

LA XEROSTOMÍA EN EL SÍNDROME DE SJÖGREN. TRATAMIENTOS PALIATIVOS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ACTUALIZADA

Recibido para arbitraje: 22/05/2006

Aceptado para publicación: 18/07/2006

- **Od. Gabriella Malchiodialbedi B.**, Odontólogo U.C.V.

RESUMEN:

El objetivo de este trabajo fue la revisión bibliográfica actualizada del Síndrome de Sjögren (SS), la Xerostomía como síntoma inducido por SS y los diferentes productos que existen para el tratamiento coadyuvante de estos síntomas.

El Síndrome de Sjögren (SS) es un trastorno autosómico recesivo, que se caracteriza por la triada de ojos y boca seca (xerofthalmia y xerostomía) Síndrome Primario SSP y cuando tiene asociación con alguna enfermedad del tejido conectivo, es el Síndrome Secundario SSS. La sequedad en los ojos va a ocasionar sensación de quemadura y dolor alrededor de estos, fotosensibilidad, déficit y fatiga visual. La sequedad en la boca va a ocasionar dificultad en la masticación, deglución y fonación. Es posible la hipertrofia de glándulas lacrimales, parótidas y submaxilares así como linfadenopatías en ganglios parotídeos y submaxilares. Abarca también aparato respiratorio, piel y, en mujeres, la vagina.

En el mercado hay una cantidad limitada de productos que tratan de proporcionarle al paciente con SS una relativa mejoría en sus funciones de masticación, ingesta, digestión, fonación y secreción salival.

Palabras claves: Síndrome de Sjögren, Xerostomía, Saliva, Saliva Artificial.

ABSTRACT:

The main objective of this article was updated literature review of Sjögren Syndrome (SS), the Xerostomia as a symptom induced by the SS and the different medications used for the treatment of these symptoms.

The Sjögren Syndrome (SS) is a recessive autosomic disease, which is characterized by the triad of dry eyes mouth (xerophthalmia and xerostomia) Primary Syndrome PSS and when it has association with some illness connective tissue, is the Secondary Syndrome SSS. The dryness in the eyes causes burning sensation and pain around of these, photosensibility, deficit and visual fatigue. The dryness in the mouth is going to produce difficulty in the chewing, deglutition and phonation. The hypertrophy is possible in lachrymals, parotids and submaxillary glands as well as lymphadenopaty in parotid and submaxillary ganglions.

It also embraces respiratory system, skin and, in women, the vagina.

On the market there is a limited quantity of products that try to provide the patient with SS a relative improvement in the chewing, intake, digestion, phonation and salivary secretion functions.

Key words: Sjögren Syndrome, Xerostomia, Saliva, Artificial Saliva.

INTRODUCCIÓN:

La sangre aporta sustancias a las células de las glándulas salivales que las capacitan para secretar saliva. Existen enfermedades sistémicas, tratamientos de quimio y radioterapia y/o administración de ciertos fármacos que inducen a hipofunción, disminución del estímulo, fluido u obstrucción de varias glándulas e interferencia en el suministro de sangre a las glándulas salivales.

En 1868 Bartley, describió por primera vez a pacientes con "boca seca" y en 1933 Henrick Sjögren realizó estudios histopatológicos y clínicos en cornea, conjuntiva y glándulas salivales en pacientes que presentaban xerostomía, queratoconjuntivitis seca y que además cursaban con alguna lesión articular asociada a Artritis Reumatoidea (2,1,6).

Definición: El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica, inflamatoria, multisistémica, de evolución lenta, de fatiga extrema y debilitadora; es la expresión de una reacción autoinmunitaria caracterizada por la destrucción progresiva de las glándulas exocrinas que conduce a sequedad de las mucosas y conjuntivas (síndrome sicca) (1,2,3,4,5).

