



**Universidad  
Europea** VALENCIA

**Grado en ODONTOLOGÍA**

**Trabajo Fin de Grado**

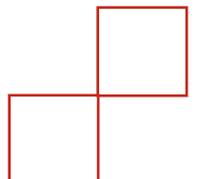
**Curso 2023-24**

**USO DE LA SIALENDOSCOPIA VERSUS LA PILOCARPINA  
PARA TRATAR LA XEROSTOMÍA EN PACIENTES CON  
SÍNDROME DE SJÖGREN. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**Presentado por:** [Charlotte Dubedat](#)

**Tutor:** [Estela Hontanilla](#)

**Campus de Valencia**  
Paseo de la Alameda, 7  
46010 Valencia  
[universidadeuropea.com](http://universidadeuropea.com)





## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la profesora Dra. Amparo Aloy Prosper y a mi tutora Dra. Estela Hontanilla por su inestimable apoyo y valiosa orientación durante la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado.

Agradezco a mis amigas Anne Thiesselin y Mélanie Devèze por su constante respaldo a lo largo de mi trayectoria académica y durante la redacción de mi tesis.

Agradezco a mi amiga Inès Coudé, estudiante de Odontología en la Universidad Pública de Valencia, que fue de gran ayuda en la investigación de mis artículos científicos.

Agradezco profundamente a mis padres por brindarme la oportunidad de perseguir mi sueño de convertirme en dentista y por permitirme estudiar en Valencia (España). Su apoyo incondicional ha sido fundamental en este camino.

Agradezco a mi compañero de clínica del año pasado, Marcello Lebosì, por su ayuda en mis búsquedas iniciales y por orientarme para la elaboración de mi trabajo. También le agradezco todo lo que me ha enseñado en mi práctica clínica.

Por último, deseo agradecer a mi compañera de piso Léa Larribaud todo su apoyo incondicional y su constante alegría de vivir. A ella la considero mi hermana de corazón.

A todos ellos, muchas gracias.



## ÍNDICE

<b>1)</b>	<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>2)</b>	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>3</b>
<b>3)</b>	<b>PALABRAS CLAVE</b> .....	<b>5</b>
<b>4)</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
4.1.	GENERALIDADES:.....	7
4.2.	SÍNTOMAS Y SIGNOS DEL SÍNDROME DE SJÖGREN Y SUS IMPACTOS .....	8
4.3.	DIAGNÓSTICO .....	9
4.4.	LA FISIOPATOLOGÍA DE LA XEROSTOMÍA EN EL SS .....	12
4.5.	FUNCIÓN DE LA SALIVA Y SU COMPOSICIÓN .....	13
4.6.	TRATAMIENTO DE LA XEROSTOMÍA .....	14
4.7.	LA SIALENDOSCOPIA .....	16
<b>5)</b>	<b>JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS</b> .....	<b>19</b>
<b>6)</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>22</b>
<b>7)</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>24</b>
7.1.	IDENTIFICACIÓN DE LA PREGUNTA PICO .....	24
7.2.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	24
7.3.	FUENTES DE INFORMACIÓN Y ESTRATEGIA DE LA BÚSQUDA DE DATOS. ....	25
7.4.	PROCESO DE SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	27
7.5.	EXTRACCIÓN DE DATOS .....	27
7.6.	VALORACIÓN DE LA CALIDAD .....	28
7.7.	SÍNTESIS DE DATOS.....	28
<b>8)</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>31</b>
8.1.	SELECCIÓN DE ESTUDIOS. FLOW CHART .....	31
8.2.	ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS REVISADOS.....	32
8.3.	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y RIESGO DE SESGO.....	36
8.4.	SÍNTESIS RESULTADOS.....	37
<b>9)</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>45</b>
9.1.	EL FLUJO SALIVAL TOTAL NO ESTIMULADO .....	45
9.2.	EFFECTOS ADVERSOS DEBIDOS A LA PILOCARPINA Y A LA SIALENDOSCOPIA.....	48
9.3.	LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....	49
<b>10)</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>53</b>
<b>11)</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>55</b>
<b>12)</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>63</b>



## 1) RESUMEN

**Introducción:** La degeneración progresiva de las glándulas salivares en el Síndrome de Sjögren (SS) resulta en hiposalivación en los pacientes afectados, impactando tanto en su salud sistémica como en su calidad de vida, lo que representa un desafío en su manejo. El objetivo fue evaluar el cambio en el flujo salival total no estimulado (FSTNE) entre la pilocarpina y la sialendoscopia (con solución salina, con o sin glucocorticoides), así como describir los posibles efectos adversos asociados con ambos tratamientos.

