENERALES

El mantenimiento de la salud bucal de los pacientes con disfunción de las glándulas salivales o hipofunción, se basa en conseguir una buena calidad de vida para los pacientes, esto conlleva a un gran reto para odontólogos y pacientes, debido a que estos suelen quejarse de sensación subjetiva de sequedad oral, pudiendo llegar a causar una considerable angustia y disminución de la calidad de vida oral **(Su y cols, 2011)**.

A. DIETA ADECUADA

La xerostomía e hiposalivación pueden alterar la salud y calidad de vida oral del paciente. Con el fin de anticiparse a este problema, una buena recomendación es beber líquidos con regularidad **(Van der Putten y cols, 2011)**.

Así mismo, algunos pacientes reciben dietas que generan deshidratación, debido a que estas poseen baja ingesta de sal como ocurre en los hipertensos. En estos casos se debe aumentar la hidratación debiendo beber al menos 2 litros de líquidos al día. Otro factor a tener en cuenta para obtener una dieta adecuada, es evitar irritantes como son el café, el alcohol y el tabaco **(Silvestre y cols, 2004)**.

B. HIGIENE ORAL

Los pacientes con xerostomía deben realizar una higiene oral escrupulosa y mantener el crecimiento de la placa dental bajo control y, por lo tanto, el mantenimiento de los dientes y encías en un estado satisfactorio de salud **(López-Jornet y cols, 2011)**. Evaluaciones orales frecuentes y las instrucciones de higiene oral son esenciales para prevenir la caries y otras infecciones orales **(Van der Putten y cols, 2011)**.

La utilización de productos para la higiene oral como pastas dentales y enjuagues bucales expuestas en el mercado sin ser específicas para la xerostomía es totalmente desaconsejado, ya que normalmente estas suelen incluir en su composición ingredientes como son laurilsulfato de sodio, aromas fuertes, alcohol, entre otros, que agravarían la sequedad oral exacerbando los síntomas **(López-Jornet y cols, 2011)**.

C. MODIFICACIÓN DE FÁRMACOS XEROSTOMIZANTES

La hiposalivación debida a la administración de medicamentos se puede tratar mediante la realización de interconsultas con su médico para poder alterar la dosis de la medicación o mediante la sustitución de este por uno igualmente eficaz **(Van der Putten y cols, 2011) (Sreebny y Schwartz, 1986) (Ben-Ayeh y cols, 1985)**.

1.2.6.2. ESTIMULANTES SALIVALES (SIALOGOGOS)

Es importante conocer si existe parénquima salival funcionando que pueda ser estimulado de forma mecánica, química o gustativa.

A. ESTIMULACIÓN DE LA FUNCIÓN MASTICATORIA Y GUSTATIVA.

Esta es la estimulación más sencilla que puede llevar a cabo el paciente, simplemente con la realización de comidas con más frecuencia, la administración de bebidas ácidas y limonadas, disolver caramelos de esencias sin azúcar en la boca y el masticar chicles con xilitol **(Silvestre y cols, 2004) (Van der Putten y cols, 2011)**.

B. FÁRMACOS: ESTIMULANTES SALIVALES

Actualmente encontramos en el mercado fármacos sialogogos que estimulan directamente el parénquima salival como la pilocarpina y la cevimelina, entre otros **(Fox y cols, 1986)**.

El uso de estimulantes salivales basados en pilocarpina o cevimelina es la base del tratamiento actual para la xerostomía **(López-Jornet y cols, 2011)**.

Estos sialogogos estimulan la secreción salival, provocando al paciente una gran mejoría, pero puede presentar posibles efectos secundarios que deben de ser controlados **(Van der Putten y cols, 2011)**.

La Pilocarpina es un alcaloide natural, aislado originalmente en 1875 de las hojas del arbusto sudamericano *Pilocarpusjaborandi* o *Pilocarpus microphyllus* **(Rieke y cols, 1995)**. Farmacológicamente, el clorhidrato de pilocarpina es un agente parasimpaticomimético con efectos β -adrenérgico que estimula los receptores colinérgicos en la superficie de las glándulas exocrinas, disminuyendo los síntomas de la xerostomía **(Pereira y Kowalski, 2010)**.

A la fecha, es el sialogogo sistémico más ampliamente estudiado. Numerosos estudios han demostrado sus efectos beneficiosos en el tratamiento de la xerostomía por causas diversas, por lo que desde hace algunos años se ha convertido en el primer medicamento aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los E.U.A.) para el tratamiento de hiposalivación irreversible, como es el caso en pacientes con síndrome de Sjögren **(Grisius, 2001)**.

Un estudio demostró que en pacientes con síndrome de Sjögren primario (SS), la pilocarpina mejoraba los síntomas de sequedad oral y aumentaba la producción salival **(Peluso y cols, 2007)**. Además, en pacientes sometidos a irradiación por cáncer de cabeza y cuello, proporciona un incremento en la salivación y alivio sintomático, debido a la estimulación colinérgica del tejido de la glándula salival residual funcional. Otro estudio también realizado en

pacientes sometidos a radioterapia, obtuvo como resultado, que el clorhidrato de pilocarpina en dosis de 5 mg 3 veces al día produjo un incremento significativo en la producción salival y en la mejora clínica, con mínimos efectos secundarios **(Mosqueda y cols, 2004)**.

Los efectos adversos graves son poco frecuentes, pero sí lo son los efectos secundarios. Entre ellos, los más comunes se incluyen los producidos por otros medicamentos colinérgicos, tales como malestar gastrointestinal, sudoración, taquicardia, bradicardia, incremento en la producción de secreciones en la vía respiratoria, aumento de la frecuencia urinaria, enrojecimiento de la piel, aumento en la tonicidad de la musculatura lisa y visión borrosa. Por lo tanto, las contraindicaciones se circunscriben a aquellos pacientes con enfermedades de la vesícula biliar, glaucoma, iritis aguda y cólico renal. También se debe valorar el riesgo al administrarse a pacientes con enfermedades cardíacas, asma bronquial, angina de pecho, antecedente de infarto del miocardio, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica **(Grisius, 2001) (Koseki y cols, 2004)**.

Diversos estudios han descrito el Ácido málico y Cítrico como tratamientos eficaces para la estimulación salival, aunque se abandonaron debido a su efecto de desmineralización del esmalte de los dientes, provocando efectos negativos en los pacientes. Sin embargo, actualmente se han realizado investigaciones usando una concentración del 4,7% y combinado con xilitol y fluoruros, demostrando una disminución de este potencial desmineralizante del ácido málico **(da Mata y cols, 2009)**.

La combinación del xilitol y fluoruros con el ácido málico reducen la erosión y el potencial cariogénico, pero no potencian la estimulación salival. Este efecto está asociado al ácido málico, ya que, actúa como una sustancia capaz de generar un estímulo por su sabor amargo. Su mecanismo de acción se debe a la disociación del ácido málico en H⁺, que se unen a agua para convertirse en iones hidronio (H₃O⁺). Esta acción genera una estimulación de la secreción de saliva para diluir la concentración de los ácidos en la cavidad

oral. De esta forma, este tratamiento puede ser efectivo para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados de xerostomía leve y reversible (**Gómez y cols, 2013**).

Un estudio ha descrito, que el tratamiento con ácido málico al 1%, asociado con xilitol y fluoruros, en formato de aerosol ha dado como resultado una mejora de la sensación de sequedad oral, y ha producido una estimulación salival, en pacientes afectados de xerostomía, provocado por fármacos antihipertensivos (**Gómez y cols, 2013**).

El Triclosán es un antiséptico actualmente muy utilizado, debido a su alta acción antiplaca y antimicrobiana, su baja toxicidad y porque no provoca tinción. Según los resultados obtenidos en la fase clínica del estudio, el tratamiento de prueba mejora los síntomas orales de los pacientes con sequedad de boca, además de presentar una excelente tolerancia (**López-Jornet y cols, 2011**).

El uso de pasta de dientes y enjuagues bucales en base a triclosan, fluoruro, revitalizadores gingivales y sales minerales, mejora la calidad de vida de los pacientes con sequedad de la cavidad oral y, además, debido a su acción antimicrobiana, resulta beneficiosa en la prevención de caries y otras enfermedades orales relacionadas con la hiposalivación (**López-Jornet y cols, 2011**).

1.2.6.3. SUSTITUTOS SALIVALES

En los casos de extrema sequedad oral y de situaciones prolongadas debido a una causa irreversible, se utilizan sustitutos salivales. Estos son unas sustancias que pretenden reemplazar a los componentes de la saliva y realizar sus funciones (**Wynn y Meiller, 2000**).

En primer lugar, están las llamadas Salivas artificiales cuyo efecto consiste en humedecer la mucosa bucal, protegerla especialmente frente a factores irritativos mecánicos, químicos e infecciones, además de intentar reemplazar los productos perdidos. El formato más apropiado para conseguir este efecto es en soluciones acuosas, con glucoproteínas o mucinas, enzimas salivales del tipo de la peroxidasa, glucosa oxidasa o lisozima **(Johansson y cols, 2000)**.

Se ha descrito, que los tratamientos basados en sustitutos de enzimas salivales son eficaces en la mejora de la sintomatología del paciente pero, sin embargo, no se produce ninguna reducción de la flora cariogénica, que se ve aumentada en estos pacientes. Todo esto lanza la sospecha de que no son efectivos para la prevención de enfermedades relacionadas con la sequedad de la cavidad oral **(López-Jornet y cols, 2011)**.

Un método que se está dando recientemente en pacientes portadores de prótesis dentales, es la utilización de sustitutivos salivales incorporados en reservorios **(Dabas y cols, 2011)**.

SISTEMÁTICA DE ACTUACIÓN EN EL PACIENTE CON BOCA SECA	
1. Valoración crítica de los fármacos que toma	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Realizar una buena historia clínica del paciente ❖ Revisar el tipo de medicación que se le está administrando para mejorar su salud general ❖ Efectos secundarios asociados
2. Medidas complementarias	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Beber 2-3 L de agua al día. ❖ Evitar alimentos desecantes, como el aire acondicionado y calefacción excesivos. ❖ Evitar el tabaco, alcohol y elevadas dosis de cafeína. ❖ Evitar y combatir el estrés (mediante ejercicio físico). ❖ Higiene bucodental periódica. ❖ Visitar con regularidad al dentista.
3. Medidas específicas	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Estimular la función remanente de las glándulas salivales, si es posible. ❖ Si no hay función salival remanente, contrarrestar las consecuencias negativas con protección y lubricación externa. ❖ Tratar precozmente los trastornos asociados a la boca seca. ❖ Paliar los signos y síntomas de boca seca. ❖ Valorar el control de la ansiedad y el estrés si se presentan (Ketazolam 15/30 mg después de cenar).
4. Estimular la función salival	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Masticar chicle sin azúcares cariogénicos, de sabores intensos. ❖ Chupar pastillas o comprimidos de parecida composición. ❖ Masticar alimentos consistentes. ❖ Estimulación eléctrica (aparato Biosonics®) ❖ Acupuntura
5. Administrar sialogogos	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Deben administrarse con precaución, teniendo en cuenta sus contraindicaciones: pilocarpina, cevimelina.
6. Sustitutos salivales	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Leche, soluciones de carboximetilcelulosa, aceite de oliva. ❖ Sustitutos salivales comerciales ❖ Saliva autógena. ❖ Técnicas especiales de sustitución salival: dispositivos intramucosos y depósitos en prótesis dentales, etc.

Tabla 1.10. Sistemática de actuación en el paciente con boca seca modificada (López-López y cols, 2014)

1.2.6.4. TERAPIAS ALTERNATIVAS

Los tratamientos enfocados a utilizar métodos farmacológicos para provocar la estimulación del flujo salival, o bien los sustitos salivales, proporcionan un alivio sintomático, pero sin efectos de larga duración. Por otra parte, se debe tener en cuenta los efectos secundarios adversos asociados que limitan la administración a los pacientes **(Greenspan, 1996)**.

A. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA

Se propone la estimulación eléctrica como tratamiento alternativo para la sequedad oral. Ésta utiliza la aplicación de impulsos eléctricos a uno o más brazos del arco reflejo salival para aumentar la salivación. Es considerado un tratamiento opcional seguro y no químico **(Fedele y cols, 2008)**.

En referencia a dos estudios clínicos de pacientes con xerostomía, se observó una mejora significativa en la producción de saliva y en la sintomatología asociada a ésta después de la estimulación eléctrica mediante la utilización de un dispositivo aplicado a la lengua y el paladar duro **(Talan y cols, 1992) (Weiss y cols, 1986)**.

Con respecto a la estimulación facial, se realizó un estudio utilizando un cepillo de dientes eléctrico como instrumental de ejercicio motora para facilitar la circulación sanguínea y el metabolismo en la región orofacial. Los resultados fueron beneficiosos, con un aumento del flujo salival. Se cree que ésto es debido a los mismos efectos que los estímulos alimentarios producen en la piel de la cara y en la cavidad oral cuando se lleva a cabo la masticación **(Hiraba y cols, 2008)**.

Un ensayo de fase II realizado en la Universidad de McMaster (Hamilton, Ontario, Canadá) sugiere que la estimulación no invasiva, similar a la acupuntura transcutánea del nervio, produce un aumento de la producción salival y disminuye los síntomas de xerostomía inducida por la radiación, con

duración de los beneficios por un periodo de entre 6 meses a un año **(Wong y cols, 2003)**. Los pacientes presentaron una mejora en la sequedad de la lengua, el habla, la deglución y alivio general de la boca con mejoría de la consistencia de la saliva y la mucosa, relacionado con un aumento del sabor.

B. ACUPUNTURA

La técnica alternativa de la acupuntura, se realiza mediante agujas que se insertan en puntos determinados del cuerpo por un profesional. **(Furness y cols, 2013)**. Sus beneficios consisten, en que produce efectos fisiológicos como es la estimulación del sistema nervioso autónomo y el aumento del flujo sanguíneo periférico que, a su vez, estimulan la producción salival **(O'Sullivan y Higginson, 2010) (Furness y cols, 2013)**.

Los beneficios obtenidos mediante la técnica de la acupuntura han sido demostrados en varios estudios no aleatorios y en un pequeño estudio controlado aleatorio en casos de xerostomía inducida por radiación **(Cho y cols, 2008) (Pfister y cols, 2010)**. Sin embargo, el rechazo general de los pacientes a las inserciones de la aguja y el requisito de expertos capacitados para la administración del tratamiento, puede hacer que la acupuntura sea un tratamiento muy difícil de ofrecer en las clínicas convencionales **(Ditto y cols, 2011)**.

1.2.6.5. SUSTANCIAS ANTIOXIDANTES

A. LICOPENO

El licopeno es un carotenoides, es decir, es el pigmento natural caracterizado por presentar propiedades funcionales diversas e importantes para el buen funcionamiento del organismo **(Yahia y Ornelas-Paz, 2009)**. Este se encuentra en los alimentos principales como son el tomate y sus productos derivados. Formando parte de la dieta habitual en la cultura alimentaria mundial. Además, el licopeno lo podemos encontrar en otras fuentes

alimentarias como son la sandía, la guayaba rosa, la papaya y la toronja (pomelo), entre otras.

Este carotenoide es capaz de conservar sus propiedades una vez ha sido procesado durante doce meses en condiciones atmosféricas normales **(Cruz y cols, 2013) (Mangels y cols, 1993) (Gross, 1987)**.

El licopeno constituye aproximadamente el 80 al 90% de los pigmentos presentes en el tomate. La cantidad de licopeno presente en el tomate crudo suele ser de 3 a 5 mg por 100 g de tomate **(Hart y Scott, 1995)**.

CONTENIDO DEL LICOPENO	
<i>Fuente</i>	<i>Contenido de licopeno (mg/100g base húmeda)</i>
Tomate, fresco	0.72 - 20
Tomate, jugo	5.00 – 11.60
Tomate, salsa	6.20
Tomate, pasta	365
Tomate, sopa	7.99
Salsa catsup	9.90 – 13.44
Salsa para pizza	12.71
Sandía	2.3 – 7.2
Guayaba rosa	5.23 – 5.50
Toronja	0.35 – 3.36
Papaya	0.11 – 5.3
Zanahoria	0.65 – 0.78
Calabaza	0.38 – 0.46

Tabla 1.11. Contenido en Licopeno (Waliszewski y Blasco, 2010)

El tomate es un alimento muy valorado en la salud alimentaria, pues es considerado como alimento básico debido a su bajo contenido en grasa y kilocalorías, pero al mismo tiempo presenta fibra, proteínas, vitaminas E, A, C y potasio. Siendo utilizado en la cocina en diferentes presentaciones distintas, ya sea de forma cruda, utilizándose para ensaladas, en guisos o procesado en forma de salsas, purés, jugos o pasta **(Vitale y cols, 2010)**.

El licopeno se sintetiza únicamente por plantas y microorganismos; siendo éste el principal pigmento responsable de la característica coloración roja del tomate y sus derivados **(Stal y Sies, 1996) (Giovannucci, 2002)**.

Absorber la luz durante la fotosíntesis y proteger a la planta contra la fotosensibilización es una de las funciones principales del licopeno, junto con otros compuestos relacionados con los carotenoides, **(Rao y Agarwal, 1999)** considerados protectores de la salud y vitalidad de las frutas y verduras **(Khachick y cols, 2002) (Rao y Agarwal, 1999)**.

Actualmente la sociedad está más concienciada en llevar una alimentación beneficiosa para su salud, definiéndose como “alimentos que han sido demostrados que afectan benéficamente una o más funciones en humanos, más allá de efectos nutricionales adecuados, de una manera que es relevante para mejorar su estado de salud y prevenir y/o reducir el riesgo de enfermedades” **(Waliszewski y Blasco, 2010)**.

Es importante la presencia del licopeno en una dieta saludable y equilibrada debido a su diversidad de propiedades, presentando funciones antioxidantes, antiinflamatorias y quimioterapéuticas sobre las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas. Además, de no presentar ninguna toxicidad en su consumo **(Cruz y cols, 2013)**.

Estos pigmentos son tetra-terpenoides, compuestos por 40 carbonos debido a que están formados por ocho unidades isoprenoides. **(Perera y Mei Yen, 2007)**. El licopeno presenta una estructura acíclica, isómero del beta

caroteno, que carece de actividad provitamina A (por no contar con el anillo de beta-ionona), cuya fórmula es $C_{40}H_{56}$ (**Cruz y cols, 2013**). Su propiedad principal, es que es muy reactivo frente al oxígeno y a los radicales libres, debido a que posee una estructura química de cadena abierta alifática formada por cuarenta átomos de carbono con trece enlaces dobles, de los cuales once son conjugados (**Vitale y cols, 2010**).

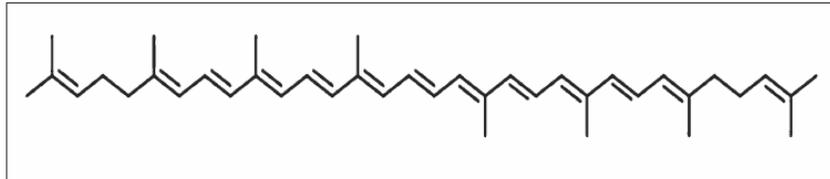


Figura 1.5. Estructura del licopeno (Bojórquez y cols, 2013)

El licopeno lo encontramos en el plasma del cuerpo humano, en un rango de 0.22 a 1.06 nmol/ml, siendo uno de los mayores carotenoides presentes en el suero (entre 21 y 43% de los carotenoides totales). Está presente en varios órganos del cuerpo humano, tales como hígado, riñón, testículos, ovarios, glándulas renales y próstata (**Agarwal y Rao, 2000**) (**Cohen, 2002**). Los niveles de concentración son dependientes de la ingestión alimentaria, pero esta sufre poca variación del día a día, debido a que la vida media del licopeno en plasma es de 12 a 33 días (**Waliszewski y Blasco, 2010**) (**Lu y cols, 2011**).