Etiología: Castillo S. en el 2.000, sugiere que existe algún factor desencadenante que actúa sobre un individuo genéticamente predispuesto o susceptible, activando mecanismos inflamatorios mediados inmunológicamente, los cuales se transforman en

lesiones exocrinas crónicas (7). Existen trastornos del tejido conectivo (artritis reumatoidea) y trastornos autoinmunes: Lupus Eritematoso Sistémico, Esclerodermia, Polimiositis, Anemia Hemolítica Autoinmune (7,1,3) que se van a conjugar; también puede el SS asociarse a anomalías como la Neuropatía Craneal o Periférica, Acidosis Tubular Renal Distal, Glomerulonefritis, Nefritis Intersticial, Pérdida Auditiva Sensorio Neural, Síndrome de mala absorción por infiltrado linfocítico de la pared intestinal, Alveolitis Linfocítica, Neumonitis intersticial linfocítica, Pseudolinfoma, Enfermedad pulmonar subclínica y Rash cutáneo (2,4,8).

Este mecanismo está dado por la hiperactividad policlonal de los Linfocitos B (células B) que se va a expresar por hipergamaglobulinemia y complejos inmunes circulantes^{9,4}, producción de múltiples autoanticuerpos contra órgano-específico y no-órgano-específicos: como factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, antisíndrome de Sjögren A (antiSS-A) y antisíndrome de Sjögren B (antiSS-B) y la pérdida de tolerancia inmunológica, que van a actuar en contra de las células del parénquima glandular (4,7,9,10). Tengner P. 1998 en los resultados de su estudio, obtuvo que "los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB son producidos y están presentes en los sitios de inflamación e indican el potencial de participación en la exocrinopatía autoinmune de esa enfermedad"(11).

Detonantes:

a) No Inmunológicos: representados por las infecciones virales: Virus de Hepatitis C (controversial) (7,4), Herpes virus y Retrovirus, entre ellos se incluyen Virus de Epstein-Barr (EBV), Citomegalovirus (CMV) y Herpes Virus Humano 6 (HHV-6); ellos poseen un mimetismo molecular con las proteínas del hospedero, por lo que las glándulas salivales son el principal tejido afectado además de ser el sitio de latencia de cierto número de agentes virales (7,2).

b) Autoagresión del Sistema Inmunológico: cuando se localiza a nivel de glándulas exocrinas, especialmente las glándulas salivales mayores y menores, ellas van a ser el blanco a destruir; tanto a nivel epitelial, ductal como acinar se va a desencadenar una respuesta inmunológica intensa⁷. Según Kassan en el 2004, en el S.S. el 20% del infiltrado lo constituyen células B que producen en el sitio inmunoglobulinas con actividad de auto-anticuerpos. El infiltrado va a contener también: células T y B, plasmocitos, predominio de células T ayudadoras CD4 activadas, Factores de Necrosis Tumoral (TNF-? y TNF-?), IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-18 (4,7).

El "Proyecto Genoma Humano" estudia la secuencia completa del genoma humano, ellos han encontrado que el Síndrome de Sjögren así como otras enfermedades genéticas, están relacionados con el cromosoma 1: 263 x 10⁶ bases (12).

Epidemiología:

Tanto la causa de este Síndrome como su prevención se desconocen, afecta al 3% de la población de todos los grupos raciales y étnicos^{3,9}, de los cuales con mayor frecuencia son mujeres, entre 40 y 50 años^{1,9}, con una proporción de mujeres a hombres de 9:1 (1,4) es poco frecuente en niños (9,3).

