

Sustitutos de la saliva en el tratamiento de la xerostomía

Sebastian Hahnel, Dr. med. dent.

Los sustitutos de la saliva son muy útiles en el tratamiento de la xerostomía. Son fáciles de utilizar y gozan de una buena aceptación entre la mayoría de los pacientes. Debido al peso importante de la subjetividad a la hora de evaluar los sustitutos de la saliva es complicado recomendar un producto especialmente adecuado. La introducción en el mercado de distintos productos que se complementan mutuamente facilita la adaptación del tratamiento a las necesidades individuales del paciente. Además de una profilaxis consecuente con recomendaciones para una higiene dental minuciosa y del uso tópico de fluoruros, los odontólogos deberían recomendar productos con un pH más o menos neutro, con suplementos de fluoruro y un contenido lo más elevado posible en calcio y fosfatos.

(Quintessenz. 2009;60(8):963-9)

Introducción

El tratamiento de pacientes que acuden a la consulta con un problema de sequedad bucal (xerostomía) supone un gran desafío para el médico o el odontólogo. El primer problema se puede plantear ya durante el proceso diagnóstico de la enfermedad, ya que la xerostomía suele ser un síntoma acompañante de otras enfermedades o aparecer como reacción adversa a algunos tratamientos farmacológicos. Además, la multimorbilidad creciente en muchos pacientes dificulta la identificación de la causa real de la enfermedad. A pesar de que en los últimos años se han descrito numerosas alternativas potenciales para el tratamiento de la xerostomía, las opciones terapéuticas

siguen siendo más de tipo paliativo que realmente etiológicas.

Diversos conceptos terapéuticos innovadores se hallan todavía en fase de investigación y otros, como la administración específica de estimulantes farmacológicos (sialogogos), compete casi exclusivamente a especialistas debido a los efectos sistémicos de los mismos. Sin embargo, el odontólogo en ejercicio es casi siempre el primer interlocutor del paciente con sequedad bucal. El paciente acude a la consulta en busca de consejo para aliviar su enfermedad, que se acompaña frecuentemente de problemas como la falta de retención de la prótesis (completa), alteraciones del gusto, de la fonación o de la deglución y también halitosis. No se debe olvidar en este contexto la necesidad de una profilaxis anticaries adecuada para asegurar una mineralización suficiente de las sustancias duras dentarias.

El uso de sustitutos de la saliva (comerciales) permite aliviar en muchos casos los síntomas subjetivos de la sequedad bucal y sus manifestaciones acompañantes. Gracias a su amplio espectro de indicaciones, estos productos constituyen alternativas de fácil acceso y a menudo económicas para el tratamiento complementario de la xerostomía. Por otro lado, en casos complejos en los que la estimulación farmacológica de la secreción salival no es factible, representan a menudo la única opción para asegurar una calidad de vida mínima.

Algunos artículos de revisión anteriores abordaron sobre todo las bases etiológicas y la sintomatología clínica de la xerostomía y presentaron diversas alternativas de tratamiento^{10,11}. El presente artículo se propone ofrecer una visión global más detallada de los sustitutos de la saliva existentes actualmente en el mercado y de sus propiedades para facilitar al odontólogo la tarea de recomendar el producto adecuado a cada paciente.

Composición

Hasta la actualidad se han descrito y desarrollado una gran diversidad de sustitutos de la saliva. La composición de los

Correspondencia: Sebastian Hahnel.
Policlínica de Prostodoncia Odontológica. Hospital Clínico Universitario de Regensburg. 93042 Regensburg, Alemania.
Correo electrónico: Sebastian.Hahnel@klinik.uni-regensburg.de



Figuras 1 y 2. Ejemplos de sustitutos de la saliva en spray que se pueden utilizar a demanda. Se rocían la lengua y la mucosa faríngea y la mucosa oral con aproximadamente 3-5 pulverizaciones.