La biodisponibilidad del licopeno en los alimentos no procesados, es menos susceptible a la digestión y absorción en el aparato digestivo. Esto se debe a que el licopeno se encuentra ligado a la matriz en su forma trans, lo que dificulta su total liberación al organismo humano. Por lo tanto, se recomienda que los alimentos se consuman procesados, puesto que la cocción transforma las formas isoméricas trans del licopeno a cis (5-cis, 9-cis, 13-cis y 15-cis), obteniendo un mejor aprovechamiento de su biodisponibilidad. (**Perdomo y cols, 2012**).

Uno de los principales factores etiológicos que producen las enfermedades crónicas que afectan al ser humano es el estrés oxidativo. Causan un daño importante en biomoléculas como lípidos, ácidos grasos insaturados, proteínas, aminoácidos y ADN. El estrés oxidativo actúa provocando una alta producción de especies reactivas de oxígeno (EROS) provocando daños en las estructuras de las biomoléculas que, si no son reparadas, se acumulan en las células y se incrementa el riesgo de que se presente una enfermedad crónica **(Rao y Ali, 2007)**.

Las EROS se producen endógenamente como producto del proceso metabólico normal o de factores de la vida diaria como la dieta, el humo de cigarro y el ejercicio. Los antioxidantes juegan un papel fundamental en la prevención de las enfermedades crónicas, ya que pueden mitigar el daño interactuando con las EROS. **(Waliszewski y Blasco, 2010)**.

El licopeno no tiene actividad de pro vitamina A, debido a que carece de la estructura de anillo γ -iónico común en estos carotenoides **(Herber y Lu, 2002)**. Los efectos biológicos del licopeno en humanos se atribuyen a otros mecanismos, debido que al actuar como un antioxidante, puede atrapar especies reactivas de oxígeno (EROS) y reducir el estrés oxidativo y el peligro de oxidación de los componentes celulares, incluyendo lípidos, proteínas y ADN **(Agarwal y Rao, 2000) (Wertz y cols, 2004)**.

Además de su gran poder antioxidante, el licopeno puede actuar frente a otros procesos no oxidativos como regulador de las uniones intercelulares GAP, regulación de la expresión genética, actividad antiproliferativa y pro-diferenciativa, y modulación de la función hormonal e inmune; todos estos procesos disminuyen el riesgo de varios tipos de cánceres **(Agarwal y Rao, 2000)**.



Fig. Efectos biológicos del licopeno en la prevención de enfermedades crónicas (Agarwal y Rao, 2000).

Un estudio demostró los efectos beneficiosos del licopeno, al tratar lesiones premalignas de la cavidad oral, como son la fibrosis submucosa oral y la leucoplasia oral, demostrando de esta forma que puede ser un complemento tanto para la prevención como para la terapia del cáncer oral. Sin embargo, es necesario realizar más ensayos controlados aleatorios con muestras de mayor tamaño para verificar más estos efectos y con el fin de promover y concienciar la utilización del licopeno en estas enfermedades a nivel clínico **(Lu y cols, 2010)**.

Existe una gran controversia, de acuerdo con la recopilación de diferentes estudios, sobre la cantidad de ingesta de licopeno adecuada para obtener sus propiedades naturales, dificultando de esta forma la recomendación para su consumo diario **(Cruz y cols, 2013)**.

Basándonos en la Autoridad Europea de Sanidad Alimentaria (EFSA), se recomienda una ingesta diaria admisible (IDA) de 0,5 mg/kg/día incluyendo las fuentes naturales y colorantes de licopeno. **(European Food Information Council, 2012)**.

Se recomienda, para poder obtener un mejor aprovechamiento de sus beneficios antioxidantes, cocinarlo preferentemente con aceite de oliva o, si se va a utilizar en ensalada, combinarlo con un aderezo que contenga grasa (aceite de oliva) y conservando la piel y las semillas. **(Perdomo y cols, 2012)**.

Esto es debido a su carácter liposoluble. Para mejorar su absorción, basta con agregar aceite (preferentemente de oliva) a la preparación. El consumo de salsa de tomate cocinada con aceite incrementa las concentraciones de licopeno en el suero entre dos y tres veces en comparación con el consumo de jugo de tomate fresco. **(Galhardo y Ferraz Da Silva, 2009)**.

B. ACEITE DE OLIVA

El aceite de oliva es el zumo del fruto de la *Olea europea*, obtenido por procedimientos mecánicos o físicos que no requiere extracción como los aceites de semillas **(Guillén y cols, 2009) (Fezai y cols, 2013)**. El Consejo Oleícola Internacional define la clasificación de los aceites de oliva virgen de la siguiente forma: el aceite de oliva virgen extra, aceite de oliva virgen y aceite de oliva virgen corriente **(Guerfel y cols, 2012)**. Se considera aceite de oliva virgen extra cuando posee unas características irreprochables al paladar de catadores entrenados y su acidez es < 1 **(Guillén y cols, 2009)**.

Los constituyentes del aceite de oliva virgen se dividen en dos partes: la saponificable y la insaponificable **(Boskou, 2007)**. La fracción saponificable representa en general el 98,5 al 99,5%, y está constituida en mayor medida por triglicéridos y la fracción menor por ácidos grasos libres junto con otros componentes minoritarios como monoglicéridos o diglicéridos, fosfátidos, ceras y ésteres de esteroides **(Boskou, 2007) (Montedoro y cols, 2007)**.

Una vez se produce la saponificación del aceite de oliva, se obtienen los componentes por los que está compuesta la fracción insaponificable

(Dieffenbacher y cols, 1992). Dicha fracción, también denominada componentes minoritarios del aceite de oliva, está constituida por una gran diversidad de compuestos que realizan una gran variedad de funciones y conservan la estabilidad del aceite y sus propiedades organolépticas. Durante el proceso de refinado se pierden en gran medida estos componentes minoritarios, por lo que solo se encuentran en el aceite de oliva virgen **(Guillén y cols, 2009) (Jiménez y cols, 2001)**.

De forma popular el aceite de oliva se ha utilizado como remedio contra enfermedades, debido a sus propiedades curativas. Entre ellas, destacamos las de antioxidante, hipotensor, antimicrobiano, cardioprotector, antitumoral, antidiabético, efectos antiinflamatorios y actividades neuroprotectoras **(Tuck y Hayball, 2002) (De la Puerta y cols, 200) (Fernández-Mar y cols, 2012)**.

Según los últimos estudios epidemiológicos realizados a los consumidores de aceite de oliva, éstos muestran una gran disminución de las enfermedades cardiovasculares, **(Kok y Kromhout, 2004)** y algunos tipos de cáncer, especialmente de colon y cáncer de mama **(Pelucchi y cols, 2011)**.

Los pueblos mediterráneos, afortunados de tener una dieta mediterránea abundante en aceite de oliva, presentan una esperanza de vida más alta en comparación con las otras poblaciones **(Vasto y cols, 2012)**.

Todos estos efectos saludables, se atribuyen no solo a las propiedades antioxidantes de sus compuestos fenólicos, sino también a la relación tan alta entre ácidos grasos insaturados y saturados **(Owen y cols, 2000)**.

Según estudios in vitro, se demuestra que los compuestos fenólicos, oleuropeína y el hidroxitirosol proporcionan propiedades antioxidantes muy potentes y son los responsables de su amargo sabor picante extra-virgen **(Gil y cols, 2005)**. Sus efectos antioxidantes protegen los constituyentes celulares para evitar el daño oxidativo y, además, poseen propiedades altamente

eficaces en las labores quimiopreventivas **(Fini y cols, 2008) (Obied y cols, 2009) (Owen y cols, 2000)**.

Dentro de los compuestos fenólicos simples se encuentra aquel al que se le atribuye el mayor efecto de propiedades antioxidantes y elevada resistencia a la oxidación, el Hidroxitirosol **(Arbonés y cols, 2008)**. La concentración de éste en el aceite de oliva, depende de la combinación de varios factores como la variedad, el grado de maduración de la aceituna, el clima y la preparación, ya que se pierden en el refinado **(Alarcón de la Lastra y cols, 2001) (Galli y Visioli, 1999) (Montero y cols, 1992)**.

Como hemos comentado anteriormente, el aceite de oliva virgen extra es el componente fundamental dentro de la dieta mediterránea, pobre en colesterol, presentando infinidad de ventajas para la salud. Sin embargo, hay una dosis límite a partir de la cual desaparece este beneficio **(Guillén y cols, 2009)**.

El conocimiento científico disponible indican que el hidroxitirosol es uno de los antioxidantes más importantes presentes en el aceite de oliva, presentando un potencial prometedor en la prevención de enfermedades neurodegenerativas **(Rodríguez-Morató y cols, 2015)**.

En un estudio realizado sobre el aceite de oliva, se obtuvo que éste es más eficaz contra la arterosclerosis si se consume en dietas de tipo mediterráneo con bajo contenido en colesterol y que, incluso en dietas de tipo occidental, su utilización es más favorable que la grasa saturada proveniente de la palma **(Guillén y cols, 2009)**.

Diferentes estudios indican que el aceite de oliva juega un papel fundamental en la enfermedad crónica renal, mejorando la homeostasis de los comportamientos proteicos, lipídico y glucídico **(Pérez y cols, 2007)**. Otro estudio demuestra los grandes beneficios del aceite de oliva, pudiendo

obtenerse efectos antiproliferativos en las células de cáncer colorrectal humano **(Nortarnicola y cols, 2011)**.

El consumo del 10% de grasa en la dieta, siendo ésta el aceite de oliva virgen extra, está demostrado que no se produce un aumento del peso corporal **(Calleja y cols, 1999)**. Por el contrario, si se duplica la cantidad de aceite de oliva, provoca un aumento del peso corporal, además del aumento de la concentración plasmática del colesterol y triglicéridos **(Acín y cols, 2005)**.

Se realizó un estudio para valorar la eficacia del efecto antiinflamatorio de los compuestos del aceite de oliva virgen en ratones con edemas inducidos por ácido araquidónico o acetato de 12-o-tetradecanoilforbol, obteniendo buenos resultados y demostrando así las propiedades biológicas beneficiosas del aceite de oliva frente a procesos patológicos. **(De la Puerta y cols, 2000)**

Hay varios estudios donde el tratamiento empleado consiste en la mezcla del extracto del aceite de oliva con miel y cera de abejas, de aplicación tópica. En uno de ellos, se realizó ensayo clínico controlado aleatorizado para el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia, realizado en 90 pacientes con leucemia linfoblástica aguda y grados mucositis oral 2 y 3. Los resultados obtenidos fueron beneficiosos, demostrando una curación más rápida que en los grupos controles **(Abdulrhman y cols, 2012)**. Según otro estudio, esta mezcla obtuvo buenos resultados en el tratamiento de infecciones fúngicas, como son la pitiriasis versicolor, tiña inguinal, la tiña corporis y tinea faciei; de aplicación tópica tres veces al día durante 4 semanas **(Al Waili, 2004)**. Además de ser beneficioso para las infecciones fúngicas, esta mezcla de miel, aceite de oliva y cera de abeja, ha demostrado ser un tratamiento tópico efectivo para la dermatitis del pañal en 12 bebés, obteniéndose unos resultados beneficiosos clínicos y micológicos, demostrando de esta forma que se trata de un tratamiento seguro y bien tolerado **(Al Waili, 2005)**.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

La xerostomía es la sensación subjetiva de sequedad en la cavidad oral, generalmente causada por una disminución del flujo de salival. La xerostomía se manifiesta en uno de cada cinco adultos, lo que equivale al 20% de la población. La sequedad oral condiciona la calidad de vida del paciente, presentando dolor y ardor bucal, sequedad oral al comer, dificultades al masticar, tragar o incluso al hablar.

Se debe de tener en cuenta, que a veces la etiología de la xerostomía es desconocida y muchos casos multifactorial. El factor etiológico más importante es la ingesta de medicamentos. El problema que se plantea, es que al interrumpir el tratamiento o la sustitución de estos fármacos conllevaría a un riesgo para la salud del paciente.

En la actualidad no existen unas pautas de manejo clínico y tratamiento totalmente eficaces para mejorar la sintomatología oral. Se han propuesto un gran número de fármacos para mejorar la función salival, obteniéndose diversos resultados, y muchos de ellos provocan efectos adversos que deben ser valorados.

El aceite de oliva virgen es un ingrediente esencial de la dieta tradicional y durante siglos los pueblos mediterráneos han apreciado sus beneficios nutricionales y médicos. Existen estudios donde se observa su gran poder antioxidante, actúa protegiendo los constituyentes celulares para evitar el daño oxidativo y además poseen propiedades altamente eficaces en las labores quimiopreventivas.

El licopeno es un carotenoide que se encuentra en alimentos que forman parte de la dieta habitual en la cultura alimentaria mundial, es accesible, conserva sus propiedades antioxidantes después de ser procesado y está demostrado sus beneficios en distintas enfermedades orales, pues presenta

funciones antioxidantes, antiinflamatorias y quimioterapéuticas sobre las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y algunos tipos de cáncer.

Dado que no existe un protocolo único para el tratamiento de la sequedad oral y que el objetivo principal es la mejora de la calidad de vida de los pacientes, se plantea como objetivo de este estudio investigar aplicación de un nuevo tratamiento que sea seguro y eficaz, capaz de aliviar los síntomas relacionados con la sequedad oral. Por ello, la medicina terapéutica natural basada en el tratamiento con aceite de oliva y licopeno pueden considerarse como un tratamiento a tener en cuenta para ser estudiado y evaluado.

Pero la escasez de estudios al respecto sobre sus beneficios en la cavidad oral, nos lleva a realizar más estudios clínicos.

2.2. OBJETIVOS

El objetivo general del trabajo consiste en valorar la eficacia clínica y la tolerabilidad de productos naturales, como son el aceite de oliva y el licopeno, en la de la calidad de vida de los pacientes afectados por xerostomía.

Al plantearse este propósito subyacen otros objetivos específicos, que enlazan y guían a la idea principal del estudio.

Objetivos específicos:

- 1- Estudiar la eficacia de un aerosol bucal de aceite de oliva enriquecido con licopeno, frente a placebo aplicando una dosis de 0'2ml en la cavidad bucal, 3 veces al día, durante 3 meses de tratamiento en pacientes con sequedad oral.

- 2- Analizar las variaciones en la sintomatología a los pacientes incluidos en cada uno de los grupos (tratamiento/placebo).
- 3- Conocer la calidad de vida del paciente en relación con su salud oral, durante la administración del tratamiento/placebo.
- 4- Evaluar la satisfacción alcanzada por los pacientes con sequedad oral como resultado del tratamiento/placebo.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. MATERIAL

3.1.1. PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

Se ha realizado un ensayo clínico experimental controlado a doble ciego, formado por una muestra clínica de 78 pacientes diagnosticados de xerostomía. Este estudio fue autorizado por la Comisión de Bioética de la Universidad de Murcia.

Todos los pacientes fueron reclutados de forma voluntaria y no remunerados en la Unidad Docente de Medicina Bucal de la Universidad de Murcia entre enero del 2012 y mayo del 2013.

A. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- ❖ Paciente mayor de 18 años.
- ❖ Sintomatología continua de boca seca de más de tres meses de evolución.
- ❖ Flujo de saliva global no estimulado (Test de drenaje) inferior a 1,5 ml/ 15 min.
- ❖ Haber firmado el consentimiento informado escrito antes de participar en el estudio.
- ❖ Paciente que acude a sus respectivas visitas.
- ❖ Sintomatología de boca seca.

B. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- ❖ Paciente tratado con cualquier medicación que se conozca que puede afectar la secreción salival y esté previsto dejarlo durante el periodo que dura el estudio.

- ❖ Historia previa de hipersensibilidad o alergia a cualquiera de los componentes de los materiales usados en el estudio.
- ❖ En tratamiento farmacológico para la xerostomía.
- ❖ Tratamiento con radioterapia o que inicien su tratamiento durante el transcurso del estudio.
- ❖ Embarazo o lactancia.
- ❖ Lesiones en la mucosa oral.
- ❖ Uso de inhaladores orales para el tratamiento de patologías respiratorias.
- ❖ Pacientes que requieran el cambio de alguna de sus medicaciones sistémicas.

Además de los criterios de exclusión mencionados, se les pidió a los pacientes que no hubieran recibido tratamiento tópico para la xerostomía en dos semanas y 4 semanas si se trataba de tratamiento sistémico.

3.1.2. MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN

Este estudio se realizó de forma aleatorizada a doble ciego, controlado con placebo; de acuerdo con las pautas establecidas por la declaración CONSORT. La distribución de los pacientes a cada grupo, se realizó de forma aleatoria mediante el sitio Web <http://www.randomization.com> . Esta asignación (tratamiento/placebo) era desconocida tanto para los pacientes como para los investigadores del estudio.