Diversas enfermedades y tratamientos que ocasionan Xerostomía los cuales debemos tener presente a la hora de hacer el diagnóstico definitivo del SS:

- a. Tratamientos de Radioterapia y Quimioterapia de cabeza y cuello que causan efectos secundarios directos que comienzan con la lesión primaria en los tejidos bucales y los efectos secundarios indirectos como la mielosupresión, pérdida de células inmunes situadas en los tejidos y la pérdida de elementos salivales de protección (13,15,16).
- b. Fármacos con efectos antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos, antiparkinsonianos, benzodiazepinas, antihipertensivos, antihistamínicos, diuréticos, fenotiacinas, clorhidrato de clonidina y analgésicos narcóticos, entre otros; el síntoma desaparece después de suspender el tratamiento (15,16,4,17,18).
- c. Enfermedades autoinmunes: Síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, dermatomiositis (16,4,17,3).
- d. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (4,18,7).
- e. Obstrucción, excisión, aplasia e infección de las glándulas salivales (17,16).
- f. Enfermedades Sistémicas: Anemias perniciosas y ferropénica, diabetes mellitus, uremia, hipertensión, enfermedad tiroidea, deficiencia de ácido fólico, disfunción hormonal, Parkinson, deshidratación que aparece en los estados febriles, poliurea, diarrea, hemorragias, intervenciones quirúrgicas, insuficiencia pancreática (18,17,16).
- g. Ausencia de dientes, produciendo disminución de los estímulos mecánicos (16).
- h. Situaciones psicopatológicas que afectan el sistema nervioso central como el stress, la ansiedad, la depresión o la anorexia pueden producir xerostomía (16,17).

Clasificación del Síndrome de Sjögren:

Primario: (SSP) cuando el individuo presenta xeroftalmia y xerostomía (exocrinopatía aislada) (1,2,4,18); y

Secundario: (SSS) cuando además del SSP hay alguna enfermedad del tejido conectivo asociada (colágenopatía) (1,2,4,8,18).

Signos y Síntomas:

Resequedad en los ojos y boca. La xerostomía puede definirse como tal, cuando hay una disminución del flujo de saliva inferior a la mitad tanto en reposo como en estímulo¹⁶. Se estima, con la sialometría, que la secreción media de saliva en reposo es de 0.2-0.5 ml/min. y que la secreción de saliva estimulada es de 1 a 2 ml/min. (16,1), haciendo un total entre 1 y 2 litros al día (19). Es importante destacar que el umbral de boca seca varía de paciente en paciente y que no todos los grados de hipofunción salival se acompañan de sequedad bucal (16).

Pueden presentarse úlceras bucales, disfagia, ronquera, fatiga, opacidad de la córnea, glándulas inflamadas (3), disgeusia, halitosis, dificultad para el uso de prótesis dental, la mucosa bucal presenta pérdida de brillo y palidez, dorso de la lengua con fisuras, laringitis, dispepsia, estreñimiento (16), caries dental severa (3,15), faringitis (16,8), nefritis, vasculitis (habitualmente cutánea), polineuropatía, neumonitis intersticial, pseudolinfoma, enfermedad tiroidea autoinmune⁵, otitis crónica (8).

Exámenes que son indicativos de la presencia del SS:

a) Pruebas Serológicas:

a.1) Anticuerpo antinucleares (ANA) por inmunofluorescencia indirecta positiva (1,3).

a.2) Presencia de crioglobulinas, Total sérico de Ig G y Factor reumatoide circulante elevado (4,10,1,3).

a.3) Anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles: Anti-Ro(SS-A) y Anti-La(SS-B) positivos, estos anticuerpos están presentes en el 70 a 80% de los casos de SS1,(10).

a.4) Anti SM, Anti RNP están frecuentemente asociados a Lupus eritematoso sistémico (1).

a.5) Anti SCL-70 asociado con Esclerosis Sistémica Progresiva (1).

a.6) Autoanticuerpos séricos dirigidos contra el receptor muscarínico M3 (18).

a.7) Autoantígeno alfa-fodrina (18).

b) Biopsia de glándulas salivales menores (labio inferior), en el estudio histopatológico vamos a obtener un infiltrado mononuclear, 50 o más linfocitos (1 foco) de una muestra de aproximadamente 4mm², células T ayudadoras, linfocitos B (1,4,10).

b.1) Análisis de la presencia de la proteína CD40 en muestra obtenida de glándulas salivales menores (4,20).

c) Pruebas para la resequeidad ocular:

c.1) Examen con lámpara de hendidura con Tinción de Rosa de Bengala (4,18,1,3).

c.2) Pruebas de Schirmer (4,18,1).

d) Sialografía y Centellografía Salival, con la utilización de un isótopo de pertequeonato de Tecnecio 99 secuencial con una cámara de rayos gamma (4,1,9).

e) Sialometría (1,4).