distintos productos difiere sobre todo en cuanto a los gelificantes añadidos (sustancia básica) destinados a imitar las propiedades de la saliva y también en cuanto a las sales, los fluoruros o los agentes antimicrobianos añadidos. Entre los productos mejor estudiados y más utilizados se encuentran los sustitutos de la saliva basados en mucinas de origen animal o vegetal, extractos de algas (Carrageenan) y carboximetilcelulosa. Se han descrito también productos a base de óxido de polietileno, sorbitol, hidroxietilcelulosa o goma xantana. Se han desarrollado también sustitutos de la saliva basados en aceites vegetales (aceite de linaza, aceite de colza, aceite de oliva) y se han investigado las posibles aplicaciones del aceite vegetal puro o de la margarina como sustitutos de la saliva^{18,34}.

Los sustitutos de la saliva se componían hasta mediados de los años noventa sobre todo de soluciones acuosas, cuya consistencia era más o menos parecida a la de la saliva natural. Con el desarrollo y la introducción de familias de productos para el tratamiento de la xerostomía que, además de los sustitutos de la saliva clásicos en forma de spray (figs. 1

y 2), también pueden incluir geles (figs. 3 y 4), colutorios (figs. 5 y 6), pastas dentífricas o chicles, se ha ampliado considerablemente la gama de productos disponibles también en Alemania. En este tipo de productos, más que en los sustitutos de la saliva convencionales, se incorporan proteínas, enzimas y carbohidratos con efecto antimicrobiano, como lactoferrina, lisozima, lactoperoxidasa o xilitol. Además, existen cada vez más productos destinados a prevenir la desmineralización de los tejidos duros dentarios (fig. 7).

Sin embargo, hoy por hoy, siguen existiendo diferencias considerables en lo que se refiere a la disponibilidad de los distintos sustitutos de la saliva. Algunos productos exhaustivamente estudiados todavía no están disponibles en Alemania (como Saliva Orthana). Por otro lado pueden existir diferencias de precio notables entre los productos ofertados. La tabla 1 muestra una relación de distintos sustitutos de la saliva o de las respectivas familias de productos disponibles en el mercado alemán.

Evaluación de los sustitutos de la saliva

Hasta ahora, los sustitutos de la saliva han sido estudiados en relación con diversos aspectos, destacando por encima de todos ellos los estudios clínicos llevados a cabo para valorar la aceptación por los pacientes. Ahora bien, las pruebas de laboratorio también pueden aportar información valiosa para evaluar un sustituto de la saliva.

Pruebas de laboratorio

La mayoría de estudios in vitro se concentraron en las propiedades reológicas de distintos sustitutos de la saliva y en su capacidad para mojar y humedecer distintos tipos de superficies. Sin embargo, es difícil emitir una valoración válida debido a la heterogeneidad de los métodos de estudio utilizados, de los productos estudiados y también de los resultados de los distintos estudios.



Figuras 3 y 4. Ejemplos de sustitutos de la saliva en gel que se pueden utilizar a demanda. Se aplican 1 a 2 cm de producto sobre un dedo o un bastoncillo de algodón y se distribuyen por toda la cavidad oral.

Tabla 1. Productos disponibles en Alemania para el tratamiento de la xerostomía. n.d.: no determinado; n.i.: no indicado; PVR: precio de venta recomendado (en euros)

