

## Factores etiológicos de la hiposalivación y sus consecuencias en la salud oral

Peter Tschoppe, Dr. Med. Dent.<sup>a</sup>, Michael Wolgin, Dr. Med. Dent.<sup>b</sup>, Nicole Pischon, Dr. Med. Dent. Habil<sup>b</sup>, y Andrej M. Kielbassa, Dr. Med. Dent. Habil<sup>c</sup>

*La hiposalivación consiste en la reducción de la tasa de flujo salival y puede ser debida a factores etiológicos diversos como enfermedades sistémicas, toma de diferentes fármacos o radioterapia por cáncer de cabeza o cuello. El propósito de esta revisión es recopilar datos sobre los cambios cualitativos y cuantitativos de los componentes salivales que se producen en la hiposalivación, y resumir sus consecuencias para la salud oral. Se llevó a cabo una búsqueda en Medline/PubMed/Scopus para identificar y resumir los artículos publicados en inglés y alemán que trataran sobre la etiología de la hiposalivación y los cambios en la composición salival debidos a hiposalivación de distintos orígenes. La búsqueda arrojó 94 artículos, 71 de los cuales eran artículos originales. Las enfermedades sistémicas, fármacos, y radioterapia aparte de reducir la tasa de flujo salival, también afectan mucho a la calidad de la saliva, produciendo aumento de la viscosidad, desviación del pH a valores más ácidos y cambios en la composición de las proteínas de la saliva.*

*Además la hiposalivación puede acompañarse de pronunciadas desviaciones de los componentes microbianos específicos, favoreciendo en particular una microflora muy acidogénica. Con frecuencia el abordaje terapéutico de la hiposalivación se limita a establecer un tratamiento paliativo (es decir, sustitutos de la saliva o geles). Para prevenir la desmineralización de los tejidos dentarios, los clínicos deben considerar los sustitutos de la saliva sobresaturados con calcio y fosfatos y los sustitutos que contienen flúor.*

(Quintessence Int. 2010;41:321-33)

Los niveles fisiológicos de secreción salival son esenciales para la salud oral<sup>1</sup>. La saliva influye en diferentes aspectos de la cavidad oral como la protección frente a la caries, la digestión, y los procesos inmunológicos. Su capacidad de promover la remineralización y reducir la desmineralización hace que la saliva juegue un papel primordial en la protección<sup>2</sup>. Además, este fluido se encuentra implicado en una gran variedad de procesos digestivos como la lubricación de las mucosas, la formación del bolo alimenticio, y la digestión enzimática del alimento<sup>3</sup>. El papel protector de la saliva para el organismo humano se concreta en el aporte de péptidos y proteínas antimicrobianos al epitelio oral<sup>4</sup>.

La saliva es secretada predominantemente por tres glándulas salivares mayores bilaterales: las parótidas, las sublinguales y las submaxilares (en conjunto son responsables de alrededor de un 90% de la producción total de saliva)<sup>3</sup>. Contribuyen además a la secreción de saliva cientos de glándulas salivares menores (vestibulares, labiales y palatinas), dispersas por toda la mucosa oral. La

<sup>a</sup>Profesor Adjunto. Departamento de Odontología Operatoria y Periodoncia. CharitéCentrum 3. University School for Dental Medicine. Charité-Universitätsmedizin Berlin. Berlín, Alemania.

<sup>b</sup>Conferenciante. Departamento de Odontología Operatoria y Periodoncia. CharitéCentrum 3. University School for Dental Medicine. Charité-Universitätsmedizin Berlin. Berlín, Alemania.

<sup>c</sup>Profesor y Director. Departamento de Odontología Operatoria y Periodoncia. CharitéCentrum 3. University School for Dental Medicine. Charité-Universitätsmedizin Berlin. Berlín, Alemania.

Correspondencia: M. Wolgin.

Abteilung für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie, CharitéCentrum 3 für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Assmannshauser Strasse 4-6, 14197 Berlín, Alemania.

Correo electrónico: michael.wolgin@charite.de

**Tabla 1.** Valores de referencia de saliva total no estimulada (STN) y saliva total estimulada (STE) en adultos<sup>7,9</sup>

	STN	STE
Hipersalivación	> 1,0 ml/min	> 3,5 ml/min
Salivación normal	0,1-1,0 ml/min	0,5-3,5 ml/min
Hiposalivación	< 0,1 ml/min	< 0,5 ml/min

regulación de la secreción salival es un reflejo controlado por las ramas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo<sup>5</sup>. Los impulsos, inducidos por la acción del gusto, la masticación, o el olfato son enviados desde los receptores aferentes hasta los núcleos salivares (centro de la salivación) localizados en el bulbo raquídeo<sup>3</sup>. La parte eferente del arco reflejo secretor está constituida por haces nerviosos parasimpáticos y simpáticos, que inervan separadamente las glándulas salivares, empleando como neurotransmisor acetilcolina<sup>5</sup>.

La saliva dispone de dos tipos principales de secreción de proteínas: secreción serosa que contiene amilasa y secreción mucosa que contiene mucina. La enzima amilasa interviene en la digestión inicial, mientras que la mucina ayuda a la lubricación y protección de las superficies orales. Las características físicas y químicas de la saliva varían según las diferentes glándulas salivares. Las glándulas sublinguales producen una saliva viscosa rica en mucina mientras que las glándulas parótidas serosas secretan un fluido acuoso rico en amilasa<sup>6</sup>.

La secreción diaria normal de saliva oscila entre 1,0 y 1,5 l con una tasa promedio de 0,5 ml/min (salivación normal; tabla 1)<sup>7</sup>. La disminución del flujo de saliva se denomina hiposalivación (hipoptialismo), y puede deberse a pérdida de agua/metabolitos, lesión de las glándulas salivares o interferencia con la transmisión neural (tabla 1). Las razones más frecuentes de la hiposalivación suelen ser inflamación crónica de las glándulas salivares, síndrome de Sjögren, radioterapia, deshidratación, factores psicológicos y fármacos<sup>5,8</sup>. El aumento de la secreción de saliva se denomina hipersalivación (tabla 1). La hipersalivación tiene un origen desconocido; sin embargo, se ha descrito hipersalivación en pacientes con estomatitis herpética, estomatitis aftosa, gingivitis ulcerativa, y en pacientes portadores de prótesis removibles<sup>9</sup>.

Los distintos componentes de la saliva son: sustancias orgánicas e inorgánicas, proteínas/polipéptidos, hormonas, y moléculas lipídicas. La saliva total está compuesta fundamentalmente por agua que contiene iones, como sodio, potasio, magnesio, calcio, cloruro, carbonatos, y

fosfato<sup>7</sup>. También se detectan en la saliva pequeñas cantidades de compuestos orgánicos no proteicos como compuestos úricos, aminos, o ácidos grasos y glucosa<sup>7</sup>. En la saliva se han identificado más de 309 proteínas, entre las que se incluyen proteínas ácidas y básicas ricas en prolina, glicoproteínas de alto y bajo peso molecular, aglutininas, cistatinas, histatinas y estaterinas<sup>10</sup>. Las proteínas salivales tienen una gran variedad de propiedades funcionales. Los diferentes grupos de proteínas de la saliva intervienen en las reacciones inmunológicas (lisozima, lactoferrina, lactoperoxidasa, inmunoglobulina, defensina)<sup>7,11-13</sup>, en la digestión (amilasa)<sup>7</sup>, y en otros muchos procesos que tienen lugar en la cavidad oral. La saliva contiene hormonas esteroideas; no esteroideas; proteicas; y péptidas, como el cortisol, la testosterona, la progesterona, el estradiol, y la aldosterona<sup>7</sup>. Numerosos estudios han demostrado la correlación que existe entre los niveles séricos y salivales de las diferentes hormonas<sup>14-16</sup>. La medición de las hormonas salivales para fines diagnósticos es un método ampliamente aceptado, no invasivo, y sencillo comparado con la recogida de muestras plasmáticas y sericas<sup>7,16-18</sup>.