**Material y Método:** Se realizó una búsqueda electrónica en PubMed, Scopus y Web of Science sobre el uso de sialendoscopia y pilocarpina en el tratamiento de la xerostomía en pacientes con SS hasta enero de 2024.

**Resultados:** De 199 artículos potencialmente elegibles, 9 cumplieron con los criterios de inclusión: 5 estudios sobre sialendoscopia y 4 sobre pilocarpina. La pilocarpina mostró un aumento significativo en el FSTNE con un promedio de 0,18 ( $\pm 0,04$ ) ml/min a  $\Delta T_2$  y 0,21 ( $\pm 0,08$ ) ml/min a  $\Delta T_{final}$ , en comparación con la sialendoscopia que presentó un aumento promedio de 0,09 ( $\pm 0,02$ ) ml/min a  $\Delta T_2$  y 0,09 ( $\pm 0,06$ ) ml/min a  $\Delta T_{final}$ . Los efectos secundarios más comunes fueron sudoración y aumento de la frecuencia urinaria con la pilocarpina, y dolor leve e inflamación glandular con la sialendoscopia.

**Conclusiones:** A pesar de las limitaciones, la pilocarpina parece ofrecer una mejoría superior en el tratamiento de la xerostomía en pacientes con SS. Sin embargo, debido a sus efectos adversos, la sialendoscopia con solución salina podría ser una opción terapéutica interesante en pacientes con SS reciente y mayor capacidad residual de las glándulas salivares.



## 2) ABSTRACT

**Introduction:** The progressive degeneration of salivary glands in Sjögren's Syndrome (SS) results in hyposalivation in affected patients, impacting both their systemic health and quality of life, presenting a challenge in management. The aim was to evaluate the change in unstimulated whole salivary flow (UWSF) between pilocarpine and sialendoscopy (with saline solution, with or without glucocorticoids), as well as to describe the potential adverse effects associated with both treatments.

**Material and Method:** An electronic search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science databases regarding the use of sialendoscopy and pilocarpine in treating xerostomia in SS patients, up to January 2024.

**Results:** Out of 199 potentially eligible articles, 9 met the inclusion criteria: 5 studies on sialendoscopy and 4 on pilocarpine. Pilocarpine showed a significant increase in UWSF with an average of 0.18 ( $\pm 0.04$ ) ml/min at  $\Delta T_2$  and 0.21 ( $\pm 0.08$ ) ml/min at  $\Delta T_{\text{final}}$ , compared to sialendoscopy which presented an average increase of 0.09 ( $\pm 0.02$ ) ml/min at  $\Delta T_2$  and 0.09 ( $\pm 0.06$ ) ml/min at  $\Delta T_{\text{final}}$ . The most common side effects were sweating and increased urinary frequency with pilocarpine, and mild pain and glandular inflammation with sialendoscopy.

**Conclusions:** Despite limitations, pilocarpine appears to offer superior improvement in xerostomia treatment in Sjögren's Syndrome patients. However, due to its adverse effects, the use of sialendoscopy with saline solution could be an interesting therapeutic option for recently diagnosed SS patients with greater residual salivary gland capacity.