Producto	Fabricante/ distribuidor	Forma farmacéutica	Componentes característicos	pH	PVR del fabricante
Saliva natura	Medac/ Wedel	Spray de bombeo 50 ml y 250 ml	Extractos de Yerba Santa (mucina vegetal), xilitol, aroma de limón natural	5,5-5,8	50 ml 9,96 250 ml 39,85
Saseem spray bucal	G. Pohl- Boskamp, Hohenlockstedt	Sustituto de la saliva en spray de bombeo con 60 ml de solución	Carrageenan (polisacárido de algas marinas), xilitol, dexpantenol, monofluorofosfato sódico, monohidrogenofosfato potásico, cloruro cálcico dihidrato, cloruro de magnesio hexahidrato	5,0-5,5	11,28
Biotène familia de productos	Glaxo SmithKline Consumer Healthcare, Bühl	Colutorio 250 ml	Agua, xilitol, almidón, propilenglicol, hidroxietilcelulosa, <i>Aloe vera</i> , Poloxamer 407, lactato cálcico, gluconato de cinc, benzoato sódico, ácido benzoico, lisozima, lactoferrina, glucosa oxidasa, lactoperoxidasa	5,0-5,5	7,95
		Biotène Oral Balance (gel oral humectante) 50 g	Glucosa oxidasa, lactoperoxidasa, almidón, xilitol, polimetacrilato de glicerilo, beta-d-glucosa, lisozima, lactoferrina, hidroxietilcelulosa, <i>Aloe vera</i> , tiocianato potásico	4,9-5,5	10,20
		Pasta dentífrica 75 ml	Monofluorofosfato sódico, sorbitol, glicerina, pirofosfato cálcico, SiO ₂ , xilitol, Isoceteth-20, glucosa oxidasa, carboximetilcelulosa, lactato cálcico, benzoato sódico, beta-d-glucosa, tiocianato potásico, saborizantes, lisozima, lactoferrina, lactoperoxidasa	5,8-6,4	6,95
		Chicle contra la sequedad bucal 16 unidades	Xilitol, glucosa oxidasa, lactoperoxidasa, tiocianato potásico	n.i.	4,20
Glando- sane	Cell Pharm, Bad Vilbel	Spray 50 ml y 100 ml	Carmelosa sódica, sorbitol, ClK, ClNa, PO ₄ HK ₂ , Cl ₂ Ca, cloruro de magnesio hexahidrato; excipientes: CO ₂ , ácido sórbico, agua, ClH, NaOH	5-6	5,36 (50 ml) 9,07 (100 ml)
Aldiamed	Biomedica Pharma-Produkte, Rodgau	Gel oral 50 g	Agua, sorbitol, glicerina, xilitol, poliacrilato de glicerol, zumo de las hojas de Aloe barbadensis, goma xantana, lactoferrina, lisozima	5,2	7,95
		Colutorio 250 ml	Agua, xilitol, propilenglicol, pantenol, hidroxietilcelulosa, Poloxamer 407, benzoato sódico, lactoferrina, aroma, EDTA disódico, lisozima, <i>Aloe barbadensis</i>	n.d.	7,95
GC Minimum	GC Germany, Múnich	GC Dry Mouth Gel (gel oral humectante)	Poliglicerol, carboximetilcelulosa sódica, Carrageenan, citrato sódico, etil-p-hidroxibenzoato, saborizantes, agua	6,4-7,2	56,67 (envase con 10 unidades)
Intervention		40 g (35 ml)			
		GC MI Paste Plus (pasta para la remineralización de sustancias duras dentarias) 40 g (35 ml)	Agua, glicerol, CPP-ACP, D-sorbitol, carboximetilcelulosa sódica, propilenglicol, SiO ₂ , TiO ₂ , xilitol, PO ₄ H ₃ , fluoruro sódico, saborizantes, sacarina, etil-p-hidroxibenzoato, propil-p-hidroxibenzoato, butil-p-hidroxibenzoato	7,2	143,30 (envase con 10 unidades)



Figura 5. Ejemplo de sustituto de la saliva en colutorio. Se enjuagan los dientes y la cavidad oral varias veces al día con el colutorio sin diluir. Se recomienda mantener el colutorio unos 20 s en la boca.



Figura 6. Ejemplo de una serie de productos formada por un colutorio y un gel. Se aplica siguiendo las instrucciones anteriores.



Figura 7. Ejemplos de pasta para la protección de la superficie dentaria contra la desmineralización. A aplicar en la consulta dental o en el hogar siguiendo las instrucciones del personal de la consulta dental.