El propósito de la presente revisión es resumir los conocimientos actuales que existen sobre los cambios cualitativos y cuantitativos de los componentes salivales que se producen durante la hiposalivación y discutir las posibilidades de tratamiento racional.

### Fuentes de los datos y selección de estudios

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline/PubMed/Scopus de artículos escritos en Inglés y Alemán desde Marzo a Mayo de 2009. Se emplearon las siguientes palabras/frases clave en la estrategia de búsqueda: hiposalivación/boca seca/xerostomía/composición de la saliva/cambios cualitativos/cambios cuantitativos/fármacos/edad/enfermedades, trastornos sistémicos/síndrome de Sjögren/síndrome de Sicca/ radiación, radioterapia/microflora cariogénica/ microflora periodontopatogénica/salud oral. Estos términos se usaron solos o en combinación. Se obtuvieron también algunas referencias antiguas y/o básicas mediante búsqueda manual y referencias cruzadas de la literatura disponible.

Los autores examinaron los resultados devueltos por la búsqueda Medline/PubMed/Scopus para identificar los resúmenes potencialmente relevantes. Las publicaciones que no trataban de la etiología de la hiposalivación o de los cambios en la composición salival debidos a hiposalivación u otros orígenes no se tomaron en consideración. Finalmente, se seleccionaron 94 artículos a texto completo, 71 de los cuales eran originales.

## Etiología de la hiposalivación

La hiposalivación representa la disminución de la tasa de flujo salival, y el diagnóstico de la misma se realiza mediante mediciones de esta tasa. La tasa de flujo salival varía de una persona a otra y se ve influida por un gran número de factores, como el grado de hidratación, la posición del cuerpo, la exposición a la luz, la estimulación previa, los ritmos circadianos, o el tamaño glandular<sup>10</sup>. Sin embargo, cuando durante la toma de muestras las condiciones son uniformes, el flujo es remarcablemente estable en todos los individuos. La mayoría de los investigadores emplean la medición de la saliva total no estimulada (STN) como criterio para definir la hiposalivación o hipofunción de las glándulas salivares<sup>19</sup>. Los valores de referencia para STN y STE en adultos se describen en la tabla 1.

La hiposalivación puede deberse a distintos factores etiológicos (fig. 1). La etiología de este síntoma por alteraciones del desarrollo, como aplasia o agenesia de glándulas salivares, es rara<sup>20</sup>. Aunque en las glándulas salivares pueden producirse cambios estructurales considerables en relación con la edad (pérdida de epitelio secretor)<sup>20</sup>, no existen evidencias consistentes de que la edad sea una causa importante de hiposalivación<sup>21</sup>. En cambio, las diferentes enfermedades sistémicas, los fármacos, y sobre todo las enfermedades malignas de cabeza y cuello si representan factores significativos de importancia<sup>22</sup>.

Basándose en la experiencia clínica general la disminución de la tasa de flujo salival es común en las personas mayores en comparación con los grupos de edad más jóvenes<sup>23</sup>. Sin embargo, como ya se ha mencionado antes, el proceso de envejecimiento en sí mismo no parece ser la causa principal de disminución de las tasas de flujo salival<sup>5,8,24-28</sup>. Aunque en relación con la edad se ha reseñado una disminución de la tasa de flujo salival de la saliva total en reposo y de la saliva parótida y submandibular estimuladas<sup>29,30</sup>, la hiposalivación parece ser causada secundariamente por distintas enfermedades o fármacos<sup>5</sup>.

Son muchas las enfermedades sistémicas que pueden asociarse a signos de hiposalivación (tabla 2)<sup>5</sup>. Las enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, SIDA, lupus eritematoso, artritis reumatoide, esclerodermia, así como enfermedades hormonales (diabetes mellitus), neurológicas (enfermedad de Parkinson), y enfermedades psicogénicas (depresión) pueden causar de forma irreversible o temporal una destrucción progresiva de las glándulas salivares<sup>3,5,31</sup>. La relación entre hipertensión y función salival no se ha establecido de forma

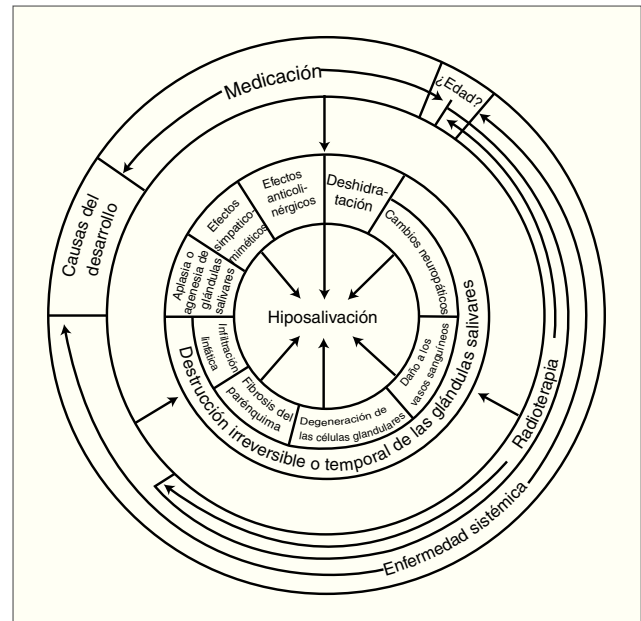


Figura 1. Distintos factores etiológicos posibles de la hiposalivación.

clara. Mientras son varios los autores que describen tasas de flujo salival disminuidas en los pacientes hipertensos en relación a los pacientes normotensos<sup>32,33</sup>, otros investigadores no encuentran diferencias significativas entre ambos grupos<sup>34,35</sup>.

Como causa de hiposalivación se han reseñado más de 400 fármacos<sup>36</sup>. La prevalencia de hiposalivación se relaciona de forma positiva con el número total de fármacos xerogénicos y no xerogénicos en tasas de hasta el 82%<sup>37</sup>.

