



Universidad
José Antonio Páez

UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE LA PILOCARPINA Y LA
CEVIMELINA COMO FÁRMACO SIALOGOGO EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON SIALOADENITIS RADIOTERAPÉUTICA**

Autor(es):

Díaz A., Isabel V.

C.I. V-28.357.997

Ventura P., Melany D.

C.I. V-27.286.381

Urb. Yuma II, Calle N° 3. Municipio San Diego

Teléfono: (0241) 8714240 – Fax: (0241) 8712394



**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA**



**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE LA PILOCARPINA Y LA
CEVIMELINA COMO FARMACO SIALOGOGO EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON SIALOADENITIS RADIOTERAPÉUTICA**

Trabajo de Grado presentado como requisito parcial para optar al título de Odontólogo

Autor(es):

Díaz A., Isabel V.
C.I. V-28.357.997

Ventura P., Melany D.
C.I. V-27.286.381

Tutor(a): Arehana C. Herrera S.

Asesor Metodológico:

San Diego, Diciembre de 2021



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE LA PILOCARPINA Y LA
CEVIMELINA COMO FÁRMACO SIALOGOGO EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON SIALOADENITIS RADIOTERAPÉUTICA**

ESTUDIANTES

Cédula de Identidad N°

Nombres y Apellidos

1. V-28.357.997

Isabel Victoria Diaz Araujo

2. V-27.286.381

Melany Daniela Ventura Peña

Tutor Propuesto: Arehana C, Herrera S.

Cédula de Identidad N° V-21.485.039




REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



CONSTANCIA DE ACEPTACIÓN DEL TUTOR

Mediante la presente hago constar que he leído el Trabajo de Grado, elaborado por los ciudadanos Isabel V. Diaz A., titular de la cédula de identidad N° V-28.357.997, y Melany D. Ventura P., titular de la cédula de identidad N° V-27.286.381, para optar al grado académico de odontólogo, cuyo título es **“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE LA PILOCARPINA Y LA CEVIMELINA COMO FÁRMACO SIALOLOGICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON SIALOADENITIS RADIOTERAPÉUTICA”**, y declaro que acepto la tutoría del mencionado Trabajo de Grado durante su etapa de desarrollo hasta su presentación y evaluación por el jurado evaluador que se designe; según las condiciones del Reglamento de Estudios de la Universidad José Antonio Páez.

En San Diego, a los nueve días del mes de octubre del año dos mil veintiuno.



Ord. Arehana Herrera
RIF. V-21485039-3
MPPS: 34092 COV: 34550

Arehana C. Herrera S.

C.I. V-21.485.039




REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



CONSTANCIA DE APROBACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN PÚBLICA
DEL TRABAJO DE GRADO

Quien suscribe, Arehana Herrera, portador(a) de la cédula de identidad N° V-21.485.039, en mi carácter de tutor(a) del trabajo de grado presentado por los(as) ciudadanos(as) Isabel Victoria Diaz Araujo y Melany Daniela Ventura Peña, portador(es) de la cédula de identidad N° V-28.357.997 y N° V-27.286.381, titulado “Estudio comparativo de la eficacia de la pilocarpina y la cevimelina como fármaco sialogogo en pacientes diagnosticados con sialoadenitis radioterapéutica” presentado como requisito parcial para optar al título de Odontólogo, considero que dicho trabajo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la presentación pública y evaluación por parte del jurado examinador que se designe.

En San Diego, a los nueve días del mes de octubre del año dos mil veintiuno.



Ord. Arehana Herrera
RIF. V-21485039-3
MPPS: 34092 COV: 34550

Arehana C. Herrera S.

C.I. V-21.485.039



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



ACTA DE REVISIÓN DEL TRABAJO DE GRADO

Quien suscribe esta Acta, AREHANA HERRERA titular de la cédula de identidad N° 21.485.039, tutor de contenido, deja constancia que el Trabajo de Grado titulado: **“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE LA PILOCARPINA Y LA CEVIMELINA COMO FÁRMACO SIALOGOGO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON SIALOADENITIS RADIOTERAPÉUTICA”**, realizado por los ciudadanos Isabel Diaz titular de la cédula de identidad N° V-28.357.997; y Melany Ventura titular de la cédula de identidad N° V-27.286.381; ha sido revisado y, cumpliendo con los requisitos exigidos para su presentación, recomiendan su tramitación ante el organismo académico correspondiente.

Arehana C. Herrera S.

Od. Arehana Herrera
RIF. V-21485039-3
MPPS: 34092 COV: 34550

04.12.2021

Nombre del Tutor Académico

Firma

Fecha

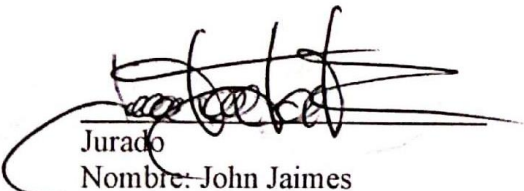


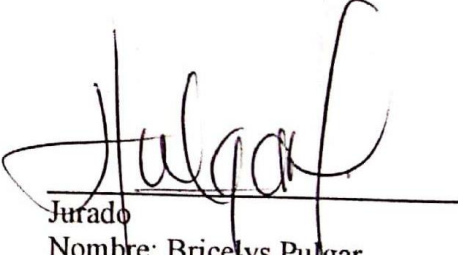
REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA




ACTA DE APROBACIÓN DEL TRABAJO DE GRADO

El jurado designado por la Facultad de Ciencias de la Salud, para la evaluación del trabajo de grado titulado: **“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE LA PILOCARPINA Y LA CEVIMELINA COMO FÁRMACO SIALOGOGO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON SIALOADENITIS RADIOTERAPÉUTICA”**, realizado por los ciudadanos Isabel V. Díaz A., titular de la cédula de identidad N° V-28.357.997, y Melany D. Ventura P., titular de la cédula de identidad N° V-27.286.381, cursantes de la carrera de ODONTOLOGÍA, hace constar después de analizar su contenido y oír su exposición oral, considera que reúne los méritos suficientes para su aprobación.


Jurado
Nombre: John Jaimes
C.I.: V-19.931.500


Jurado
Nombre: Bricelys Pulgar
C.I.: V-19.567.948


Tutor Académico
Nombre: Arehana Herrera
C.I.: V-21.485.039



ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO	pp.
Lista de cuadros o tablas.....	ix
Lista de gráficos y figuras.....	x
Resumen.....	xi
Introducción.....	1
Materiales y métodos.....	3
Tabla de hallazgos.....	7
Resultados.....	11
Discusión.....	13
Conclusiones.....	14
Referencias bibliográficas.....	15

LISTA DE CUADROS O TABLAS

CONTENIDO

Cuadro Tablas		pp.
1	Tasa de incidencia de sialoadenitis en pacientes que reciben radioterapia.....	8
2	Capacidad del aumento de la tasa salival que ejerce la pilocarpina y la cevimelina en pacientes con sialoadenitis radioterapéutica.....	9
3	Relación de la hiposalivación y xerostomía según la dosis de radiación recibida por el paciente.....	11
4	Cuadro comparativo de los efectos secundarios y la posología entre la pilocarpina y la cevimelina.....	12
5	Formulación de la búsqueda para la tasa de incidencia de sialoadenitis en pacientes que reciben radioterapia en el motor de búsqueda PubMed.....	30
6	Formulación de la búsqueda para la capacidad del aumento de la tasa salival que ejerce la pilocarpina y la cevimelina en pacientes con sialoadenitis radioterapéutica en el motor de búsqueda ScienceDirect..	31
7	Formulación de la búsqueda para la capacidad del aumento de la tasa salival que ejerce la pilocarpina y la cevimelina en pacientes con sialoadenitis radioterapéutica en el motor de búsqueda PubMed.....	31
8	Formulación de la búsqueda para la capacidad del aumento de la tasa salival que ejerce la pilocarpina y la cevimelina en pacientes con sialoadenitis radioterapéutica en el motor de búsqueda ScienceDirect.	32
9	Formulación de la búsqueda para la relación de la hiposalivación y xerostomía según la dosis de radiación recibida por el paciente en el motor de búsqueda PubMed.....	32
10	Formulación de la búsqueda para la relación de la hiposalivación y xerostomía según la dosis de radiación recibida por el paciente en el motor de búsqueda Google Académico.....	34
11	Formulación de la búsqueda para la relación de la hiposalivación y xerostomía según la dosis de radiación recibida por el paciente en el motor de búsqueda Dialnet.....	34
12	Valoración de sesgo para la tasa de incidencia de sialoadenitis en pacientes que reciben radioterapia.....	35

13	Valoración de sesgo para la capacidad del aumento de la tasa salival que ejerce la pilocarpina y la cevimelina en pacientes con sialoadenitis radioterapéutica.....	35
14	Valoración de sesgo para la relación de la hiposalivación y xerostomía según la dosis de radiación recibida por el paciente.....	36

LISTA DE GRÁFICOS Y FIGURAS

CONTENIDO

Figura		pp.
1	Diagrama de flujo PRISMA 2020 para estudiar la tasa de incidencia de sialoadenitis en pacientes que reciben radioterapia.....	4
2	Diagrama de flujo PRISMA 2020 para determinar la capacidad del aumento de la tasa salival que ejerce la pilocarpina y la cevimelina en pacientes con sialoadenitis radioterapéutica.....	5
3	Diagrama de flujo PRISMA 2020 para relacionar la hiposalivación y la xerostomía según la dosis de radiación recibida por el paciente.....	6



REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD JOSÉ ANTONIO PÁEZ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA



**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE LA PILOCARPINA Y LA
CEVIMELINA COMO FÁRMACO SIALOGOGO EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON SIALOADENITIS RADIOTERAPÉUTICA**

Autor(es): Diaz, Isabel. Ventura, Melany.

Tutor(a): Arehana Herrera

Fecha: Diciembre, 2021

RESUMEN INFORMATIVO

La hiposalivación es una condición mediante el cual, la función salival disminuye su cantidad y calidad. Así mismo, tiene alta prevalencia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia, debido a que la acción directa de la radiación ionizante sobre los acinos salivales provoca un proceso inflamatorio conocido como sialoadenitis radiogénica, afecta aproximadamente al 93% de los pacientes durante el tratamiento. El objetivo de la presente investigación es comparar la respuesta de la pilocarpina y la cevimelina en la xerostomía inducida por sialoadenitis radioterapéutica. Se realizó una revisión sistemática con las principales bases de datos médicas, incluidas PubMed, Dialnet, ScienceDirect y Google Académico, comprendidos entre los años 2010 al 2021, dando como resultado que la pilocarpina puede aumentar el flujo salival solo 0,04 ml de 3 a 6 meses de tratamiento. En cambio, la cevimelina demostró una mejora significativa después de 3 meses para los pacientes con xerostomía e hiposalivación que están recibiendo radioterapia en cabeza y cuello, este logra aumentar el flujo salival incluso hasta 0,41 ml desde el inicio del tratamiento hasta los 6 meses. En conclusión, ambos medicamentos aumentan significativamente el flujo salival estimulado, sin embargo, la cevimelina tiene una eficacia superior y más rápida en comparación con pilocarpina, además, produce menores efectos secundarios que la pilocarpina. Este trabajo de investigación se realiza en el área de biología bucal y salud de la escuela de odontología de la Universidad José Antonio Páez, la línea de investigación por la que se rige es patología general y bucal.