Tratamiento de la Xerostomía como síntoma inducido por el SS:

El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas y limitar las lesiones resultantes de la xerostomía (4,18).

Se recomienda tomar agua con una frecuencia de 8 a 10 vasos diarios (15,17).

Masticar chicle sin azúcar (15,21,18).

Ingerir alimentos que requieran una función masticatoria más enérgica como la zanahoria; estímulos gustativos con alimentos ácidos-amargos, aunque el beneficio sea escaso (16,21).

Consumo de leche durante las comidas ya que ésta humedece y lubrica la mucosa oral, facilitando la masticación e ingestión de los alimentos.

Tiene potencial anticariogénico, neutraliza los ácidos de los alimentos, contribuye a la remineralización del esmalte por su contenido de calcio y fósforo (15,21).

Evitar, dentro de lo posible, medicamentos que causen resequeidad, como los enumerados anteriormente, en la lista de fármacos que producen xerostomía (3,4).

Cepillado frecuente de los dientes, uso del hilo dental, uso de antisépticos orales como la clorhexidina y revisiones periódicas con el odontólogo para tratamientos de higiene bucal y aplicaciones tópicas de flúor (4,16,15,21).

El uso del Clorhidrato de Pilocarpina (Salagen®), ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de Norteamérica para el tratamiento de los signos y síntomas de hiposalivación en los pacientes con SS (22); es una droga parasimpaticomimética (21,22), así como el Clorhidrato de Cevimelina; ambos son estimuladores de los subtipos de receptores muscarínicos M1 y M3 que están localizados en las células acinares y ductales de las glándulas salivales y lagrimales (4), solamente actúan sobre el tejido acinar remanente sano (21,23). La Pilocarpina es extraída de una planta llamada "Pilocarpus" (22), actúa estimulando las secreciones de glándulas salivales, lacrimales (de corta acción), gástricas, intestinales, respiratoria y pancreáticas (4,23,21). La pilocarpina es utilizada también en el tratamiento del glaucoma primario, es fármaco de primera línea, en los casos de resistencia o intolerancia suele usarse el carbacol o la fisostigmina (24). Tiene como efectos secundarios: espasmo ciliar, cefalea, falsa miopía, disminución de la visión nocturna (pupila pequeña fija), en individuos mayores de 60 años aceleran la formación de cataratas (24). Sudores excesivos y náuseas ya que están relacionadas con el estímulo secretorio de la pilocarpina.

Puede tener efectos cardiovasculares y pulmonares por lo que se debe limitar su uso en personas asmáticas y pacientes con tratamiento de beta-bloqueadores, entre otros (4,24).

Sin embargo Hendrickson y col. 2004, quienes trabajan en el Departamento de Emergencias Médicas de la Universidad de Salud y Ciencia de Oregon, hacen una publicación, donde reportan un caso de una paciente con SS, con sobredosis, no intencional, de pilocarpina, y refieren que los síntomas de la paciente fueron bradicardia y leve hipotensión, los cuales fueron atendidos con 0.5 mg de atropina por vía intravenosa, recuperándose sin incidentes. Indican que la toxicidad tanto de la pilocarpina como de la cevimelina han sido raramente reportadas en la literatura. Hay otros fármacos parasimpaticomiméticos como la anetoletritiona, betanecol, neostigmina y distigmina (16).