En la población americana un 33% a 51,7% de los individuos de edad avanzada están tomando al menos una medicación potencialmente xerogénica<sup>38,39</sup>. Distintos fármacos como los antidepresivos causan hiposalivación debido a las interferencias que producen con la transmisión en la unión neuroefectora parasimpática<sup>37,40,41</sup>. Sin embargo, la inhibición de la salivación puede ocurrir también por acción de otros fármacos sobre centros más altos del sistema nervioso autónomo<sup>5</sup>. El mecanismo del efecto xerostómico de los diuréticos puede explicarse por la deshidratación. Los diuréticos pueden afectar al transporte de agua y electrolitos a través de la membrana celular de las células acinares salivares por vasoconstricción<sup>5,37,40</sup>. Además, algunos fármacos pueden producir sequedad de boca sin reducir las tasas de flujo salival. Los medicamentos inhalados pueden producir sensaciones de sequedad oral por sus efectos tópicos<sup>37,41</sup>. La tabla 3 enumera los fármacos y agentes químicos con po-

Tabla 2. Enfermedades asociadas a signos de hiposalivación o xerostomía

Causa	Enfermedades
Crónica inflamatoria autoinmune	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Sjögren</li> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Esclerodermia</li> <li>• Enfermedad mixta del tejido conectivo</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Amiloidosis</li> <li>• Enfermedad de Crohn</li> <li>• Colitis ulcerosa</li> </ul>
Endocrina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes mellitus (lábil)</li> <li>• Hiper e hipotiroidismo</li> <li>• Síndrome de Cushing</li> <li>• Enfermedad de Addison</li> </ul>
Neurológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresión mental</li> <li>• Narcolepsia</li> <li>• Enfermedad de Parkinson</li> <li>• Parálisis de Bell</li> <li>• Enfermedad de Alzheimer</li> <li>• Síndrome de Holmes-Adie</li> </ul>
Genética y congénita	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasia ectodérmica</li> <li>• Fibrosis quística</li> <li>• Síndrome de Prader Willi</li> </ul>
Malnutrición	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos de la alimentación</li> <li>• Anorexia nerviosa</li> <li>• Bulimia</li> <li>• Anemia</li> <li>• Gastritis atrófica</li> <li>• Deshidratación</li> <li>• Abuso de alcohol</li> </ul>
Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV/SIDA</li> <li>• Parotiditis epidémica</li> <li>• Virus de Epstein-Barr</li> <li>• Sialoadenitis bacteriana</li> <li>• Tuberculosis</li> </ul>
Otras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensión</li> <li>• Fibromialgia</li> <li>• Síndrome de fatiga crónica</li> <li>• Síndrome de la boca ardiente</li> <li>• Compromiso de la función masticatoria</li> </ul>

tencial bien conocido de disminuir el flujo salival o causar sequedad de boca.

La disfunción de las glándulas salivares y la sequedad de boca son efectos adversos serios de la radioterapia por cáncer de cabeza y cuello. Las glándulas salivares, principalmente la parótida y en grado algo menor la submaxilar, sublingual y las glándulas menores, son extremadamente radiosensibles<sup>42</sup>. Sin embargo, todavía no se ha dilucidado el mecanismo exacto que produce la hiposa-

livación debida a radioterapia. Por un lado, la ionización ejerce un efecto inmediato sobre las células acinares de las glándulas salivares<sup>42-44</sup>; por otro, el daño por radiación puede deberse a alteraciones y cambios de la estructura de los vasos sanguíneos o a interferencias con la transmisión nerviosa<sup>5,42</sup>. A bajas dosis, el daño parece reversible, pero la dosis de tolerancia de la glándula parótida por encima de la cual la función se ve afectada de forma irreversible es de aproximadamente entre 25 y 40 Gy<sup>44</sup>, y

Tabla 3. Fármacos con potencial de causar hiposalivación o boca seca

Grupo acción/medicación	Medicamento	Grupo acción/medicación	Medicamento
Simpaticomiméticos		Supresores del apetito	Sibutramina
Antidepresivos	Venlafaxina		Fenfluramina
	Duloxetina		Fentermina
	Reboxetina	Descongestionantes	Pseudoefedrina
	Bupropion		Cetirizina
Anticolinérgicos			Loratadina
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina	Broncodilatadores	Tiotropium
	Clomipramina	Relajantes musculares	Tizanidina
	Amoxapina	Antimigrañosos	Rizatriptain
	Protriptilina	Mecanismo sinérgico	
	Doxepina	Opioides, hipnóticos	Opio
	Imipramina		Cannabis
	Trimipramina		Tramadol
	Nortriptilina		Escopolamina
	Desipramina		Diacepam
	Zimelidina	Desconocido	
Antagonistas de los receptores muscarínicos	Oxibutinina	Antagonistas H2, inhibidores de la bomba de protones	Amoxicilina
Antagonistas de los alfa-receptores	Tamsulosina		Tetraciclina
Antipsicóticos	Terazosina		Metronidazol
	Promazina		Omeprazol
	Triflupromazina		Fluorouracilo
	Mesoridazina		Didanosina
	Tioridazina		
	Clozapina	Citotóxicos	
	Planzapina	Fármacos anti-HIV,	
	Azatadina	inhibidores de la proteasa	
	Bromfeniramina		
	Clorfeniramina		
	Ciproheptadina		
	Dexclofeniramina		
	Hidroxicina		
	Fenindamina		
Antihistamínicos	Azatadina		
	Bromfeniramina		
	Clorfeniramina		
	Ciproheptadina		
	Dexclofeniramina		
	Hidroxicina		
	Fenindamina		
Anticolinérgicos, deshidratación			
Diuréticos	Furosemida		
	Bumetanida		
	Torsemida		
	Ácido etacrínico		
Simpaticomiméticos			
Antihipertensivos	Metoprolol		
	Monoxidina		
	Rimenedina		

a la dosis tumoricida acumulativa normal de 60 a 70 Gy, se produce una importante degeneración de los acinos<sup>44</sup>. Estos factores etiológicos conducen a cambios cuantitativos y cualitativos de los componentes salivales produciendo aumento de la viscosidad, disminución de la capacidad de tamponamiento, alteración de las concentraciones de los electrolitos salivales, y cambios en el sistema antibacteriano no inmune e inmune<sup>44</sup>.

### **Cambios de la composición salival como consecuencia de la hiposalivación causada por diferentes factores etiológicos**

La disminución de la secreción salival conduce a cambios en la composición de la saliva. Estos cambios pueden promover la acumulación de placa y aumentan el riesgo de caries, infecciones mucosas y gingivales, e inflamación<sup>44</sup>.

#### *Cambios de la composición salival debidos a enfermedades sistémicas*

El síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune que se caracteriza por presentar además de xerostomía, queratoconjuntivitis seca. Se conoce que el síndrome de Sjögren se presenta con una gran variedad de enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, y la cirrosis biliar primaria<sup>45</sup>. La recientemente publicada clasificación europea indica que para definir a los pacientes con síndrome primario de Sjögren estos deben cumplir al menos cuatro de seis criterios (síntomas subjetivos orales y oculares, queratoconjuntivitis seca, sialoadenitis focal en la biopsia, evidencia instrumental de afectación de las glándulas salivares, y presencia de autoanticuerpos). El síndrome de Sjögren secundario se caracteriza por la presencia de uno de los dos síntomas subjetivos con al menos dos de los signos objetivos de los ítems de disfunción glandular<sup>46</sup>.

En pacientes con enfermedades reumáticas, la disminución de la secreción de saliva se asocia a menudo con sialoadenitis focal. En el síndrome de Sjögren primario puede verse un aumento de la infiltración de leucocitos en las glándulas salivares<sup>47</sup>, con activación linfocitaria y producción de autoanticuerpos (por ejemplo, anticuerpos antinucleares)<sup>48</sup>. En los pacientes con síndrome de Sjögren se han reseñado unas concentraciones salivales de potasio y fosfato normales con concentraciones de sodio y cloruro más elevadas, y descenso de las concentraciones de bicarbonato, y en consecuencia, con disminución del pH y de la capacidad de tamponamiento en

comparación con sujetos sanos<sup>49</sup>. En el síndrome de Sjögren también se encuentra un aumento de la concentración salival de calcio y proteínas<sup>12,49</sup>. Se ha reseñado por ejemplo que en pacientes con este síndrome algunas proteínas como las inmunoglobulinas (Ig) A e IgG, la lactoferrina, la lisozima, la metaloproteínasa de matriz, la  $\beta$ 2-microglobulina, la calicreína, la cistatina, y la albúmina se encuentran más elevadas que en los pacientes sanos<sup>12,50</sup>.