### 3) PALABRAS CLAVE

- I. Síndrome de Sjögren
- II. Pilocarpina
- III. Sialendoscopia
- IV. Efectos adversos
- V. Xerostomía
- VI. Flujo salival total no estimulado



## 4) INTRODUCCIÓN

### 4.1. Generalidades:

En la actualidad el Síndrome de Sjögren (SS) es una de las enfermedades sistémicas crónicas de tipo autoinmune más comunes, ubicándose como la segunda enfermedad sistémica autoinmune más frecuente después de la artritis reumatoide (1,2). La prevalencia de la enfermedad varía según la población estudiada y los criterios diagnósticos utilizados. En Europa, la prevalencia es alrededor del 0,1-4,8% mientras que la incidencia se estima en 4 casos por cada 1000 pacientes (3). Sin embargo, dado que varias de las características de la enfermedad no son específicas del SS y son compartidas por otras enfermedades autoinmunes, la prevalencia puede estar subestimada (3,4). En cuanto a la afectación por género, el Síndrome de Sjögren presenta una desproporción notable, siendo mujeres el 95% de las personas afectadas (2). Sin embargo, si analizamos la afectación por órganos, en los hombres predomina la afectación ocular severa, mientras que en la mujeres son las manifestaciones y el compromiso sistémico (5,6). Los factores étnicos y geográficos también desempeñan un importante papel. Se observa en personas de ascendencia negra o afroamericana una edad más temprana para el diagnóstico y una mayor actividad sistémica mientras que las personas de ascendencia asiática muestran una menor frecuencia de sequedad. Además, se ha observado en individuos procedentes de los países del sur una mayor actividad sistémica en cada continente (1,7,8). Por lo general, el diagnóstico se realiza entre la cuarta y sexta década de la vida, siendo poco común en edades más avanzadas (aproximadamente el 10% de las personas tienen más de 75 años en el momento del diagnóstico)(1). Esta enfermedad suele ser prevalente en el periodo peripostmenopáusico. Aunque sea más raro se han descrito casos aislados de Síndrome de Sjögren en niños (9).

El síndrome de Sjögren es un trastorno crónico, de larga duración, que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca las glándulas exocrinas del cuerpo (1,2). La exocrinopatía puede manifestarse de manera aislada, como en el caso del Síndrome de Sjögren primario, o puede coexistir con otros trastornos autoinmunes del tejido conectivo, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis o la esclerodermia (10). Alrededor del 50% de los pacientes padecen una enfermedad primaria. Respecto a los pacientes que padecen alteraciones

importantes del tejido conectivo, los pacientes con artritis reumatoide tienen mayor prevalencia de Síndrome de Sjögren. Aproximadamente el 20% de los pacientes con artritis reumatoide tienen Síndrome de Sjögren. Muchos pacientes con Síndrome de Sjögren primario también presentan diversas afecciones autoinmunes específicas de otros órganos, como tiroiditis y cirrosis biliar primaria (45% y 72%, respectivamente). Por lo tanto, el Síndrome de Sjögren está estrechamente relacionado con la autoinmunidad sistémica y específica de órganos (1,2,11).

#### 4.2. Síntomas y signos del Síndrome de Sjögren y sus impactos

El Síndrome de Sjögren es un trastorno autoinmune caracterizado por la inflamación de las glándulas salivales y lagrimales, lo que provoca una reducción de la producción de lágrimas y saliva, a veces exacerbada por complicaciones en el tracto salival. Los principales síntomas del Síndrome de Sjögren incluyen xerostomía (boca seca) y xeroftalmia (ojos secos), acompañadas de sensaciones generales de malestar como fatiga, dolor crónico y depresión (1). El Síndrome de Sjögren puede afectar otras partes del cuerpo, su impacto es sistémico y va más allá de la sequedad bucal. Puede causar síntomas como dolor en las articulaciones y los músculos, piel seca, erupciones en la piel de las manos o de los pies, entumecimiento u hormigueo en las manos o en los pies, sequedad vaginal, tos seca que no se va, y fatiga que no desaparece (12). Este síndrome puede afectar a órganos internos y los pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar neoplasias hematológicas (1,2,13).