Estudios recientes comprueban la efectividad del Clorhidrato de Pilocarpina, del Clorhidrato de Cevimelina y de las dosis necesarias para lograr efecto positivo en los pacientes que tienen el SS; entre ellos podemos nombrar:

Vivino F.B. et al en 1999, obtuvo que la administración de pilocarpina en pacientes con SSP o SSS, en dosis orales: tabletas de 5mg 4 veces al día (20mg diarios) fueron bien toleradas y produjeron una mejora significativa en los síntomas de xerostomía, xeroftalmia y la resequeidad en otros lugares del cuerpo (26).

Rhodus N.L. en 1999, recomienda a pacientes con SSP y SSS dosis de pilocarpina en un rango de 2.5mg a 5mg de 2 a 6 veces al día, teniendo una dosis máxima de 30mg diarios (22).

Petrone D. et al. en 2002, estudió el Clorhidrato de Cevimelina y concluyó que en dosis de 30mg 3 veces al día, se obtenían mejoras significativas en los síntomas de resequeidad del SS, además de ser bien toleradas (27).

Shiozawa A. en el 2002, estudia el efecto del hidro-clorhidrato de Cevimelina (Saligren) en cápsulas de 30mg por vía intraduodenal, sobre ratas y ratones, durante 4 semanas, obteniendo incremento en el flujo salival (28).

Nishinarita M y col. en el 2004, investigó el efecto del Clorhidrato de Cevimelina sobre la tos seca en el SS, 8 de 9 pacientes estudiados con el SS, obtuvieron resultados positivos al tratamiento, incrementándose la secreción en las mucosas de las vías respiratorias (29).

Suzuki K. y col. en mayo del 2005, realizan un estudio sobre los efectos de la Cevimelina sobre los componentes salivales en pacientes con SS; en donde obtienen incremento en el fluido salival, en la concentración de amilasa salival y en las IgA (30).

Nuevos estudios introducen el Alfa Interferón Humano (INF-?) como tratamiento de la xerostomía en pacientes con SS (31).

Cummins M.J. y colaboradores en el 2003 y por otro lado Khurshudian A.V. en el 2003, hacen estudios con dosis de INF-? por vía oral de 150 UI 3 veces al día, a pacientes con SS primario y obtienen un incremento en el flujo de saliva no estimulada y mejoras en los síntomas de xerostomía y xeroftalmia, sin efectos adversos de importancia y observando buena tolerancia de los pacientes al medicamento (31,32).

Uso de la Saliva Artificial y Humectantes Bucales:

Son usadas antes, durante y después de las comidas, estudios sugieren que las preparaciones con base de mucina de origen animal son menos pegositas, permanecen más tiempo en la boca y necesitan ser aplicadas con menos frecuencia, deben tener Ph neutro y electrolitos de flúor. Algunos sustitutos pueden tener Carboximetilcelulosa (CMC) muy viscosos o

Hidroximetilcelulosa (HMC) poco viscosos (34,17,21,22,33).

Existen en el mercado diferentes productos, algunos de ellos se pueden obtener en cualquier farmacia nacional, extranjera y otros pueden comprarse por Internet.

Algunos productos de El Reino Unido y su composición (33,34):

Salivix®: son pastillas libres de azúcar que contienen acacia, ácido maleico, etc.

AS Saliva Orthana®: tabletas a base de la mucina gástrica de porcino, contienen sorbitol, xilitol, fluoruro de sodio. Presentación: spray oral y tabletas.

Glandosane®, Luborant®, Salivace®, Saliveze®: sprays con base de carmelosa.

Oralbalance®: gel con base de hidroxietil celulosa, contiene peroxidasa salival.

Biotone Oralbalance®: lactoperoxidasa, gluco-oxidasa y xilitol en gel.

Luborant®: spray oral con sorbitol, sodio y carmelosa.

Biotone®: enjuague bucal, pasta de dientes y saliva artificial en gel.

Algunos productos de Estados Unidos de Norteamérica, su compañía manufacturera y presentación (35):

Glandosane®: Kenwood Therapeutics, solución acuosa hidratante en spray.