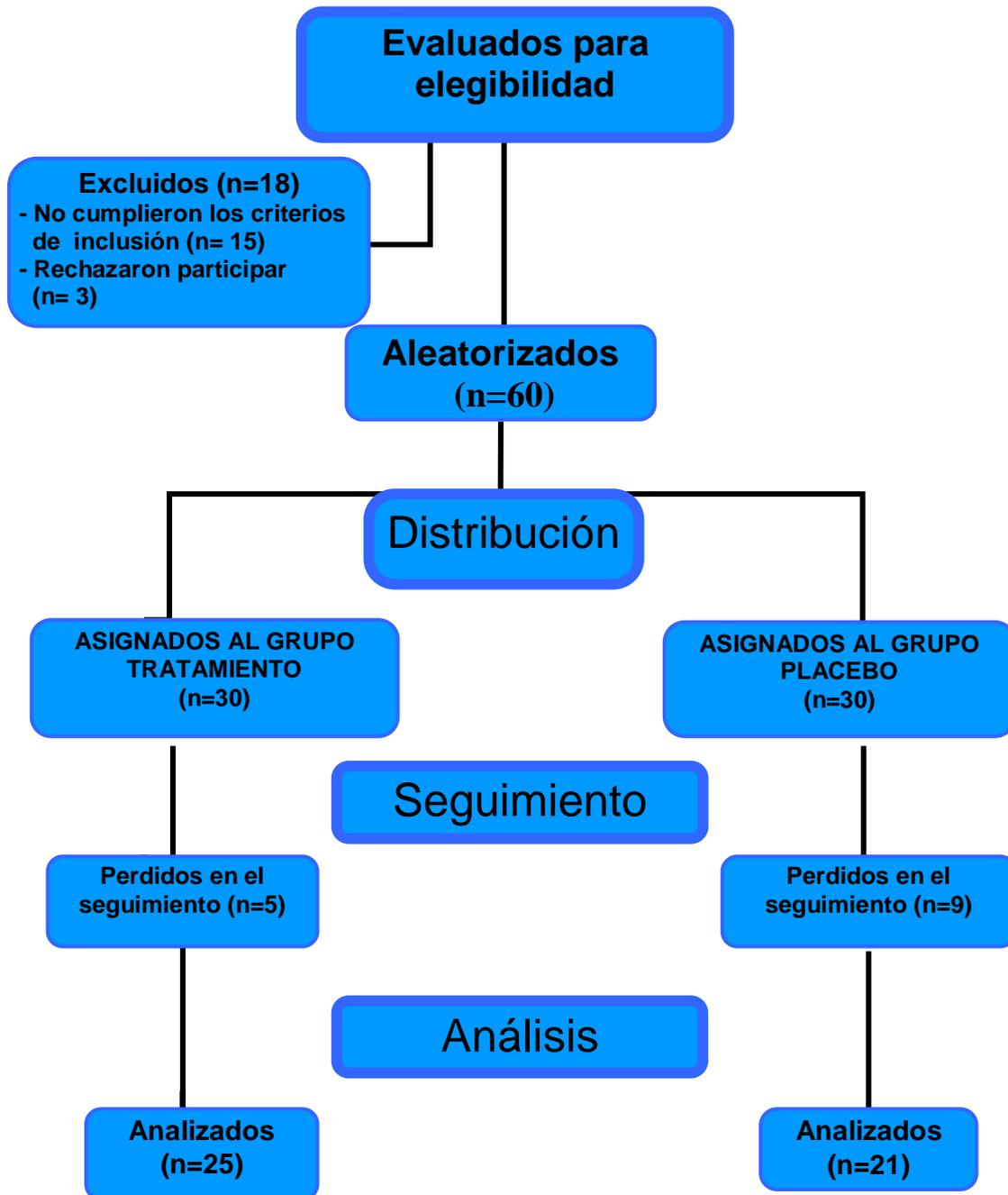


Figura 3.1. CONSORT. Diagrama de flujo del estudio

3.1.3. TRATAMIENTO DEL ESTUDIO

En el estudio se utilizó un aerosol bucal de 250 ml, cuyo contenido era Aceite de oliva virgen extra con Licopeno, la concentración del licopeno es de 300 ppm (0,03%). El producto se obtuvo de la empresa Vianóleo S.L. en Badajoz (Madrid). El placebo consistió en un spray bucal de agua y colorante idéntico al producto del estudio, pero no aportaba agentes activos.



Figura 3.2. Producto utilizado para el estudio clínico. Preparado oleoso de licopeno con aceite de oliva virgen extra

A. LICOPENO

El licopeno es un carotenoide, principal pigmento responsable de la característica coloración roja del tomate (*Lycopersicon esculentum*) y sus productos derivados, y se sintetiza exclusivamente por plantas y microorganismos. Otras fuentes de licopeno son la sandía, la guayaba rosa, la papaya y la toronja, entre otras.

El licopeno es el carotenoide más abundante en el tomate, pues comprende aproximadamente de 80 a 90% de los pigmentos presentes. Normalmente, los tomates contienen cerca de 3 a 5 mg de licopeno por 100 g de material crudo.

B. ACEITE DE OLIVA VIERGEN EXTRA

El aceite de oliva es obtenido del fruto del olivo únicamente por procedimientos mecánicos o físicos (la técnica del presado frío), que no producen alteraciones en el aceite.

Los efectos saludables del aceite de oliva se pueden atribuir no sólo a los ácidos grasos insaturados y saturados, sino también a la propiedad antioxidante de sus compuestos fenólicos. Entre los compuestos fenólicos, oleuropeína y el hidroxitirosol son los que dan al aceite de oliva de su amargo sabor picante extra-virgen y poseen propiedades antioxidantes potentes in Vitro.



Figura 3.3. Aerosol bucal utilizado para la administración del tratamiento

3.1.4. TÉCNICA DE ENMASCARAMIENTO

Los productos del estudio fueron manipulados por un operador externo, el cual los depositó en recipientes opacos, idénticos en ambos grupos. Estos recipientes eran totalmente blancos, sin marcas y sólo con un código de asignación con el paciente. Estos códigos se asignaron al azar y guardados en un sobre opaco y no se consultó hasta el final del tratamiento.

3.1.5. VARIABLES DE ESTUDIO

A. BIOQUÍMICA SANGUÍNEA

La bioquímica sanguínea la realizamos al comienzo del tratamiento para evaluar la calidad de salud general del paciente y constatar que no presenta ningún criterio de exclusión para pertenecer al estudio, y por último para poder valorar cambios a nivel general, al finalizar el tratamiento. Se evaluaron:

VARIABLES	VALORES NORMALES
Glucosa mg/dL	[73,8 – 100,1] mg/dL
Creatinina mg/dL	[0,48 – 1,07] mg/dL
Triglicéridos mg/dL	[< 200] mg/dL
Colesterol Total mg/dL	[131 – 201] mg/dL
Colesterol LDL mg/dL	[< 160] mg/dL
Colesterol HDL mg/dL	[> 40] mg/dL
Leucocitos x10 ⁹ /L	[4.5 - 11] x10 ⁹ /L
Hemoglobina g/L	[120 -160] g/L
Plaquetas x10 ⁹ /L	[125 – 420] x10 ⁹ /L

Tabla 3.1. Valores de normalidad de las variables estudiadas en la bioquímica sanguínea

B. SIALOMETRÍA

❖ TEST DE SALIVA GLOBAL (TSG)

Procedimiento utilizado para calcular el flujo de saliva oral no estimulado es el test de saliva global. Para ello se necesita una tira de papel milimetrado de 1 cm de ancho por 17 cm de largo, con 1 cm no milimetrado, que se introduce dentro de una bolsa de polietileno. La recolección se realiza durante 5 minutos cronometrados, en un ambiente relajado.

❖ TEST DE DRENAJE

Es un procedimiento utilizado para calcular el flujo de saliva oral no estimulado. El material empleado fue un tubo milimetrado y un embudo; para realizar la recolección de saliva se dejaron a cada paciente 15 minutos cronometrados, en un ambiente relajado.



Figura 3.4. Tubo milimetrado y embudo

C. ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) DE SEQUEDAD ORAL

Esta escala visual sirve para poder medir la intensidad de los síntomas orales, se realiza a través de un cuestionario validado formado por 7 ítems relacionados con la sequedad oral. Y consiste sobre una línea horizontal de 100 mm marcar una línea vertical cortando la anterior, para indicar el grado de sequedad. Los valores más próximos al cero son los más cercanos al grado de normalidad y cuanto más se aproximen al 10, indican un peor estado del paciente. Los ítems que se formularon fueron los siguientes:

1. Dificultad para hablar debida a la sequedad oral.
2. Dificultad de tragar debida a la sequedad oral.
3. ¿Cuánta saliva notas en tu boca?
4. Sequedad oral.
5. Sequedad de garganta.
6. Sequedad de labios
7. Sequedad de lengua.

D. PERFIL DE IMPACTO DE SALUD ORAL (OHIP-14sp)

El estudio original es Oral Health Impact Profile (OHIP-14sp), pero nosotros hemos utilizado la versión validada en español. Este test nos sirve para conocer la calidad de vida del paciente en relación con su salud oral. Se presenta en forma de preguntas sobre situaciones de su día a día, que el paciente debe responder según con la frecuencia en que le suceden, para ello tiene que asignarle una puntuación de 0 a 4 según la escala de Linkert:

- Nunca = 0 puntos
- Rara vez = 1 punto
- Ocasionalmente = 2 puntos
- Bastantes veces = 3 puntos
- Muchas veces = 4 puntos

Las preguntas que hemos formulado son las siguientes:

1. Problemas al pronunciar correctamente
2. Sensación de mal sabor
3. Sensación de molestia o dolor
4. Incomodidad a la hora de comer
5. Timidez
6. Preocupación
7. Insatisfacción con la alimentación que lleva
8. Interrupción de comidas
9. Tensión o ansiedad
10. Vergüenza o lástima
11. Susceptibilidad/ Irritabilidad con los demás
12. Alteración de sus tareas/ ocupaciones habituales
13. Sensación de tener una vida menos satisfactoria
14. Totalmente incapaz de llevar una vida normal

Para poder valorar la calidad de vida en relación con la salud oral, sumamos todas las puntuaciones y obtenemos el valor global de OIHP-14, cuyo valor máximo es 56 y mínimo 0, cuanto más cercano sea a 0 nos indica una mejor calidad, sin embargo, cuanto más se acerque a 56 nos está reflejando que existe una peor calidad de vida oral.

E. ENCUESTA DE SATISFACCIÓN DEL PACIENTE

Una vez transcurrido los tres meses de tratamiento, sometemos al paciente a una encuesta donde evaluamos el grado de satisfacción alcanzado por el paciente, puntuando sobre una escala del 1 al 5:

- 1 punto = Extremadamente beneficioso (si se produce desaparición de todos o la mayoría de los síntomas).
- 2 puntos = Beneficioso (si solo persisten síntomas mínimos).
- 3 puntos = Un poco beneficioso (si se produce alivio de algunos síntomas con poca satisfacción).
- 4 puntos = Sin cambios (si no ha habido cambios en los síntomas o necesita otro tratamiento).
- 5 puntos = Perjudicial (si hay empeoramiento o incremento de síntomas).

3.2. MÉTODO

3.2.1. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

Se trata de un estudio doble ciego, randomizado controlado frente a placebo. El estudio está formado por 60 pacientes, divididos en dos grupos de 30 personas en cada uno. A un grupo se le aplica el tratamiento y al otro el placebo, pero ambos grupos siguen el mismo protocolo de actuación. La duración del ensayo clínico fue de 3 meses. Los pacientes fueron evaluados al inicio del estudio (semana 0) y al finalizar el ensayo clínico (semana 12).

Se realizó una llamada de control a las dos semanas del inicio del tratamiento. Y el estudio fue manipulado por un único investigador.

3.2.2. PROGRAMACIÓN DEL ESTUDIO

Se realizó una entrevista a los pacientes, donde se les informó del objetivo del estudio y en que iba a consistir el ensayo clínico.

Durante la duración del tratamiento, no podían usar otro producto relacionado con la xerostomía. Pero podían suspenderlo en cualquier momento del proceso, por voluntad propia.

VARIABLES ANALIZADAS	VISITA 0	CONTROL (2 SEMANAS)	VISITA FINAL (12 SEMANAS)
Historia clínica	x		
Bioquímica sanguínea	x		x
Sialometría: - TSG - Test de Drenaje	x		x
Test EVA	x		x
Test OHIP-14	x		x
Valoración de efectos adversos		x	x
Motivar al paciente	x	x	
Encuesta de satisfacción			x

Tabla 3.2. Programación de las variables analizadas en el estudio.

A. PRIMERA VISITA (semana 0)

Una vez confirmados los criterios de selección para el estudio, pusimos a disposición del paciente un consentimiento informado, donde explicaba que el paciente iba a formar parte de un ensayo clínico, dando su consentimiento para

realizar el tratamiento programado. Además de una hoja informativa, donde se le explicaba al paciente en que consistía el estudio y las instrucciones adecuadas para una correcta administración del tratamiento.

Durante la primera visita se recopilaron los siguientes datos:

- ❖ Datos del Paciente:
 - Edad
 - Sexo
 - Fecha de nacimiento
- ❖ Hábitos nocivos:
 - Tabaco
 - Alcohol
- ❖ Tratamiento farmacológico

Se realizaron las siguientes mediciones:

- ❖ Bioquímica sanguínea
- ❖ Sialometría
 - Test de drenaje
 - Test de saliva global
- ❖ Escala visual analógica (EVA) de sequedad oral
- ❖ Perfil de impacto de salud oral (OHIP-14sp)

Los 60 pacientes fueron divididos en dos grupos mediante un procedimiento de aleatorización, utilizando un sistema informático diseñado para la randomización de pacientes. A un grupo se les administro el tratamiento y al otro grupo el placebo.

B. PERIODO DE SEGUIMIENTO

Después de dos semanas del comienzo del ensayo clínico, se realizó una llamada de control, cuya finalidad consistía en:

- Asegurarnos que el paciente cumplía con las indicaciones del tratamiento.
- Valorar y registrar cualquier efecto adverso.
- Motivar al paciente.

C. SEGUNDA VISITA (semana 12)

A los tres meses de tratamiento, se re-valoraba al paciente y se volvían a citar para una segunda evaluación.

Donde se realizaban las siguientes mediciones:

- ❖ Análisis de sangre
- ❖ Sialometría
 - Test de drenaje
 - Test de saliva global
- ❖ Escala visual analógica (EVA) de sequedad oral
- ❖ Perfil de impacto de salud oral (OHIP-14sp)
- ❖ Encuesta de satisfacción del paciente

3.3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS

Para el estudio estadístico se ha utilizado el software IBM SPSS Statistics versión 22.0.0.0. Se creó una base de datos equivalente al cuaderno recogida de datos de cada variable. En primer lugar se estudió la muestra (estadística descriptiva) mediante frecuencias, absolutas y relativas y después se intentó sacar conclusiones sobre la población (estadística inferencial).

La normalidad de cada variable se determinó con test de Shapiro-Wilk ($n < 50$). Si la distribución de la variable no se aseguraba con el mencionado test se usó un test no paramétrico para contrastar las diferencias. Si se quería hacerlo entre el inicio y el final del tratamiento (intra-grupo) se utilizó la prueba de Wilcoxon. Para poder observar las diferencias entre los grupos tratamiento y placebo (inter-grupos) se utilizó el test de la U de Mann-Whitney. Todos los contrastes de hipótesis se hicieron con un nivel de significación del 5%.

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Para la realización del estudio se utilizó una muestra de 60 pacientes. Esta muestra fue dividida en dos grupos, un grupo de 30 pacientes a los cuales se les administró el tratamiento y a los otros 30 restantes el placebo.

De los 60 pacientes, 53 eran mujeres y 7 hombres. A dos de los hombres se les aplicó el tratamiento y al resto se les dio el placebo. Con respecto a las mujeres, 28 siguieron el tratamiento y a las otras 25 se les suministró el placebo. La edad media de las mujeres fue de 64,36 años y la de los hombres de 66,57 años.

En relación al consumo de fármacos, la media de medicamentos consumidos por día fue de 7,72 medicamentos en el grupo de las mujeres y de 6,43 con respecto a los hombres. Como se indica en la siguiente tabla:

	Mujeres	Hombres
Tratamiento	28	2
Placebo	25	5
Fumadores	1	2
No fumadores	52	5
Consume alcohol	3	2
No consume alcohol	50	5
Edad media $\pm DT$	64,36 $\pm 11,41$	66,57 $\pm 13,55$
Media de fármacos $\pm DT$	7,72 $\pm 5,09$	6,43 $\pm 3,87$

Tabla 4.1. Característica de la muestra seleccionada (tratamiento y placebo)

4.2. HOMOGENEIDAD DE LAS MUESTRAS

4.2.1. Homogeneidad de las muestras cualitativas sexo, tabaco y alcohol

La homogeneidad con respecto al sexo, tabaco y alcohol tienen una confianza del 95%, lo que determina que proceden de la misma población independientemente de que pertenecieran al grupo placebo o tratamiento.

De los 60 pacientes sólo 3 eran fumadores, uno perteneciente al grupo placebo y los otros dos al grupo tratamiento. En cuanto al consumo de bebidas alcohólicas, sólo 5 pacientes, uno del grupo tratamiento y 4 del grupo placebo, eran consumidores habituales.

		Placebo	Tratamiento	P-valor
Sexo	Hombre	5	2	0,228
	Mujer	25	28	
Tabaco	Fumador	1	2	0,554
	No fumador	29	28	
Alcohol	Consume alcohol	4	1	0,161
	No consume alcohol	26	29	

Tabla 4.2. Homogeneidad de las muestras el día 0 respecto al sexo, tabaco y alcohol (Test X^2 de Pearson)

4.2.2. Homogeneidad de las muestras cuantitativas edad y fármacos

Con respecto a la edad y los fármacos, obtenemos homogeneidad de la muestra, pues no se obtiene diferencias significativas. Como se expone en la siguiente tabla:

Homogeneidad edad - fármacos			
	t	gl	P-valor
EDAD/GRUPO	- 0,46	55,00	0,544
FÁRMACOS/GRUPO	1,04	55,00	0,301

Tabla 4.3. Homogeneidad de las muestras el día 0 respecto a la edad y fármacos (t-Student)

4.2.3. Homogeneidad de la Bioquímica sanguínea

Para estudiar la homogeneidad de la Glucosa 1 al inicio del estudio, se ha utilizado el test X^2 de Pearson que se muestra a continuación en la siguiente tabla:

	Media \pm DT	Estadístico	P-valor
GLUCOSA1(mg/dL)	98,2 \pm 30,31	33,96	0,373

Tabla 4.4. Homogeneidad de la glucosa al inicio del estudio (Test X^2 de Pearson)

Al obtener el P-valor mayor de 0,05, no se puede rechazar la homogeneidad de los niveles de glucosa al inicio del estudio entre los grupos tratamiento y placebo.

Para el resto de variables estudiadas en el análisis de sangre se acepta la normalidad, ya que el P-valor obtenido en la siguiente tabla es mayor que 0.05. Demostrando de esta forma homogeneidad del resto de las variables de la analítica al inicio del estudio.

Contraste t de Student					
	GRUPO	N	Media ±DT	t	P-valor
CREATININA1(mg/dL)	Tratamiento	21	0,77 ±0,23	-1,40	0,168
	Placebo	22	8,61 ±25,60		
TRIGLICERIOS1(mg/dL)	Tratamiento	16	131,95 ±67,69	1,16	0,253
	Placebo	16	108,02 ±46,56		
COLESTEROLT1(mg/dL)	Tratamiento	21	195,22 ±33,34	-1,73	0,863
	Placebo	20	197,09 ±35,86		
COLESTEROLLDL1(mg/dL)	Tratamiento	10	115,65 ±36,69	0,38	0,707
	Placebo	9	109,33 ±35,16		
COLESTEROLHDL1(mg/dL)	Tratamiento	10	63,95 ±26,49	0,31	0,761
	Placebo	10	60,90 ±16,64		
LEUCOCITOS1(x10 ⁹ /L)	Tratamiento	21	6,65 ±2,09	0,47	0,640
	Placebo	20	6,37 ±2,09		
HEMOGLOBINA1(g/L)	Tratamiento	13	136,67 ±17,44	1,71	0,099
	Placebo	15	114,68 ±43,22		
PLAQUETAS1(x10 ⁹ /L)	Tratamiento	22	206,68 ±55,33	-0,59	0,558
	Placebo	22	215,72 ±45,79		

Tabla 4.5. Homogeneidad del resto de las variables del análisis de sangre al inicio del estudio (T-Student)

4.2.4. Homogeneidad de las muestras de saliva-TSG

Para poder estudiar la homogeneidad del TSG aplicamos el test t de Student con el fin de contrastar las medias de los grupos tratamiento y placebo, y poder comprobar si hay homogeneidad respecto al grupo en las muestras de TSG. Al obtener un P-valor mayor de 0,05 no se rechaza el intervalo de confianza, y por tanto la muestra son homogéneas al inicio del tratamiento. Como se indican en la siguiente tabla:

Prueba t de Student						
	GRUPO	N	Media + DT	gl	t	P-valor
TSG1	Tratamiento	30	19,63+17,35	58	0,56	0,577
	Placebo	30	17,13+17,17			

Tabla 4.6. Homogeneidad de las muestras el día 0 respecto al TSG (mm/15min) (t-Student)

4.2.5. Homogeneidad de las muestras de saliva-Drenaje

Debido a que las muestras presentan un tamaño muestral de 30 pacientes se utilizó el test t de Student para contrastar la homogeneidad del drenaje al comienzo del estudio. Obteniendo un P-valor de 0,907, por lo tanto, mayor de 0,05 consideramos de esta forma que hay homogeneidad de las muestras al inicio del estudio.