Los pacientes conceden un valor especial a la viscosidad del sustituto de la saliva a la hora de evaluar clínicamente el producto. Es lógico que un producto con una viscosidad parecida a la de la saliva humana proporcione una sensación más natural que uno con una viscosidad significativamente mayor o menor. Sin embargo, el comportamiento reológico de la saliva natural es complejo, dado que la viscosidad cambia a medida que aumenta la fuerza de cizallamiento^{9,13,20,33}, lo que parece difícil de emular con productos de sustitución. Las investigaciones llevadas a cabo hasta ahora tampoco han conseguido trazar una imagen uniforme del comportamiento reológico de distintos sustitutos de la saliva^{1,4,9,13,20}. Sin embargo, los sustitutos de la saliva a base de mucina, como soluciones de mucina o goma xantana, parecen guardar un mayor parecido con su semejante natural que los productos a base de carboximetilcelulosa, glicerol u óxido de polietileno^{1,4,20}.

Otra propiedad importante de los sustitutos de la saliva parece ser su capacidad para generar películas deslizantes que permiten reducir la fricción entre dos superficies en movimiento^{1,3,30}, un fenómeno que se produce in situ sobre todo durante la masticación, la fonación y la deglución. Se equipara a menudo la viscosidad de una so-

lución con su capacidad para generar películas deslizantes. Sin embargo, distintos estudios no lograron mostrar más que una relación mínima entre estas dos propiedades^{1,9,21}. En resumen, los resultados de los pocos estudios disponibles son incongruentes, por lo que actualmente, en base a los conocimientos más recientes, no es posible emitir una evaluación válida de este aspecto.

Dado que la retención de las prótesis completas en pacientes con xerostomía a menudo es insuficiente, los sustitutos de la saliva deben proporcionar una humectación adecuada de las superficies protésicas y también de las mucosas. Aunque los resultados de los estudios relativos a este aspecto también son incongruentes, muestran que el poder humectante de los sustitutos de la saliva depende mucho más de las características del sustrato a humedecer que la saliva natural^{2,3,20,33}.

El efecto de un sustituto de la saliva sobre los tejidos duros dentarios es muy importante, dado el alto riesgo de aparición de caries en este grupo de pacientes. Algunos productos han sido cuestionados durante los últimos años debido a sus propiedades desmineralizantes, si bien últimamente se ha empezado a exigir un efecto remineralizante a los sustitutos de la saliva. Muchos sustitutos de la saliva tienen un

pH considerablemente inferior al valor límite por debajo del cual se sabe que aparece una desmineralización del esmalte (aproximadamente pH 5,5) o de la dentina (aproximadamente pH 6-6,5). Por eso no es extraño que una exposición a largo plazo de los dientes a estos productos pueda desencadenar también desmineralizaciones. Numerosos estudios han abordado en los últimos años esta problemática y han mostrado de forma fehaciente que no existe una correlación definitiva entre el pH de un sustituto de la saliva y su efecto sobre los tejidos duros dentarios^{12,25}.

Los sustitutos de la saliva contienen polímeros como sustancias básicas, los cuales parecen influir tanto en la desmineralización como en la remineralización de los tejidos duros dentarios debido a sus propiedades formadoras de película²⁸. Además, las mucinas y la carboximetilcelulosa pueden fijar el calcio y limitar, por lo tanto, el poder remineralizante de un sustituto de la saliva^{14,15,27,31}. La adición de fluoruro, de calcio y de fosfatos (sobre todo PO_4HK_2) parece ser extremadamente importante para el despliegue del efecto de un sustituto de la saliva. Distintos estudios mostraron que la sobresaturación de un sustituto de la saliva con calcio y fosfatos aumenta significativamente su capacidad para remineralizar las sustancias duras dentarias^{8,12,16,17,23,24}. Al mismo tiempo, los suplementos de fluoruro parecen desempeñar también un papel importante en el mantenimiento de la estructura cristalina^{16,24,28}.