Palabras clave: Pilocarpina, cevimelina, sialoadenitis radioterapéutica, xerostomía, flujo salival.



BOLIVARIAN REPUBLIC OF VENEZUELA
JOSÉ ANTONIO PÁEZ UNIVERSITY
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
DENTISTRY SCHOOL



**COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF PILOCARPINE VS
CEVIMELIN AS A SIALOGOGUE DRUG IN PATIENTS DIAGNOSED WITH
RADIOTHERAPEUTIC SIALADENITIS**

Author(s): Diaz, Isabel. Ventura, Melany.

Tutor(s): Arehana Herrera

Date: December, 2021

ABSTRACT

Hyposalivation is a condition that salivary function decreases in quantity and quality. This condition is extremely common in cancer patients undergoing head and neck radiation therapy, because the direct action of ionizing radiation on the salivary acini causes an inflammatory process known as radiogenic sialadenitis, affecting approximately 93% of patients during the treatment. The objective of the present investigation is compare the response of pilocarpine and cevimeline in xerostomia induced by radiotherapeutic sialadenitis. A systematic review was carried out with the main medical databases, including PubMed, Dialnet, ScienceDirect and Google Scholar, between the years 2010 to 2021, resulting in pilocarpine can increase salivary flow only 0.04 ml on 3-6 months of treatment. In contrast, cevimeline showed a significant improvement after 3 months for patients with xerostomia and hyposalivation who are receiving head and neck radiation therapy, this manages to increase salivary flow even up to 0.41 ml from the start of the treatment up to 6 months. In conclusion, both sialogogues significantly increase stimulated salivary flow, however, cevimeline has a higher and faster efficacy compared to pilocarpine, in addition, it produces fewer side effects than pilocarpine. This research is carried out in the area of oral biology and health of dentistry school of the José Antonio Páez University, the line of research by which it is governed is general and oral pathology.

Key words: Pilocarpine, cevimeline, radiotherapeutic sialadenitis, xerostomia, salivary flow.

INTRODUCCIÓN

La saliva es un fluido que se encuentra implicado en una gran variedad de procesos inmunológicos, ésta interactúa con las proteínas y las superficies de la cavidad bucal, con el fin de realizar la homeóstasis inmune. Este fluido, inicia el proceso digestivo con la lubricación de las mucosas en el momento de la ingesta de alimentos, formando el bolo alimenticio, al mismo tiempo que realiza la digestión enzimática de los alimentos (1).

Existen factores que pueden alterar la cantidad y la calidad de la saliva, y en consecuencia alteran las funciones que cumplen. Entre esas se puede mencionar la alteración de los centros salivales del sistema nervioso central. La falta de diagnóstico y tratamiento óptimo aumenta el riesgo de padecer caries, queilitis angular, irritación de la mucosa, dificultad en la deglución, además de inducir halitosis y aumentar la posibilidad de infecciones por hongos como *Candida albicans* (2).

La hipofunción de las glándulas salivales es una morbilidad con alta prevalencia en pacientes con cáncer sometidos a radioterapia de cabeza y cuello, debido a que la acción directa de la radiación ionizante sobre los acinos salivales genera un proceso inflamatorio conocido como sialoadenitis radiogénica, en última instancia conduce a necrosis de los tejidos glandulares, comprometiendo su función y reduciendo la producción de saliva. Por ende, esta patología es considerada como un evento tóxico predecible, que se desarrolla inmediatamente después del inicio de la irradiación; según Melo J. (2021), afecta aproximadamente al 93% de los pacientes durante el tratamiento y se mantiene en forma esencialmente permanente, incluso después de completar la radioterapia, con valores de un 85% más de prevalencia después de 2 años (3).

Sabiendo que la acción directa de la radiación ionizante cae sobre los acinos salivales, las glándulas salivales principales a menudo están involucradas en los campos de radiación

porque se encuentran en las proximidades de los tumores primarios y las cadenas linfáticas de esas regiones, en consecuencia, la radioterapia produce un proceso de degeneración glandular que resulta en hiposalivación y xerostomía. La gravedad de la disfunción salival está relacionada con la dosis de radiación utilizada, el volumen de tejido irradiado y la respuesta individual del paciente (4).

Cabe destacar que, las secuelas orales de la hipofunción de las glándulas salivales y la combinación de enfermedad pulpar dental o periodontal severa, o prótesis dentales mal ajustadas que traumatizan la mucosa oral, pueden conducir a un mayor riesgo de osteorradionecrosis de la mandíbula en pacientes con hipofunción de las glándulas salivales inducida por el tratamiento del cáncer (5).

Debido a esto, preservar la función salival en pacientes sometidos a radioterapia constituye actualmente un reto pese a los avances tecnológicos y farmacológicos que se disponen. Considerando la importancia de la saliva para el mantenimiento de la homeostasis oral y general, este estudio realiza una aproximación actualizada de las principales opciones terapéuticas de la hipofunción salival para este grupo de pacientes (6).

La hiposalivación inducida por radiación da como resultado complicaciones agudas y a largo plazo que pueden afectar negativamente la salud bucal y la calidad de vida. Los médicos deben ser conscientes de la gravedad de la afección y poder identificar y ofrecer opciones de tratamiento eficaces a los pacientes (6).

En cuanto a estas opciones terapéuticas destacan el uso de fármacos sialogogos, entre ellos: betanecol, pilocarpina, clorhidrato de cevimelina, carbacolina y piridostigmina, ayuda a mejorar la enfermedad periodontal, disminuir la caries dental, trastornos del sueño, dolor bucal, dificultad para masticar, disfagia y la instalación de la candida albicans que puede causar la sialoadenitis radioterapéutica (7). Así mismo, existen otras opciones terapéuticas

tales como, la aplicación de amifostina, oxígeno hiperbárico, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea entre otros (8). La acupuntura, la terapia con células madre y la terapia génica en la disfunción salival son otras opciones terapéuticas, pero no existen ensayos clínicos controlados que respalden la eficacia (9).

Sin embargo, las intervenciones terapéuticas actuales brindan un alivio temporal de los síntomas, pero no abordan el daño glandular irreversible (10).

Los sialogogos mencionados parecen ser más efectivos si se da desde el inicio del tratamiento con radioterapia, y no tras haberlo finalizado, por lo que podría tener un efecto preventivo (11).

Por ende, mediante estas acciones preventivas y paliativas pueden mejorar las molestias a nivel bucal de los pacientes que presentan hiposalivación debido a la radiación en cabeza y cuello.

Sin embargo, según Salum F, et al (2018), pueden causar efectos secundarios, destacando las náuseas, lagrimeo, sudoración, micción frecuente, rinitis, cefalea de baja intensidad y molestias gastrointestinales después de 1 mes de uso (4). Por lo tanto, el presente estudio se enfoca específicamente en los sialogogos pilocarpina y cevimelina en la xerostomía inducida por sialoadenitis radioterapéutica, ya que son los más utilizados en América y los menos invasivos, y llegar a una conclusión acerca del sialogogo con más beneficios y menos efectos adversos. El objetivo de la presente investigación es comparar la respuesta de la pilocarpina y la cevimelina en la xerostomía inducida por sialoadenitis radioterapéutica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategias de búsqueda y selección de artículos

La revisión fue elaborada siguiendo las directrices PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis) (12). Se realizó una revisión sistemática de la literatura con las principales bases de datos médicas, incluidas PubMed, Dialnet, ScienceDirect y Google Académico, empleando términos de búsqueda tales como 1. (pilocarpine), 2. (cevimeline), 3. (xerostomia), 4. ("sialadenitis radiotherapeutic"), 5. ("radiotherapy dose"), 6. ("Sialadenitis incidence rate"), 7. ("Incidence sialoadenitis") comprendidos entre los años 2010 al 2021, utilizando los operadores booleanos AND y OR. Se seleccionaron las palabras claves en idioma inglés incluidas en vocabulario controlado Medical Subject Headings (MeSH).

Criterios de elegibilidad

Estudios científicos actualizados con fechas de publicación comprendidas entre los años 2010-2021, estudios donde los autores toman en cuenta la tasa de flujo salival, estudios en donde los participantes presentan diagnóstico de hiposalivación, xerostomía posterior a radioterapia de cabeza y cuello, o sialoadenitis radioterapéutica, estudios en los que se aplique pilocarpina y/o cevimelina para mejorar la tasa del flujo salival, de estudios donde toman en cuenta la dosis de radiación recibida por el paciente, y estudios que toman en cuenta la presentación en tabletas de la cevimelina y la pilocarpina. Cabe destacar que solamente se consideraron artículos en inglés, español y portugués. Así mismo, se excluyeron aquellos artículos que no proporcionaron la información completa y aquellos artículos que tomaban en cuenta los sialogogos en otras presentaciones como el enjuague bucal.

Proceso de selección de estudios y recopilación de datos

En esta fase, para la selección de estudio se llevó a cabo una revisión exhaustiva de los artículos que resultaron del cribado. Se verificaron todos los datos extraídos, encontrándose un total de 2561 artículos para la tasa de incidencia de sialoadenitis en pacientes que reciben radioterapia de cabeza y cuello, a través de búsquedas electrónicas. Se excluyeron 2024 artículos por filtros de búsqueda de la plataforma, resultando en un total de 537 artículos. Así mismo, fueron excluidos 518 artículos basados en la evaluación del título y el resumen, para quedar en 19 artículos para evaluar su elegibilidad. De estos, 8 artículos fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión, y 2 artículos fueron excluidos por duplicado, resultando un total de 9 artículos para su revisión sistemática (Figura 1). Se utilizaron las palabras clave Sialadenitis, “Radiotherapeutic Sialadenitis”, “Sialadenitis incidence rate”, “Incidence sialoadenitis”.