A nivel oral, los problemas en las glándulas salivales tienen un efecto significativo en la calidad de vida de los pacientes. En casi todos los casos, los pacientes presentan xerostomía y/o sialoadenitis (14). La xerostomía, o sensación de sequedad bucal crónica, es un síntoma debilitante que afecta a la calidad de vida de los pacientes con Síndrome de Sjögren. Se define como la sensación subjetiva de sequedad bucal, a diferencia del término hiposalivación, que es una reducción objetiva del flujo salival (13). El término "sicca" suele reservarse para los pacientes que presentan cierta sequedad ocular y/o bucal pero no cumplen los criterios para el diagnóstico de SS. Sin embargo, los pacientes con el Síndrome de Sicca tienen un mayor riesgo de padecer el Síndrome de Sjögren (11,13). La xerostomía se ha asociado con una deficiente salud bucal, indicada por índices elevados de caries dental, enfermedad periodontal, infecciones bucales y

problemas con prótesis dentales. Actualmente, no existe una cura para el Síndrome de Sjögren, y el tratamiento se centra principalmente en aliviar los síntomas (13).

### 4.3. Diagnóstico

#### 4.3.1. Nuevos criterios de clasificación versus anteriores criterios

El tiempo medio de diagnóstico del Síndrome de Sjögren es de casi 6 años y su infradiagnóstico es frecuente. Eso se debe a los múltiples criterios necesarios para su diagnóstico y a la falta de conocimientos pertinentes entre los especialistas sanitarios. La identificación temprana de esta enfermedad permitiría su tratamiento precoz y la prevención de complicaciones (13).

En 2016, se introdujo un nuevo conjunto de criterios de clasificación diagnóstica, sustituyendo a los criterios de 2002 establecidos por el American European Consensus Group (AECG)(15,16). Estos nuevos criterios fueron desarrollados mediante un consenso entre las sociedades de reumatología europea (EULAR) y estadounidense (ACR)(16). Al igual que sus predecesores de 2002, estos criterios tienen como objetivo facilitar la clasificación diagnóstica y su aplicación práctica en la clínica, proporcionando al clínico herramientas efectivas para realizar el diagnóstico (17).

Según el AECG, el diagnóstico del SS se realiza mediante 6 puntos (descritos en la Tabla 1). El paciente presenta un Síndrome de Sjögren primario si tiene 4 de los 6 ítems, y siempre que estén presentes los ítems IV (histopatología) o VI (serología). Se diagnostica también en el caso de que el paciente tenga 3 de los 4 criterios objetivos (puntos III-VI). Si el paciente padece otra patología pero tiene los ítems I o II, así como 2 de los ítems III, IV y V, se trata de un SS secundario (3).

**Tabla 1:** Criterios diagnósticos del Síndrome de Sjögren basados en el consenso combinado europeo-americano de 2002 (8).

I. Síntomas oculares	- sequedad ocular molesta persistente durante más de 3 meses - sensación recurrente de arena o grava en los ojos
----------------------	---

	- uso de sustitutos lagrimales > 3 veces/día
II. Síntomas orales (al menos 1 presente)	- boca seca todos los días > 3 meses - inflamación recurrente de las glándulas salivales en la edad adulta - necesidad de líquidos para ayudar a tragar los alimentos
III. Evidencia objetiva de sequedad ocular (al menos 1 presente)	- Prueba de Schirmer - I (< 5 mm en 5 min) - Puntuación de rosa de Bengala (> 4, según el sistema de puntuación de van Bijsterveld)
IV. Evidencia objetiva de afectación de las glándulas salivales (al menos 1 presente)	- gammagrafía de las glándulas salivales (captación retardada, etc.) - sialografía parotídea - flujo salival no estimulado < 1,5 mL en 15 min
V. Características histopatológicas	- muestras de biopsia de glándula lagrimal con puntuación del foco > 1 - glándulas salivales menores, puntuación del foco > 1 (más de 50 linfocitos/4 mm <sup>2</sup> de tejido glandular)
VI. Anomalías de laboratorio	anti-60-kDa Ro (SS-A)

Al igual que los criterios anteriores, los nuevos criterios de clasificación se basan en la existencia combinada de un síndrome seco y anomalías inmunológicas objetivas. Estos criterios incluyen la positividad de autoanticuerpos anti-SSA/Ro y la biopsia de glándulas salivales (17). Estos nuevos criterios hacen hincapié en que la sialoadenitis linfocítica y la presencia de anticuerpos anti-SSA/Ro son los criterios diagnósticos más importantes. Esta nueva clasificación permite establecer una puntuación y juzgar en función de ella (3). Se describe en la Tabla 2.