Por otro lado los recuentos de lactobacilos orales y hongos parecen encontrarse significativamente más elevados entre los pacientes con enfermedades reumáticas y síndrome de Sjögren<sup>51</sup>. La disminución de las tasas de flujo salival resulta favorable para la multiplicación de los microorganismos acidogénicos y de los hongos<sup>52,53</sup>. Sin embargo, estos datos son discutidos ya que algunos estudios han reseñado que no existen diferencias en las concentraciones de microorganismos acidogénicos y de hongos entre los pacientes con síndrome de Sjögren y los pacientes sanos<sup>52-54</sup>.

Otro ejemplo de enfermedad que afecta a las tasas y composición del flujo salival además de las enfermedades reumáticas, es la diabetes mellitus<sup>55-57</sup>. Sin embargo los datos acerca de las tasas de flujo y composición salival que se encuentran en esta enfermedad son controvertidos y parecen depender del tipo de saliva y del tipo de diabetes mellitus (insulinodependiente o no insulinodependiente)<sup>55-57</sup>. La disminución de las tasas de flujo salival y de los valores de pH así como la alteración de la función de las glándulas salivares se han reseñado tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2. En la saliva de estos pacientes se han encontrado niveles elevados de glucosa<sup>57</sup>; pero por otra parte también niveles elevados de las concentraciones de potasio, calcio, y proteínas totales<sup>55,56</sup>. Estos hallazgos podrían deberse a un hiperaldosteronismo o a la alteración de la actividad de la bomba de sodio-potasio ( $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  [adenosintrifosfatasa] que conduciría a la alteración del transporte del potasio en las glándulas salivares<sup>55</sup>. Sin embargo, otra investigación anterior mostró disminución de las concentraciones de potasio salival en pacientes diabéticos en comparación con controles sanos pareados por edad así como una disminución de la concentración de magnesio y zinc<sup>56</sup>, mientras que las concentraciones salivales de los factores de defensa antimicrobiana innatos como la lisozima, la lactoferrina, y la peroxidasa obviamente no se veían afectados<sup>57</sup>. En cambio, las concentraciones salivales de IgG e IgA si se encontraron elevadas en la saliva total de los pacientes diabéticos<sup>57</sup>.

Por otro lado es ampliamente aceptado que los niveles elevados de glucosa salival en pacientes diabéticos favo-

recen el crecimiento de hongos orales. La acumulación de productos de la glicosilación en la superficie epitelial favorece la adhesión de patógenos. Es probable que la disminución de las tasas de flujo salival que acompaña a la diabetes junto con una alteración de la respuesta inmunitaria favorezcan la colonización por candidas<sup>58</sup>. Por el contrario, las bacterias periodontales no se han demostrado elevadas en la saliva de los pacientes con diabetes<sup>58</sup>.

Algunas enfermedades sistémicas que no alteran de forma importante las tasas de flujo salival pueden sin embargo afectar a la composición de la saliva e incitar procesos patológicos orales. Un ejemplo de ello lo constituye la enfermedad celiaca, en la que no se dan cambios evidentes en las tasas de secreción salival pero se detecta una importante elevación de la concentración de proteínas totales, como la albumina, IgG, IgA, así como de la peroxidasa, en la saliva<sup>59</sup>.

#### *Influencia de la medicación sobre la composición de la saliva*

Uno de los principales grupos de medicamentos que afectan a la composición de la saliva son los antidepresivos tricíclicos, como la imipramina, que producen una disminución significativa del pH de la saliva<sup>60</sup>. Además, la imipramina y las dosis altas de zimelidina producen un aumento de la capacidad de tamponamiento, y de los ácidos sialicos y hexosas<sup>60</sup>. En cambio, dosis más bajas de zimelidina (100 mg/día) no producen cambios cualitativos en la composición de la saliva<sup>60</sup>. No se han observado cambios en la concentración de sodio, potasio, calcio, fosfato y proteínas tras la administración de antidepresivos tricíclicos<sup>60</sup>. Otra investigación reseñó, tras la administración de amitriptilina, un fuerte aumento de la actividad de la amilasa y del contenido en proteínas, glicoproteínas, calcio, potasio y hexosa en la saliva, lo que indicaba un fuerte efecto agonista sobre la transmisión de noradrenalina<sup>20</sup>. Las dosis aisladas de maprotilina aumentan la actividad de la amilasa salival y el contenido en proteínas<sup>61</sup>.

Se han evaluado los efectos de los fármacos psicótrópos (por ejemplo, fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram, clonacepam, y loracepam) sobre las concentraciones de algunos componentes salivales como las proteínas totales, la urea, y el calcio, así como sobre la actividad de la  $\alpha$ -amilasa, el pH, y la capacidad de tamponamiento<sup>62</sup>. Los consumidores de psicótrópos presentaban una significativa disminución de la tasa de flujo salival estimulado de hasta el 33,85% comparados con los controles. Sin embargo, se encontró que la composición

bioquímica de la saliva no se afectaba de forma significativa por el empleo de psicótrópos<sup>62</sup>.

Los diuréticos como la furosemina y el bendroflumetiacide demuestran durante el tratamiento crónico un pronunciado efecto sobre la composición de la saliva, especialmente sobre la concentración de sodio y cloruro en la saliva estimulada y no estimulada<sup>63</sup>. Otro grupo de fármacos antihipertensivos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los canales del calcio, parecen no generar alteraciones en la composición salival<sup>64</sup>. En cambio, durante los periodos de tratamiento activo con antagonistas de los  $\alpha$ -adrenorreceptores (atenolol y propranolol) las concentraciones de calcio, fosfato, cloruro, y magnesio en la saliva se reseñaron alteradas<sup>65</sup>. Estos resultados sugirieron que el transporte ductal de sodio y cloruro es controlado por los  $\alpha$ -adrenorreceptores<sup>65</sup>. El mismo grupo de estudio reseñó también una disminución de las proteínas totales salivales, una disminución de la actividad de la amilasa, así como cambios de los ratios calculados de ácido sialico/hexosamina/proteínas totales durante el tratamiento con antagonistas de los  $\alpha$ -adrenorreceptores<sup>66</sup>.

También se observaron aumentos significativos de la secreción de albumina en la saliva y de la lisozima salival, pero significativas disminuciones de las concentraciones de las IgG, IgA, e IgM salivales durante el tratamiento de cáncer con citostáticos<sup>67</sup>.