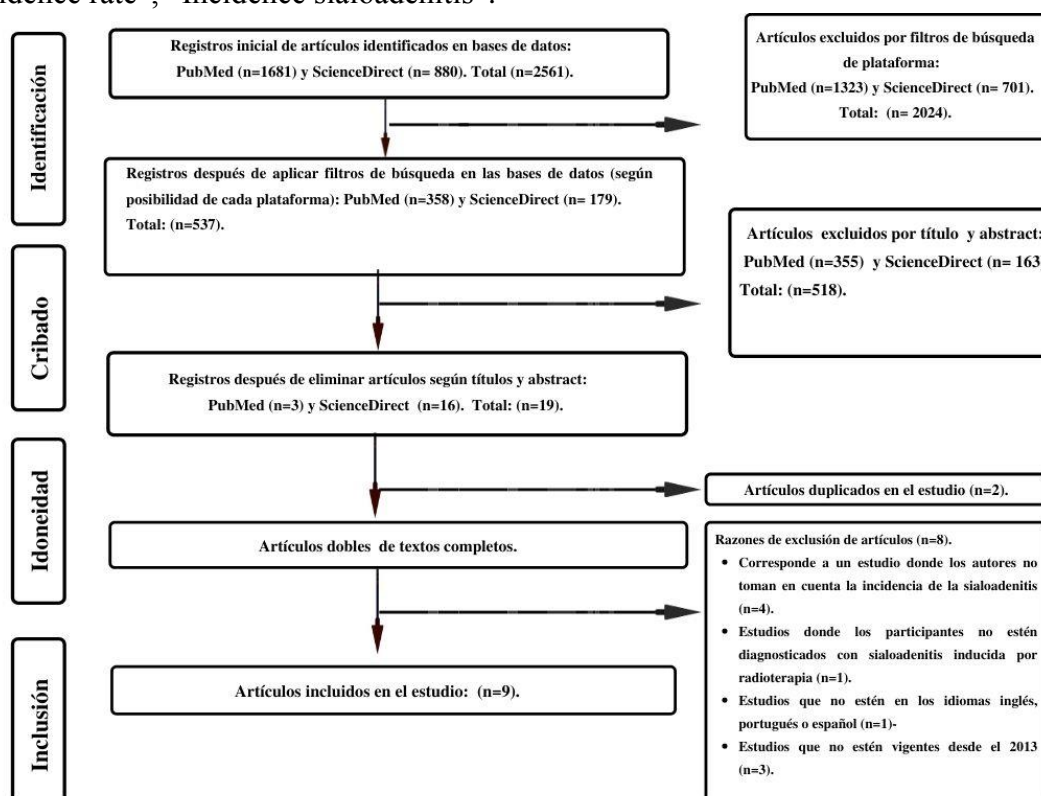


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para estudiar la tasa de incidencia de sialoadenitis en pacientes que reciben radioterapia.

Así mismo, obteniéndose un total de 1576 artículos para determinar la capacidad del aumento de la tasa salival que ejerce la pilocarpina y la cevimelina en pacientes con sialoadenitis radioterapéutica, a través de búsquedas electrónicas. Se excluyeron 1475 artículos por filtros de búsqueda de la plataforma, resultando en un total de 101 artículos. Así mismo, fueron excluidos 62 artículos basados en la evaluación del título y el resumen, para quedar en 33 artículos para evaluar su elegibilidad. De estos, 22 artículos fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión, y 2 artículos fueron excluidos por duplicado, resultando un total de 9 artículos para su revisión sistemática (Figura 2). Utilizando las palabras clave Cevimelina, pilocarpine, xerostomia, “sialadenitis radiotherapeutic”, “head and neck radiotherapy”.

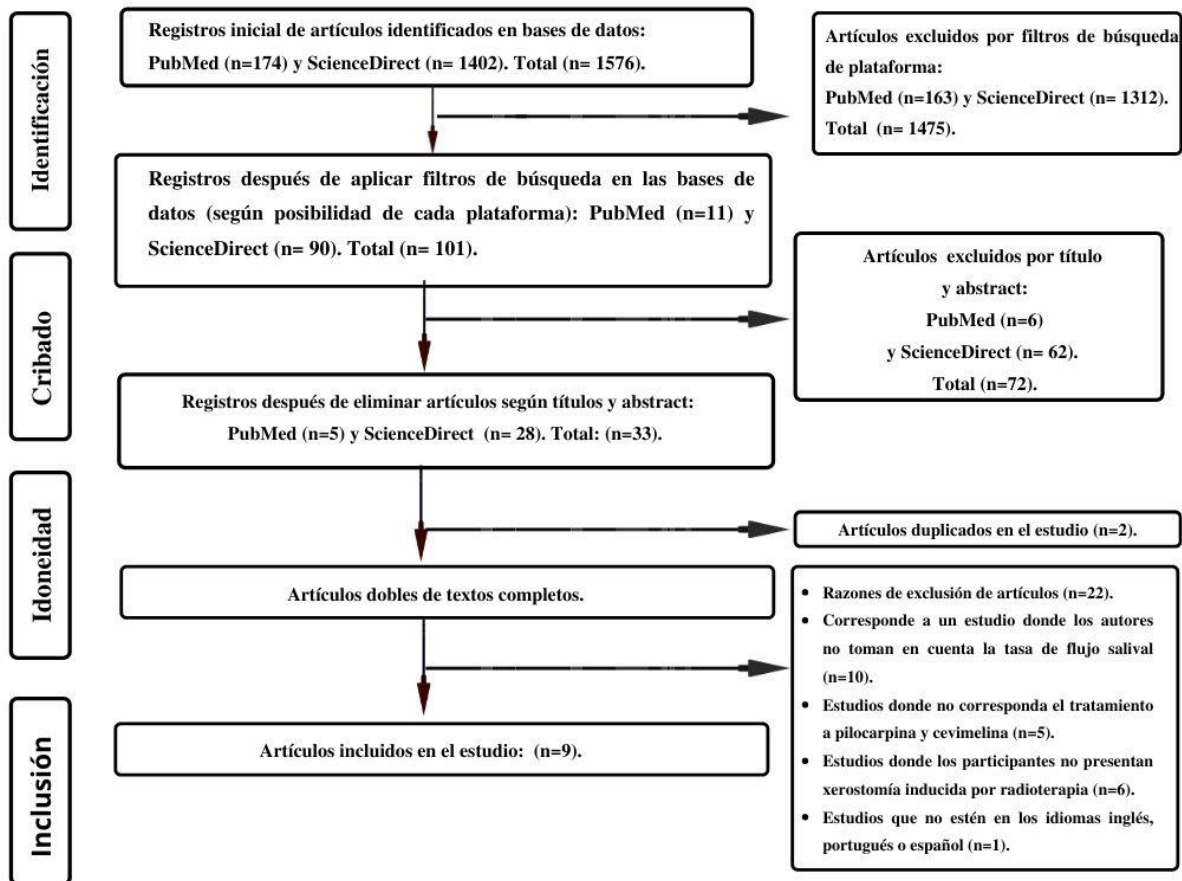


Figura 2. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para determinar la capacidad del aumento de la tasa salival que ejerce la pilocarpina y la cevimelina en pacientes con sialoadenitis radioterapéutica

De igual manera, se encontraron un total de 6083 artículos para relacionar la hiposalivación y la xerostomía según la dosis de radiación recibida por el paciente, a través de búsquedas electrónicas. Se excluyeron 4545 artículos por filtros de búsqueda de la plataforma, resultando en un total de 1538 artículos. Así mismo, fueron excluidos 1512 artículos basados en la evaluación del título y el resumen, para quedar en 26 artículos para evaluar su elegibilidad. De estos, 15 artículos fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión, resultando un total de 11 artículos para su revisión sistemática (Figura 3). Se utilizaron las palabras clave “radiotherapy dose”, xerostomia, hyposalivation, radiotherapeutic sialadenitis.

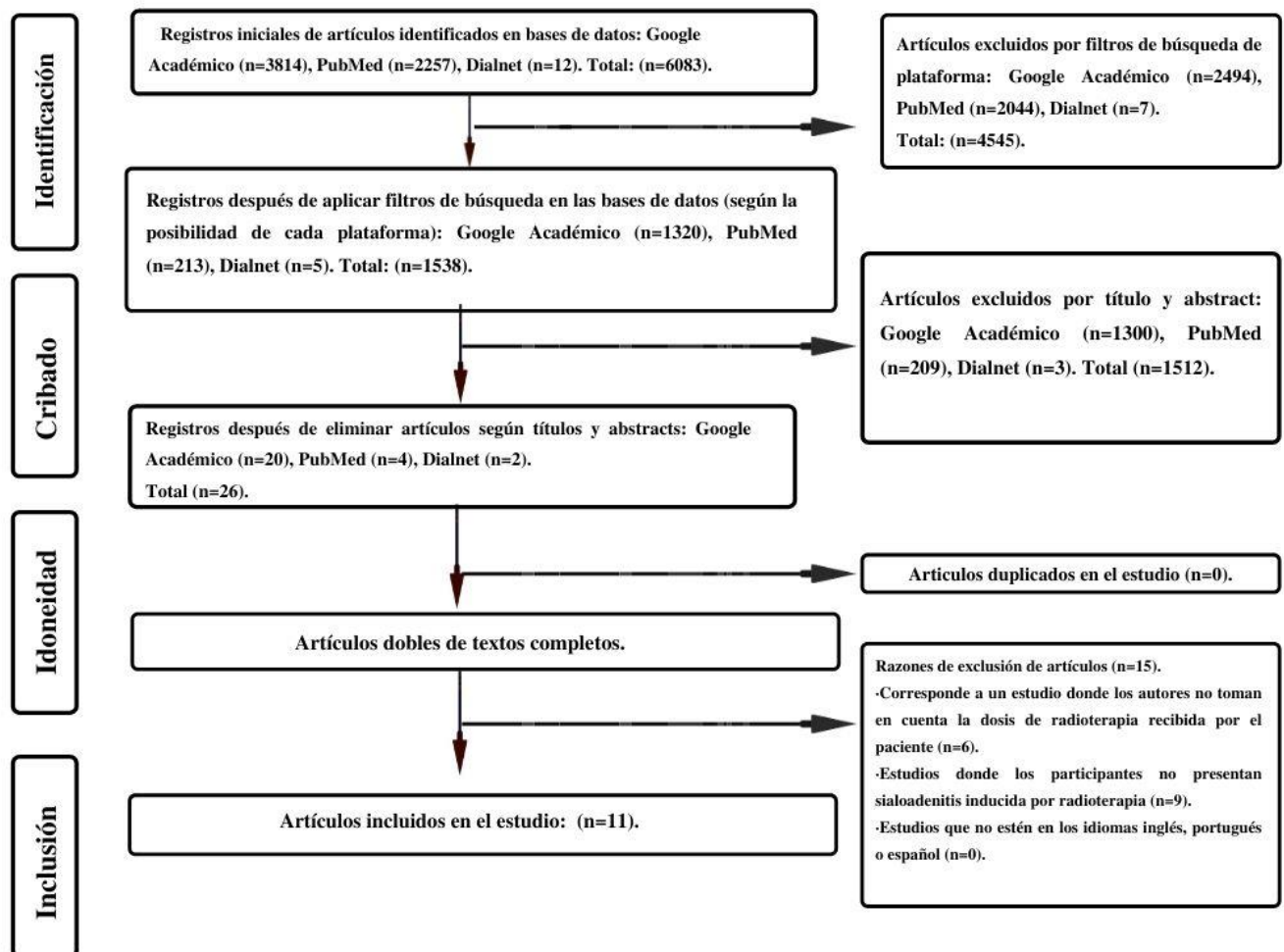


Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para relacionar la hiposalivación y la xerostomía según la dosis de radiación recibida por el paciente.