Moi-Stir®: Kingswood Laboratories, Inc., Spray con bomba; suplemento salival.

Mouthkote®: Parnell Pharmaceuticals, Inc., solución acuosa hidratante.

Optimoist®: Colgate-Palmolive, solución acuosa hidratante, en spray33.

Biotone®: Laclede, Inc., gel lubricante oral.

Salivart®: Gebaur Company, aerosol acuoso en spray hidratante.

Algunos productos en Venezuela:

Summer Fruits®: caramelos, sin azúcar ni carbohidratos. Contienen Sweet'n low. 78 grs.

Virginia Mix®: caramelos sin azúcar, bajo en calorías, sin colorantes. 85 grs.

Fruit Flavors®: caramelos, sin azúcar, contienen Sweet'n low. 78 grs.

Vita fresh®: caramelos sin azúcar.

Trident®: goma de mascar, sin azúcar, sabores a yerbabuena, menta, canela.

Biggis®: goma de mascar sin azúcar.

Bolibomba®: goma de mascar sin azúcar.

RECONOCIMIENTOS: Por su revisión crítica y redacción Od. Eva Núñez y Dr. Darío A. Malchiodialbedi F.

REFERENCIAS:

1. Rivera H.: Criterios de diagnóstico en el Síndrome de Sjögren. Venezuela Odontológica. (2000);53(3):117-9.
2. Santos M.M.: Efecto del Anethol Trithione (ANT) en pacientes con Xerostomía inducida por el Síndrome de Sjögren. Tesis de grado para la obtención de título de Magister en Medicina Estomatológica. (Mayo 1999); 71-7.
3. MedlinePlus. Síndrome de Sjögren. 2005, obtenible en el:

- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000456.htm> [consulta: 5 de febrero 2006].
4. Kassan S.S., Moutsopoulos H.M.: Clinical Manifestations and early Diagnosis of Sjögren Syndrome. *Arch Inter Med.* (2004);164(12):1275-84.
 5. Wilson J.D., Braunwald E., Isselbacher K.J., Petersdorf R.G., Martin J.B., Fauci A.S., Root R.K.: *Compendio Principios de Medicina Interna.* 12ª edición. Mexico. Editorial Interamericana McGraw Hill. (1992).
 6. Klestov A.C., Weeb J., Latt, D., Schiller G., McNamara K., Young D.Y., Hobbes J., Fetherson J.: Treatment of Xerostomia: a double blind trial in 108 patients with Sjögren's Syndrome. *Oral Surg.* (1981);51:594-595.
 7. Castillo C. S.: Síndrome de Sjögren. *Patogénesis. Venezuela Odontológica.* (2000);53(3):120-4.
 8. Talal N.: Overview of Sjögren's Syndrome. *J Dent Res.* (1987);66:672-4.
 9. Regezi J.A., Sciubba J.J.: *Patología Bucal.* México. Interamericana McGraw-Hill. (1991).
 10. Atkinson J.C., Fox P.C.: Sjögren's Syndrome: Oral and Dental Considerations. *JADA.* (1993);124:74-86.
 11. Tengner P., Halse A.K., Jonsson R., Wahren-Herlenius M.: Detection of anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibody-producing cells in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* (1998);41(12):2238-48.
 12. Vázquez-Contreras E.: Algunos datos relacionados con el genoma humano. 2006, obtenible en el: <http://bq.unam.mx/~evazquez> [consulta: 15 febrero 2006].
 13. National Cancer Institute. Complicaciones orales de la quimioterapia y la radioterapia a la cabeza y cuello. 2.005, obtenible en el: www.cancer.gov [consulta: 1 diciembre 2005].
 14. Cahil M., Rose M.B.: "Signos y Síntomas". México. Manuales Médicos Interamericana. Interamericana McGraw-Hill. (1990).
 15. Virtual Hospital. Saliva: It protects our Mouth. Junio 2003, obtenible en el: www.vh.org [consulta 1 de febrero 2006].
 16. Wikipedia. Xerostomía. 2.005, obtenible en el: <http://es.wikipedia.org/wiki/Xerostom%C3%ADa> [consulta: 4 febrero 2006].
 17. Desiato C. A.C.: Efecto del Calcio, Fosfato y Fluoruro sobre la viscosidad del sustituto salival (U.C.V.). Trabajo de Ascenso. Caracas. (1995);117-22.
 18. Martín J.J.: Síndrome de Sjögren, obtenible en el: www.medynet.com/elmedico/biblio/index.htm [consulta 30-3-06].
 19. Wikipedia: Saliva. Obtenible en el: <http://es.wikipedia.org/wiki/Saliva> [consulta: 14 diciembre 2005].
 20. Dimitriou I.D., Kapsogeorgou E.K., Moustopoulos H.M., Manoussakis M.N.: CD40 on salivary gland epithelial cells: high constitutive expression by cultured cells from Sjögren's syndrome patients indicating their intrinsic activation. *Clin Exp Immunol.* (2002);127(2):386-92.
 21. Maher K.: Cancer Source RN.com. Dryness of the Mouth. 2004, obtenible en el: www.CancerSourceRN.com [consulta 1 febrero 2006].