**Tabla 2:** Criterios EULAR/ACR para la clasificación del Síndrome de Sjögren primario (2016)(1)

Criterios de inclusión	Puntuación
Glándula salival labial con sialoadenitis linfocítica focal y una puntuación en el foco $\geq 1$	3
Anticuerpos anti-SSA (anti-Ro)	3
Puntuación de tinción ocular $\geq 5$ (o puntuación van Bijsterveld $\geq 4$ ) en al menos 1 ojo	1
Prueba de Schirmer $\leq 5$ mm/5 min en al menos 1 ojo	1
Caudal de saliva total no estimulado $\leq 0,1$ mL/min	1

Para ser considerados dentro de los criterios de inclusión, los pacientes deben tener una puntuación  $\geq 4$ , al menos un síntoma de ojo o boca secos, y no deben cumplir con ningún criterio de exclusión. Aquellos pacientes que presenten antecedentes de radioterapia en la cabeza y el cuello, infección activa por hepatitis C (confirmada mediante PCR), SIDA, sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad de injerto contra huésped o enfermedad relacionada con IgG4, no se considerarán afectados por el Síndrome de Sjögren primario de acuerdo con los criterios de exclusión (1).

#### 4.3.2. Puntuaciones de actividad

La EULAR ha desarrollado dos puntuaciones de actividad de la enfermedad y fueron recientemente validados (17,18).

El ESSDAI (Índice EULAR de actividad de la enfermedad del Síndrome de Sjögren) se considera como el estándar de oro actual para medir la actividad de la enfermedad en pacientes con Síndrome de Sjögren primario (19). Fue creado en 2009(19), y consiste en la evaluación por el clínico de 12 dominios (sistemas de órganos: cutáneo, respiratorio, renal, articular, muscular, sistema nervioso periférico (SNP), sistema nervioso central (SNC), hematológico, glandular, constitucional, linfadenopático y

biológico (19,20). Cada dominio se pondera y se divide en 3-4 niveles de actividad (ausencia, baja, moderada o alta actividad). La enfermedad activa se caracteriza por una puntuación  $\geq 5$  (19,21).

El ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient reported Index) es una puntuación para pacientes en la cual se evalúan los síntomas (sequedad, fatiga, dolor) (22). Fue diseñado en 2011(18), se compone de una escala visual numérica (EVN) para el dolor, la fatiga y una EVN para la sequedad general. Su aplicación es sencilla y corresponde a la media de las 3 valoraciones del paciente (EVN) de la tríada clásica de los síntomas de esta enfermedad. La puntuación por cada síntoma va desde el 0 (ausencia de síntomas) hasta 10 (peor dolor, fatiga o sequedad posible) (23).

#### 4.4. La fisiopatología de la xerostomía en el SS

La xerostomía en el SS se debe principalmente a un daño progresivo e irreversible de las estructuras glandulares secundaria al proceso autoinmune, lo que implica una apoptosis anormal, aunque esta noción sigue siendo controvertida (2,3). Sin embargo, se puede observar que en la mayoría de los casos, esta destrucción no supera el 50-70% de las glándulas. De hecho, el porcentaje de glándulas intactas que quedan debería ser suficiente para producir una cantidad mínima de saliva. Al contrario de lo que debería ocurrir, la mayoría de las veces no es así, ya que los pacientes sufren de una importante xerostomía. Eso quiere decir que en el SS, además de la destrucción, se inhibe la secreción de los acinos restantes (2).

A nivel de la etiología del SS, está potencialmente implicada una infección, en particular vírica, que suele aparecer antes de la enfermedad. Durante una infección vírica o bacteriana, en la primera línea de defensa participan las células dendríticas, natural killer y macrófagos. Estas células parecen desempeñar un papel en la fisiopatología del SS. Si el sistema inmunitario innato no es lo suficientemente eficaz, el sistema adaptativo toma el relevo, lo que permite combatir la infección con mayor precisión desarrollando una respuesta adaptada al agente infeccioso. Aquí es donde entran en juego los linfocitos T y B. Por eso, durante el SS, se produce una infiltración masiva de linfocitos T y B en la glándula salival (3).