TABLA DE HALLAZGOS

Tasa de incidencia de sialoadenitis en pacientes que reciben radioterapia

Autores	N° de pacientes (estudios)	Sexo	Edad	Síntomas de la sialoadenitis
Gilat H, Vainer I, Avishai G, Maymon S, Alkar U, Hod R, Robenshtock E, Friedman S, Shpitze T. (13).	100 pacientes.	30% hombres, 70% mujeres	Mayores a 18 años.	Daño muscular colateral en los músculos masticatorio, fibrosis y el daño parenquimatoso.
Wang X, Fang W, Wei L, Li B, Cheng Y. (14).	30 pacientes.	78,6% mujeres.	Mayores a 46 años	Estudio no presentó efectos secundarios.
Sánchez A, González F, Alcalá I, Santillán JM, Barrio MP, Villacampa J, Escanciano M, Llanos L, Mahillo I, Cenjor C. (15).	14 pacientes.	43,1% mujeres 56,9% hombres.	Estudio no muestra edad.	Estudio no presentó efectos secundarios.
Fang Huang Y, Ping Liu S, Hsin Muo C, Ta Chang C, Hao Tsai C, Morisky D. (16).	47.385 pacientes.	37,2% hombres	eran Edad media de 46,6 años.	La gravedad de la sialoadenitis se asoció con un mayor riesgo de osteorradionecrosis.
Fang Y., Hao C., Ta C., Ping S., Hsin C. (17)	40,168 pacientes.	86,8% hombres	eran Edad media de 54,8 años.	Estudio no presentó efectos secundarios.
Watanabe H, Odagiri T, Asai Y. (18).	100 pacientes.	30% de hombres.	54,09 años.	Dolor y fiebre.
Geres A, Szafryk Mereshian P, Fernández S, Gonzalo Rey Caro D, Castro R, Podio R, Ojeda S. (19).	18 pacientes.	17% hombres, 83% mujeres.	Edad 44,3 ± 14,4 años.	Estudio no presentó efectos secundarios.
Goñi I, Selt G, Ruiz C, León A, Solar A, Orellana P. (20).	26 pacientes.	El 96,07% fueron mujeres.	Rango 23 a 78 años.	Estudio no presentó efectos secundarios.
Sil an Y, Kee Yoon J, Jin Lee S, Sung Song H, Ho Yoong S, Sook Jo K. (21).	118 pacientes.	26 hombres, 92 mujeres.	Estudio no muestra edad.	La función de las glándulas salivales se vio afectada en ambas parótidas.

Tabla 1. Tasa de incidencia de sialoadenitis en pacientes que reciben radioterapia.

Capacidad del aumento de la tasa salival que ejerce la pilocarpina y la cevimelina en pacientes con sialoadenitis radioterapéutica

Autor	N° de pacientes	Aumento del flujo salival	Tiempo de Efectividad	Complicaciones
Cifuentes M, Del Barrio-Díaz P, Vera-Kellet C. (22).	72 pacientes.	La pilocarpina tuvo una mejoría estadísticamente significativa en su flujo salival ($P < 0,001$).	La administración de pilocarpina durante la radiación puede aumentar la tasa de flujo salival no estimulado en un período de 3 a 6 meses después del tratamiento.	Los efectos secundarios más frecuentes fueron sialorrea y náuseas.
Farag A, Holliday C, Cimmino J, Rommian T, Papas A. (23).	Se revisaron un total de 110 historias clínicas.	La diferencia media ajustada en el flujo de saliva estimulada desde el inicio hasta los 6 meses fue de 0,41 ml (IC 95% = 0,16-0,66) para el grupo de cevimelina y solo 0,04 ml (IC 95% = -0,29-0,38) para el grupo de pilocarpina.	A los 3 meses de seguimiento, el uso de cevimelina mostró una mejora significativa en saliva estimulada en comparación con pilocarpina ($p = .033$).	La pilocarpina es un medicamento que los médicos se enfrentan a informes importantes de efectos secundarios y mayor tasa de interrupción. Estudio no especifica las complicaciones
Depinoy T, Saraux A, Olivier Pers J, Boisramé S, Cornec D, Marhadour T, Guellec D, Devauchelle-Pensec V, Bressollette L, Sandrine J. (24).	Se incluyeron en el estudio 55 pacientes.	Estadísticas con respecto a la pilocarpina en el SSF ($p = 0.018$) y USSF ($p = 0.027$).	A los 6 meses de seguimiento, hubo una deserción de la muestra del 11% en los sujetos de estudio, lo que tiene algún impacto en los resultados obtenidos.	Estudio no presentó efectos secundarios.
Brimhall J., Jhaveri M., Yepes J. (25).	15 pacientes.	El aumento promedio de la producción de saliva estimulada por 5min para la secuencia pilocarpina-cevimelina y cevimelina-pilocarpina después de la recolección inicial de saliva (<2ml) fueron 10,34 mL/5min y 5,31 mL/5min respectivamente.	Al final de las 9 semanas de tratamiento.	Sudoración, lagrimeo de los ojos, dolor de cabeza, náuseas, malestar estomacal, diarrea, y dolor alrededor de los ojos en los pacientes tratados con pilocarpina.

Witsell D., Stinnett S., Chambers M. (26).	28 pacientes.	El grado de xerostomía disminuyó en los pacientes tratados con cevimelina, 14 (50%) de ellos informaron xerostomía de grado 2 al inicio en comparación con 5 (20%) en la semana 6.	6 semanas de tratamiento.	Estudio no presentó efectos secundarios.
Park JE, Song CW, Kim KS, Kim ME. (27).	12 pacientes	El uso sistémico y tópico de pilocarpina aumentó significativamente la tasa de flujo salival en comparación con el placebo (p <0,001).	Tanto en solución de pilocarpina como en comprimidos, el flujo salival a los 120 minutos después de la administración permaneció alto.	9 pacientes del grupo de tabletas de pilocarpina presentaron efectos secundarios, los más comunes fueron sudoración (4) seguido de palpitations (3).
Pimentel MJ, Vasconcelos MM, Araújo M, Queiroga Gomes D, DA Costa LJ. (28).	11 pacientes.	Los pacientes con pilocarpina tenían una reducción de 0.21 ml/min en USF y 0.55 ml/min en SSF, y el grupo de placebo tuvo un promedio de 0,34 ml/min para la USF y 1,43 ml/min para la SSF.	Durante un mes, semanalmente se recogió el flujo salival no estimulado y saliva estimulada.	Estudio no presentó efectos secundarios.
Watanabe M, Yamada C, Komagata Y. (29).	24 Pacientes.	El flujo salival aumentó significativamente de $0,076 \pm 0,092 \text{ g} / 30$ a $0,122 \pm 0,140 \text{ g} / 30 - 60 \text{ min}$ después de la administración de pilocarpina (P <0,001).	El contenido de pilocarpina 3, 7, 14 y 28 días después de la preparación no mostró cambios marcados, lo que confirma su estabilidad.	Dolor de cabeza, mareos, dolor abdominal y rinitis.
Fa-Yang W, Qing Liao G, Hakim S, Ouyang D- qiao, Ringash J, Su Y- xiong. (30).	369 pacientes.	Fueron considerados los siguientes valores de hiposalivación: USF $\leq 0,1 \text{ ml} / \text{min}$; SSF $\leq 0,7 \text{ ml} / \text{min}$ con la pilocarpina.	3 a 6 meses.	Los efectos adversos de la pilocarpina fueron leves y tolerables.

Tabla 2. Capacidad del aumento de la tasa salival que ejerce la pilocarpina y la cevimelina en pacientes con sialoadenitis radioterapéutica.

Relación de la hiposalivación y xerostomía según la dosis de radiación recibida por el paciente

Autores	Efecto secundario	Dosis recibida para producir el efecto	Momento en el que surge el efecto
Chiesa C., Araujo A., Rivera T., Martínez P., Pérez A., Araujo J. (31).	Xerostomía irreversible.	45 – 72 Gy.	Sin especificación alguna.
Hurtado D., Estrada J. (32).	Hiposalivación.	40 Gy.	Desde el inicio del tratamiento radioterapéutico.
	Xerostomía irreversible.	> 50 Gy.	A partir de la 5ta semana.
Álvarez G., López R., Botero J., Botero S., Cardona D., Carmona P., Hernández J. (33).	Xerostomía irreversible.	> 30 Gy.	Sin especificación alguna.
García G., Osorio M., Chong I., Marinello J., García D. (34).	Xerostomía irreversible.	> 40 Gy.	A partir de la sesión n° 20.
O Deasy J., Moiseenko V., Marks L., Clifford K., Nam J., Eisbruch A. (35).	Xerostomía reversible.	< 25 Gy.	Sin especificación alguna.
Ocampo K., Dolores R., Barrera J., Díaz A. (36).	Xerostomía reversible.	> 15 Gy.	Desde el inicio del tratamiento radioterapéutico.
	Xerostomía irreversible.	40 – 70 Gy.	
Martín M., López M., Cerezo L. (37).	Hiposalivación.	10 – 16 Gy.	Después de 5 – 6 semanas de tratamiento.
	Xerostomía reversible.	≤ 39 Gy.	Sin especificación alguna.
Grande R., Apoita M., Vallina K., Melero C., Solís S., Hernández G. (38).	Xerostomía reversible.	15 – 40 Gy.	A los 15 días de la primera dosis de la radioterapia.
	Xerostomía irreversible.	> 40 Gy.	A partir de 6 meses de radioterapia.
Rocha A., Jojoa A. (39).	Xerostomía irreversible.	> 40 Gy.	Sin especificación alguna.
Jingjiao L., Pu H., Changsheng M., Yue Z., Jinhua C., Yueqiang L., Hongsheng L., Yong Y., Danhua L., Gang Y., Dengwang L. (40).	Xerostomía irreversible.	> 30 Gy.	Sin especificación alguna.
Ramos S., Figueroa R., Silva R. (41).	Xerostomía reversible.	> 15 Gy.	Sin especificación alguna.
	Xerostomía irreversible.	> 40 Gy.	

Tabla 3. Relación de la hiposalivación y xerostomía según la dosis de radiación recibida por el paciente.

Sialogogo	Efectos Secundarios	Posología
Pilocarpina	Sudoración (44%) ^{23,25,27,29} , náuseas (33%) ^{22,23,29} , dolor estomacal (33%) ^{23,25,29} , diarrea (11%) ²⁵ , palpitaciones (11%) ²⁷ , dolor de cabeza (22%) ^{25,29}	5mg 3 veces al día (c/8hr) ^{22,28,29}
Cevimelina	Sudoración (11%) ²² , malestar estomacal (11%) ²²	30-60mg 3 veces al día (c/8hr) ^{23,25}

Tabla 4. Cuadro comparativo de los efectos secundarios y la posología entre la pilocarpina y la cevimelina

Resultados de la búsqueda y selección de estudios

Se identificaron un total de 10.220 artículos en la base de datos anteriormente. Después de eliminar los duplicados y los artículos que no cumplían con los criterios, 29 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron elegibles (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41). Se utilizó el programa Microsoft Excel para almacenar y analizar datos, seleccionando una celda, luego se aplicó una regla de tres.

La mayoría de los estudios informan que las funciones de las glándulas salivales se ven afectadas en ambas parótidas en mínimo el 90% de los pacientes comprendidos en un intervalo de edad entre 18 – 78 años (con una media de 45,37 años).