#### *Cambios de la composición salival durante la radioterapia*

La hiposalivación inducida por la radioterapia es el efecto adverso más común y más serio que sufren los pacientes sometidos a este tratamiento de los tumores malignos en la región de cabeza y cuello. La exposición de estas regiones a altas dosis de radiación puede conducir no solo a hiposalivación sino también a otras consecuencias clínicas para la salud oral, como mucositis, pérdida del gusto, trismus, y osteorradionecrosis (fig. 2)<sup>42,44,47</sup>. Además de la reducción de las tasas de flujo salival, la calidad de la saliva sufre también cambios significativos debido a la radioterapia, como aumento de la viscosidad y desviación del pH hacia valores más ácidos<sup>68,69</sup>. Durante la fase inicial de la radioterapia, las concentraciones de proteínas antimicrobianas, lactoferrina, lisozima, peroxidasa, y mieloperoxidasa en la saliva se han encontrado elevadas<sup>70</sup>. Sin embargo, en estas fases del tratamiento con radioterapia es difícil estimar qué proporción de estos cambios se debe principalmente al tumor o es secundaria a las enfermedades inflamatorias orales, como la mucositis<sup>42,44,70,71</sup>. De acuerdo con otras investigacio-

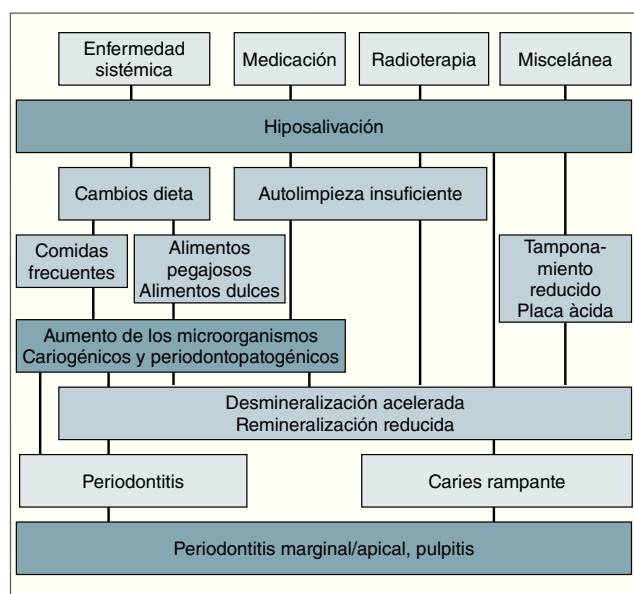


Figura 2. Consecuencias directas e indirectas de la hiposalivación de diferentes causas. (Modificado de Kielbasa<sup>44</sup> con el permiso correspondiente).

Después de 6 semanas de tratamiento de radioterapia se observaron en los pacientes disminuciones de la actividad de la  $\alpha$ -amilasa, de la tasa de flujo, y de los niveles de proteínas<sup>69</sup>. Además, en los pacientes radiados la concentración de proteínas ácidas y básicas ricas en prolina, como las cistatinas, histatinas, y estaterinas también parece estar reducida<sup>68</sup>. La baja concentración salival de estos componentes podría deberse a la reducción del número de células acinares, a la incompleta regeneración tisular, y a los efectos tardíos sobre el estroma como el daño vascular diferido inducido por la radiación<sup>42,68,69</sup>.

Se han investigado también los cambios relacionados con la radiación sobre las concentraciones salivales de inmunoglobulinas. Se considera que la IgA salival juega un papel importante en la protección frente a la caries dental. La saliva total y las muestras de suero recogidas de pacientes con cáncer oral presentan niveles significativamente elevados de IgA e IgG incluso antes de la radioterapia<sup>70,72</sup>. Se han reseñado proporciones de la IgA e IgG con las proteínas totales considerablemente aumentadas durante la radioterapia y notablemente disminuidas después de ella<sup>72</sup>. La elevación de la IgA se centró fundamentalmente en las dos primeras semanas de radiación transcurridas las cuales permaneció bastante constante<sup>72</sup>. Las elevadas concentraciones de estos componentes pueden prestar cierta protección frente a las infecciones inducidas por la radiación, al menos en la primera fase del tratamiento radioterapéutico. De acuerdo con otro estudio el título de IgA secretoria se encon-

tró significativamente más elevado en pacientes con glándulas salivales mayores totalmente radiadas incluso más de 6 meses después de la radiación<sup>73</sup>.

Aunque las concentraciones bacterianas totales en la saliva de los sujetos radiados parecen permanecer relativamente inalterables<sup>74</sup>, la hiposalivación inducida por la radiación se acompaña de pronunciadas desviaciones de los componentes microbianos específicos, especialmente hacia una microflora muy acidogénica<sup>72,74-76</sup>. El número de microorganismos cariogénicos como *Lactobacillus*, *Streptococcus mutans*, y *Staphylococcus* se ha encontrado extremadamente elevado tras radioterapia<sup>74-76</sup>. En cambio los patógenos periodontales, a diferencia de la elevada colonización de estreptococos, lactobacilos, y algunas especies de *Candida*, no parecen verse afectados<sup>74,75</sup>. Durante el tratamiento de radioterapia y después de él la incidencia de patógenos periodontales (como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* o *Porphyromonas gingivallis*) no se encontró alterada de forma significativa<sup>75,77</sup>. Se sugirió por ello que a diferencia de lo que ocurre con la «caries por radiación» no parece existir evidencia microbiológica de «periodontitis por radiación»<sup>77</sup>.

### Consecuencias de la alteración de los componentes salivales sobre la salud oral

Por lo general, la hiposalivación sea cual sea su origen da lugar a cambios de la composición salival, como aumento de la viscosidad, reducción de la capacidad de tamponamiento, alteración de las concentraciones de electrolitos salivales, y cambio en los sistemas antibacterianos inmunes y no inmunes (fig. 3). Estas alteraciones pueden conducir a serias consecuencias para la salud oral. Por ejemplo, el pH medio desciende de aproximadamente 7,0 a 5,0, lo que se considera cariogénico<sup>42,44</sup>. Debido a la disminución del pH y de la capacidad de tamponamiento, los minerales del esmalte y la dentina pueden llegar a disolverse con facilidad. Como las condiciones del ambiente oral de los pacientes con hiposalivación son especialmente propensas a la desmineralización lo anterior no va seguido de la normal remineralización de los tejidos duros dentales<sup>42,44</sup>. Como consecuencia de ello, la capacidad de remineralización de la saliva queda bastante limitada.

Por otro lado, la disminución de las tasas de flujo salival dan lugar a una substancial deficiencia de inmunoproteínas<sup>42,44</sup>. Estos efectos, acompañados de la reducción del aclaramiento oral en los pacientes con hiposalivación, resultan en pronunciados cambios de la flora oral (sobre todo en los pacientes radiados) dando lugar a un aumento de los microorganismos acidogénicos y cariogénicos<sup>42,44</sup>.



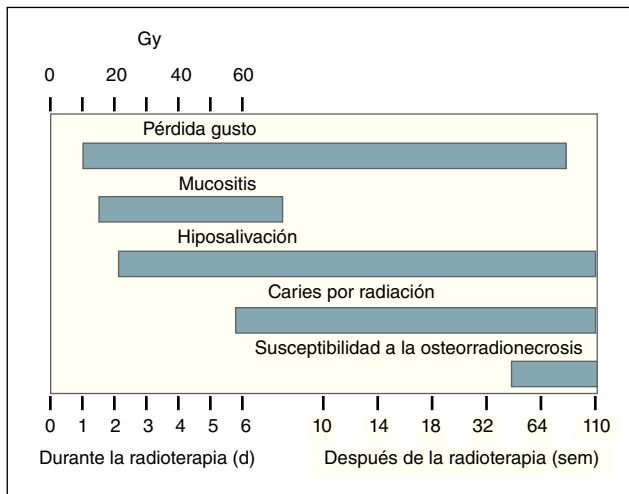


Figura 3. Diagrama esquemático en el tiempo de la presentación y duración de las secuelas orales inducidas por la radiación. (Reimpreso de Kielbasa<sup>44</sup> con el permiso correspondiente).