Estudios clínicos

Numerosos estudios han examinado hasta ahora la eficacia de los sustitutos de la saliva, aunque el número absoluto de estudios enmascarados y aleatorizados es reducido. La heterogeneidad de los grupos de pacientes estudiados y la gran cantidad de productos analizados hace muy difícil recomendar un determinado sustituto de la saliva. En la mayoría de los estudios se determinaron los cambios subjetivos experimentados por la xerostomía bajo el tratamiento mediante cuestionarios, dado que la evaluación objetiva es complicada. Al analizar estos estudios, se puso de manifiesto que la efectividad y la evaluación de los sustitutos de la saliva parecen depender de la etiología de la xerostomía, un hecho que ha sido confirmado por numerosos grupos de investigación⁷. Por lo tanto, el tratamiento de la xerostomía es en gran medida individual, por lo que no ha de sorprender que, en determinadas situaciones, el paciente tenga que probar distintos sustitutos de la saliva para encontrar el producto que mejor se ajuste a sus necesidades²⁸. En este sentido, la introducción de familias de productos ofrece una gran oportunidad para la progresiva individualización del tratamiento de soporte de la xerostomía. Parece ser que el uso de colutorios y chicles

es especialmente útil en pacientes con síntomas leves de xerostomía. La propia experiencia clínica ha demostrado que, en pacientes con xerostomía marcada, gozan de mayor popularidad los geles muy viscosos que los colutorios de baja viscosidad, lo que se puede atribuir posiblemente a la mayor duración del efecto. Sin embargo, los pacientes con una xerostomía marcada parecen beneficiarse más del uso de sustitutos de la saliva que los pacientes con una sequedad bucal moderada²².

Las personas que, en general, presentan xerostomías más graves suelen ser pacientes sometidos a radioterapia en la región de la cabeza y del cuello. En muchos casos no se logra un aumento significativo de la secreción salival mediante la administración de sialogogos. Por ese motivo, este grupo de pacientes casi homogéneo es especialmente idóneo para la evaluación clínica del efecto de los sustitutos de la saliva. Entre los sustitutos clásicos obtienen una calificación total ligeramente superior los productos basados en mucina sobre todo en comparación con los basados en carboximetilcelulosa^{29,32}. En muchas ocasiones a estos últimos se les calificó de excesivamente pegajosos³². Además la duración del efecto de los sustitutos de la saliva mucinosos parece ser mayor que la de los productos basados en carboximetilcelulosa³².

Un número considerable de estudios examina además la eficacia de las nuevas familias de productos para el tratamiento de la xerostomía. Algunos estudios (no controlados con placebo) confirmaron que estos productos pueden contribuir eficazmente a la mejoría de la xerostomía^{5,22,35}. Por otra parte, los estudios controlados con placebo confirmaron también la mayor eficacia de los productos de estudio en comparación con placebo^{6,19}. Dirix et al⁵ constataron que la mayoría de los pacientes prefieren utilizar un gel o un colutorio en lugar de pasta dentífrica.

Hasta ahora sólo unos pocos estudios han comparado la eficacia de los sustitutos de la saliva clásicos basados en mucinas o carboximetilcelulosa con la de los nuevos sustitutos de alta viscosidad en forma de gel. Momm et al¹⁸ mostraron que tanto los sustitutos de la saliva clásicos basados en carboximetilcelulosa o mucina como los geles de alta viscosidad mejoran la xerostomía, aunque sólo el gel se asoció a una mejoría significativa de la calidad de vida. Además, el gel necesitó un número menor de aplicaciones que los productos convencionales.

Los productos nuevos prometen, además de la mejoría de la xerostomía, un mejor control de la flora oral, sobre todo como resultado de la presencia de aditivos como lactoferrina, lisozima, lactoperoxidasa o xilitol. Sin embargo, no se dispone todavía de datos suficientes en relación con la eficacia de estos productos. Al menos se pudo demostrar una inhibición clara del crecimiento de

Candida albicans y de distintas bacterias²⁶ in vitro, mientras que los estudios clínicos proporcionaron resultados contradictorios^{6,19}.