Estos cambios se deben básicamente a que las células acinares de las glándulas parótidas se afectan antes que las células acinares de las glándulas submandibulares y sublinguales, presentándose abundancia del moco de la saliva sin diluir (39).

En condiciones normales, la secreción de agua y electrolitos de todas las glándulas salivales (ya sean mucosas, serosas o mixtas) es mediada por la unión de acetilcolina a los receptores muscarínicos M3 de las células acinares. La cascada de reacciones provoca un aumento de

la concentración intracelular de Ca^{2+} , activando así el transporte activo de Cl^- y Na^+ al lumen, y la traslocación de acuaporina-5 (proteína transmembrana que permite el paso de agua a través de la célula) desde la membrana intercelular a la apical. El gradiente osmótico resultante estimula el transporte de agua del espacio basolateral hacia el lumen, gracias a la acción de esta proteína. La salivación se ve afectada durante la radioterapia ya que parece provocar algún error en el proceso normal de señalización. El número de receptores M3 de la membrana celular y la afinidad de sus ligandos no difieren significativamente de aquellos presentes en células normales, pero se ha observado una disminución en la traslocación de acuaporina-5 a la membrana apical, pese a que el mecanismo por el cual esto sucede se desconoce y no es debido a un déficit en la liberación de Ca^{2+} . Sin embargo, este proceso no es concluyente debido a la inexistencia de estudios en humanos (12). Cabe destacar que Los pacientes que reciben radioterapia hoy en día pueden tener edades diferentes y presentar características diferentes a los pacientes de hace 20 años (47).

La incidencia de la xerostomía reversible en los pacientes que reciben radioterapia en cabeza y cuello, se encuentra en el 45% de los casos. Así mismo, en el 82% de los casos se genera una xerostomía irreversible, tal como se refleja en la tabla 3.

Así mismo, está directamente relacionado la dosis de radiación recibida por el paciente con el grado de xerostomía que genera, en el cual, se demostró que se produce xerostomía reversible cuando el paciente recibe una dosis entre 15 – 40 Gy, el cual se presenta en algunos casos desde el inicio del tratamiento radioterapéutico y en otros casos a los 15 días desde el inicio del tratamiento radioterapéutico. De igual manera, la xerostomía irreversible se presenta en el momento que los pacientes reciben una dosis ≥ 40 Gy, en algunos casos se presenta a partir de las 20 sesiones desde el inicio del tratamiento radioterapéutico, en otros casos a partir de la 5ta semana y en otros a partir de los 6 meses.

En humanos, dependiendo de la localización de los portales de radiación, se observa una rápida disminución de la tasa de flujo salival durante la primera semana de radioterapia, después de lo cual hay una disminución gradual continua a menos del 10% de la tasa de flujo inicial (49).

La pilocarpina y la cevimelina son dos sialogogos parasimpaticomiméticos comercializados para el tratamiento de la sequedad bucal derivada de la radioterapia para la cabeza y el cuello (44).

De igual manera, se encontró que la administración de pilocarpina durante la radiación puede aumentar la tasa de flujo salival no estimulado en un período de 3 a 6 meses después del tratamiento (23), aunque, según la tabla 2, tiene efectos secundarios tales como sialorrea, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, mareos, alteraciones gastrointestinales, sin embargo, estos efectos secundarios suelen ser leves y tolerables (22, 23, 30). Se ha demostrado que el uso de pilocarpina se asoció con una mayor proporción de efectos secundarios en comparación con cevimelina con sudoración excesiva (cevimelina: 11% VS. pilocarpina: 44%) y malestar estomacal (cevimelina: 11% VS. pilocarpina: 33%) siendo el más comúnmente reportado. Los mareos, micción frecuente, empeoramiento del asma y empeoramiento de la fatiga son exclusivas del grupo de pilocarpina, pero con baja frecuencia (un caso por cada efecto secundario). También se presenta incontinencia urinaria solo en el grupo pilocarpina (2 casos por cada efecto secundario).

La pilocarpina se une de forma no selectiva a los receptores muscarínicos de los músculos lisos de los tractos gastrointestinal, urinario y pulmonar, y estimula la producción de secreciones de las glándulas salivales y sudoríparas. Puede causar disfunción de los sistemas gastrointestinal, urinario, cardiovascular y pulmonar, así como exceso de transpiración. Por lo tanto, debe usarse con precaución en pacientes con asma, enfermedad pulmonar crónica y

trastornos cardiovasculares, y está contraindicado en ataque agudo de asma, glaucoma de ángulo estrecho e iritis. Así, la pilocarpina puede ser un fármaco útil para el tratamiento de la xerostomía, pero sus efectos adversos restringen su uso en algunas condiciones (42). La ingesta de este sialogogo aplicada simultáneamente con la radioterapia demuestra resultados alentadores en cuanto a la reducción del flujo salival y la incidencia de xerostomía, así como de complicaciones orales (28).

La cevimelina produce menos efectos secundarios en comparación con la pilocarpina debido a la mayor afinidad por los receptores muscarínicos ubicados en las glándulas salivales (22). Tal como se explicó, la pilocarpina es un alcaloide natural que actúa generando un efecto parasimpaticomimético, al ser un agonista colinérgico no selectivo de los receptores muscarínicos (11). En cambio, la cevimelina es un agente parasimpaticomimético que actúa como agonista de los receptores muscarínicos de acetilcolina M1 y M3 (42), en otras palabras, es un análogo de la quinuclidina acetilcolina con alta afinidad por los receptores muscarínicos M3 de las glándulas lagrimales y salivales (41). Sin embargo, es casi imposible que los sustitutos repliquen todas las facetas funcionales y sensoriales de la saliva natural (46).

Por otro lado, tal como se demuestra en la tabla 2, la pilocarpina puede aumentar el flujo salival solo 0,04 ml en un periodo de tiempo de 3 a 6 meses. En otro orden de ideas, la cevimelina ha demostrado una mejora significativa después de 3 meses para los pacientes con xerostomía e hiposalivación que están recibiendo radioterapia en cabeza y cuello en comparación con la pilocarpina, este logra aumentar el flujo salival incluso hasta 0,41 ml desde el inicio del tratamiento hasta los 6 meses.

Cabe destacar que, Farag Arwa, et al (23), en su estudio la recolección de saliva se llevó a cabo de la siguiente manera: Se les indicó a todos los pacientes que se abstengan de comer,

beber, cepillarse los dientes y usar cualquier humectante oral durante 90 minutos antes de sus citas. La recolección se realizó al comienzo de cada visita a la clínica después de hacer que los pacientes se enjuaguen la boca con agua durante un minuto. La recolección de saliva no estimulada se realizó primero instruyendo al paciente para que permanezca en silencio y en una posición erguida y expectorando cualquier acumulación de saliva en un tubo de plástico transparente cada minuto durante 5 min. La colección de la saliva estimulada se llevó a cabo instruyendo al paciente a masticar un trozo de cera de parafina insípido/sin sabor, de aproximadamente 1 cm × 1 cm, durante un total de 5 min y expectorando la saliva acumulada cada un minuto (23). Es importante conocer el método de recolección de la saliva ya que los resultados pueden variar según los distintos métodos de recolección.

En otro orden de ideas, la cevimelina se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal después de su administración oral. Sin embargo, su vida media plasmática en humanos es corta ($T_{1/2} = 4,1$ h) y clínicamente el fármaco debe administrarse tres veces al día (48).

Finalmente, cabe destacar que la pilocarpina y la cevimelina son fármacos sialogogos que presentan efectos positivos sobre el flujo salival en pacientes irradiados. Estos medicamentos se pueden usar comúnmente en la práctica clínica. Sin embargo, deben usarse continuamente para mantener la estimulación salival y al inicio del tratamiento con radioterapia (9). Por ende, se considera que hay bajo riesgo de sesgo debido que la mayoría de los artículos presento bajo riesgo de sesgo, otros presentaron sesgo poco claro y solo 3 presentaron alto riesgo de sesgo tal como se demuestra en la (Tabla 12. 13 y 14.).

Discusión

La función de las glándulas salivales se ve afectada desde el inicio del tratamiento. El tejido de las glándulas, especialmente el de las glándulas parótidas, es altamente susceptible a daño por la radiación, lo cual afecta tanto a las células acinares como tejido vascular (32).

La radioterapia para los tumores de cabeza y cuello oscila en dosis entre 50 a 70 Gy sobre la lesión y área circundante y es administrada en fracciones de 1,5-2,5 Gy por día, 5 días a la semana, durante 6-7 semanas hasta alcanzar la cantidad deseada (33), dosis en las que se evidencia la presencia de diferentes efectos en boca (entre ellos xerostomía, hiposalivación, mucositis) como en el 82% de los casos encontrados en esta investigación.

El grado de xerostomía depende también del volumen y tipo de tejido salivar irradiado. Las glándulas que han sido irradiadas en su totalidad, han tenido porcentajes más bajos de flujo salival que las glándulas parcialmente irradiadas, campos unilaterales y bilaterales de radiación en cabeza y cuello puede ser asociado a la reducción del flujo salival de 30-40%, 50-60% y cerca del 80% respectivamente (32).

Álvarez Gloria, et al (2017) afirma que las alteraciones bucales son más frecuentes en los pacientes cuya dosis de radiación acumulada oscila entre 30 y 50 Gy (33).

Así mismo, Farag A, et al (2019), recalcan que la eficacia de la cevimelina y la pilocarpina es comparable. Sin embargo, la pilocarpina parece estar asociado con más informes de efectos secundarios y mayor tasa de interrupción en el tratamiento (23).

En cambio, Wei-fa Yang, et al (2016) concluye que la xerostomía no se ve afectada significativamente por la pilocarpina en los primeros 3 meses, pero fue superior a los 6 meses, además, los efectos adversos de ella fueron leves y tolerables (30); así mismo, Thibaud Depinoy, et al (2020) expresan que la pilocarpina provoca una alta incidencia de efectos adversos inaceptables con una tasa tolerada del 47% (24).

En la presente investigación se encuentra que la pilocarpina y la cevimelina generan mejoras significativas en el flujo salival a partir de los 3 meses. De igual manera, entre los efectos secundarios más frecuentes de la pilocarpina se encuentran transpiración, polaquiuria, enrojecimientos, náuseas y vómitos, dolor de cabeza, mareos, alteración gastrointestinal, mareos, dolor abdominal y rinitis (22, 23, 29), el cual muchas veces el paciente no logra tolerar e interrumpe el tratamiento con este fármaco.

Conclusión

La hiposalivación y xerostomía tiene alta prevalencia en pacientes que están recibiendo radioterapia en cabeza y cuello, el cual puede avanzar a un estadio permanente, debido a que la acción directa de la radiación ionizante sobre los acinos salivales genera un proceso inflamatorio conocido como sialoadenitis radioterapéutica, que, en última instancia conduce a necrosis de los tejidos glandulares, comprometiendo su función y reduciendo la producción y calidad de la saliva.