La fisiopatología del SS sigue siendo poco conocida. Sin embargo, varios factores sugieren la implicación de factores epigenéticos, como la metilación del ADN, en esta

patología (3). Thabet y cols. (24) han demostrado que el proceso global de metilación del ADN en las células epiteliales de las glándulas salivales era deficiente durante el curso del SS y que este defecto estaba en parte relacionado con la presencia anormal de linfocitos B en la glándula salival.

Por último, la saliva y la secreción lagrimal dependen del sistema nervioso parasimpático y son estimuladas por el mediador producido por la neurona parasimpática: la acetilcolina en el receptor muscarínico M3 de la célula acinar. Varios fenómenos pueden inhibir esta unión neuroexocrina. Por un lado, las citoquinas producidas en las glándulas salivales, en particular la IL1 y el TNF alfa, pueden tener un papel inhibitor (2,25). Además, los anticuerpos anti-receptor muscarínico M3 detectados en el suero de los pacientes influyen también en esta inhibición(2,26). Por otro lado, una distribución anormal de la acuaporina 5, que es un canal de agua, en las glándulas salivales va a cooperar en esta acción inhibitoria. En los pacientes con SS, la proteína se detectó en la parte basal de la célula acinar, en lugar de la parte apical. Eso provoca una incapacidad para realizar bien su función como canal de agua (2,27,28).

#### 4.5. Función de la saliva y su composición

Las secreciones de las glándulas salivales son cruciales para mantener la salud bucodental. La reducción del flujo salival, que provoca síntomas como boca seca (xerostomía), dificultad para tragar y mayor propensión a problemas dentales, refleja el impacto negativo de la disfunción salival en la salud de los tejidos orales. La saliva desempeña un papel fundamental en la protección de los tejidos mineralizados, la humectación de la mucosa oral para evitar la desecación, las infecciones oportunistas, la fonación y la digestión de los alimentos (29).

La saliva es un fluido mixto de la boca que está secretada por tres pares de glándulas exocrinas principales: las glándulas parótidas, submandibulares y sublinguales, y por glándulas salivales menores que se encuentran por la superficie de la mucosa oral (2). Las glándulas salivales mayores secretan el 93% del volumen salival total y las glándulas menores secretan el 7% restante. Aproximadamente el 99% de la saliva es agua y el 1% restante está compuesto por moléculas orgánicas e inorgánicas (30).

Cada tipo de glándula secreta un fluido con una composición proteínica diferente. Las glándulas salivales constan de una unidad productora de saliva. Esta unidad contiene

células acinares que se encuentran al final de una red de conductos y pueden producir un contenido seroso o mucoso. Las células acinares de las glándulas parótidas son serosas, las de las glándulas submandibulares son serosas y mucosas y las de las glándulas sublinguales son únicamente mucosas (3). La saliva incluye líquido crevicular gingival, microorganismos, restos de alimentos y células desprendidas de la mucosa. La producción diaria oscila entre 0,5 y 1,5 L. Inicialmente cuando la saliva se forma en los acinos es isotónica. Sin embargo, durante su trayecto por la red de conductos de las glándulas hasta la boca, se vuelve hipotónica. La secreción es baja durante el sueño y muy alta al comer y beber (29,31,32).

La velocidad a la que la saliva llega a la boca varía mucho de un sujeto a otro. Las propiedades y la composición de la saliva mezclada en la boca difieren en función de si la secreción es estimulada por el sabor, el olor y la masticación de los alimentos, o si no es estimulada. El término "saliva no estimulada" se utiliza para describir un estado en el que no hay ningún estímulo exógeno, pero en términos fisiológicos siempre hay algún estímulo endógeno (31). La prueba de velocidad de flujo salival no estimulada o sialometría no estimulada es un procedimiento que tiene como objetivo medir la cantidad de saliva que produce una persona en un tiempo determinado. En pacientes sanos, el flujo medio de la saliva total no estimulada es de 0,3-0,4 ml/min. En caso de valores inferiores el paciente presentará un grado de hiposalivación, que puede ser leve, moderado o severo (33,34).