Figura 4. Daños en la dentición en relación con la radiación.

Resulta evidente que la desviación de la microflora oral hacia bacterias cariogénicas, la disminución del flujo salival (aclaramiento oral), y la alteración de la composición de la saliva (capacidad de tamponamiento, pH, inmunoproteínas, y aclaramiento oral) producen un incremento muy importante del riesgo de caries en los pacientes con hiposalivación, en especial en aquellos que han sido sometidos a radioterapia de cabeza y cuello (fig. 4)<sup>42,44</sup>.

Por otra parte, cuando el flujo salival se reduce de forma objetiva, la función oral sufre dificultades (habla, masticación y deglución), debido a que la humidificación y lubricación de los alimentos no es la suficiente<sup>42,44</sup>. La pérdida del gusto, mencionada antes, se debe no solo al efecto de la radiación sobre las papilas gustativas sino también a la hiposalivación de otras causas<sup>44</sup>. La disminución del flujo salival inhibe el transporte y solubilización de los estimulantes gustativos, lo que conduce a una disminución de los estímulos gustativos y a una disminución de la excitabilidad de las papilas gustativas<sup>44</sup>.

Bajo estas condiciones y sin medidas preventivas (higiene oral) y tratamiento de apoyo (por ejemplo, fluoración), la dentición puede quedar totalmente destruida en pocos meses (fig. 3)<sup>22,78</sup>. Aportar humedad a la mucosa oral ayuda a aliviar los síntomas de hiposalivación en los pacientes<sup>22,78</sup>.

### Opciones de tratamiento en la hiposalivación

Cuando queda parénquima glandular funcional remanente, se puede tratar la hiposalivación mediante la administración de colinérgicos (por ejemplo, hidrocloreuro de pilo-

carpina), sin embargo los sialogogos de acción sistémica deben emplearse con mucho cuidado porque a menudo ocasionan efectos secundarios<sup>79</sup>. Los estimulantes del flujo salival de acción local pueden resultar útiles por medio de la estimulación masticatoria y/o gustativa de las glándulas salivares<sup>80</sup>. Cuando no es posible estimular una mínima actividad de las glándulas salivares pueden prescribirse sustitutos de la saliva<sup>81</sup>. Sin embargo, los productos artificiales no son capaces de reemplazar adecuadamente todas las funciones de la saliva; así por ejemplo los sustitutos de la saliva muchas veces no consiguen una buena lubricación y actividad antimicrobiana<sup>82</sup>. Para mejorar sus propiedades viscoelásticas, se han añadido a los sustitutos de la saliva varios agentes espesantes (por ejemplo carboximetilcelulosa [CMC], aceite de linaza, ptialina o mucina)<sup>82</sup>. Sin embargo, algunas salivas artificiales que contienen estos espesantes (TMP Tüshaus con ptialina; Salinum, Sinclair, con aceite de linaza) han sido retiradas recientemente del mercado (Alemania) por la inestabilidad de su pH y por un ocasionalmente observado crecimiento bacteriano<sup>81</sup>. La CMC aunque no es un lubricante natural, sigue pareciendo una buena opción clínica como base de los sustitutos salivares. Un estudio cruzado prospectivo reciente mostró que la mayoría de los pacientes que sufrían xerostomía preferían un spray de CMC (Glandosane, Cell Pharm) que las soluciones basadas en gel de celulosa, aceite, o mucina, debido a su gusto y manejo<sup>83</sup>. De cualquier forma, las preferencias de los pacientes acerca de los sustitutos salivares son muy discutidas<sup>84-88</sup>. Glandosane reveló un elevado potencial de desmineralización en varios estudios in vitro,

por lo que no se recomienda en pacientes dentados<sup>78,89,90</sup>. Como ya se ha mencionado antes, los sustitutos salivales a menudo presentan un potencial de desmineralización o en el mejor de los casos son neutros; solo algunos pocos tienen potencial de remineralización<sup>78,91,92</sup>. Saliva natura (con polisacáridos, Medac) se introdujo en 2006 para sustituir a Saliva medac (Medac). Sin embargo, tras largos periodos de almacenamiento se observó un efecto de desmineralización sobre la dentina<sup>92</sup>, y también sobre el esmalte<sup>78,93</sup>. Se podía conseguir remineralización in vitro con una solución de Saliva natura modificada experimentalmente, sobresaturándola levemente con fosfato de octacalcico y dihidrato de fosfato dicalcico<sup>92,94</sup>. En resumen, se ha encontrado in vitro, un sustituto salival estable que presenta un efecto de remineralización y previene la caries dental, sin embargo estos resultados deben corroborarse mediante estudios clínicos.

## Conclusión

La hiposalivación es frecuente entre los pacientes que presentan diferentes enfermedades sistémicas autoinmunes, hormonales, neurológicas, y psicogénicas, pero también tras la toma de diferentes medicamentos o tras la exposición a radioterapia en la región de cabeza y cuello. La presentación de estos factores etiológicos puede acompañarse de cambios cuantitativos y cualitativos de los componentes salivales como aumento de la viscosidad, reducción de la capacidad de tamponamiento, alteración de las concentraciones de electrolitos salivales, y cambios en el sistema antibacteriano no inmune e inmune. Estas alteraciones pueden conducir a serias consecuencias para la salud oral como hiposalivación, caries rampante e infección oral por hongos, disminución de la capacidad de ingerir alimentos, dificultades en el habla, y muchos otros. Asegurar la humedad en la mucosa oral ayuda a aliviar los síntomas de hiposalivación en los pacientes. Para este propósito se han desarrollado los sustitutos salivales. Hasta la fecha, no se han realizado todavía estudios clínicos que hayan evaluado el efecto de los sustitutos salivales sobre los tejidos duros dentales. Considerando los resultados de varios estudios in vitro, los clínicos deberían optar a la hora de escoger un sustituto salival por aquellos que contienen flúor y por los que están sobresaturados con calcio y fosfato.

## Bibliografía

1. Brosky ME. The role of saliva in oral health: Strategies for prevention and management of xerostomia. *J Support Oncol* 2007;5:215–225.