Por ende, los fármacos sialogogos, entre ellos pilocarpina y cevimelina, se encuentran dentro de las principales terapéuticas gracias a su efectiva y baja invasión hacia las glándulas salivales.

Esta investigación concluye que ambos medicamentos aumentan significativamente el flujo salival estimulado, sin embargo, la cevimelina tiene una eficacia superior y más rápida para estimular el flujo salival en comparación con pilocarpina que requiere un período de tiempo más largo, además, produce menores efectos adversos que la pilocarpina.

Se recomienda a los próximos estudios hacer un seguimiento de alrededor de 6 meses en pacientes con tratamiento radioterapéutico para verificar si presenta efectos adversos del

medicamento, así como tomar en cuenta el flujo salival desde el inicio del tratamiento con los fármacos sialogogos hasta los 6 meses de tratamiento con ellos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prieto Tabernilla D, Prieto Tabernilla R, Tabernilla Guerra O, García Díaz Y. Importancia del diagnóstico de la enzima alfa amilasa salival. *Revdosdic*. 2019; 2(1): 73–81. [Internet]. [Citado 21 de junio de 2021]. Disponible en: <http://revdosdic.sld.cu/index.php/revdosdic/article/view/25>
2. Quimis MJ. Componentes multifactoriales de la xerostomía y su implicación oraltesis. [Tesis de Pregrado]. [Internet]. [Citado 21 de junio de 2021]. Guayaquil, Ecuador: Universidad de Guayaquil; 2020. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/44988>
3. Melo JE. Manifestaciones bucodentales como consecuencia de la quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. [Tesis de Pregrado]. [Internet]. [Citado 26 de junio de 2021]. Guayaquil, Ecuador: Universidad de Guayaquil; 2020. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/49867>
4. Salum F., Carvalho F., Zancanaro M., Cherubini K. Salivary hypofunction: An update on therapeutic strategies. *Gerodontology*. 2018; 35(4): 305-316. [Internet]. [Citado 03 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ger.12353>
5. Mercadante V., Jensen S., Smith D., Bohlke K., Bauman J., Brennan M. Coppes R., Jessen N., Malhotra N., Murphy B., Rosenthal D., Vissink A., Wu J., Saunders D., Peterson D. Salivary Gland Hypofunction and/or Xerostomia Induced by Nonsurgical Cancer Therapies: ISOO/MASCC/ASCO Guideline. *J. Clin. Oncol*. 2021; 39(25): 2825-2843. [Internet] [citado 24 de enero 2022]. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01208?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

6. Lovelace T, Fox N., Sood A., Nguyen S., Day T. Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014; 117(5): 595-607. [Internet] [citado 24 de enero 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.01.229>
7. Barbieri T, Costa KC, Guerra LFC. Current alternatives in the prevention and treatment of xerostomia in cancer therapy. *RGO, Rev Gaúch Odontol.* 2020;68:1. [Internet]. [Citado 31 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/1981-86372020000163546>
8. Ma S., Rivers C., Serra L., Singh A. Long-term outcomes of interventions for radiation-induced xerostomia: A review. *World J Clin Oncol.* 2019. 10(1): 1–13. [Internet] [citado 24 de enero 2022]. Disponible en: [10.5306/wjco.v10.i1.1](https://doi.org/10.5306/wjco.v10.i1.1)
9. Salum F., Carvalho F., Zancanaro M., Cherubini K. Salivary hypofunction: An update on therapeutic strategies. *Gerodontology.* 2018; 35(4): 305-316. [Internet]. [Citado 24 de enero de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29956369/>
10. Jasmer K., Gilman K., Muñoz K., Weisman G., Limesand K. Radiation-Induced Salivary Gland Dysfunction: Mechanisms, Therapeutics and Future Directions. *J Clin Med.* 2020; 9(12): 1-37. [Internet] [citado 10 de noviembre 2021]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3390%2Fjcm9124095>
11. Vives A., López J., Jané E. Xerostomía y radioterapia de cabeza y cuello: actualización. *Rev Colomb Cancerol.* 2017; 21(1): 26-32. [Internet]. [Citado 31 de octubre de 2021]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcc/v21n1/0123-9015-rcc-21-01-00026.pdf>

12. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, McKenzie JE. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: 160. [Internet] [citado 25 de enero 2022]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n160>
13. Gilat H, Vainer I, Avishai G, Maymon S, Alkan U, Hod R, Robenshtock E, Friedman S, Shpitzer T. Radioiodine therapy induced sialadenitis versus chronic idiopathic sialadenitis-Presentation and outcomes. *Head Neck*. 2021; 43(9): 2724-2730. [Internet] [citado 13 noviembre 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34042252/>
14. Wang X, Fang W, Wei L, Li B, Cheng Y. Clinical and Sialographic Imaging Features of 131I Radiation-induced Submandibular Gland Sialoadenitis. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2021; 9(2): 376–382. [Internet]. [Citado 13 noviembre 2021]. Disponible en: [https://www.joms.org/article/S0278-2391\(20\)30978-2/fulltext#%20](https://www.joms.org/article/S0278-2391(20)30978-2/fulltext#%20)
15. Sánchez A, González F, Alcalá I, Santillán JM, Barrio MP, Villacampa JM, Escanciano M, Llanos L, Mahillo I, Cenjor C. Incidence and risk factors for radioactive iodine-induced sialadenitis. *Acta Oto-Laryngologica*. 2020; 140(11): 959-962. [Internet] [Citado 13 noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00016489.2020.1802507>
16. Fang Huang Y, Ping Liu S, Hsin Muo C, Ta Chang C, Hao Tsai C, Morisky D. Sialadenitis May Be Associated with an Increased Risk for Osteoradionecrosis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2019; 77(7):

- 1392-1400. [Internet]. [Citado 13 noviembre 2021]. Disponible en: [https://www.joms.org/article/S0278-2391\(19\)30122-3/fulltext#%20](https://www.joms.org/article/S0278-2391(19)30122-3/fulltext#%20)
17. Fang Huang Y, Hao Tsai C, Ta Chang C, Ping Liu S, Hsin Muo C. The association with xerostomia from sialadenitis and the jaw osteonecrosis in head and neck cancer population: a nationwide cohort study. *Clin Oral Invest* 2018; 23(2): 585–593. [Internet] [citado 13 noviembre 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00784-018-2465-3>
18. Watanabe H, Odagiri T, Asai Y. Incidence of Acute Suppurative Sialadenitis in End-Stage Cancer Patients: A Retrospective Observational Study. *J. Pain Symptom Manag.* 2018; 55(6): 1546-1549. [Internet]. [Citado 13 noviembre 2021]. Disponible en: [https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(18\)30069-1/fulltext#%20](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(18)30069-1/fulltext#%20)
19. Geres A, Szafryk Mereshian P, Fernández S, Gonzalo Rey Caro D, Castro R, Podio R, Ojeda S. Sialoadenitis por radioyodo. Análisis de factores que influyen en la respuesta al tratamiento médico. *Endocrinología y Nutrición.* 2015; 62(10): 493-498. [Internet]. [Citado 13 noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1575092215002028>
20. Goñi I., Selt G., Ruiz C., León A., Solar A., Orellana P. Incidence of symptomatic salivary disease in patients with differentiated thyroid cancer treated with radioactive iodine. *Rev Chil Cir.* 2015; 67(2): 153-157 [Internet] [citado 14 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262015000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=en
21. Sil An Y, Kee Yoon J, Jin Lee S, Sung Song H, Ho Yoong S, Sook Jo K. Symptomatic late-onset sialadenitis after radioiodine therapy in thyroid cancer. *Ann Nucl Med.*

- 2013; 27(4): 386–391. [Internet]. [Citado 13 noviembre 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12149-013-0697-5>
22. Cifuentes M, Del Barrio P., Vera C. Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia: a double-blind randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2018; 179(5): 1056-1061. [Internet]. [Citado 10 noviembre 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjd.16442>
23. Farag A, Holliday C, Cimmino J, Rommian T, Papas A. Comparing the effectiveness and adverse effects of pilocarpine and cevimeline in patients with hyposalivation. *Oral Dis.* 2019; 25(8): 1937-1944. [Internet]. [Citado 10 noviembre 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.13192>
24. Depinoy T, Saraux A, Olivier J, Boisramé S, Cornec D, Marhadour T, Guellec D, Devauchelle-Pensec V, Bressollette L, Sandrine J. Salivary glands and periodontal changes in a by pilocarpine: a pilot study. *Rheumatol Ther.* 2021; 8(1): 219–231. [Internet]. [Citado 10 noviembre 2021]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-020-00263-y>
25. Brimhall J., Jhaveri M., Yepes J. Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. *Spec Care Dentist.* 2013; 33(3): 123-7. [Internet]. [Citado 24 enero 2022]. Disponible en: [10.1111/scd.12010](https://doi.org/10.1111/scd.12010)
26. Witsell D., Stinnett S., Chambers M. Effectiveness of cevimeline to improve oral health in patients with postradiation xerostomia. *Head and Neck.* 2012; 34(8): 1136-1142. [Internet] [citado 24 de enero 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hed.21894>
27. Park JE, Song CW, Kim KS, Kim ME. Comparison of the Effects of Pilocarpine Solution and Tablet on Salivary Flow Rate. *J Oral Med Pain.* 2015; 40(1): 10–6.

- [Internet] [citado 10 noviembre 2021]. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.14476/jomp.2015.40.1.10>
28. Pimentel MJ, Vasconcelos MM, Araújo M, Queiroga Gomes D, DA Costa LJ. Evaluation of radioprotective effect of pilocarpine ingestion on salivary glands. *Anticancer res.* 2014; 34(4): 1993-9. [Internet]. [Citado 10 de noviembre 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24692737/>
29. Watanabe M, Yamada C, Komagata Y. New low-dose liquid pilocarpine formulation for treating dry mouth in Sjögren's syndrome: clinical efficacy, symptom relief, and improvement in quality of life. *Pharm Health Care Sci.* 2018; 4: 1-4. [Internet]. [Citado 10 noviembre 2021]. Disponible en: <https://jphcs.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40780-018-0099-x#citeas>
30. Fa-Yang W, Qing Liao G, Hakim S, Ouyang D- qiao, Ringash J, Su Y- xiong. Is Pilocarpine Effective in Preventing Radiation-Induced Xerostomia? A Systematic Review and Meta-analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016; 94(3): 503-511. [Internet]. [Citado 10 noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0360301615267065>
31. Chiesa C., Araujo A., Rivera T., Martínez P., Pérez A., Araujo J. Complicaciones post radioterapia en el área Otorrinolaringológica. *Rev. Soc. Otorrinolaringol. Castilla Leon Cantab. La Rioja.* 2013; 4(16): 128-134. [Internet]. [Citado 11 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4695877>
32. Hurtado D., Estrada J. Manejo odontológico de pacientes sometidos a radioterapia: revisión de literatura. *Revistas UNAL.* 2012; 2(2): 113-138. [Internet]. [Citado 11 de