Prueba t de Student para muestras independientes

	GRUPO	N	Media	gl	t	P-valor
DRENAJEI	Tratamiento	30	0,73+0,52	58	0,12	0,907
	Placebo	30	0,71+0,58			

Tabla 4.7. Homogeneidad de las muestras al inicio del estudio para el Drenaje (ml/15 min) (t-Student)

4.2.6. Homogeneidad de las EVAS al inicio del tratamiento

Para poder evaluar la homogeneidad de las muestras y al encontrarnos con un tamaño muestral igual a 30, tanto en el grupo tratamiento como en el placebo, se aplica el test t de Student. Y los resultados los obtenemos en la siguiente tabla:

		Media \pm DT	gl	t	P-valor
EVA1ITEM1	Tratamiento	5,45 \pm 3,55	30	0,32	0,748
	Placebo	5,16 \pm 3,40	30		
EVA1ITEM2	Tratamiento	5,72 \pm 3,51	30	1,45	0,153
	Placebo	4,46 \pm 3,26	30		
EVA1ITEM3	Tratamiento	8,33 \pm 1,29	30	0,65	0,518
	Placebo	8,09 \pm 1,55	30		
EVA1ITEM4	Tratamiento	8,40 \pm 1,15	30	-1,35	0,183
	Placebo	8,77 \pm 0,96	30		
EVA1ITEM5	Tratamiento	6,42 \pm 2,06	30	-0,44	0,665
	Placebo	6,69 \pm 2,75	30		
EVA1ITEM6	Tratamiento	8,19 \pm 1,50	30	0,69	0,493
	Placebo	7,90 \pm 1,71	30		
EVA1ITEM7	Tratamiento	7,58 \pm 1,26	30	-2,08	0,042
	Placebo	8,28 \pm 1,34	30		

ÍTEM 1 = Dificultad para hablar; ÍTEM 2 = Dificultad para tragar; ÍTEM 3 = ¿cuánta saliva nota?; ÍTEM 4 = Sequedad oral; ÍTEM 5 = Sequedad de garganta; ÍTEM 6 = Sequedad de labios; ÍTEM 7 = Sequedad de lengua; ÍTEM 8 = Nivel de sed.

Tabla 4.8. Homogeneidad de las muestras al inicio del estudio respecto al EVAS (t-Student)

De acuerdo a dicha tabla, observamos que todos los ítems son homogéneos excepto el ítem 7 (sequedad de la lengua), con un p-valor de 0,04 nos indica que no es aleatorio.

4.2.7. Homogeneidad del OHIP al inicio del tratamiento

Se aplica el test t de Student para muestras iguales o mayores a 30 pacientes, para contrastar las medias del grupo tratamiento y placebo, y poder saber si hay homogeneidad respecto al grupo muestral.

GRUPO		Media \pm DT	gl	t	P-valor
OHIP1ITEM1	Tratamiento	2,23 \pm 1, 52	58	0,905	0,369
	Placebo	1,87 \pm 1, 61			
OHIP1ITEM2	Tratamiento	2,00 \pm 1, 66	58	0,00	1,000
	Placebo	2,00 \pm 1, 70			
OHIP1ITEM3	Tratamiento	1,50 \pm 1, 76	58	-0,442	0,660
	Placebo	1,70 \pm 1, 75			
OHIP1ITEM4	Tratamiento	2,30 \pm 1, 84	58	0,904	0,370
	Placebo	1,87 \pm 1, 87			
OHIP1ITEM5	Tratamiento	1,03 \pm 0, 96	58	0,625	0,535
	Placebo	0,83 \pm 1, 46			
OHIP1ITEM6	Tratamiento	2,17 \pm 1, 49	58	-0,671	0,505
	Placebo	2,43 \pm 1, 59			
OHIP1ITEM7	Tratamiento	2,20 \pm 1, 63	58	2,55	0,013
	Placebo	1,13 \pm 1, 61			
OHIP1ITEM8	Tratamiento	2,67 \pm 1, 54	58	1,43	0,157
	Placebo	2,07 \pm 1, 70			
OHIP1ITEM9	Tratamiento	1,50 \pm 1, 36	58	0,704	0,484
	Placebo	1,23 \pm 1, 57			
OHIP1ITEM10	Tratamiento	0,60 \pm 0, 89	58	-0,442	0,660
	Placebo	0,73 \pm 1, 39			
OHIP1ITEM11	Tratamiento	1,40 \pm 1, 54	58	0,257	0,798
	Placebo	1,30 \pm 1, 47			
OHIP1ITEM12	Tratamiento	2,90 \pm 1, 24	58	0,707	0,482
	Placebo	2,63 \pm 1, 65			
OHIP1ITEM13	Tratamiento	1,83 \pm 1, 37	58	1,92	0,060
	Placebo	1,13 \pm 1, 46			
OHIP1ITEM14	Tratamiento	1,13 \pm 1, 38	58	1,03	0,309
	Placebo	0,77 \pm 1, 38			

ÍTEM 1 = Problemas al pronunciar; ÍTEM 2 = Sensación de mal sabor; ÍTEM 3 = Sensación de molestias; ÍTEM 4 = Incomodidad al comer; ÍTEM 5 = Timidez; ÍTEM 6 = Preocupación; ÍTEM 7 = Insatisfacción con la alimentación; ÍTEM 8 = Interrupción en las comidas; ÍTEM 9 = Tensión o ansiedad; ÍTEM 10 = Vergüenza o lástima; ÍTEM 11 = Irritabilidad con los demás; ÍTEM 12 = Alteración de las tareas; ÍTEM 13 = Sensación de vida menos satisfactoria; ÍTEM 14 = Totalmente incapaz de llevar una vida normal.

Tabla 4.9. Homogeneidad de las muestras OHIP al inicio del estudio (t-Student)

Observando la tabla, nos encontramos que todos los ítems son homogéneos excepto el ítem 7 (insatisfacción con la alimentación), con un p-valor de 0,01.

4.3. EVOLUCIÓN DE LAS MUESTRAS

4.3.1. Evolución de la Bioquímica sanguínea

A continuación se presentan dos tablas para la evolución de los valores de la bioquímica sanguínea al principio y al final del estudio. En la tabla del grupo tratamiento, se afirma con un 95% de confianza que los niveles medios de los distintos valores de la bioquímica sanguínea son los mismos al principio que al final del tratamiento. Observando la misma afirmación en la tabla del grupo placebo.

Prueba t de Student para muestras relacionadas - Grupo tratamiento

		diferencia medias \pm DT	t	gl	P-valor
Par 1	GLUCOSA1 - GLUCOSA2 (mg/dL)	1,50 \pm 13,04	0,398	11	0,698
Par 2	CREATININA1 - CREATININA2 (mg/dL)	-,01 \pm 0,05	-0,845	10	0,418
Par 3	TRIGLICERIOS1 - TRIGLICERIDOS2 (mg/dL)	-18,51 \pm 10,3,34	-0,507	7	0,628
Par 4	COLESTEROLT1 - COLESTEROLT2 (mg/dL)	6,77 \pm 11,44	1,554	10	0,151
Par 5	COLESTEROLLDL1 - COLESTEROLLDL2 (mg/dL)	-20,50 13.21	-1,235	3	0,305
Par 6	COLESTEROLHDL1 - COLESTEROLHDL2 (mg/dL)	17,55 35.19	0,997	3	0,392
Par 7	LEUCOCITOS1 - LEUCOCITOS2 ($\times 10^9/L$)	0,17 \pm 0,93	0,624	11	0,545
Par 8	HEMOGLOBINA1 - HEMOGLOBINA2 (g/L)	-2,52 \pm 14,81	-0,511	8	0,623
Par 9	PLAQUETAS1 - PLAQUETAS2 ($\times 10^9/L$)	1,38 \pm 30,67	0,163	12	0,873

Tabla 4.10. Evolución de los valores del análisis de sangre en el grupo tratamiento (t-Student)

Prueba t de Student para muestras relacionadas - Grupo placebo

		diferencia medias + DT	t	gl	P-valor
Par 1	GLUCOSA1 - GLUCOSA2(mg/dL)	-5,08+8.82	-1,287	4	0,268
Par 2	CREATININA1 - CREATININA2(mg/dL)	10,20+27.01	0,999	6	0,356
Par 3	TRIGLICERIOS1 - TRIGLICERIDOS2(mg/dL)	-12,37+26.71	-0,927	3	0,423
Par 4	COLESTEROLT1 - COLESTEROLT2(mg/dL)	-4,20+26.08	-0,395	5	0,709
Par 5	COLESTEROLLDL1 - COLESTEROLLDL2(mg/dL)	-25,50+36.06	-1	1	0,500
Par 6	COLESTEROLHDL1 - COLESTEROLHDL2(mg/dL)	7,00+8.88	1,364	2	0,306
Par 7	LEUCOCITOS1 - LEUCOCITOS2(x10 ⁹ /L)	0.17+1.08	0,376	5	0,722
Par 8	HEMOGLOBINA1 - HEMOGLOBINA2(g/L)	1,00+36.65	0,548	3	0,622
Par 9	PLAQUETAS1 - PLAQUETAS2(x10 ⁹ /L)	4,25+30.05	0,4	7	0,701

Tabla 4.11. Evolución de los valores del análisis de sangre en el grupo placebo (t-Student)

4.3.2. Evolución del TSG

Se realiza el test t de Student para estudiar la evolución del TSG al principio y al final del estudio, tanto en el grupo tratamiento como en el placebo. Encontramos en el grupo de tratamiento un p valor = 0,041, siendo éste inferior a 0,05, obteniendo como resultado que se produce un aumento del nivel medio del TSG en los pacientes sometidos al tratamiento. Mientras que en el grupo placebo con un p valor de 0,125 no se modifica.

Prueba t de Student para muestras relacionadas

	Diferencia media ±DT	t	gl	P-valor
TSG1 - TSG2 (Tratamiento)	-7.50 ±17,33	-2,164	24	0,041
TSG1 - TSG2 (Placebo)	-6.42 ±18,36	-1,602	20	0,125

Tabla 4.12. Evolución del TSG (mm/15 min) en los grupos tratamiento y placebo (t-Student)

4.3.3. Evolución del Drenaje

Al realizar el análisis de la evolución del drenaje tanto en el grupo tratamiento como en el placebo, se observa que el P-valor, en ambos grupos es menor que 0,05 con una significación del 5% se afirma que los niveles del drenaje al final del estudio son más elevados que al comienzo. Expuesto en la siguiente tabla:

Prueba de Wilcoxon						
Tratamiento		N	Rango promedio	Suma de rangos	Estadístico	P-valor
DRENAJE2 - DRENAJE1	Rangos negativos	3a	4,33	13	Z=-3,44	0,001
	Rangos positivos	17b	11,59	197		
	Empates	5c				
	Total	25				
Placebo		N	Rango promedio	Suma de rangos	Estadístico	P-valor
DRENAJE2 - DRENAJE1	Rangos negativos	4a	4,25	17	Z=-2,98	0,003
	Rangos positivos	14b	11,00	154		
	Empates	3c				
	Total	21				

a. DRENAJE2 < DRENAJE1
b. DRENAJE2 > DRENAJE1
c. DRENAJE2 = DRENAJE1

Tabla 4.13. Evolución del Drenaje (ml/15min) en los grupos tratamiento y placebo (Wilcoxon)

4.3.4. Comparativa intra-grupo e inter-grupo del Drenaje

A la vista de los resultados expuestos en la tabla, se observa una mejora en el test del drenaje tanto en el grupo tratamiento como en el grupo placebo después de los tres meses de duración del estudio, presentando el grupo tratamiento un p-valor mayor de 0,001 y el grupo placebo un p-valor del 0,003.

Con respecto a la relación inter-grupos no se encuentran diferencias significativas al ser un p-valor mayor de 0,05.

INTRA-GRUPOS						INTER-GRUPOS		
Wilcoxon			U-Man Whitney					
Tratamiento		p-valor	Placebo		p-valor	U-Man Whitney		p-valor
Antes n=30	Después n=25		Antes n=30	Después n=21		Tratamiento Evolución n=25	Placebo Evolución n=21	
0.5(0;1.4)	1.6(0;3.5)	0.001	0.7(0;1.5)	1.3(0;6)	0.003	1.6(0;3.5)	1.3(0;6)	0.479

Tabla 4.14. Comparativa intra-grupo e inter-grupo del tratamiento y del placebo con respecto al Drenaje ml/15min (Wilcoxon) (U-Man Whitney)

4.3.5. Evolución de las EVAS

A continuación se recogen las variaciones de las EVAS en el periodo de estudio. Estas se detallan a continuación:

	Tratamiento	Placebo
EVA1(dificultad para hablar)	1	0
EVA2(dificultad para tragar)	0	0
EVA3(¿nota poca saliva?)	1	1
EVA4(sensación de boca seca)	0	1
EVA5(sequedad de garganta)	0	0
EVA6(sequedad de labios)	1	0
EVA7(sequedad de lengua)	0	0

Tabla 4.15. Variación de EVAS en el periodo de estudio. Varía: 1 - No Varía: 0

A la vista de los resultados, se concluye que tras el tratamiento mejora en los pacientes la dificultad para hablar (EVA 1) y la sequedad de los labios (EVA 6). Sólo presenta mejoría el grupo placebo en comparación al grupo tratamiento, con respecto a la sensación de boca seca (EVA 4). Permaneciendo invariables los demás ítems.

Test de rangos de Wilcoxon					
GRUPO = Tratamiento		N	Rango promedio	Estadístico	P-valor
EVA2ITEM1 - EVA1ITEM1	Rangos negativos	16a	14,19	-2,200	0,028
	Rangos positivos	8b	9,13		
	Empates	1c			
	Total	25			
EVA2ITEM2 - EVA1ITEM2	Rangos negativos	17d	11,53	-0,902	0,367
	Rangos positivos	8e	16,13		
	Empates	0f			
	Total	25			
EVA2ITEM3 - EVA1ITEM3	Rangos negativos	15g	13,87	-2,130	0,033
	Rangos positivos	8h	8,50		
	Empates	2i			
	Total	25			
EVA2ITEM4 - EVA1ITEM4	Rangos negativos	16j	13,94	-1,629	0,103
	Rangos positivos	9k	11,33		
	Empates	0l			
	Total	25			
EVA2ITEM5 - EVA1ITEM5	Rangos negativos	16m	13,13	-1,715	0,086
	Rangos positivos	8n	11,25		
	Empates	1o			
	Total	25			
EVA2ITEM6 - EVA1ITEM6	Rangos negativos	18p	13,92	-2,873	0,04
	Rangos positivos	6q	8,25		
	Empates	1r			
	Total	25			
EVA2ITEM7 - EVA1ITEM7	Rangos negativos	13s	14,38	-1,058	0,290
	Rangos positivos	11t	10,27		
	Empates	1u			
	Total	25			

EVA 1 = Dificultad para hablar; EVA 2 = Dificultad para tragar; EVA 3 = ¿cuánta saliva nota?; EVA 4 = Sequedad oral; EVA 5 = Sequedad de garganta; EVA 6 = Sequedad de labios; EVA 7 = Sequedad de lengua; EVA 8 = Nivel de sed.

Tabla 4.16. Evolución de EVAS en el grupo tratamiento (Wilcoxon)

Según la tabla expuesta, observamos que en nuestro estudio los 7 ítems han obtenido un mayor número de pacientes que presentaban un EVA2 menor que el EVA1 demostrando que los pacientes han notado una gran mejora con respecto al tratamiento según este test.

Extrapolando nuestro estudio a la población comprobamos que sólo podemos asegurar que realmente habría una mejoría en los EVAS, ítem 1(dificultad para hablar debida a la sequedad oral) con un p-valor de 0,028, ítem 3 (cantidad de saliva que nota el paciente en su boca) con p-valor 0,033 e ítem 6 (sequedad de los labios) con un p-valor de 0,04.

Test de rangos de Wilcoxon

Grupo Placebo		N	Rango promedio	Estadístico	P-valor
EVA2ITEM1 - EVA1ITEM1	Rangos negativos	12a	11,50		
	Rangos positivos	8b	9,00	-1,233	0,218
	Empates	1c			
	Total	21			
EVA2ITEM2 - EVA1ITEM2	Rangos negativos	12d	10,83		
	Rangos positivos	9e	11,22	-,504	0,614
	Empates	0f			
	Total	21			
EVA2ITEM3 - EVA1ITEM3	Rangos negativos	14g	13,14		0,017
	Rangos positivos	7h	6,71	-2,384	
	Empates	0i			
	Total	21			
EVA2ITEM4 - EVA1ITEM4	Rangos negativos	20j	11,03		<0,010
	Rangos positivos	1k	10,50	-3,656	
	Empates	0l			
	Total	21			
EVA2ITEM5 - EVA1ITEM5	Rangos negativos	13m	12,04		
	Rangos positivos	8n	9,31	-1,426	0,154
	Empates	0o			
	Total	21			
EVA2ITEM6 - EVA1ITEM6	Rangos negativos	12p	11,25		
	Rangos positivos	8q	9,38	-1,121	0,262
	Empates	1r			
	Total	21			
EVA2ITEM7 - EVA1ITEM7	Rangos negativos	14s	10,04		
	Rangos positivos	5t	9,90	-1,832	0,067
	Empates	2u			
	Total	21			

Tabla 4.17. Evolución de EVAS en el grupo placebo (Wilcoxon)

Con respecto al grupo placebo, obtenemos que nuestros pacientes en mayor número también han obtenido un EVA2 menor que el EVA1, y por tanto ha habido una mejoría del paciente. Sin embargo, en este grupo sólo se puede extrapolar esta mejoría en dos EVAS que son el ítem 3 (cantidad de saliva que nota el paciente en su boca) con un p-valor de 0,017 y el ítem 4 (sequedad oral) con p-valor de < 0,010.

4.3.6. Comparativa intra-grupo e inter-grupo del EVAS

Al estudiar la relación intra-grupos dentro del grupo tratamiento, nos encontramos que se ha producido una mejoría después de los tres meses del estudio en la dificultad para hablar, con un p-valor de 0,028, sensación de tener

poca saliva en la boca con p-valor de 0,033, y también ha habido una mejora de la sequedad de los labios con p-valor de 0,04.

En el grupo placebo al igual que en el grupo tratamiento se produce una mejora respecto a la sensación de notar poca saliva en su boca con un p-valor de 0,017. Además también se obtiene con un p-valor del < 0,010 un alivio en la sensación de sequedad oral. Sin embargo evaluando la comparativa inter-grupos no se encontraron diferencias significativas.