Al contrario, cuando hablamos de saliva total estimulada se realiza la medida de saliva secretada bajo un estímulo mecánico o químico. Por ejemplo, la masticación de una película de parafina plástica inerte o la administración de ácido cítrico se emplean con esta finalidad. En el caso de la saliva total estimulada se recogen volúmenes mayores de saliva ( 1,0 a 2,0 ml/min.) y, en estas condiciones, la saliva parotídea contribuye en mayor medida a la saliva total de la boca (31).

#### 4.6. Tratamiento de la xerostomía

El Síndrome de Sjögren no tiene cura, su tratamiento se enfoca en aliviar los síntomas (35). A nivel oral para tratar la xerostomía, el tratamiento se puede enfocar en reemplazar la saliva gracias a sustitutivos salivales, a la estimulación farmacológica o gracias a la estimulación no farmacológica (36).

#### 4.6.1. Estimulación no farmacológica

En aquellos pacientes con una leve disfunción glandular, la estimulación de la función glandular se presenta como una opción viable. De hecho, Ramos-Casals y cols. (36) destacan la estimulación glandular no farmacológica como el enfoque terapéutico de primera línea preferido para este grupo de pacientes. Este método implica el uso de estimulantes gustativos, como caramelos ácidos sin azúcar, pastillas o xilitol, así como estimulantes mecánicos, como chicles sin azúcar (1,36).

#### 4.6.2. Estimulación farmacológica

Según Ramos-Casals y cols. (36), en casos de disfunción glandular moderada, se puede considerar la estimulación farmacológica mediante agonistas muscarínicos. Para tratar la sequedad oral, existen dos fármacos autorizados: pilocarpina y cevimelina. Sin embargo, es importante destacar que la cevimelina no está disponible en el mercado español y solamente se comercializa en los Estados Unidos bajo el nombre de Evoxac®. En contraste, la pilocarpina cuenta con aprobación mundial (36).

Los sialogogos, son un grupo de medicamentos que aumentan la producción de saliva en pacientes con xerostomía y que actúan al unirse a los receptores muscarínicos M3 de las glándulas salivales. Estos medicamentos, como la pilocarpina y la cevimelina, han demostrado incrementar la producción de saliva en pacientes con Síndrome de Sjögren primario, ofreciendo alivio sintomático de la xerostomía y mejorando tanto los síntomas orales como la sequedad ocular de manera objetiva y subjetiva (37–40). Ambos fármacos, pilocarpina y cevimelina, presentan efectos secundarios mayoritariamente relacionados con su actividad agonista colinérgica. Los pacientes pueden experimentar sudoración excesiva, náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, visión borrosa, cefalea, mareos, dispepsia, mialgias y sofocos (41–43). Hay que valorar de forma cuidadosa el uso de los agonistas muscarínicos debido al perfil de seguridad desfavorable de estos fármacos (1). Los efectos secundarios a veces llevan a la interrupción del tratamiento, y algunos pacientes no responden a la terapia (44).

En caso de intolerancia o falta de respuesta a los agentes muscarínicos, Ramos-Casals y cols.(36) sugieren considerar agentes coleréticos (anetoltritiona) o mucolíticos

(bromhexina, N-acetilcisteína) como terapias alternativas de rescate, dada su seguridad en ausencia de otras opciones terapéuticas.

Es importante destacar que, según Ramos-Casals y cols. (36), no se recomienda el uso de hidroxiclороquina, glucocorticoides orales, agentes inmunosupresores o rituximab para el tratamiento de la sequedad oral. El uso de agonistas muscarínicos no se recomienda para los pacientes sin función glandular residual (1).

#### 4.6.3. Sustitutos salivales

En el caso de los pacientes con disfunción glandular grave, es decir sin función glandular residual, la sustitución salival debe considerarse como el enfoque terapéutico preferido para aliviar los síntomas. En estos pacientes no se pueden estimular las glándulas salivales, tampoco mediante intervenciones farmacológicas o no farmacológicas. Los pacientes con sustitución salival suelen informar de una mayor comodidad oral sin efectos secundarios significativos (36). A nivel de la composición, el sustituto salival ideal tiene que imitar la composición de la saliva natural. Debe tener un pH neutro, flúor y otros electrolitos. Los sustitutos de la saliva están comercializados en forma de geles, aerosoles, y enjuagues orales.