- noviembre de 2021]. Disponible en:
https://revistas.unal.edu.co/index.php/actaodontocol/article/view/35533/pdf_139
33. Álvarez G., López R., Botero J., Botero S., Cardona D., Carmona P., Hernández J. Alteraciones en la cavidad bucal en pacientes tratados con radioterapia de cabeza y cuello. Medellín, Colombia. Rev. Odont. Mex. 2017; 21(2): 87-97. [Internet]. [Citado 12 de noviembre de 2021]. Disponible en:
<http://revistas.unam.mx/index.php/rom/article/view/60330>
34. García G., Osorio M., Chong I., Marinello J., García D. Manifestaciones bucales por radioterapia en pacientes geriátricos con cáncer de cabeza y cuello. Rev Cubana Estomatol. 2017; 54(4): 1–11. [Internet]. [Citado 12 de noviembre de 2021]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072017000400002
35. O Deasy J., Moiseenko V., Marks L., Clifford K., Nam J., Eisbruch A. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 76(3): 58-63. [Internet]. [Citado 16 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171519/>
36. Ocampo K., Dolores R., Barrera J., Díaz A. Efectos progresivos de la radioterapia en cavidad oral de pacientes oncológicos. Rev. Cient. Odontol. 2016; 12(2): 15–23. [Internet]. [Citado 12 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://revistaodontologica.colegiodontistas.org/index.php/revista/article/view/295>
37. Martín M., López M., Cerezo L. Xerostomía postradioterapia. Eficacia de tratamientos tópicos basados en aceite de oliva, betaína y xilitol. Av Odontoestomatol. 2014; 30(3): 161-170. [Internet]. [Citado 12 de noviembre de 2021]. Disponible en:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852014000300010

38. Grande R., Apoita M., Vallina K., Melero C., Solís S., Hernández G. Manejo odontológico del paciente sometido a radioterapia de cabeza y cuello. REDOE. 2018. [Internet]. [Citado 12 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.redoe.com/ver.php?id=288>
39. Rocha A., Jojoa A. Manejo odontológico de las complicaciones orales secundarias al tratamiento oncológico con quimioterapia y radioterapia. CES Odontología. 2011; 24(2): 71-78. [Internet]. [Citado 12 de noviembre de 2021]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-971X2011000200008
40. Jingjiao L., Pu H., Changsheng M., Yue Z., Jinhu C., Yueqiang L., Hongsheng L., Yong Y., Danhua L., Gang Y., Dengwang L. Parotid gland radiation dose-xerostomia relationships based on actual delivered dose for nasopharyngeal carcinoma. Appl Clin Med Phys. 2018; 19(3): 251-260. [Internet]. [Citado 12 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29664218/>
41. Ramos S., Figueroa R., Silva R. Resultados del tratamiento de cáncer de laringe glótico etapa III con quimioradioterapia. Radioterapia de intensidad modulada. Gac Mex Oncol. 2018; 17(2): 100-107. [Internet]. [Citado 16 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Gacetamexicanadeoncologia/2018/vol17/no2/3.pdf>
42. Fife R., Chase W., Dore R., Wiesenhutter C., Lockhart P., Tindall E., Suen J. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a

- randomized trial. *Arch Intern Med.* 2002; 162(11): 1293-300. [Internet]. [Citado 30 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12038948/>
43. Singh S., Singh S. Effect of cevimeline and pilocarpine on production of saliva: a crossover study. *JK-Practitioner.* 2021; 26(1): 47-50. [Internet]. [Citado 24 de enero de 2022]. Disponible en: <http://jkpractitioner.com/volume2612.php>
44. Loy F., Isola M., Masala C., Isola R. Reactivity of human labial glands in response to cevimeline treatment. *Anat Rec (Hoboken).* 2021; 304(12): 2879-2890. [Internet]. [Citado 24 de enero de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33704905/>
45. Kim J, Ahn H, Choi J, Jung D, Kwon J. Effect of 0.1% pilocarpine mouthwash on xerostomia: double-blind, randomised controlled trial. *Journal of Oral Rehabilitation.* 2014;41: 226-235. [Internet] [citado 10 noviembre 2021]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/joor.12127>
46. Malallah O., Garcia C., Proctor G., Forbes B., Royall P. Buccal drug delivery technologies for patient-centred treatment of radiation-induced xerostomia (dry mouth). *Int. J. Pharm.* 2018; 541(1-2): 157-166. [Internet] [citado 24 de enero 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.004>
47. Barbe A. Long-term use of the sialogogue medications pilocarpine and cevimeline can reduce xerostomia symptoms and increase salivary flow in head and neck cancer (HNC) survivors after radiotherapy. *J Evid Based Dent Pract.* 2017; 17(3): 268-270. [Internet] [citado 24 de enero 2022]. Disponible en: [10.1016/j.jebdp.2017.06.013](https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2017.06.013)
48. Tajiri S., Kanamaru T., Kamada M, Konno T., Nakagami H. Dosage form design and in vitro/in vivo evaluation of cevimeline extended-release tablet formulations. *Int J*

Pharm. 2010; 383(1-2): 99-105. [Internet] [citado 24 de enero 2022]. Disponible en:
10.1016/j.ijpharm.2009.09.007

49. Vissink A., Mitchell J., Baum B., Limesand K., Jensen S., Fox P., Elting L., Langendijk J., Coppes R., Reyland M. Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head and neck cancer patients: successes and barriers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78(4): 983–991. [Internet] [citado 24 de enero 2022]. Disponible en: 10.1016/j.ijrobp.2010.06.052
50. Higgins JPT., Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 5.1.0. 2011. The Cochrane Collaboration; 2011; 197-255. (Citado el 25 de enero del 2022) Disponible en: <http://handbook.cochrane.org/>

Motor de búsqueda: PubMed

Search	Query	Results
1	("Radiotherapeutic") OR ("Sialadenitis"),,in the last 10 years,("2"[All Fields] AND "Radiotherapeutic"[All Fields]) OR "Sialadenitis"[All Fields]) AND (y_10[Filter]),"	1395
2	("Radiotherapeutic Sialadenitis"),,in the last 10 years,("radiotherapeutical"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapeutic"[All Fields] OR "radiotherapeutics"[All Fields]) AND ("sialadenitis"[MeSH Terms] OR "sialadenitis"[All Fields] OR "sialadenitides"[All Fields])) AND (y_10[Filter])"	72
3	((Cevimeline)AND(Pilocarpine))NOT(SJÖGREN's Syndrom)NOT(Sjogren's syndrom),,("cevimeline"[Supplementary Concept] OR "cevimeline"[All Fields]) AND ("pilocarpin"[All Fields] OR "pilocarpine"[MeSH Terms] OR "pilocarpine"[All Fields])) NOT (("sjogren"[All Fields] OR "sjogren s"[All Fields] OR "sjogrens"[All Fields]) AND ("syndrom"[All Fields] OR "syndromal"[All Fields] OR "syndromally"[All Fields] OR "syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields] OR "syndrome s"[All Fields] OR "syndromic"[All Fields] OR "syndroms"[All Fields])) NOT (("sjogren"[All Fields] OR "sjogren s"[All Fields] OR "sjogrens"[All Fields]) AND ("syndrom"[All Fields] OR "syndromal"[All Fields] OR "syndromally"[All Fields] OR "syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields] OR "syndrome s"[All Fields] OR "syndromic"[All Fields] OR "syndroms"[All Fields]))"	42
4	("Sialadenitis incidence rate"),,("sialadenitis"[MeSH Terms] OR "sialadenitis"[All Fields] OR "sialadenitides"[All Fields]) AND ("incidence"[MeSH Terms] OR "incidence"[All Fields] OR ("incidence"[All Fields] AND "rate"[All Fields]) OR "incidence rate"[All Fields])"	169
5	("Sialadenitis incidence rate") AND ("Head and neck cancer"),,("sialadenitis"[MeSH Terms] OR "sialadenitis"[All Fields] OR "sialadenitides"[All Fields]) AND ("incidence"[MeSH Terms] OR "incidence"[All Fields] OR ("incidence"[All Fields] AND "rate"[All Fields]) OR "incidence rate"[All Fields]) AND "Head and neck cancer"[All Fields]"	3
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	0

Tabla 5. Formulación de la búsqueda para la tasa de incidencia de sialoadenitis en pacientes que reciben radioterapia en el motor de búsqueda PubMed.

Motor de búsqueda: ScienceDirect.

Search	Query	Results
1	“Incidence sialoadenitis”	516
2	“Incidence rate” AND “sialoadenitis”	364
3	1 OR 2	0

Tabla 6. Formulación de la búsqueda para la capacidad del aumento de la tasa salival que ejerce la pilocarpina y la cevimeline en pacientes con sialoadenitis radioterápica en el motor de búsqueda ScienceDirect.

Motor de búsqueda: PubMed.

Search	Query	Results
1	"(pilocarpine) AND (""sialadenitis radiotherapeutic""),,in the last 10 years,"(""pilocarpin""[All Fields] OR ""pilocarpine""[MeSH Terms] OR ""pilocarpine""[All Fields]) AND ((""sialadenitis""[MeSH Terms] OR ""sialadenitis""[All Fields] OR ""sialadenitides""[All Fields]) AND (""radiotherapeutical""[All Fields] OR ""radiotherapy""[MeSH Terms] OR ""radiotherapy""[All Fields] OR ""radiotherapeutic""[All Fields] OR ""radiotherapeutics""[All Fields])) AND (y_10[Filter])"	2
2	((pilocarpine) OR (cevimeline)) AND (xerostomia),,in the last 10 years,"(""pilocarpin""[All Fields] OR ""pilocarpine""[MeSH Terms] OR ""pilocarpine""[All Fields] OR (""cevimeline""[Supplementary Concept] OR ""cevimeline""[All Fields])) AND (""xerostomia""[MeSH Terms] OR ""xerostomia""[All Fields] OR ""xerostomias""[All Fields]) AND (y_10[Filter])"	119
3	((pilocarpine) OR (cevimeline)) AND (xerostomia),,"Review, in the last 10 years",,"(""pilocarpin""[All Fields] OR ""pilocarpine""[MeSH Terms] OR ""pilocarpine""[All Fields] OR (""cevimeline""[Supplementary Concept] OR ""cevimeline""[All Fields])) AND (""xerostomia""[MeSH Terms] OR ""xerostomia""[All Fields] OR ""xerostomias""[All Fields]) AND ((y_10[Filter]) AND (review[Filter]))"	28
4	((pilocarpine) OR (cevimeline)) AND (xerostomia),,"Systematic Review, in the last 10 years",,"(""pilocarpin""[All Fields] OR ""pilocarpine""[MeSH Terms] OR ""pilocarpine""[All Fields] OR (""cevimeline""[Supplementary Concept] OR ""cevimeline""[All Fields])) AND (""xerostomia""[MeSH Terms] OR ""xerostomia""[All Fields] OR ""xerostomias""[All Fields]) AND ((y_10[Filter]) AND (systematicreview[Filter]))"	11
5	"((pilocarpine) OR (cevimeline)) AND (""head and neck radiotherapy""),,"Systematic Review, in the last 10 years",,"(""pilocarpin""[All Fields] OR ""pilocarpine""[MeSH Terms] OR ""pilocarpine""[All Fields] OR (""cevimeline""[Supplementary Concept] OR ""cevimeline""[All Fields])) AND ""head and neck radiotherapy""[All Fields] AND ((y_10[Filter]) AND (systematicreview[Filter]))"	1

6	"((pilocarpine) OR (cevimeline)) AND ("head and neck radiotherapy"),,in the last 10 years,"(("pilocarpin"[All Fields] OR "pilocarpine"[MeSH Terms] OR "pilocarpine"[All Fields] OR ("cevimeline"[Supplementary Concept] OR "cevimeline"[All Fields])) AND "head and neck radiotherapy"[All Fields]) AND (y_10[Filter])"	4
7	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	0

Tabla 7. Formulación de la búsqueda para la capacidad del aumento de la tasa salival que ejerce la pilocarpina y la cevimeлина en pacientes con sialoadenitis radioterapéutica en el motor de búsqueda PubMed.