	INTRA-GRUPOS						INTER-GRUPOS		
	Tratamiento			Placebo			U-Man Whitney		
	Antes n=30	Después n=25	p-valor	Antes n=30	Después n=21	p-valor	Tratamiento Evolución n=25	Placebo Evolución n=21	p-valor
EVA dificultad para hablar VAS (cm)	6.8 (0 ; 10)	5.6 (0 ; 10)	0.028	6 (1 ; 10)	3.7 (1 ; 9)	0.218	5.6 (0 ; 9)	3.7 (1 ; 9)	0.825
EVA dificultad para tragar	7.4 (0;9)	5.6 (0;10)	0.367	5 (0;9)	4.4 (0;9)	0.614	5.6 (0 ; 9)	4.4 (0 ; 9)	0.261
EVA ¿nota usted poca saliva?	9(5;10)	7.8 (4;10)	0.033	9 (4;10)	8.1 (2;10)	0.017	7.8 (4 ; 10)	8.1 (2 ; 10)	0.825
EVA sensación de boca seca	9 (4;9)	8(4;10)	0.103	9 (5;10)	7.7 (1;10)	<0.01	8 (4 ; 10)	7.7 (1 ; 10)	0.544
EVA sequedad de garganta	7(1;9)	6.4 (1;9)	0.086	8 (0;10)	5.4 (0;9)	0.154	6.4 (1 ; 9)	5.4 (0 ; 9)	0.921
EVA sensación de labios	9 (4;10)	8 (2;10)	0.04	9 (4;10)	7.7 (3;10)	0.262	8 (2 ; 10)	7.7 (3 ; 10)	0.86
EVA sequedad de lengua	8(4;9)	8 (1;10)	0.29	9 (6;10)	7.7 (4;10)	0.067	8 (1 ; 10)	7.7 (4 ; 10)	0.377

Tabla 4.18. Comparativa intra-grupo e inter-grupo del tratamiento y del placebo con respecto al Evas (Wilcoxon) (U-Man Whitney)

4.3.7. Evolución del Test OHIP-14

El test empleado para estudiar la evolución del OHIP-14 al final y al principio del tratamiento, para ambos grupos tratamiento y placebo, es el test de Wilcoxon.

En el grupo tratamiento concluye con un P-valor de 0,001 y con una probabilidad de error del 5%, demostrando con estos resultados que el test OHIP-14 de los pacientes al final del estudio es distinto del OHIP-14 al principio. Sin embargo, en el grupo placebo con un P-valor del 0,102 indica que para los pacientes del grupo placebo el OHIP-14 al principio y al final del estudio no varían. Como se muestran en las siguientes tablas:

Prueba de Wilcoxon GRUPO = Tratamiento						
		N	Rango promedio	Suma de rangos	Estadístico	P-valor
OHIP2TOTAL - OHIP1TOTAL	Rangos negativos	20b	13,28	265,50	Z=-3,305	0,001
	Rangos positivos	4c	8,63	34,50		
	Empates	1d				
	Total	25				
b. OHIP2TOTAL <OHIP1TOTAL						
c. OHIP2TOTAL >OHIP1TOTAL						
d. OHIP2TOTAL = OHIP1TOTAL						

Tabla 4.19. Evolución del test OHIP-14 en el grupo tratamiento (Wilcoxon)

Prueba de Wilcoxon GRUPO = Placebo						
		N	Rango promedio	Suma de rangos	Estadístico	P-valor
OHIP2TOTAL - OHIP1TOTAL	Rangos negativos	14b	11,61	162,50	Z=-1,635	0,102
	Rangos positivos	7c	9,79	68,50		
	Empates	0d				
	Total	21				
b. OHIP2TOTAL <OHIP1TOTAL						
c. OHIP2TOTAL >OHIP1TOTAL						
d. OHIP2TOTAL = OHIP1TOTAL						

Tabla 4.20. Evolución del test OHIP-14 en el grupo placebo (Wilcoxon)

4.3.8. Comparativa intra-grupo e inter-grupo del OHIP-14

Con respecto a la comparativa intra-grupos del test OHIP-14 obtenemos una mejoría después de los tres meses de tratamiento con p-valor 0,001, por otro lado en el grupo placebo no se aprecia diferencias significativas con un p-valor de 0,102; del mismo modo tampoco se obtuvieron diferencias estadísticas entre ambos grupos (p-valor de 0,842).

INTRA-GRUPOS					INTER-GRUPOS			
Tratamiento			Placebo		Tratamiento			Placebo
Antes n=30	Después n=25	p-valor	Antes n=30	Después n=21	p-valor	Evolución n=25	Evolución n=21	p-valor
27 (6 ; 47)	14 (1 ; 44)	0.001	18 (2 ; 48)	14 (3 ; 62)	0.102	14 (1 ; 44)	14 (3 ; 62)	0.842

Tabla 4.21. Comparativa intra-grupo e inter-grupo del tratamiento y del placebo con respecto al test OHIP-14 (Wilcoxon) (U-Man Whitney)

4.4. SATISFACCIÓN DEL PACIENTE

En cuanto a la satisfacción referida por los pacientes tras finalizar el estudio en el grupo tratamiento, observamos que fue beneficioso para el 60% de los pacientes, teniendo en cuenta que en este grupo hemos tenido una pérdida de 5 personas al finalizar el estudio. No se han encontrado efectos adversos en la utilización del estudio con antioxidantes.

SATISFACCIÓN-Tratamiento			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Extremadamente Beneficioso	2	7 %
	Beneficioso	7	23 %
	Un poco beneficioso	9	30 %
	Sin cambios	6	20 %
	Perjudicial	1	3 %
	Total	25	83 %
Perdidos	Sistema	5	17 %
Total		30	100 %
Media	2,88		
Moda	3		
Desv. típ.	1,013		
Mínimo	1		
Máximo	5		

Tabla 4.22. Grado de Satisfacción del paciente en el grupo tratamiento

A la vista de los resultados en cuanto al grupo placebo, la satisfacción obtenida fue beneficiosa para el 13% de los pacientes y sólo un poco beneficioso para el 40%, de un total de 21 participantes, debido a una pérdida final de 9 individuos.

SATISFACCIÓN-Placebo		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Beneficioso	4	13 %
	Un poco beneficioso	12	40 %
	Sin cambios	5	17 %
	Total	21	70 %
Perdidos	Sistema	9	30 %
Total		30	100 %
Media	3,05		
Moda	3		
Desv. típ.	0,670		
Mínimo	2		
Máximo	4		

Tabla 4.23. Grado de Satisfacción en el grupo placebo.

4.5. ESTUDIO DE CORRELACIÓN

4.6.1. Correlación entre el grado de Satisfacción y el Test OHIP-14

Existe una correlación entre el grado de Satisfacción y el test OHIP-14 al final del tratamiento. Esto lo podemos observar en la siguiente tabla donde se realiza un contraste de correlación entre ambos test, y obtenemos como resultado un p-valor de 0,02.

		Correlaciones	
		OHIP2TOTAL	SATISFACCIÓN
OHIP2TOTAL	Correlación de Pearson	1,00	0,350
	P-valor		0,020
	N	46	46
SATISFACCIÓN	Correlación de Pearson	0,350	1,00
	P-valor	0,020	
	N	46	46

Tabla 4.24. Contraste de correlación entre el grado de Satisfacción y test OHIP-14 final.

Si representamos gráficamente dicha correlación obtendremos la siguiente gráfica, donde en el eje X determina la media del test OHIP-14 final y el eje Y representa el grado de satisfacción. Aproximando los diferentes puntos de satisfacción se obtiene su línea polinómica. Además nos encontramos un $R^2=0,2858$ (R^2 es el coeficiente de determinación), lo que nos indica que un 28,58% del grado de satisfacción se explica por la media del test OHIP-14 final.

5. DISCUSIÓN

La xerostomía no se considera una enfermedad, sino una manifestación clínica de la sequedad oral con o sin hiposalivación. **(Pescio, 2006)**. Se caracteriza por discomfort bucal, debido a que se produce una sensación subjetiva de sequedad oral, afectando a la calidad de vida e interfiriendo en el gusto, la masticación, la deglución y en el habla. La sensación de boca seca es un síntoma común que está presente en adultos. **(Porter y cols, 2004)**.

Cuando examinamos la literatura, se observa una amplia variación en la prevalencia, de entre el 14 y el 46%, siendo consistentemente mayor entre las mujeres. **(Närhi y cols, 1992) (Österberg y cols, 1984)**.

Está demostrado que las personas de edad avanzada conservan una tasa de flujo salival normal con lubricación y acción antibacteriana y presenta las funciones digestivas adecuadas. **(Ship y Baum, 1990)**. Sin embargo, de acuerdo con la Federación Dental Internacional (FDI) el 50% de la población, de entre 40 a 50 años de edad, presentan una disminución objetiva del flujo salival o hiposalivación, una cifra que aumenta hasta el 70% cuando se refiere a la población mayor de 70 años de edad. **(López-Jornet y cols, 2000)**. Sin embargo, no hay ninguna evidencia que muestre que el síntoma resulte del proceso de envejecimiento. Se cree que más que el proceso de envejecimiento en sí, es debido a otros factores como el consumo de medicamentos, la presencia de enfermedades sistémicas crónicas, la capacidad funcional del paciente y los estados psicológicos. **(Marques y cols, 2005)**.

En un estudio sobre la epidemiología de la xerostomía, de entre 126 hombres y mujeres, el 40,5% de los sujetos tenían xerostomía. El número de casos aumentó con la edad y fue mayor entre las mujeres, siendo la diferencia estadísticamente significativa en las mujeres de 60-69 años. El 34,9% parecía estar en buen estado de salud, el 65,1% padecía una o más enfermedades

sistémicas, mientras que el 53,3% utilizaba medicación diaria (2,4 +/- 1.10 medicamentos diarios). **(Pescio, 2006)**.

Dependiendo de la limitación física del paciente, encontramos que su frecuencia oscila entre el 13 y el 39% para aquellos capaces de cuidar de sí mismos, y un aumento de hasta un 60% en individuos institucionalizados u hospitalizados. **(Österberg y cols, 1984) (Thomson y cols, 1999)**.

La prevalencia de la xerostomía es casi del 100 por ciento entre los pacientes con SS **(Fox, 2007)** y se produce una xerostomía permanente en los casos de radiación de cabeza y cuello en el tratamiento de cáncer. **(Shiboski y cols, 2007)**.

La causa más común de los trastornos salivales es el uso de medicamentos. Sreebny y Schwartz informaron que el 80% de los medicamentos más comúnmente prescritos causan xerostomía, y existen más de 400 fármacos asociados con la disfunción de las glándulas salivales como un efecto secundario adverso, debido a que las personas mayores son más propensas que el resto de la población al uso de medicamentos y más vulnerables a sus efectos secundarios. **(Bergdahl, 2000) (Närhi, 1994) (Thomson y cols,**

Todo fármaco capaz de inhibir el neurotransmisor de unión a los receptores de la membrana de las células acinares, o producir una alteración en el transporte de iones dentro de la glándula, puede provocar un cambio en la cantidad de saliva producida. **(Nederfors y cols, 1994)**

En un estudio realizado por **Morales-Bozo et al** (2012) se evaluó la eficacia de dos nuevos enjuagues bucales, con agentes no irritantes, con bajo nivel de aromas, pH neutro, sin azúcar y con ácido cítrico. El objetivo era mejorar la sintomatología oral de la xerostomía. Se realizó un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, cruzado y con periodo de lavado, constituido por 67 pacientes de ambos sexos. La diferencia entre ambos enjuagues consistía en

la consistencia. El primero era más fluido, mientras que el segundo tenía una consistencia más viscosa, al añadir agentes hidratantes y lubricantes. El estudio concluyó estableciendo una relación en la cuál la sintomatología asociada a la sequedad oral de este estudio estaba relacionada con la influencia de la polifarmacia, debido a que ambos enjuagues fueron más eficaces en el alivio de la sintomatología asociada a la xerostomía en pacientes que toman 3 o más fármacos.

Los individuos incluidos en nuestro estudio, fueron pacientes que acudieron al Hospital Morales Meseguer, al departamento de Medicina Bucal diagnosticados de xerostomía. La muestra estuvo principalmente formada por pacientes femeninos de edad avanzada y consumidoras de fármacos.

En un primer momento el estudio estuvo formado por 78 pacientes, de los cuales 18 fueron excluidos por no cumplir los criterios de selección. Empezaron el tratamiento 60 pacientes pero finalmente, por diversos motivos como pérdida en el seguimiento o no presentarse a la posterior visita de finalización del tratamiento, se perdieron otros 14 pacientes. Debido a esto, los resultados de nuestro estudio, se obtuvo de la muestra constituida por 46 pacientes. No se produjo ningún efecto adverso en el grupo tratamiento, ni en el placebo.

Para la valoración de la producción de saliva, realizamos el Test de saliva global (TSG) y el test de Drenaje.

El test de saliva global (TSG) es un método cuantitativo que nos sirve para cuantificar la producción de saliva en reposo. Este test ha sido desarrollado en la Universidad de Murcia. **(López-Jornet, 1996)**.

Dicha medición se realiza siempre en el mismo espacio clínico y alejado de ruidos, en un ambiente tranquilo durante los 15 minutos de recolección de saliva. De esta forma nos permite evaluar de forma objetiva la efectividad del tratamiento comparando el antes y el después. Al tratarse de un test

estandarizado, puede además compararse con otros estudios que utilizan el mismo método de medición. **(Mosqueda-Taylor y cols, 2004)**.

Según los resultados de nuestro estudio, nos encontramos que hubo aumento significativo del test TSG en el grupo tratamiento, mientras que la evolución permaneció invariable en el grupo placebo. Quizás esto pueda ser debido a que este test sea menos específico

Para la realización del test de Drenaje se le aconsejó al paciente que no realizara ninguna ingesta de cualquier alimento o bebida una hora antes de la prueba. Tampoco se podía fumar ni mascar chicle. Antes de su realización, se recomendó enjuagarse la boca varias veces con agua destilada y luego relajarse durante cinco minutos.

Una vez analizados los datos de este test, se obtiene un aumento en la tasa del flujo salival, tanto en el grupo tratamiento ($p=0,001$) como en el placebo ($p=0,003$).

Aunque el p-valor del grupo tratamiento es más significativo y por tanto se ha producido mejores resultados con respecto al placebo, a la hora evaluar la relación inter-grupos entre ambos, no se aprecia cambios estadísticamente significativos con un p-valor de 0,479, por lo que no podemos afirmar que la mejoría obtenida por el paciente es únicamente debida al tratamiento.

A la vista de los resultados obtenidos mediante la realización de la Escala visual analógica, se observa una mejoría estadísticamente significativa en el grupo tratamiento, con respecto a la dificultad para hablar debida a la sequedad oral (ítem 1) con un p-valor de 0,028, aumento de la cantidad de saliva que nota el paciente en su boca (ítem 3) con p-valor de 0,033 y una mejora en la sequedad de los labios (ítem 6) con p-valor de 0,04.

Después de evaluar todos los datos recogidos por la Escala Visual Analógica en el grupo tratamiento, podemos confirmar que se ha obtenido un

mayor número de pacientes que presentaban un EVA2 menor que el EVA1 con la siguiente interpretación que los pacientes han notado una gran mejoría con respecto al tratamiento.

Sin embargo, en el grupo placebo sólo presenta una mejoría estadísticamente significativa con respecto a la cantidad de saliva que nota el paciente en su boca (ítem 3) con un p-valor de 0,017 y en la sequedad oral (ítem 4) con p-valor de $< 0,010$.

Con respecto a la comparativa intergrupos, no se obtiene ningún p-valor menor de 0,05, con la consiguiente interpretación de que, aunque se haya obtenido una gran mejoría en el grupo tratamiento, estadísticamente no podemos afirmar que el tratamiento sea más efectivo que el placebo. Sin embargo, no debemos de olvidar que estas preguntas son subjetivas y están sujetas a factores internos como es el estado de ánimo y factores ambientales.

Las Escalas visuales analógicas son muy utilizadas para valorar la parte subjetiva del estudio, y cómo esta puede estar relacionada con las medidas objetivas realizadas. **(Petroni y cols, 2002) (Rosas y cols, 2002) (Johnson y cols, 1993)**.

El Perfil de Salud Oral Impacto (OHIP-14) es un cuestionario que evalúa la disfunción, el malestar y la discapacidad causada por trastornos orales. Las 14 preguntas del OHIP-14 incorporan siete dimensiones relativas a la limitación funcional, el dolor físico, malestar psicológico, discapacidad física, discapacidad psíquica y discapacidad social. **(Slade, 1997) (Habashneh y cols, 2012) (Fuentes y cols, 2012)**.

Fue desarrollado inicialmente en países de habla inglesa (EE.UU., Australia) **(Slade, 1997) (Hebling y Pereira, 2007)**, y posteriormente fue traducido y validado para su uso en varios países. **(Tubert y cols, 2003) (Sanchez y cols, 2010)**.

En el presente estudio se identificaron mejoras en la calidad de vida oral, obtenidas por el test OHIP-14 en el grupo tratamiento con un p-valor de 0,001. Un p-valor del 0,102 en el grupo placebo, indica que no existen diferencias estadísticamente significativas.

A pesar de que, tras haber analizado las evoluciones de los test OHIP-14 tanto en el grupo placebo como en el tratamiento y comprobar que, efectivamente, hay una mejoría en el grupo tratamiento, al realizar la comprobación intergrupos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, obteniendo un p-valor de 0,842. Por lo que no podemos confirmar que la mejora haya sido por la aplicación del tratamiento.

Para poder cuantificar la satisfacción obtenida por los pacientes, una vez acabado el estudio se sometieron al test de satisfacción donde, de forma subjetiva, valoraban el estudio clínico realizado desde extremadamente beneficioso a perjudicial.

Observamos que para los pacientes incluidos en el grupo tratamiento, fue beneficioso para un 23%, extremadamente beneficioso para el 7%, y sólo un poco beneficioso para el 30% de los pacientes. Queda determinado que los pacientes sometidos al spray bucal de aceite de oliva y licopeno obtuvieron una mejora favorable en comparación con el grupo placebo, que fue beneficiosa para el 13% de los pacientes y sólo un poco beneficiosa para el 40% restante.

Una vez concluido el análisis estadístico, se demuestra que existe una correlación entre el grado de satisfacción y el resultado del test de calidad de vida oral (OHIP-14) al final del tratamiento, indicando que un 28,58% del grado de satisfacción se explica por la media del test OHIP-14 final.

Hoy en día existe una amplia gama de tratamientos para la xerostomía que intentan paliar los efectos negativos de la sequedad oral, pero los

resultados son controvertidos. **(Cassolato y cols, 2003) (Gupta y cols, 2006) (Silvestre-Donat y cols, 2004)**

Un estudio de revisión sistemática de la literatura con carácter médico de los últimos 10 años, realizado por **López-López et al (2013)**, sobre la controversia que existe acerca del tratamiento para la sequedad oral, desarrolla un protocolo de actuación haciendo hincapié en que debe tratarse de tratamientos individualizados, empleando desde las técnicas más sencillas a las más complejas para la estimulación de la producción salival.

Uno de los tratamientos establecidos para la sequedad oral es la pilocarpina. Sin embargo, esta presenta efectos adversos secundarios dependientes de la administración de la dosis oral. Diversos estudios afirman que hasta un 30% de los pacientes presentan efectos adversos, **(López-López, 2013)** como sudoración, alteraciones urinarias y gastrointestinales **(Fox, 1997) (Wiseman y Faulds, 1995) (Bell y cols, 1999)**.