2. Dowd FJ. Saliva and dental caries. *Dent Clin North Am* 1999;43: 579–597.
3. Pedersen AM, Bardow A, Jensen SB, Nauntofte B. Saliva and gastrointestinal functions of taste, mastication, swallowing and digestion. *Oral Dis* 2002;8:117–129.
4. Abiko Y, Nishimura M, Kaku T. Defensins in saliva and the salivary glands. *Med Electron Microsc* 2003;36:247–252.
5. Mese H, Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. *J Oral Rehabil* 2007;34:711–723.
6. Schneyer LH. Method for the collection of separate submaxillary and sublingual salivas in man. *J Dent Res* 1955;34:257–261.
7. Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: A new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta* 2007;383:30–40.
8. Norderfors T. Xerostomia and hyposalivation. *Adv Dent Res* 2000; 14:48–56.
9. Goode RL, Smith RA. The surgical management of sialorrhea. *Laryngoscope* 1970;80:1078–1089.
10. Dawes C. Salivary flow patterns and the health of hard and soft oral tissues. *J Am Dent Assoc* 2008;139(suppl):18–24.
11. Gardner MS, Rowland MD, Siu AY, Bundy JL, Wagener DK, Stephenson JL. Comprehensive defensin assay for saliva. *Anal Chem* 2009;81:557–566.
12. Eliasson L, Birkhed D, Osterberg T, Carlen A. Minor salivary gland secretion rates and immunoglobulin A in adults and the elderly. *Eur J Oral Sci* 2006;114:494–499.
13. Van Nieuw Amerongen A, Bolscher JG, Veerman EC. Salivary proteins: Protective and diagnostic value in cariology? *Caries Res* 2004; 38:247–253.
14. Gafni RI, Papanicolaou DA, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol measurement as a simple, noninvasive, outpatient screening test for Cushing's syndrome in children and adolescents. *J Pediatr* 2000; 137:30–35.
15. Vining RF, McGinley R, Rice BV. Saliva estriol measurements: An alternative to the assay of serum unconjugated estriol in assessing fetoplacental function. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:454–460.
16. Hofman LF. Human saliva as a diagnostic specimen. *J Nutr* 2001; 131:1621–1625.
17. Groschl M. Current status of salivary hormone analysis. *Clin Chem* 2008;54:1759–1769.
18. Groschl M, Kohler H, Topf HG, Rupprecht T, Rauh M. Evaluation of saliva collection devices for the analysis of steroids, peptides and therapeutic drugs. *J Pharm Biomed Anal* 2008;47:478–486.
19. Navazesh M, Christensen C, Brightman V. Clinical criteria for the diagnosis of salivary gland hypofunction. *J Dent Res* 1992;71: 1363–1369.
20. Drummond JR, Chisholm DM. A qualitative and quantitative study of the ageing human labial salivary glands. *Arch Oral Biol* 1984; 29:151–155.
21. Eveson JW. Xerostomia. *Periodontol* 2000 2008;48:85–91.
22. Tschoppe P, Meyer-Lückel H, Kielbassa A. Xerostomia and saliva substitutes [in German]. In: Heidemann D (ed). *Zahnärztekalendar* 2008. Cologne: Deutscher Zahnärzte, 2008:235–253.
23. Osterberg T, Landahl S, Hedegard B. Salivary flow, saliva, pH and buffering capacity in 70-year-old men and women. Correlation to dental health, dryness in the mouth, disease and drug treatment. *J Oral Rehabil* 1984;11:157–170.
24. Parvinen T, Larman M. Age dependency of stimulated salivary flow rate, pH, and lactobacillus and yeast concentrations. *J Dent Res* 1982; 61:1052–1055.
25. Osterberg T, Birkhed D, Johansson C, Svanborg A. Longitudinal study of stimulated whole saliva in an elderly population. *Scand J Dent Res* 1992;100:340–345.
26. Ben-Aryeh H, Shalev A, Szargel R, Laor A, Laufer D, Gutman D. The salivary flow rate and composition of whole and parotid resting and stimulated saliva in young and old healthy subjects. *Biochem Med Metab Biol* 1986;36:260–265.

27. Sevon L, Laine MA, Karjalainen S, et al. Effect of age on flow-rate, protein and electrolyte composition of stimulated whole saliva in healthy, non-smoking women. *Open Dent J* 2008;2:89–92.
28. Navazesh M, Mulligan RA, Kipnis V, Denny PA, Denny PC. Comparison of whole saliva flow rates and mucin concentrations in healthy Caucasian young and aged adults. *J Dent Res* 1992;71:1275–1278.
29. Percival RS, Challacombe SJ, Marsh PD. Flow rates of resting whole and stimulated parotid saliva in relation to age and gender. *J Dent Res* 1994;73:1416–1420.
30. Pedersen W, Schubert M, Izutsu K, Mersai T, Truelove E. Age-dependent decreases in human submandibular gland flow rates as measured under resting and post-stimulation conditions. *J Dent Res* 1985;64:822–825.
31. Dodds MW, Yeh CK, Johnson DA. Salivary alterations in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and hypertension. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000;28:373–381.
32. Ben-Aryeh H, Schiller M, Shasha S, Szargel R, Gutman D. Salivary composition in patients with essential hypertension and the effect of Pindolol. *J Oral Med* 1981;36:76–78.
33. van Hooff M, van Baak MA, Schols M, Rahn KH. Studies of salivary flow in borderline hypertension: Effects of drugs acting on structures innervated by the autonomic nervous system. *Clin Sci (Lond)* 1984;66:599–604.
34. Niedermeier W, Dreizen S, Stone RE, Spies TD. Sodium and potassium concentrations in the saliva of normotensive and hypertensive subjects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1956;9:426–431.
35. Streckfus CF, Wu AJ, Ship JA, Brown LJ. Comparison of stimulated parotid salivary gland flow rates in normotensive and hypertensive persons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:615–619.
36. Turner M, Jahangiri L, Ship JA. Hyposalivation, xerostomia and the complete denture: A systematic review. *J Am Dent Assoc* 2008;139:146–150.
37. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth—2nd edition. *Gerodontology* 1997;14:33–47.
38. Lewis IK, Hanlon JT, Hobbins MJ, Beck JD. Use of medications with potential oral adverse drug reactions in community-dwelling elderly. *Spec Care Dentist* 1993;13:171–176.
39. Gilbert GH, Heft MW, Duncan RP. Mouth dryness as reported by older Floridians. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993;21:390–397.
40. Streckfus CF. Salivary function and hypertension: A review of the literature and a case report. *J Am Dent Assoc* 1995;126:1012–1017.
41. Scully C. Drug effects on salivary glands: Dry mouth. *Oral Dis* 2003;9:165–176.
42. Kielbassa AM (ed). *Radiotherapy of the Head and Neck. Implications for Dentists, Ear-Nose-Throat Physicians, and Radiologists* [in German]. Hannover: Schlütersche, 2004:59–69.
43. Franzen L, Gustafsson H, Sundstrom S, Karlsson M, Littbrand B, Henriksson R. Fractionated irradiation and late changes in rat parotid gland: Effects on the number of acinar cells, potassium efflux, and amylase secretion. *Int J Radiat Biol* 1993;64:93–101.
44. Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol* 2006;7:326–335.
45. Helenius LM, Hietanen JH, Helenius I, et al. Focal sialadenitis in patients with ankylosing spondylitis and spondyloarthritis: A comparison with patients with rheumatoid arthritis or mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2001;60:744–749.
46. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: Results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55:116–121.
47. Jonsson R, Kroneld U, Tarkowski A. Histological and functional features of salivary glands in rheumatic patients with oral sicca symptoms. *Scand J Rheumatol* 1988;17:387–391.
48. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L, Wolff A. Sjogren's syndrome: The diagnostic potential of early oral manifestations preceding hyposalivation/xerostomia. *J Oral Pathol Med* 2005;34:1–6.
49. Almstahl A, Wikstrom M. Electrolytes in stimulated whole saliva in individuals with hyposalivation of different origins. *Arch Oral Biol* 2003;48:337–344.
50. Ryu OH, Atkinson JC, Hoehn GT, Illei GG, Hart TC. Identification of parotid salivary biomarkers in Sjogren's syndrome by surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry and two-dimensional difference gel electrophoresis. *Rheumatology* 2006;45:1077–1086.
51. Helenius LM, Meurman JH, Helenius I, et al. Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases. *Acta Odontol Scand* 2005;63:284–293.
52. MacFarlane TW, Mason DK. Changes in the oral flora in Sjogren's syndrome. *J Clin Pathol* 1974;27:416–419.
53. Eliasson L, Carlen A, Almstahl A, Wikstrom M, Lingstrom P. Dental plaque pH and micro-organisms during hyposalivation. *J Dent Res* 2006;85:334–338.
54. Almstahl A, Wikstrom M. Oral microflora in subjects with reduced salivary secretion. *J Dent Res* 1999;78:1410–1416.
55. Ben-Aryeh H, Serouya R, Kanter Y, Szargel R, Laufer D. Oral health and salivary composition in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 1993;7:57–62.
56. Mata AD, Marques D, Rocha S, et al. Effects of diabetes mellitus on salivary secretion and its composition in the human. *Mol Cell Biochem* 2004;261:137–142.
57. Tenovuo J, Lehtonen OP, Viikari J, Larjava H, Vilja P, Tuohimaa P. Immunoglobulins and innate antimicrobial factors in whole saliva of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Dent Res* 1986;65:62–66.
58. Soysa NS, Samaranayake LP, Ellepola AN. Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidosis. *Diabet Med* 2006;23:455–459.
59. Lenander-Lumikari M, Ihalin R, Lahteenoja H. Changes in whole saliva in patients with coeliac disease. *Arch Oral Biol* 2000;45:347–354.
60. von Knorring L, Mornstad H. Qualitative changes in saliva composition after short-term administration of imipramine and zimelidine in healthy volunteers. *Scand J Dent Res* 1981;89:313–320.
61. von Knorring L, Mornstad H. Saliva secretion rate and saliva composition as a model to determine the effect of antidepressant drugs on cholinergic and noradrenergic transmission. *Neuropsychobiology* 1986;15:146–154.
62. de Almeida Pdel V, Gregio AM, Brancher JA, et al. Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemistry composition of the saliva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106:58–65.
63. Nederfors T, Nauntofte B, Twetman S. Effects of furosemide and bendroflumethiazide on saliva flow rate and composition. *Arch Oral Biol* 2004;49:507–513.
64. Nederfors T, Dahlöf C, Ericsson T, Twetman S. Effects of the anti-hypertensive drug captopril on human salivary secretion rate and composition. *Eur J Oral Sci* 1995;103:351–354.
65. Nederfors T, Dahlöf C. Effects of the beta-adrenoceptor antagonists atenolol and propranolol on human whole saliva flow rate and composition. *Arch Oral Biol* 1992;37:579–584.
66. Nederfors T, Dahlöf C, Twetman S. Effects of the beta-adrenoceptor antagonists atenolol and propranolol on human unstimulated whole saliva flow rate and protein composition. *Scand J Dent Res* 1994;102:235–237.
67. Laine P, Meurman JH, Tenovuo J, et al. Salivary flow and composition in lymphoma patients before, during and after treatment with cytostatic drugs. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992;28B:125–128.
68. Hannig M, Dounis E, Henning T, Apitz N, Stosser L. Does irradiation affect the protein composition of saliva? *Clin Oral Investig* 2006;10:61–65.
69. Chitra S, Shyamala Devi CS. Effects of radiation and alpha-tocopherol on saliva flow rate, amylase activity, total protein and electrolyte levels in oral cavity cancer. *Indian J Dent Res* 2008;19:213–218.