Motor de búsqueda: ScienceDirect.

Search	Query	Results
1	(Pilocarpine) AND (“Salivary Flow rate”)	604
2	(Cevimeline) AND (salivary)	486
3	(“Salivary flow rate”) AND (cevimeline) AND (pilocarpine)	312
4	1 OR 2 OR 3	0

Tabla 8. Formulación de la búsqueda para la capacidad del aumento de la tasa salival que ejerce la pilocarpina y la cevimeлина en pacientes con sialoadenitis radioterapéutica en el motor de búsqueda ScienceDirect.

Motor de búsqueda: PubMed.

Search	Query	Results
1	"("radiotherapy dose") AND (xerostomia),,in the last 10 years,"("radiotherapy dose"[All Fields] AND ("xerostomia"[MeSH Terms] OR "xerostomia"[All Fields] OR "xerostomias"[All Fields])) AND (y_10[Filter])"	7
2	"("radiotherapy dose") AND (xerostomia),,"Review, in the last 10 years",("radiotherapy dose"[All Fields] AND ("xerostomia"[MeSH Terms] OR "xerostomia"[All Fields] OR "xerostomias"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (review[Filter]))"	0
3	"("radiotherapy dose") AND (xerostomia),,"Systematic Review, in the last 10 years",("radiotherapy dose"[All Fields] AND ("xerostomia"[MeSH Terms] OR "xerostomia"[All Fields] OR "xerostomias"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (systematicreview[Filter]))"	0
4	"("radiotherapy dose") AND (xerostomia),,in the last 10 years,"("radiotherapy dose"[All Fields] AND ("xerostomia"[MeSH Terms] OR "xerostomia"[All Fields] OR "xerostomias"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (2012:2022[pdat]))"	7
5	"("radiotherapy dose") AND ("radiotherapeutic sialadenitis"),,in the last 10 years,"("radiotherapy dose"[All Fields] AND ("radiotherapeutical"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH	0

	Terms] OR ""radiotherapy""[All Fields] OR ""radiotherapeutic""[All Fields] OR ""radiotherapeutics""[All Fields]) AND (""sialadenitis""[MeSH Terms] OR ""sialadenitis""[All Fields] OR ""sialadenitides""[All Fields])) AND (y_10[Filter])"	
6	""radiotherapy dose"" AND (""radiotherapeutic sialadenitis"" - Schema: all",,,(""radiotherapy dose"" AND (""radiotherapeutic sialadenitis""))"	0
7	""radiotherapy dose"" AND (""radiotherapeutic sialadenitis""),,,""radiotherapy dose""[All Fields] AND (""radiotherapeutic""[All Fields] OR ""radiotherapy""[MeSH Terms] OR ""radiotherapy""[All Fields] OR ""radiotherapeutic""[All Fields] OR ""radiotherapeutics""[All Fields]) AND (""sialadenitis""[MeSH Terms] OR ""sialadenitis""[All Fields] OR ""sialadenitides""[All Fields]))"	0
8	((xerostomia) OR (hiposalivation)) AND (radiotherapy dose),,,(""xerostomia""[MeSH Terms] OR ""xerostomia""[All Fields] OR ""xerostomias""[All Fields] OR ""hiposalivation""[All Fields]) AND (""radiotherapy""[MeSH Terms] OR ""radiotherapy""[All Fields] OR ""radiotherapies""[All Fields] OR ""radiotherapy""[MeSH Subheading] OR ""radiotherapy s""[All Fields]) AND ""dose""[All Fields])"	812
9	((xerostomia) OR (hyposalivation)) AND (radiotherapy dose),,,(""xerostomia""[MeSH Terms] OR ""xerostomia""[All Fields] OR ""xerostomias""[All Fields] OR (""hyposalivators""[All Fields] OR ""xerostomia""[MeSH Terms] OR ""xerostomia""[All Fields] OR ""hyposalivation""[All Fields])) AND (""radiotherapy""[MeSH Terms] OR ""radiotherapy""[All Fields] OR ""radiotherapies""[All Fields] OR ""radiotherapy""[MeSH Subheading] OR ""radiotherapy s""[All Fields]) AND ""dose""[All Fields])"	819
10	((xerostomia) OR (hyposalivation)) AND (radiotherapy dose),,in the last 10 years,(""xerostomia""[MeSH Terms] OR ""xerostomia""[All Fields] OR ""xerostomias""[All Fields] OR (""hyposalivators""[All Fields] OR ""xerostomia""[MeSH Terms] OR ""xerostomia""[All Fields] OR ""hyposalivation""[All Fields])) AND (""radiotherapy""[MeSH Terms] OR ""radiotherapy""[All Fields] OR ""radiotherapies""[All Fields] OR ""radiotherapy""[MeSH Subheading] OR ""radiotherapy s""[All Fields]) AND ""dose""[All Fields]) AND (y_10[Filter])"	399
11	((xerostomia) OR (hyposalivation)) AND (radiotherapy dose),,in the last 5 years,(""xerostomia""[MeSH Terms] OR ""xerostomia""[All Fields] OR ""xerostomias""[All Fields] OR (""hyposalivators""[All Fields] OR ""xerostomia""[MeSH Terms] OR ""xerostomia""[All Fields] OR ""hyposalivation""[All Fields])) AND (""radiotherapy""[MeSH Terms] OR ""radiotherapy""[All Fields] OR ""radiotherapies""[All Fields] OR ""radiotherapy""[MeSH	213

	Subheading] OR ""radiotherapy s""[All Fields]) AND ""dose""[All Fields])) AND (y_5[Filter])"	
12	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	0

Tabla 9. Formulación de la búsqueda para la relación de la hiposalivación y xerostomía según la dosis de radiación recibida por el paciente en el motor de búsqueda PubMed.

Motor de búsqueda: Google Académico.

Search	Query	Results
1	(“Dosis de radioterapia”) AND (xerostomia)	1800
2	(“Dosis de radioterapia”) AND (xerostomia) Filtros: 2010-2021	1340
3	(Sialoadenitis) AND (“dosis de radioterapia”)	321
4	(Sialoadenitis) AND (“dosis de radioterapia”) Filtros: 2010-2021	214
5	(“Sialoadenitis radioterapeutica”) AND (“dosis de radiacion”) Filtros: 2010-2021	139
6	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5	0

Tabla 10. Formulación de la búsqueda para la relación de la hiposalivación y xerostomía según la dosis de radiación recibida por el paciente en el motor de búsqueda Google Académico.

Motor de búsqueda: Dialnet.

Search	Query	Results
1	(“dosis de radioterapia”) AND (xerostomia)	7
2	(“dosis de radioterapia”) AND (xerostomia) Filtro: artículo de revista	5
3	1 OR 2	0

Tabla 11. Formulación de la búsqueda para la relación de la hiposalivación y xerostomía según la dosis de radiación recibida por el paciente en el motor de búsqueda Dialnet.

A continuación, se muestra la valoración de sesgo según Cochrane Handbook para revisiones sistemáticas (50):

Cita	Autores	Generación de la secuencia (sesgo de selección).	Ocultamiento de la información (sesgo de selección).	Cegamiento de evaluación de resultados (sesgo de detección).	Datos de resultados incompletos (sesgo de atrición).	Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Otro sesgo.
13	Gilat H, et al (2021).						
14	Wang X, et al (2021).						
15	Sánchez A, et al (2020).						
16	Fang Huang Y, et al (2019).						
17	Fang Huang Y, et al (2018).						
18	Watanabe H, et al (2018).						
19	Geres A, et al (2015).						
20	Goñi I, et al (2015).						
21	Sil An Y, et al (2013).						

Tabla 12. Valoración de sesgo para la tasa de incidencia de sialoadenitis en pacientes que reciben radioterapia.

Cita	Autores	Generación de la secuencia (sesgo de selección).	Ocultamiento de la información (sesgo de selección).	Cegamiento de evaluación de resultados (sesgo de detección).	Datos de resultados incompletos (sesgo de atrición).	Reporte selectivo (sesgo de reporte).	Otro sesgo.
22	Cifuentes M, et al (2018).						
23	Farag A, et al (2019).						
24	Depinoy T, et al (2021).						
25	Brimhall J, et al (2013).						
26	Witsell D, et al (2012).						
27	Park JE, et al (2015).						
28	Pimentel MJ, et al (2014).						
29	Watanabe M, et al (2018).						
30	Fa-Yang W, et al (2016).						

Tabla 13. Valoración de sesgo para la capacidad del aumento de la tasa salival que ejerce la pilocarpina y la cevimelina en pacientes con sialoadenitis radioterapéutica.

Cita	Autores	Generación de la secuencia (sesgo de selección)	Ocultamiento de la información (sesgo de selección)	Cegamiento de evaluación de resultados (sesgo de detección)	Datos de resultados incompletos (sesgo de atrición)	Reporte selectivo (sesgo de reporte)	Otro sesgo
31	Chiesa C, et al (2013).	Verde	Amarillo	Verde	Amarillo	Amarillo	Verde
32	Hurtado D, et al (2012).	Verde	Verde	Amarillo	Verde	Verde	Verde
33	Álvarez G, et al (2017).	Verde	Amarillo	Verde	Amarillo	Verde	Verde
34	García G, et al (2017).	Verde	Verde	Amarillo	Verde	Verde	Verde
35	O Deasy J, et al (2010).	Verde	Verde	Amarillo	Amarillo	Verde	Verde
36	Ocampo K, et al (2016).	Verde	Amarillo	Verde	Verde	Amarillo	Verde
37	Martín M, et al (2014).	Verde	Amarillo	Verde	Verde	Amarillo	Verde
38	Grande R, et al (2018).	Rojo	Rojo	Verde	Rojo	Verde	Amarillo
39	Rocha A, et al (2011).	Verde	Verde	Verde	Amarillo	Verde	Verde
40	Jingjiao L, et al (2018).	Verde	Verde	Verde	Amarillo	Verde	Verde
41	Ramos S, et al (2018).	Verde	Amarillo	Verde	Amarillo	Verde	Verde

Tabla 14. Valoración de sesgo para la relación de la hiposalivación y xerostomía según la dosis de radiación recibida por el paciente.