En un estudio realizado por **Mosqueda et al (2004)** sobre la pilocarpina en 20 pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello, con dosis de 5 mg tres veces al día, se obtuvo una mejora a la hora de hablar y deglutir, con aumento en la secreción salival. Pero a su vez, produjo efectos secundarios como sudoración (85%), cefalea, diarrea, visión borrosa y escalofríos (30%).

En un estudio piloto de **Pereira et al (2010)** la pilocarpina se utilizó para tratar la xerostomía en pacientes sometidos con yodo reactivo, con dosis de 5 mg tres veces al día, provocando también efectos secundarios. El más frecuente fue sudoración, seguido de fatiga y dolor de cabeza.

Por otro lado, debido a que la pilocarpina es un fármaco parasimpaticomimético, hay cierto riesgo de efectos cardiovasculares y pulmonares que hacen de la administración sistémica algo peligroso. Los pacientes con úlcera gástrica, asma incontrolada y glaucoma no deberían usar la pilocarpina. **(Silvestre y cols, 2004)** Del mismo modo, este medicamento

debe usarse con cuidado por los pacientes con asma controlada, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar o cardíaca, hipertensión arterial sistémica, o el uso de los bloqueadores β -adrenérgicos. **(Wiseman y Faulds, 1995) (Oxholm y cols, 1998)**.

La cevimilina se ha introducido en los últimos años y actúa como un antagonista colinérgico sobre receptores muscarínicos **(Fire y cols, 2002)**.

En general es bien tolerada, aunque puede alterar la frecuencia cardíaca, pudiendo presentar efectos secundarios como sudoración, poliuria, náuseas y diarrea **(Fire y cols, 2002)**, y está contraindicada en pacientes con asma. No hay ensayos clínicos donde se demuestren que los efectos secundarios son menores que en el tratamiento con la pilocarpina. **(Silvestre y cols, 2004)**.

Petrone et al (2002) realizó un estudio para evaluar la seguridad y eficacia de la cevimelina para el tratamiento de la sequedad oral en pacientes con síndrome de Sjögren. Los pacientes que tomaron 30 mg tres veces al día tuvieron mejorías estadísticamente significativas en la evaluación subjetiva de sequedad oral y una mejora objetiva en el aumento del flujo salival. Sin embargo, en este grupo se presentaron acontecimientos adversos que incluyeron dolor de cabeza, sudoración, dolor abdominal y náuseas.

La estimulación eléctrica de la lengua y el paladar **(Weiss y cols, 1986) (Steller y cols, 1988)** y la terapia de oxígeno hiperbárico también han sido tratados en varios casos con poco beneficio. **(Fontanesi y cols, 1991)**.

Por todo lo expuesto anteriormente, sería deseable encontrar un tratamiento terapéutico que proporcionara un alivio para la sequedad oral y que su uso fuera seguro y confiable para los pacientes.

Por este motivo, nuestro estudio se ha centrado en la búsqueda de tratamientos naturales alternativos. Se decidió evaluar la asociación de dos componentes altamente beneficiosos como son el aceite de oliva y el licopeno.

Se ha demostrado en muchos estudios la gran capacidad antioxidante del licopeno. Este proviene del extracto del tomate, demostrando ser el eliminador de radicales más potente en varios estudios in vivo, así como en in vitro. **(Karemore y Matwani, 2012)** No presenta toxicidad y posee efectos antioxidantes, antiinflamatorios y quimioterapéuticos sobre las enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas y algunos tipos de cáncer. **(Bojórquez y cols, 2013)**.

En un estudio realizado por **Karemore et al** (2012) donde se comparó el efecto antioxidante de licopeno con un placebo, para el tratamiento de la fibrosis submucosa oral, se obtuvo una mejora de los signos y síntomas provocados por la sequedad oral. Con un aumento en la apertura máxima de la boca de un 69,56% de los pacientes, demostrando ser un tratamiento muy efectivo.

Al mismo tiempo el aceite de oliva presenta una elevada resistencia a la oxidación y un alto poder antioxidante, la mayor contribución de estos efectos es debido a un compuesto fenólico, el ácido hidroxitirosol. **(Guillén y cols, 2009)**.

La utilización de la medicina natural cada vez es más común. Hoy en día, los estudios epidemiológicos sobre el aceite de oliva virgen revelan una disminución importante en las enfermedades cardiovasculares, **(Ruiz y Martinez, 2011)** la aterosclerosis, **(Kok y Kromhout, 2004)** y algunos tipos de cáncer, especialmente de colon y cáncer de mama. **(Pelucchi y cols, 2011)** Además, los pueblos mediterráneos presentan una esperanza de vida más alta en comparación con otras poblaciones del resto del mundo, debido a la dieta mediterránea rica en aceite de oliva virgen. **(Vasto y cols, 2012)**.

En un estudio clínico realizado por **Ship et al** (2007) se evaluó la eficacia y la seguridad de productos tópicos con contenido de aceite de oliva, betaína y xilitol para pacientes con xerostomía. Los resultados obtenidos fueron bastante gratificantes, puesto que se obtuvo un aumento de la tasa del flujo salival no estimulado, reducción de las quejas ocasionadas por la sequedad oral y mejora de la calidad de vida. Y no se observaron eventos adversos significativos.

La combinación del aceite de oliva y el licopeno parece tener un efecto sinérgico, como demuestran diversos artículos en donde se produce un aumento de la biodisponibilidad cuando ambos productos naturales se presentan juntos. (**Ahuja y cols, 2006**) (**Garrido y cols, 2013**) (**Fielding y cols, 2005**).

Dentro de los diversos estudios y test que se realizaron en nuestro estudio clínico, se incluyó el análisis de la bioquímica sanguínea para valorar los posibles cambios del perfil lipídico, pero no se encontraron modificaciones en los pacientes del grupo tratamiento con respecto al antes y después del estudio; esto puede ser debido a la forma de aplicación tópica mediante el spray bucal, dando lugar a una absorción limitada de los productos.

Este es el primer estudio cruzado clínico a gran escala para investigar el efecto de sustancias naturales antioxidantes para el tratamiento de la xerostomía. En general, el uso de estas sustancias durante tres meses redujo significativamente la sequedad oral.

Esto se puede comparar con otros estudios que utilizan tratamientos no farmacológicos como es la acupuntura, muy utilizada para tratamientos de la xerostomía en pacientes sometidos a radiación. En el caso del estudio realizado por **Meng et al** (2012) en pacientes con cáncer nasofaríngeo, se comparó la atención estándar para la xerostomía con el tratamiento de la acupuntura, demostrando que la acupuntura administrada conjuntamente con radioterapia redujo significativamente la xerostomía y la mejoró la calidad de vida.

En otro estudio de **Simcock et al.** (2013) se realizó una comparación entre la educación de higiene bucal y la acupuntura, demostrando que la administración de ocho sesiones de acupuntura semanal proporciona significativamente mayor alivio de los síntomas en los pacientes que sufren de xerostomía inducida por radiación, en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

En la actualidad, dentro de las terapias alternativas, también encontramos la electroestimulación. Se realizó un estudio para evaluar la eficacia y la seguridad de un dispositivo de electroestimulación intraoral, que consta de electrodos de estimulación, un circuito electrónico, y una fuente de energía. El dispositivo suministra la electroestimulación a través de la mucosa oral en el nervio lingual con el fin de mejorar el reflejo salival. Este estudio fue realizado por **Strietzel et al** (2011) en una muestra de 114 pacientes con xerostomía debida al síndrome de Sjögren y otras condiciones de sequedad. Los resultados indicaron que el uso diario del dispositivo alivia la sequedad bucal, la incomodidad, y algunas complicaciones de xerostomía, como dificultades en el habla y aumento de la producción de saliva, mostrando un efecto positivo del tratamiento durante el período del estudio, desde el inicio hasta el final del ensayo.

Actualmente la electroestimulación está dando muy buenos resultados y parece aportar una mejora en la calidad de vida de los pacientes polimedicados. Sin embargo, requiere maquinaria específica y personal cualificado para su utilización, siendo este tratamiento complejo y caro. (**López-López y cols, 2013**)

No se han encontrado estudios previos que traten de valorar la eficacia de estos productos naturales combinados entre sí en el manejo de la sequedad oral, por lo que este estudio es pionero en abordar esta cuestión.

El formato utilizado en nuestro estudio para aplicar el tratamiento ha sido en forma de aerosol, facilitando de este modo la administración del producto a los pacientes, debido a que nos centramos en personas de edad avanzada o

que son portadores de prótesis dentales, por lo cual la utilización de otros medios sería más dificultoso para su aplicación.

En el estudio realizado por **Silvestre et al** (2009) se demostró la eficacia de un sustitutivo salival en forma de aerosol. Éste estaba compuesto de una solución acuosa de tiocianato de potasio, cloruro de potasio, cloruro de sodio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, de potasio dihidrógeno fosfato, xilitol y ácido cítrico. La realización del estudio se llevó a cabo durante una semana, obteniéndose una gran aceptación del producto por su fácil aplicación, proporcionando una gran mejora de la sequedad oral en el 54% de los pacientes.

Centrándonos en los resultados obtenidos en la tabla intra-grupo/inter-grupo del Drenaje, se observa una mejoría en los pacientes tanto en el grupo tratamiento (p-valor 0,001) como en el placebo (p-valor 0,003), siendo el p-valor más significativo en el grupo tratamiento, pero no lo suficiente para que se encuentren diferencias significativas entre ambos grupos, al haber obtenido un p-valor de 0,479.

Del mismo modo, la comparativa entre los Evas de ambos grupos demuestra una mejora en el grupo tratamiento en la dificultad para hablar (p-valor 0,028), sensación de sentir poca saliva en la cavidad oral (p-valor 0,033) y alivio de notar menos sequedad de los labios (0,004). Por otra parte, en el tratamiento también se ha producido una mejoría en la sensación de sentir poca saliva en la boca (p-valor 0,017) y sensación de menor sequedad oral (< 0,0001). Sin embargo, cuando realizamos las comparativas del Eva en relación inter-grupos obtenemos que no se encuentran diferencias entre ambos al no obtener ningún p-valor menor de 0,05.

Por último, el test OHIP-14 expone un beneficio positivo en el grupo tratamiento (p-valor 0,001). Por el contrario, en el grupo placebo no se aprecia mejoría al obtener un p-valor de 0,102. Sin embargo, aun habiendo obtenido estos resultados favorables para el estudio, cuando se realizó la comparación

inter-grupos no se obtuvo un resultado alentador, puesto que no hubieron diferencias significativas (p-valor de 0,842).

A la vista de estos últimos hallazgos expuestos, presentamos como hipótesis en nuestro estudio un potente efecto placebo, llegando a la conclusión que aunque se hayan obtenido mejores resultados en el grupo tratamiento en comparación con el grupo placebo, estos no han sido suficientes como para demostrar de forma estadística que el tratamiento empleado basado en aceite de oliva y licopeno en formato de aerosol es un tratamiento eficaz para la sequedad oral.

Este potente efecto placebo debemos de tenerlo en cuenta, pues no es poco habitual que aparezca en distintos estudios, como es el caso del estudio piloto realizado por **Montoya et al** (2008) para evaluar la eficacia clínica de un gel y un enjuague bucal con contenido de proteínas antimicrobianas lactoperoxidasa, lactoferrina y la lisozima, en pacientes de edad avanzada con sequedad oral. El estudio fue semejante al nuestro, al tratarse de un estudio aleatorizado, doble ciego y con diseño cruzado, en el que se utilizaron los mismos test empleados en este estudio: test de sialometría, la Escala visual analógica y el test OHIP-14 y cuyos resultados apuntan también a un potente efecto placebo, lo que sugiere que el tratamiento empleado no es el producto eficaz para la mejora de la sintomatología de la xerostomía.

Todo esto nos lleva a cuestionarnos, qué es el efecto placebo, y por qué se produce en los estudios clínicos de doble ciego frente al placebo.

El término placebo describe aquella medicación que carece de componentes activos y sin efectos específicos para lo que se está investigando. Por otro lado, el efecto placebo es aquel efecto fisiológico y psicológico que produce en el organismo la administración del placebo (**Celedón, 2008**).

Este efecto es el que se quiere controlar en los ensayos clínicos, puesto que se ha observado que se produce en un promedio alrededor del 30%, pudiéndose explicar por la liberación de endorfinas. Otros son los factores que pueden influenciar en la aparición del efecto placebo en el paciente, como son la fe, la esperanza, la confianza con el equipo médico, condicionamiento previo del paciente y la cultura. **(Rodríguez y Outomuro, 2006).**

Un ejemplo bastante demostrativo del alcance del efecto placebo, es en los pacientes oncológicos, donde el uso del placebo logra una mejoría del 30%, aliviando el dolor y/o mejorando la esperanza del enfermo. **(Pérgola y Fustinoni, 1998).**

Todo esto nos lleva a abrir nuevas futuras líneas de investigación, donde se realicen más estudios con poblaciones más grandes para poder encontrar el tratamiento eficaz que mejore la calidad de vida de las personas afectadas de sequedad oral.

6. CONCLUSIONES

Una vez establecido los objetivos y analizados los resultados de nuestro estudio sobre la eficacia clínica de la aplicación tópica de un spray bucal con contenido de aceite de oliva y licopeno, siendo este estudio prospectivo, randomizado y con doble ciego; se obtienen las siguientes conclusiones:

1. El uso del tratamiento tópico de aplicación 0'2 ml 3 veces al día, provoca un aumento de la sialometría basal respecto del día 0 hasta el final del estudio, tanto para el grupo tratamiento como para el placebo.

2. Respecto a la evolución de los síntomas y manifestaciones orales evaluados mediante el EVA, encontramos que en el grupo tratamiento se ha producido una mejoría en los ítem 1 (dificultad para hablar debida a la sequedad oral), ítem 3 (cantidad de saliva que nota el paciente en su boca) e ítem 6 (sequedad de los labios); por otro lado en el grupo placebo también se ha obtenido mejoría en el ítem 3, además del ítem 4 (sequedad oral). No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

3. La calidad de vida de los pacientes relacionada con su salud oral estudiada mediante el test OHIP-14, obtenemos un beneficio positivo de la calidad de vida oral en el grupo tratamiento, mientras que el grupo placebo no se produjo cambios significativos.

4. Los pacientes sometidos al tratamiento tópico con spray bucal de contenido de aceite de oliva y licopeno, muestra una mayor satisfacción del tratamiento en comparación con el grupo placebo.

5. No se ha producido ningún efecto adverso durante la realización de este estudio durante los tres meses de tratamiento, tanto con los productos antioxidantes como con el placebo.

6. La evolución de los pacientes del grupo tratamiento ha sido bastante más beneficiosa en comparación con el grupo control, sin embargo, este beneficio no es estadísticamente significativo como para poder garantizar que la mejoría obtenida por el paciente es únicamente debida al tratamiento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abdulrhman M, Elbarbary NS, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil-propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29: 285-92.
2. Acín S, Navarro MA, Carnicer R, Arbonés JM, Guzmán MA, Arnal C. Dietary cholesterol suppresses the ability of olive oil to delay the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice. *Atherosclerosis* 2005; 182: 17-28.
3. Agarwal S, Rao VA. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *Can Med Assoc J* 2000; 163: 739-744.
4. Ahuja KDK, Pittaway JK, Ball MJ. Effects of olive oil and tomato lycopene combination on serum lycopene, lipid profile, and lipid oxidation. *Nutrition* 2006; 22: 259–265.
5. Alarcon de la Lastra C, Barranco MD, Motilva V, Herrerias JM. Mediterranean diet and health: biological importance of olive oil. *Curr Pharm Des* 2001; 7: 933-50.
6. Al-Hashimi Y. Estado oral y periodontal en el síndrome de Sjögren. *Tex Dent J* 2001; 118: 932-9.
7. Alves C, Brandão M, Andion J, Menezes R. Use of Graduated Syringes for Measuring Salivary Flow Rate: A Pilot Study. *Braz Dent J* 2010; 21: 401-404.
8. Al Waili NS. An alternative treatment for pityriasis versicolor, tinea cruris, tinea corporis and tinea faciei with topical application of honey, olive oil and beeswax mixture: an open pilot study. *Complementar Ther Med* 2004; 12: 45-7.

9. Al Waili NS. Clinical and mycological benefits of topical application of honey, olive oil and beeswax in diaper dermatitis. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 160-163.
10. Arbonés-Mainar JM, Navarro MA, Lou-Bonafonte JM, Martínez-Gracia MV, Osada J. Olive oil phenolic compounds as potential therapeutical agents 2008.
11. Bates J, Adams D. The influence of mental states on the flow of saliva. *Arch Oral Biol* 1968; 13: 593-596.
12. Ben-Aryeh H, Miron D, BerdicevskY I, Szargel R, Gutman D. Xerostomia in the elderly: prevalence, diagnosis, complications and treatment. *Gerodontology* 1985; 4: 77-82.
13. Bell M, Askari A, Bookman A, Frydrych S, Lamont J, McComb J, Muscoplat C, Slomovic A. Sjögren's syndrome: a critical review of clinical management. *Journal of Rheumatology* 1999; 26: 2051-2061.
14. Bergdahl M. Salivary flow and oral complaints in adult dental patients. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28: 59-66.
15. Bermejo-Fenoll A. *Medicina bucal Vol.I. Síntesis* 1998; 22: 305-334.
16. Biesalski HK. Evidence from intervention studies. *Bibl Nutr Dieta* 2001; 55: 92-134.
17. Boskou D. Olive oil. *World Rev Nutr Diet* 2007; 97: 180-210.
18. Calleja L, Paris MA, Paul A, Vilella E, Joven J, Jimenez A. Low-cholesterol and high-fat diets reduce atherosclerotic lesion development in Apo E-knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2368-2375.
19. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology* 2003; 20: 64-77.

-
20. Castellanos JL. Xerostomia e hiposalivación: Aspectos clínicos. *Pract Odontol* 1989; 10: 29-31.
21. Cavasin Filho JC, Giovani EM. Xerostomy, Dental Caries and Periodontal Disease in HIV+ Patients. *BJID* 2009; 13: 13-17.
22. Celedón C. Criteria for the use of placebo in clinical trials: Ethical considerations. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2008; 68: 275-278.
23. Cho JH, Chung WK, Kang W, Choi SM, Cho CK, Son CG. Manual acupuncture improved quality of life in cancer patients with radiation-induced xerostomia. *J Altern Complement Med* 2008; 14: 523–526.
24. Claeys V, Wackens G. Sjögren syndrome: a review of the literature and a case report. *Rev Belge Med Dent* 2006; 6: 161-172.
25. Cohen L. A review of animal model studies of tomato carotenoides, lycopene, and cancer chemoprevention. *Exper Biol Med* 2002; 227: 864-868.
26. Commission on Oral Health Research and Epidemiology (CORE) FDI. Saliva. Its role in health and disease. *Int Dent J* 1992; 42: 287- 30.
27. Constance Wiener R, Crout R, Wiener M, Plassman B, Elizabeth Kao E, McNeil D. Hyposalivation and xerostomia in dentate older adults. *J Am Dent Assoc* 2010; 141: 279–284.
28. Cruz Bojórquez RM, González Gallego J y Sánchez Collado P. Propiedades funcionales y beneficios para la salud del licopeno. *Nutr Hosp* 2013; 28: 6-15.
29. Dabas N, Singh Phukela S, Yadav H. The Split Denture: Managing Xerostomia in Denture Patients: A Case Report. *J Indian Prosthodont Soc* 2011; 11: 67–70.
30. da Mata AD, da Silva Marques DN, Silveira JM, Marques JR, de Melo Campos Felino ET, Guilherme NF. Effects of gustatory stimulants of salivary

secretion on salivary pH and flow: a randomized controlled trial. *Oral Dis* 2009; 15: 220-228.