Conclusiones para la consulta

El tratamiento complementario de la xerostomía con sustitutos de la saliva se integra perfectamente en la consulta dental mediante su inclusión en un programa de prevención válido. La gama amplia de productos disponible actualmente y las distintas formas farmacéuticas facilitan la elección del producto más adecuado para cada paciente, pero se deben recomendar preferiblemente aquellos con un pH neutro, con suplementos de fluoruro y un contenido lo más elevado posible en calcio y fosfatos.

Bibliografía

1. Aguirre A, Mendoza B, Reddy MS, Scannapieco FA, Levine MJ, Hatton MN. Lubrication of selected salivary molecules and artificial saliva. *Dysphagia* 1989;4:95-100.
2. Aydin AK, Terzioglu H, Ulubayram K, Hasirci N. Wetting properties of saliva substitutes on acrylic resin. *Int J Prosthodont* 1997;10:473-477.
3. Christersson CE, Lindh L, Arnebrant T. Film-forming properties and viscosities of saliva substitutes and human whole saliva. *Eur J Oral Sci* 2000;108:418-425.
4. Corcoran RA, Stovell AG, Urquhart D, Chui T, Richardson M. Evaluation of a combined polymer system for use in relieving the symptoms of xerostomia. *J Clin Dent* 2006;17(Spec Iss):34-38.
5. Dirix P, Nuyts S, Poorten VV, Delaere P, van den Bogaert W. Efficacy of the BioXtra dry mouth care system in the treatment of radiotherapy-induced xerostomia. *Support Care Cancer* 2007;15:1429-1436.
6. Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore P. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncol* 1999;35:132-137.
7. Epstein JB, Stevenson-Moore P. A clinical comparative trial of saliva substitutes in radiation-induced salivary gland hypofunction. *Spec Care Dentist* 1992;12:21-23.
8. Gelhard TB, Fidler V, s-Gravenmade EJ, Vissink A. Remineralization of softened human enamel in mucin- or CMC-containing artificial salivas. *J Oral Pathol* 1983;12:336-341.
9. Hatton MN, Levine MJ, Margarone JE, Aguirre A. Lubrication and viscosity features of human saliva and commercially available saliva substitutes. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987;45:496-499.
10. Huber HP, Nitschke I. Salivationsminderung im Alter. Teil 1: Grundlagen und ätiologische Faktoren. *Quintessenz* 2007;58:293-298.
11. Huber HP, Nitschke I. Salivationsminderung im Alter. Teil 2: Subjektive Symptome, Befunde und Therapie. *Quintessenz* 2007; 58:403-406.
12. Kielbassa AM, Shohadai SP, Schulte-Mönting J. Effect of saliva substitutes on mineral content of demineralized and sound dental enamel. *Support Care Cancer* 2001;9:40-47.
13. Mellema J, Holterman HJ, Waterman HA, Blom C, s-Gravenmade EJ. Rheological aspects of mucin-containing solutions and saliva substitutes. *Biorheology* 1992;29:231-249.
14. Meyer-Lueckel H, Chatzidakis AJ, Kielbassa AM. Effect of various calcium/phosphates ratios of carboxymethylcellulose-based saliva substitutes on mineral loss of bovine enamel in vitro. *J Dent* 2007;35:851-857.
15. Meyer-Lueckel H, Hopfenmuller W, von Klinggraff D, Kielbassa AM. Microradiographic study on the effects of mucin-based solu-