70. Makkonen TA, Tenovuoto J, Vilja P, Heimdahl A. Changes in the protein composition of whole saliva during radiotherapy in patients with oral or pharyngeal cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62:270–275.
71. Schmidberger H, Rave-Frank M, Kim S, Hille A, Pradier O, Hess CF. Radiation-induced mucositis and neutrophil granulocytes in oral mucosa [in German]. *Strahlenther Onkol* 2003;179:667–672.
72. Brown LR, Dreizen S, Rider LJ, Johnston DA. The effect of radiation-induced xerostomia on saliva and serum lysozyme and immunoglobulin levels. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976;41:83–92.
73. Himi T, Kukuminato Y, Kita H, Yoshioka I, Kataura A. Effect of radiotherapy on the levels of secretory immunoglobulin A against indigenous and virulent streptococci. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:433–437.
74. Brown LR, Dreizen S, Handler S, Johnston DA. Effect of radiation-induced xerostomia on human oral microflora. *J Dent Res* 1975;54: 740–750.
75. Almstahl A, Wikstrom M, Fagerberg-Mohlin B. Microflora in oral ecosystems in subjects with radiation-induced hyposalivation. *Oral Dis* 2008;14:541–549.
76. Brown LR, Dreizen S, Daly TE, et al. Interrelations of oral microorganisms, immunoglobulins, and dental caries following radiotherapy. *J Dent Res* 1978;57:882–893.
77. Al-Nawas B, Grotz KA. Prospective study of the long term change of the oral flora after radiation therapy. *Support Care Cancer* 2006; 14:291–296.
78. Tschoppe P, Meyer-Lueckel H, Kielbassa AM. Effect of carboxymethylcellulose-based saliva substitutes on predemineralized dentin evaluated by microradiography. *Arch Oral Biol* 2008;53:250–256.
79. Sreebny LM. Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Int Dent J* 1989;39:197–204.
80. Davies A. Saliva substitutes or stimulants. *Palliat Med* 1997;11: 254–255.
81. Nieuw Amerongen AV, Veerman EC. Current therapies for xerostomia and salivary gland hypofunction associated with cancer therapies. *Support Care Cancer* 2003;11:226–231.
82. Urquhart D, Fowler CE. Review of the use of polymers in saliva substitutes for symptomatic relief of xerostomia. *J Clin Dent* 2006; 17:29–33.
83. 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.
84. Vissink A, s'Gravenmade EJ, Panders AK, et al. A clinical comparison between commercially available mucin- and CMC- containing saliva substitutes. *Int J Oral Surg* 1983;12:232–238.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Furumoto EK, Barker GJ, Carter-Hanson C, Barker BF. Subjective and clinical evaluation of oral lubricants in xerostomic patients. *Spec Care Dentist* 1998;18:113–118.
89. Joyston-Bechal S, Kidd EA. The effect of three commercially available saliva substitutes on enamel in vitro. *Br Dent J* 1987;163:187–190.
90. 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.
91. Meyer-Lueckel H, Schulte-Mönting J, Kielbassa AM. The effect of commercially available saliva substitutes on pre-demineralized bovine dentin in vitro. *Oral Dis* 2002;8:192–198.
92. Tschoppe P, Meyer-Lueckel H, Toll R, Kielbassa AM. In vitro analysis of a new saliva substitute (Saliva natura) on enamel and dentin [in German]. *Laryngorhinootologie* 2007;86:723–727.
93. Tschoppe P, Kielbassa AM, Toll R, Meyer-Lueckel H. Modification of the mineralizing capacity of a saliva substitute (saliva) [in German]. *Laryngorhinootologie* 2009;88:717–722.
94. Tschoppe P, Kielbassa AM, Meyer-Lueckel H. Evolution of the remineralizing capacities of modified saliva substitutes in vitro. *Arch Oral Biol* 2009;54:810–816.