31. De la Puerta R, Martínez-Dominguez E, Ruiz-Gutierrez V. Effect of minor components of virgin olive oil on topical antiinflammatory assays. *Zeitschrift für Naturforschung C* 2000; 55: 814-819.

32. Dieffenbacher A, Pocklington WD. Standard methods for the analysis of oils, fats and derivatives. Oxford: International Union of Pure and Applied Chemistry 1992.

33. Diogo Löfgren C, Wickström C, Sonesson M, Tapia Lagunas P, Christersson C. A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC Oral Health* 2012; 12: 29.

34. Ditto B, Gilchrist PT, Holly CD. Fear-related predictors of vasovagal symptoms during blood donation: it's in the blood. *J Behav Med* 2011; 35: 393-399.

35. Eisbruch A, Ship JA, Kim HM, Ten Haken RK. Partial irradiation of the parotid gland. *Semin Radiat Oncol* 2001; 11: 234-239.

36. Epstein JB, Truelove EL, Izutzu KT. Oral candidiasis: pathogenesis and host defense. *Rev Infect Dis* 1984; 6: 96-106.

37. Consumo de frutas y verduras en Europa [en línea]. European Food Information Council (EUFIC); 2012. [fecha de acceso 12 de noviembre del 2014]. URL disponible en: <http://www.eufic.org/article/es/expid/Consumo-frutas-verduras-Europa>.

38. Fedele S, Wolff A, Strietzel FP, Granizo López RM, Porter S, Konttinen YT. An electro-stimulating oral splint for dry mouth treatment. *Refuat Hapeh Vehashinayim* 2008; 25: 30-37, 73.

39. Fernández-Mar, M.I., Mateos, R., García-Parrilla, M.C., Puertas, B., Cantos-Villar, E. Bioactive compounds in wine: Resveratrol, hydroxytyrosol and melatonin: A review. *Food Chem.* 2012;130: 797–813.
39. Fezai M, Senovilla L, Jemaà M, Ben-Attia M. Analgesic, anti-inflammatory and anticancer activities of extra virgin olive oil. *Journal of Lipids* 2013: 1-7.
40. Field EA, Longman LP, Bucknall R, Kaye SB, Higham SM, Edgar WM. The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997; 35: 96-103.
41. Fielding JM, Rowley KG, Cooper P, O'Dea K. Increases in plasma lycopene concentration after consumption of tomatoes cooked with olive oil. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005; 14: 131-136.
42. Fini L, Hotchkiss E, Fogliano V, Graziani G, Romano M, De Vol E. Chemopreventive properties of pinorexinol-rich olive oil involve a selective activation of the ATM-p53 cascade in colon cancer cell lines. *Carcinogenesis* 2008; 29: 139–146.
43. Fife RS, Chase WF, Dore RK, Wiesenhutter CW, Lockhart PB, Tindall E. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1293-1300.
44. Fontanesi J, Golden EB, Cianci P. Hyperbaric oxygen therapy can reverse radiation-induced xerostomia. *J Hyperbaric Med* 1991; 6: 215–221.
45. Fox PC, van der Ven PF, Baum BJ, Mandel ID. Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary glands dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 243-248.
46. Fox PC. Management of dry mouth. *Dental Clinics of North America* 1997; 41: 863-875.

-
47. Fox PC. Autoimmune diseases and Sjögren's syndrome: an autoimmune exocrinopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1098: 15-21.
48. Fuentes-García A, Lera L, Sánchez H, Albala C. Oral health-related quality of life of older people from three South American cities. *Gerodontology* 2013; 30: 67-65.
49. Furness S, Bryan G, McMillan R, Birchenough S, Worthington HV. Interventions for the management of dry mouth: nonpharmacological interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 9.
50. Galhardo R, Ferraz Da Silva E. Tomatoes and tomato products as dietary sources of antioxidants. *Food Rev Int* 2009; 25: 313-325.
51. Galli C, Visioli F. Antioxidant and other activities of phenolics in olives/olive oil, typical components of the Mediterranean diet. *Lipids* 1999; 34: S23-6.
52. Garrido M, Gonzalez-Flores D, Marchena A, Prior E, Garcia-Parra J, Barriga C. A lycopene-enriched virgin olive oil enhances antioxidant status in humans. *J Sci Food Agric* 2013; 93: 1820–1826.
53. Gartner C, Stahl W, Sies H. Lycopene contents of tomatoes and tomato products and their contribution to dietary lycopene. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 116-122.
54. Gill CIR, Boyd A, McDermott E, McCann M, Servili M, Selvaggini R, Taticchi A, Esposito S, Montedoro G, McGlynn H, Rowland I. Potential anti-cancer effects of virgin olive phenols on colorectal carcinogenesis models in vitro. *Int J Cancer* 2005; 117: 1–7.
55. Gil-Montoya JA, Guardia-López I, González-Moles MA. Evaluation of the clinical efficacy of a mouthwash and oral gel containing the antimicrobial proteins lactoperoxidase, lysozyme and lactoferrin in elderly patients with dry mouth –a pilot study. *Gerodontology* 2008; 25: 3-9.

-
56. Giovannucci E. A review of epidemiologic studies of tomatoes, lycopene, and prostate cancer. *Exp Biol Med* 2002; 227: 852-859.
57. Glass BJ, Van Dis ML, Langlais RP, Miles DA. Xerostomia: Diagnosis and treatment planning considerations. *Oral Surg* 1984; 58: 248-52.
58. 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: e49-55.
59. González Jiménez E, Aguilar Corderob ML, Guisado Barrilaoc R, Tristán Fernández JM, García López PA, Álvarez Ferref J. Xerostomía: Diagnóstico y Manejo Clínico. *Rev Clín Med Fam* 2009; 2: 300-304.
60. Greenspan D. Xerostomia: diagnosis and management. *Oncology (Williston Park)* 1996; 10: 7–11.
61. Grisius MM. Salivary gland dysfunction: A review of systemic therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 156-162.
62. Gross J. Pigments in fruits. Academic Press 1987.
63. Guerfel M, Ben Mansour M, Ouni Y, Guido F, Boujnah D, Zarrouk M. Triacylglycerols composition and volatile compounds of virgin olive oil from Chemlali cultivar: comparison among different planting densities. *Scientific World Journal* 2012: 6.
64. Guilléna N, Acínb S, Navarro MA, Surra JC, Arnala C, Lou-Bonafonted JM, Muniesa P, Martínez-Gracia MV, Osada J. Conocimiento de la acción biológica del aceite de oliva virgen extra mediante el uso del ratón carente de la apolipoproteína E. *Esp Cardiol* 2009; 62: 294 – 304.
65. Gupta A, Epstein JB, Sroussi H. Hyposalivation in elderly patients. *J Can Dent Assoc* 2006; 72: 841-846.

66. Habashneh RA, Khader YS, Salameh S. Use of the Arabic version of Oral Health Impact Profile-14 to evaluate the impact of periodontal disease on oral health-related quality of life among Jordanian adults. *J Oral Sci* 2012; 54: 113–120.
67. Hallikerimath RB, Jain M. Managing the Edentulous Dry Mouth: The Two Part Mandibular Denture. *J Indian Prosthodont Soc* 2012; 12: 51-54.
68. Han G, Park JW, Ko SJ, Son J, Seon J, Kim J, Kim S, Yeo I, Ryu B, Kim J. Yukmijihwang-tang for the treatment of xerostomia in the elderly: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, two-center trial. *Trials* 2013; 14: 281.
69. Hart DJ, Scott KJ. Development and evaluation of an HPLC method for the analysis of carotenoids in foods, and the measurement of the carotenoid content of vegetables and fruits commonly consumed in the UK. *Food Chem* 1995; 54: 101-111.
70. Hebling E, Pereira AC. Oral health-related quality of life: a critical appraisal of assessment tools used in elderly people. *Gerodontology* 2007; 24: 151-161.
71. Heber HN, Lu Q-L. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exper Biol Med* 2002; 227: 920-923.
72. Hiraba H, Yamaoka M, Fukano M, Fujiwara T, Ueda K. Increased secretion of salivary glands produced by facial vibrotactile stimulation. *Somatosensory and Motor Research* 2008; 25: 222-229.
73. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* 2001; 85: 162-169.
74. Janket SJ, Jones JA, Rich S, Meurman J, Garcia R, Miller D. Xerostomic medications and oral health: the Veterans Dental Study. *Gerodontology* 2003; 20: 41-49.

75. Jham BC, Reis PM, Miranda EL, Lopes RC, Carvalho AL, Scheper MA, Freire AR. Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy. *Clin Oral Investig* 2008; 12: 19-24.
76. Jiménez J, Rondón D, Martínez L, Mataix J. Composición química de los aceites de oliva. En: Mataix J, editor. *Aceite de oliva virgen: nuestro patrimonio alimentario*. Granada: Universidad de Granada, Puleva Food 2001.
77. Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, Muscoplat CC, Gallagher SC. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomía in patients with head and neck cancer. *The new England Journal of medicine* 1993; 329: 390-395.
78. Johansson G, Andersson G, Attstom R, Edwardsson S. Oral mucous membrane flora in patients using saliva substitutes. *Gerodontology* 2000; 17: 87-90.
79. 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: 13-19.
80. Karemore TV, Motwani M. Evaluación del efecto del licopeno antioxidante más reciente en el tratamiento de la fibrosis submucosa oral. *J Dent Res* 2012; 23: 524-8.
81. Khachick F, Carvalho L, Bernstein SP, Muir GJ, Zhao D, Katz NB. Chemistry, distribution, and metabolism of tomato carotenoides and their impact on human health. *Exp Biol Med* 2002; 227: 845-851.
82. Kok FJ, Kromhout D. Atherosclerosis: epidemiological studies on the health effects of a Mediterranean diet. *European Journal of Nutrition* 2004; 43: 2-5.
83. Koseki M, Maki Y, Matsukubo T, Ohashi Y, Tsubota K. Salivary flow and its relationship to oral signs and symptoms in patients with dry eyes. *Oral Dis* 2004; 10: 75-80.

-
84. BLiu B, Dion MR, Jurassic MM, Gibson G, Jones JA. Xerostomia and salivary hypofunction in vulnerable elders: prevalence and etiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114: 52-60.
85. López-Jornet P, Bermejo-Fenoll A, Bagán-Sebastian JV, Gómez P. Comparison of a new test for the measurement of resting whole saliva with the draining and the swab techniques. *Braz Dent J* 1996; 7: 81-86.
86. López Jornet P, Castejón Estebán Y, Bravo Ruiz C, Henarejos Hernández JL. La prevalencia de la xerostomía en la población mayor de 65 años. *Odontoestomatología* 2000; 3: 3-9.
87. López-Jornet P. Alteraciones de las glándulas salivales. Universidad de Murcia 2002; 17-25.
88. López-Jornet P, Camacho Alonso F. Quality of life in patients with Sjögren´s syndrome and sicca complex. *J Oral Rehabil* 2008; 35: 875-881.
89. M.P. López-Jornet MP, García-Teresa G, Viñas M, Vinuesa T. Clinical and antimicrobial evaluation of a mouthwash and toothpaste for xerostomia: A randomized, double-blind, crossover study. *Journal of Dentistry* 2011; 39: 757-763.
90. López-López J, Jané Salas E, Chimenos Küstner E. Pronóstico y tratamiento de la boca seca. Revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* 2014; 142: 119-124.
91. Lu R, Dan H, Wu R, Meng W, Liu N, Jin X, Zhou M, Zeng X, Zhou G, Chen Q. Lycopene: features and potential significance in the oral cancer and precancerous lesions. *J Oral Pathol Med* 2011; 40: 361-368.
92. Lu R, Dan H, Wu R, Meng W, Liu N, Jin X, Zhou M, X, Zhou G, Chen Q. Lycopene features and potential significance in the oral cancer and precancerous lesions. *J Oral Pathol Med* 2011; 40: 361-368.

93. Mangels AR, Holden JM, Beecher GR, Forman MR, Lanza E. Carotenoids in fruits and vegetables: an evaluation of analytic data. *J Am Diet Assoc* 1993; 93: 284-296.
94. Marques Soares MS, Chimenos Küstner E, Subirá Pifarrè C, Rodríguez De Rivera Campillo ME, López-López J. Association of burning mouth syndrome with xerostomia and medicines. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10: 301-8.
95. Meng Z, Garcia K, Hu C. Randomized controlled trial of acupuncture for prevention of radiation-induced xerostomia among patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2012; 118: 3337–3344.
96. Miller NJ, Sampson J, Candeias LP, Bramley PM, Rice Evans CA. Antioxidant activities of carotenes and xanthophylls. *FEBS Lett* 1996; 384: 240-246.
97. Montedoro GF, Taticchi A, Esposito S, Selvaggini R, Urbani S, Servilli M. Antioxidants in virgin olive oil. *Olea*. 2007; 26: 5-13.
98. Montedoro GF, Servili M, Baldioli M, Miniati E. Simple and hydrolyzable phenolic compounds in virgin olive oil: Their extraction, separation and quantitative and semiquantitative evaluation by HPLC. *J Agric Food Chem* 1992; 40: 1571-1576.
99. Moore P, Guggenheimer J, Etzel K, Weyant R, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia and saliva flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 281-291.
100. Morales-Bozo I, Rojas G, Ortega-Pinto A, Espinoza I, Soto L, Plaza A, Lozano C, Urzúa B. Evaluation of the efficacy of two mouthrinses formulated for the relief of xerostomia of diverse origin in adult subjects. *Gerodontology* 2012; 29: e1103–e1112.
101. Mosqueda-Taylor A, Luna-Ortiz K, Irigoyen-Camacho ME, Díaz-Franco MA, Coll-Muñoz AM. Efecto del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de

la producción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello. *Med Oral* 2004; 9: 204-211.

102. Napeñas JJ, Brennan MT, Fox PC. Diagnosis and treatment of xerostomia (dry mouth). *Odontology* 2009; 97: 76-83.

103. Närhi TO, Meurman JH, Ainamo A, Nevalainen JM, Schmidt-Kaunisaho KG, Siukosaari P. Association between salivary flow rate and the use of systemic medication among 76-, 81-, and 86 year-old inhabitants in Helsinki, Finland. *J Dent Res* 1992; 71: 1875-1880.

104. Närhi TO. Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res* 1994; 73: 20-25.

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

106. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 694: 72-77.

107. Navazesh M. Salivary gland hypofunction in elderly patients. *J Calif Dent Assoc* 1994; 22: 62-68.

108. Navazesh M, Kumar SK. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *J Am Dent Ass* 2008; 139: 35S-40S.

109. Nederfors T, Ericsson T, Twetman S. Effects of the beta-adrenoceptor antagonists atenolol and propranolol on human parotid and submandibularsublingual salivary secretion. *J Dent Res* 1994; 73: 5-10.

110. Nederfors T. Xerostomia: prevalence and pharmacotherapy. With special reference to beta-adrenoceptor antagonists. *Swed Dent J Suppl* 1996; 116: 1-70.

111. Nederfors T, Isaksson R, Mörnstad H, Dahlöf C. Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population—relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25: 211-216.
112. Netter FH. Atlas de anatomia humana. Barcelona: Masson; 2003.
113. Notarnicola M, Pisanti S, Tutino V, Bocale D, Rotelli MT, Gentile A, Memeo V, Bifulco M, Perri E, Caruso MG. Efectos de los polifenoles del aceite de oliva en ácido graso sintasa de la expresión génica y la actividad en las células cancerosas colorrectales humanos 2011; 6: 63-69.
114. Obied HK, Prenzler PD, Konczak I, Rheman A, Robard K. Chemistry and bioactivity of olive biophenols in some antioxidant and antiproliferative in vitro bioassays. *Chem Res Toxicol* 2009; 22: 227–234.
115. Österberg T, Landahl S, Hedgard B. Salivary flow, saliva pH, and buffering capacity in 70-year-old men and women. *J Oral Rehabil* 1984; 11: 157-70.
116. O’Sullivan EM, Higginson IJ. Clincial effectiveness and safety of acupuncture in the treatment of irradiationinduced xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review. *Acupuncture in Medicine* 2010; 28: 191–199.
117. Owen RW, Giocosa A, Hull WE, Haubner R, Wurtele G, Spiegelhalder B, Bartsch H. The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1235–1247.
118. Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Wurtele G, Spiegelhalder B, Bartsch H. Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncol* 2000; 1: 107–112.
119. Oxholm P, Prause JU, Schiødt. Rational drug therapy recommendations for the treatment of patients with Sjögren’s syndrome. *Drugs* 1998; 56: 345-353.

120. Pajukoski H, Meurman JH, Halonen P, Sulkava R. Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication and systemic diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92: 641-649.
121. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Lipworth L, C. la Vecchia C. Olive oil and cancer risk: an update of epidemiological findings through 2010. *Current Pharmaceutical Design* 2011; 17: 805–812.
122. Peluso G, De Santis M, Inzitari R, Fanali C, Cabras T, Messana I, Castagnola M, Ferraccioli GF. Proteomic study of salivary peptides and proteins in patients with Sjögren's syndrome before and after pilocarpine treatment. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56: 2216-2222.
123. Perdomo F, Cabrera Fránquiz F, Cabrera J, Serra-Manjem. Influence of cooking procedure on the bioavailability of lycopene in tomatoes. *Nutr Hosp* 2012; 27: 1542-1546.
124. Pérgola F, Fustinoni JC. El dilema de la terapia del cáncer y la relación oncólogo-paciente. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 314-318.
125. Pereira Almeida J, Kowalski LP. Pilocarpine used to treat xerostomia in patients submitted to radioactive iodine therapy: a pilot study. *J Otorhinolaryngol.* 2010; 76: 659-662.
126. Perera CO, Mei Yen G. Functional properties of carotenoides in human health. *International J Food Proper* 2007; 10: 201-230.
127. Pérez Bañasco V, Gil-Cunquero JM, BorregoFJ, Grassó M, Segura P, Warletta F, Lozano JL, Costa LA, Torres J, Gaforio JJ, Villarrubia VG. Estudio preliminar sobre eficacia y tolerancia de un «coupage» de aceite de oliva en pacientes con enfermedad renal crónica. Evaluación del estado de nutrición. *Nefrología* 2007; 27: 472-481.

128. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46: 748-754.
129. Pfister DG, Cassileth BR, Deng GE. Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2565–2570.
130. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 28–46.
131. Ramos-Casals M, Tzioufas A, Font J. Síndrome de Sjögren. Nuevas perspectivas terapéuticas. *Med Clin* 2005; 124: 111-115.
132. Rao AV, Agarwal S. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: a review. *Nutr Res* 1999; 19: 305-323.
133. Rao AV, Ali A. Biologically active phytochemicals in human health: Lycopene. *Inter J Food Proper* 2007; 10: 279-288.
134. Rieke JW, Hafermann MD, Johnson JT, Le Veque FG, Iwamoto R, Steiger BW. Oral pilocarpine for radiation induced xerostomia: Integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 661-669.
135. Rodríguez ED, Outomuro D. Ética de los Ensayos Clínicos. En: Lolas F., Quezada A. y Rodríguez Ed. *Investigación en Salud: Dimensión Ética*. CIEB, Universidad de Chile. Marzo 2006; 151-176.
135. Rodríguez-Morató J, Xicota L, Fitó M, Farré M, Dierssen M, De la Torre R. Potential Role of Olive Oil Phenolic Compounds in the Prevention of Neurodegenerative Diseases. *Molecules* 2015; 20: 4655-4680.