- tions used as saliva substitutes on demineralized bovine enamel in vitro. *Arch Oral Biol* 2006;51:541-547.
16. Meyer-Lueckel H, Kielbassa AM. Influence of calcium phosphates added to mucin-based saliva substitutes on bovine dentin. *Quintessence Int* 2006;37:537-544.
17. Meyer-Lueckel H, Schulte-Mönting J, Kielbassa AM. The effect of commercially available saliva substitutes on predemineralized bovine dentin in vitro. *Oral Dis* 2002;8:192-198.
18. Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Mönting J, Guttenberger R. Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy. A prospective crossover study. *Strahlenther Onkol* 2005;181:231-236.
19. Nagy K, Urban E, Fazekas O, Thurzo L, Nagy E. Controlled study of lactoperoxidase gel on oral flora and saliva in irradiated patients with oral cancer. *J Craniofac Surg* 2007;18: 1157-1164.
20. Park MS, Chung JW, Kim YK, Chung SC, Kho HS. Viscosity and wettability of animal mucin solutions and human saliva. *Oral Dis* 2007;13:181-186.
21. Reeh ES, Douglas WH, Levine MJ. Lubrication of saliva substitutes at enamel-to-enamel contacts in an artificial mouth. *J Prosthet Dent* 1996;75:649-656.
22. Regelink G, Vissink A, Reintsema H, Nauta JM. Efficacy of a synthetic polymer saliva substitute in reducing oral complaints of patients suffering from irradiation-induced xerostomia. *Quintessence Int* 1998;29: 383-388.
23. Shannon IL, McCrary BR, Starcke EN. A saliva substitute for use by xerostomic patients undergoing radiotherapy to the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;44:656-661.
24. Shannon IL, Trodahl JN, Starcke EN. Remineralization of enamel by a saliva substitute designed for use by irradiated patients. *Cancer* 1978;41:1746-1750.
25. Smith G, Smith AJ, Shaw L, Shaw MJ. Artificial saliva substitutes and mineral dissolution. *J Oral Rehabil* 2001;28:728-731.
26. Sugiura Y, Soga Y, Tanimoto I, Kokeguchi S, Nishide S, Kono K. Antimicrobial effects of the saliva substitute, Oralbalance, against microorganisms from oral mucosa in the hematopoietic cell transplantation period. *Support Care Cancer* 2008;16:421-424.
27. Turssi CP, Lima RQ, Faraoni-Romano JJ, Serra MC. Rehardening of caries-like lesions in root surfaces by saliva substitutes. *Gerodontology* 2006;23:226-230.
28. Van der Reijden WA, Buijs MJ, Damen JJ, Veerman EC, ten Cate JM, Amerongen AV. Influence of polymers for use in saliva substitutes on de- and remineralization of enamel in vitro. *Caries Res* 1997;31:216-223.
29. Visch LL, s-Gravenmade EJ, Schaub RM, van Putten WL, Vissink A. A double-blind crossover trial of CMC- and mucin-containing saliva substitutes. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1986;15:395-400.
30. Vissink A, de Jong HP, Busscher HJ, Arends J, s-Gravenmade EJ. Wetting properties of human saliva and saliva substitutes. *J Dent Res* 1986;65:1121-1124.
31. Vissink A, s-Gravenmade EJ, Gelhard TB, Panders AK, Franken MH. Rehardening properties of mucin- or CMC-containing saliva substitutes on softened human enamel. *Caries Res* 1985;19:212-218.
32. Vissink A, s-Gravenmade EJ, Panders AK, Vermey A, Petersen JK, Visch LL. A clinical comparison between commercially available mucin- and CMC-containing saliva substitutes. *Int J Oral Surg* 1983;12:232-238.
33. Vissink A, Waterman HA, s-Gravenmade EJ, Panders AK, Vermey A. Rheological properties of saliva substitutes containing mucin, carboxymethylcellulose or polyethylenoxide. *J Oral Pathol* 1984;13:22-28.
34. Walizer EM, Ephraim PM. Double-blind cross-over controlled clinical trial of vegetable oil versus Xerolube for xerostomia: an expanded study abstract. *ORL Head Neck Nurs* 1996;14:11-12.
35. Warde P, Kroll B, O'Sullivan B, Aslanidis J, Tew-George E, Waldron J. A phase II study of Biotene in the treatment of post-radiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 2000; 8:203-208.