22. Rhodus N.L.: Sjögren's Syndrome. *Quintessence Int.* (1999);30:689-99.
23. Vissink A.: Salivary Gland Function and Head and Neck Radiotherapy: The potential role of Pilocarpine to reduce Irradiation-Induced Hypofunction. Obtenible en el: <www.mascc.org> [consulta 14 diciembre 2.005].
24. Gordon E.J.: *Manual de Terapéutica Farmacológica*. México. Editorial Interamericana. (1986).
25. Hendrickson R.G., Morocco A.P., Greenberg M.I.: Pilocarpine toxicity and the treatment of xerostomía. *J Emerg Med.* (2004);26(4):429-32.
26. Vivino F.B., Al-Hashimi I., Khan Z., LeVeque F.G., Salisbury P.L. 3rd, Tran-Johnson T.K., Muscoplat C.C., Trivedi M., Goldlust B., Gallagher S.C.: Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Inter Med.* (1999);159(2):174-81.
27. Petrone D., Condemi J.J., 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 Rheum.* (2002);46(3):748-54.
28. Shiozawa A.: Cevimeline hydrochloride hydrate (Saligren capsule 30mg): a review of its pharmacological profiles and clinical potential in xerostomia. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* (2002);120(4):253-8.
29. Nishinarita M., Hanzawa M., Iikuni N., Ota S.: The effectiveness of cevimeline hydrochloride on dry cough in Sjögren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* (2004);27(2):99-102.
30. Suzuki K., Matsumoto M., Nakashima M., Takada K., Nakanishi T., Okada M., Ohsuzu F.: Effect of Cevimeline on salivary components in patients with Sjögren syndrome. *Pharmacology.* (2005);74(2):100-5.
31. Cummins M.J., Papas A., Kammer G.M., Fox P.C.: Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results. *Arthritis Rheum.* (2003);49(4):585-93.
32. Khurshudian A.V.: A pilot study to test the efficacy of oral administration of interferon-alpha lozenges to patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* (2003);95(1):38-44.
33. Salinas J.: Estudio del efecto de Cloroquina fosfato en pacientes con xerostomía inducida por el Síndrome de Sjögren. Tesis de grado para la obtención de título de Magister en Medicina Estomatológica. (2003);118-22.
34. Artificial Saliva. 2003, obtenible en el: <www.palliativedrugs.com/content/monographs/ARTIFICIAL%20SALIVA.html> [consulta 1 febrero 2006].
35. Wynn R.L., Meiller T.F.: Artificial saliva products and drugs to treat xerostomia. *Gent Dent.* (2000);48(6):630-6.