136. Rosas J, Ramos-Casals M, Ena J, García-carrasco M, Verdu J, Cervera R, Font J, Caballero O, Inglemo M, Pascual E. Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in primary Sjögren's syndrome. Correlation with clinical, immunological and histological features. *Rheumatology* 2002; 41: 670-675.
137. Ruiz-Canela M, Martínez-González M. A. Olive oil in the primary prevention of cardiovascular disease. *Maturitas* 2011; 68: 245–250.
138. Sanchez-Garcia S, Heredia-Ponce E, Juarez-Cedillo T, Gallegos-Carillo K, Espinel-Bermudez C, de la Fuente-Hernandez J, Garcia-Pena C. Psychometric properties of the General Oral Health Assessment Index (GOHAI) and dental status of an elderly Mexican population. *J Public Health Dent* 2010; 10: 300–307.
139. Sandberg GE, Wikblad KF. Oral dryness and peripheral neuropathy in subjects with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 192-198.
140. Shiboski CH, Hodgson TA, Ship JA, Schiodt M. Management of salivary hypofunction during and after radiotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: S66-S73.
141. Shimizu C, Kuriyama T, Williams DW. Association of oral yeast carriage with specific host factors and altered mouth sensation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 445–451.
142. Shinozaki S, Moriyama M, Hayashida J-N, Tanaka A, Maehara T, Ieda S, Nakamura S. Close association between oral candida species and oral mucosal disorders in patients with xerostomia. *Oral Diseases* 2012; 18: 667–672.
143. Ship J, Baum BJ. Is reduced salivary flow normal in old people? *Lancet* 1990; 336: 1507.
144. Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, betacarotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1315S- 321S.

145. Sies H, Stahl W. Lycopene: antioxidant and biological effects and its bioavailability in the human. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 218: 121-124.
146. Sivestre Donat FJ, Serrano Martinez C. Implicaciones de la saliva en la salud oral. *Archivos de Odontoestomatol* 1996; 12: 647-653.
147. Silvestre FJ, Miralles L, Martínez V. Tratamiento de la boca seca: puesta al día. *Med Oral* 2004; 9: 273-279.
147. Simcock R, Fallowfield L, Monson K, Solis-Trapala I, Parlour L, Langridge C, Jenkins V. ARIX: A randomised trial of acupuncture v oral care sessions in patients with chronic xerostomia following treatment of head and neck cancer. *Ann Oncol* 2013 ; 24: 776-783.
148. Slade GD. Derivation and validation of a short form of the oral health impact profile. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25: 284–290.
149. Speight PM, Kaul A, Melsom RD. Measurement of whole unstimulated salivary flow in the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 499-502.
150. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth. *Gerodontology* 1986; 5: 75-99.
151. Steller M, Chou L, Daniels TE. Electrical stimulation of salivary flow in patients with Sjogren's syndrome. *J Dent Res* 1988; 67: 1334–1337.
152. Sthal W, Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Arch Biochem Biophys* 1996; 336: 1-9.
153. Strietzel FP, Lafaurie GI, Bautista Mendoza GR, Alajbeg I, Pejda S, Vuletic L, Mantilla R, Falcao DP, Leal SC, Barreto Bezerra AC, Tran SD, Ménard HA, Kimoto S, Pan S, Martín-Granizo RA, Maniegas Lozano ML, Zunt SL, Krushinski CA, Melilli D, Campisi G, Paderni C, Dolce S, Yepes LF, Lindh L, Koray M, Mumcu G, Elad S, Zeevi I, Aldape Barrios BC, López Sánchez RM,

Beiski BZ, Wolff A, Konttinen YT. Efficacy and Safety of an Intraoral Electrostimulation Device for Xerostomia Relief. A Multicenter, Randomized Trial. *Arthritis & Rheumatism* 2011; 63: 180–190.

154. Su N, Marek CL, Ching V, Grushka M. Caries prevention for patients with dry mouth. *J Can Dent Assoc* 2011; 77:b85.

155. Talal N, Quinn JH, Daniels TE. The clinical effects of electrostimulation on salivary function of Sjögren's syndrome patients. A placebo controlled study. *Rheumatol Int* 1992; 12: 43–45.

156. Taylor TD. Clinical maxillofacial prosthetics. Quintessence Publishing Co 2000; 37-52.

157. Tenovuo J, Lumikari M, Soukka T (1991). Salivary lysozyme, lactoferrin and peroxidases: antibacterial effects on cariogenic bacteria and clinical applications in preventive dentistry. *Proc Finn Dent Soc* 1991; 87: 197–208.

158. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Ketabi M. The occurrence of xerostomia and salivary gland hypofunction in a population-based sample of older South Australians. *Spec Care Dentist* 1999; 19: 20-23.

159. Tuck KL, Hayball PJ. Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2002; 636–644.

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

161. Tuner M, Jahangiri L, Ship JA. Hyposalivation, xerostomia and the complete denture: a systematic review. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 146-150.

162. Thomson WM, Brown RH, Williams SM. Medication and perception of dry mouth in a population of institutionalised elderly people. *N Z Med J* 1993; 106: 219-221.

163. Thomson WM, Chalmers JM, Spencer AJ, Slade GD. Medication and dry mouth: findings from a cohort study of older people. *J Public Health Dent* 2000; 60: 12-20.
164. Thomson WM, Lawrence HP, Broadbent JM, Poulton R. The impact of xerostomia on oral-health-related quality of life among younger adults. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 86.
165. Tubert-Jeannin S, Riordan PJ, Morel-Papernot A, Porcheray S, Saby-Collet S: Validation of an oral health quality of life index (GOHAI) in France. *Community Dent Oral Epidemiol* 2003; 31: 275–284.
166. Van der Putten GJ, Brand HS, Schols JMGA, de Baat C. The diagnostic suitability of a xerostomia questionnaire and the association between xerostomia, hyposalivation and medication use in a group of nursing home residents. *Clin Oral Invest* 2011; 15: 185–192.
167. Vasto S, Rizzo C, Caruso C. Centenarians and diet: what they eat in the Western part of Sicily. *Immunity & Ageing* 2012; 9: 10.
168. Vitale A, Bernatene E, Pomilio A. Carotenoides en quimiopreención: licopeno. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2010; 44: 195-238.
169. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM y cols. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-347.
170. Waliszewski K, Blasco G. Propiedades nutracéuticas del licopeno. *Salud Pública Mex* 2010; 52: 254-265.
171. Weiss WW Jr, Brenman HS, Katz P, Bennett JA. Use of an electronic stimulator for the treatment of dry mouth. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986; 44: 845–850.

172. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: Modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys* 2004; 430: 127-134.
173. Wijers OB, Levendag PC, Braaksma MM, Boonzaaijer M, Visch LL, Schmitz PI. Patients with head and neck cancer cured by radiation therapy: a survey of the dry mouth syndrome in longterm survivors. *Head Neck* 2002; 24: 737-747.
174. Wong RK, Jones GW, Sagar SM, Babjak AF, Whelan T. A Phase I-II study in the use of acupuncture-like transcutaneous nerve stimulation in the treatment of radiation-induced xerostomía in head-and-neck cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 472–480.
175. Wynn RL, Meiller TF. Artificial saliva products and drugs to treat xerostomia. *Gen Dent* 2000; 48: 630-636.
176. Wiseman LR, Faulds D. Oral pilocarpine: A review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs* 1995; 49: 143-155.
177. Yahia EM, Ornelas-Paz JJ (2009). Chemistry, stability, and biological actions of carotenoids. *Fruit and vegetable phytochemicals: chemistry, nutritional value and stability*. De la Rosa LA, Alvarez-Parrilla E, González Aguilar GA.

8. ANEXOS

8.1. INFORME FAVORABLE DEL COMITÉ DE BIOÉTICA

UNIVERSIDAD DE
MURCIA

Vicerrectorado de Investigación
e Internacionalización



COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

INFORME DE LA COMISIÓN DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Jaime Peris Riera, Catedrático de Universidad y Secretario de la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia

CERTIFICA:

Que D^ª. Anabel Navarro Morante ha presentado la tesis doctoral titulada "*Impacto del tratamiento tópico en pacientes con xerostomía*", dirigida por la Dr^ª. D^ª. Pía López Jornet, a la Comisión de Ética de Investigación de la Universidad de Murcia.

Que dicha Comisión analizó toda la documentación presentada, y de conformidad con lo acordado el día 11 de junio de 2013¹, por unanimidad se emite informe FAVORABLE desde el punto de vista ético de la investigación.

Y para que conste y tenga los efectos que correspondan, firmo esta certificación, con el visto bueno del Presidente de la Comisión, en Murcia 14 de junio de 2013.

Vº Bº
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN
DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN
DE LA UNIVERSIDAD DE MURCIA

Fdo.: Gaspar Ros Berruezo

¹ A los efectos de lo establecido en el art. 27.5 de la Ley 30/1992 de 26 de noviembre de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del P.A.C. (B.O.E. 27-11), se advierte que el acta de la sesión citada está pendiente de aprobación

8.2. DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

D/Dña.....

deaños de edad con D.N.I nº.....

DECLARO BAJO MI RESPONSABILIDAD:

Que he sido informado del propósito y naturaleza del tratamiento al que seré sometido, cuyo objetivo es el estudio de los pacientes con sequedad oral, que forma parte del Proyecto de Investigación titulado,

Nuevas estrategias de tratamiento en pacientes con xerostomía: Estudio clínico para evaluar la eficacia y tolerabilidad de los antioxidantes.
así como los riesgos que pueden existir en el mismo.

Que no padezco ninguna enfermedad que no haya declarado.

Que acepto y autorizo la realización de los exámenes complementarios necesarios para el tratamiento (sialometrías basal) así como las encuestas de bienestar y salud oral.

Que autorizo la utilización del material de mi examen para que se utilice de manera anónima en la enseñanza, investigación o publicación científica.

Que doy mi consentimiento para realizar el tratamiento programado y las alternativas al mismo que puedan surgir, eximiendo de las responsabilidades jurídicas y legales derivadas de las causas de la realización de dicho tratamiento.

Que doy mi consentimiento explícito para que mis datos sean incluidos en un fichero que estará sometido a y con las garantías de la ley 15/1999 del 13 de diciembre.

Y para que así conste a todos los efectos.

Murcia,..... de.....de.....

Fdo.:

8.2. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CÓDIGO PACIENTE

VISITA 1 (BASAL)

INICIALES PACIENTE

--	--	--

FECHA VISITA BASAL:/...../.....

DATOS DEL PACIENTE

Edad años Sexo 1. Masculino
 2. Femenino

Fecha de nacimiento/...../.....

Fumador:SI / NO ¿Cuántos cig/día?

¿Toma bebidas alcohólicas?..... SI / NO ¿Con qué frecuencia?

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

	SI	NO
Paciente mayor de 18 años		
Sintomatología continua de boca seca de más de tres meses de evolución		
Flujo de saliva global no estimulado (Test de drenaje) inferior a 1,5ml/15 min		
Haber firmado el consentimiento informado escrito antes de participar en el estudio		
Paciente acude a sus respectivas visitas		
Sintomatología de boca seca		

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

	SI	NO
Paciente tratado con cualquier medicación que se conozca que puede afectar la secreción salival y esté previsto dejarlo durante el período que dura el ensayo		
Historia previa de hipersensibilidad o alergia a cualquiera de los componentes de los materiales usados en el estudio		
En tratamiento farmacológico para la xerostomía		
Embarazo o lactancia		
Tratamiento con radioterapia o que inicien su tratamiento durante el transcurso del estudio		
Lesiones en mucosa oral		
Uso de inhaladores orales para el tratamiento de patologías respiratorias		
Pacientes que requieran el cambio de alguna de sus medicaciones sistémicas		

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

FÁRMACO	VÍA	DOSIS	FECHA INICIO	FECHA FINAL	MOTIVO	Nº VISITA

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA

	VALORES DEL PACIENTE	VALORES NORMALES
Glucosa (mg/dL)		[73,8 - 100,1] mg/dL
Creatinina (mg/dL)		[0,48 - 1,07] mg/dL
Triglicéridos (mg/dL)		[< 200] mg/dL
Colesterol total (mg/dL)		[131 - 201] mg/dL
Colesterol LDL (mg/dL)		[< 160] mg/dL
Colesterol HDL (mg/dL)		[> 40] mg/dL
Leucocitos x10 ⁹ /L		[4.5 - 11] x10 ⁹ /L
Hemoglobina (g/L)		[120 - 160] g/L
Plaquetas x10 ⁹ /L		[125 - 420] x10 ⁹ /L

¿Nota **normalmente** su boca seca? Sí () No ()

SIALOMETRÍA

TSG:

Flujo Salival en reposo.....g/min (Valor normal 43,2 mm)

TEST DE DRENAJE ml / 15 min (Valor mínimo de normalidad 1.5 ml)**OHIP-14sp ORAL HEALTH IMPACT PROFILE-Spanish Version**

Piense en los últimos 3 meses y responda con qué frecuencia su sequedad de boca le ha generado alguna de las siguientes situaciones:

Situaciones	Nunca	Rara vez	Ocasionalmente	Bastantes veces	Muchas veces
Problemas al pronunciar correctamente					
Sensación de mal sabor					
Sensación de molestia o dolor					
Incomodidad a la hora de comer					
Timidez					
Preocupación					
Insatisfacción con la alimentación que lleva					
Interrupción de comidas					
Tensión o ansiedad					
Vergüenza o lástima					
Suscptibilidad/Irritabilidad con los demás					
Alteración de sus tareas/ocupaciones habituales					
Sensación de tener una vida menos satisfactoria					
Totalmente incapaz de llevar una vida normal					

EVA SEQUEDAD ORAL**1. Dificultad para hablar debida a la sequedad oral:**

Fácil Muy difícil

2. Dificultad de tragar debido a la sequedad oral

Fácil Muy difícil

3. ¿Cuánta saliva notas en tu boca?

Mucha Nada

4. Sequedad oral

Sin sequedad Muy seca

5. Sequedad de garganta

Sin sequedad Muy seca

6. Sequedad de labios

Sin sequedad Muy seca

7. Sequedad de lengua

Sin sequedad Muy seca

DESARROLLO DEL ESTUDIO

¿Se ha instruido al paciente respecto la correcta higiene de la cavidad bucal ?...SI NO

¿Se ha entregado al paciente el producto objeto de estudio y se le ha instruido correctamente sobre su uso?SI NO

PLANIFICACIÓN DE LAS VISITAS DEL ESTUDIO

1ª Visita..... _____ / _____ / _____

A las dos semanas: llamada telefónica de control..... _____ / _____ / _____

2ª Visita: a los 3 meses..... _____ / _____ / _____

INVESTIGADOR:

VISITA 2

FECHA DE LA VISITA 2: _____ / _____ / _____

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA

	VALORES DEL PACIENTE	VOLORES NORMALES
Glucosa (mg/dL)		[73,8 - 100,1] mg/dL
Creatinina (mg/dL)		[0,48 – 1,07] mg/dL
Triglicéridos (mg/dL)		[< 200] mg/dL
Colesterol total (mg/dL)		[131 – 201] mg/dL
Colesterol LDL (mg/dL)		[< 160] mg/dL
Colesterol HDL (mg/dL)		[> 40] mg/dL
Leucocitos x10 ⁹ /L		[4.5 – 11] x10 ⁹ /L
Hemoglobina (g/L)		[120 – 160] g/L
Plaquetas x10 ⁹ /L		[125 – 420] x10 ⁹ /L

SIALOMETRÍA

TSG:

Flujo Salival en reposo.....g/min (Valor normal 43,2 mm)

TEST DE DRENAJE ml / 15 min (Valor mínimo de normalidad 1.5 ml)**OHIP-14sp ORAL HEALTH IMPACT PROFILE-Spanish Version**

Piense en los últimos 3 meses y responda con qué frecuencia su sequedad de boca le ha generado alguna de las siguientes situaciones:

Situaciones	Nunca	Rara vez	Ocasionalmente	Bastante s veces	Muchas veces
Problemas al pronunciar correctamente					
Sensación de mal sabor					
Sensación de molestia o dolor					
Incomodidad a la hora de comer					
Timidez					
Preocupación					
Insatisfacción con la alimentación que lleva					
Interrupción de comidas					
Tensión o ansiedad					
Vergüenza o lástima					
Susceptibilidad/Irritabilidad con los demás					
Alteración de sus tareas/ocupaciones habituales					
Sensación de tener una vida menos satisfactoria					
Totalmente incapaz de llevar una vida normal					

EVA SEQUEDAD ORAL**1. Dificultad para hablar debida a la sequedad oral:**

Fácil Muy difícil

2. Dificultad de tragar debido a la sequedad oral

Fácil Muy difícil

3. ¿Cuánta saliva notas en tu boca?

Mucha Nada

4. Sequedad oral

Sin sequedad Muy seca

5. Sequedad de garganta

Sin sequedad Muy seca

6. Sequedad de labios

Sin sequedad Muy seca

7. Sequedad de lengua

Sin sequedad Muy seca

En general, el uso de este producto ha sido:

1. Extremadamente beneficioso (desaparición de todos o la mayoría de los síntomas)
2. Beneficioso (solo persisten síntomas mínimos)
3. Un poco beneficioso (alivio de algunos síntomas con poca satisfacción)
4. Sin cambios (no hay cambios en los síntomas o necesita otro tratamiento)
5. Perjudicial (empeoramiento o incremento de síntoma)

CUMPLIMIENTO DEL USO DEL PRODUCTO

Cumplimiento Días de uso

Uso del producto:.....

Cumplimiento:

- 1.- Correcto** (aceptable; uso real aproximado >80 % del previsto): Uso mínimo de 22 días.
2.- Regular (aceptable; uso real aproximado entre 60-80% del previsto): Uso entre 22 - 17 días.
3.- Insuficiente (no aceptable; uso real aproximado < 60% del previsto): Uso inferior a 17 días.

En el caso de abandono o retirada del estudio, por favor, indique el motivo en la hoja de
ABANDONO / RETIRADA

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Por favor, indique si el paciente ha presentado algún acontecimiento adverso a lo largo del tratamiento:

Descripción	Gravedad ^A	Relación Causal ^B	Frecuencia ^C	Intensidad ^D	Fecha Inicio	Fecha Final	Medidas adoptadas y resultado
1.							
2.							
3.							

A. Gravedad: 1 (Grave); 2 (No grave)

B. Relación causal: A (Probable); B (Posible); N (Sin relación causal); O (No clasificado)

C. Frecuencia: 0 (una vez); 1 (ocasionalmente); 2 (Frecuentemente); 3 (Permanentemente)

D. Intensidad: 1 (Leve); 2 (Moderado); 3 (Intensa)

ABANDONO / RETIRADA

¿El paciente ha abandonado el estudio antes de finalizarlo?..... NO Sí

En caso afirmativo, causa del abandono:

1. Ineficacia del tratamiento.
2. Acontecimiento adverso
3. Pérdida en el seguimiento
4. Incumplimiento en el plan. Especificar:.....
5. Otras. Especificar:.....