En el caso de los pacientes con una función glandular mejor conservada, la evaluación preterapéutica de la función salival permite elegir una formulación específica de sustitutos salivales (gel, sustituto salival diluido o no, enjuagues bucales) adaptada a las necesidades del paciente. Estos pacientes tienen tendencia a tolerar mal los sustitutos salivales debido a la sensación pegajosa que provoca su aplicación. Este problema puede reducirse diluyendo el sustituto salival (36,45).

#### 4.7. La sialendoscopia

Dado que los medicamentos empleados para gestionar el Síndrome de Sjögren no conservan la función y no predicen la recurrencia de infecciones en las glándulas salivales (46), la sialendoscopia se posiciona como una opción terapéutica crucial (47). Este procedimiento permite un análisis exhaustivo de las principales glándulas salivales, incluyendo la parótida y la submandibular. Además de su uso con fin diagnóstico, puede utilizarse con propósitos terapéuticos. El concepto de sialendoscopia fue descrito por primera vez por Katz en 1990 (48). Se empleó para el diagnóstico, sin embargo en la

actualidad desempeña un papel fundamental tanto en la identificación como en el tratamiento de cálculos y estenosis en los conductos de las glándulas salivales (47,48).

El procedimiento consiste primero en la anestesia con anestesia local en la mucosa sin vasoconstrictor, en una región próxima al conducto de Stenon. Luego se insertan dilatadores de papila con un aumento gradual del diámetro para dilatar la entrada del endoscopio. Se inserta el endoscopio y se utiliza solución salina. Se pueden usar después corticoides o no (49).



## 5) JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

### 5.1. JUSTIFICACIÓN

Hoy en día el tratamiento de la xerostomía en pacientes con Síndrome de Sjögren se puede realizar a través de tres diferentes enfoques terapéuticos según el grado de disfunción glandular del paciente. No existe cura, únicamente se pretenden aliviar los síntomas (13).

En el caso de una leve disfunción glandular, la estimulación de la función glandular se presenta como una opción viable. En pacientes con disfunción glandular moderada, se puede considerar la estimulación farmacológica mediante agonistas muscarínicos como la pilocarpina y cevimelina. Existen varias revisiones sistémicas publicadas que han demostradas la eficacia de la pilocarpina para el tratamiento de la xerostomía en pacientes con Síndrome de Sjögren (44,50,51). Sin embargo, este tipo de tratamiento comporta varios efectos secundarios como náuseas, trastornos digestivos, visión borrosa, sudoración, que pueden llevar a cabo su interrupción (41–43).

Este Trabajo de fin de Grado (TFG) permite estudiar un método muy innovador para tratar la xerostomía de los pacientes con Síndrome de Sjögren sin todos los efectos secundarios que comportan los agonistas muscarínicos (pilocarpina) y sin que los pacientes tengan que tomar un tratamiento oral diario para obtener mejoría en sus síntomas.

Este TFG cumple el objetivo de desarrollo sostenible número 3 «Salud y Bienestar» (52) porque permite a los pacientes con Síndrome de Sjögren tener acceso al bienestar a través del tratamiento de la xerostomía sin tener efectos secundarios. Es importante tratar la xerostomía porque puede causar graves problemas secundarios como caries, pérdida de dientes, dificultades para alimentarse y hablar. Son necesidades fundamentales que los pacientes con Síndrome de Sjögren deben poder cumplir del mismo modo que el resto de la población general sana.

Además, este TFG cumple con el objetivo de desarrollo sostenible número 10 «reducción de las desigualdades» (52), dado que el Síndrome de Sjögren afecta principalmente a las mujeres con una proporción de 1 hombre por cada 9 mujeres y que además tiene un impacto psicológico y físico muy importante en los pacientes. Facilitar el alivio de los síntomas no sólo ayudaría a disminuir el impacto de la enfermedad en el

género femenino, sino que también contribuiría a una disminución del impacto de este tipo de desigualdad entre las mujeres y los hombres.

## **5.2. HIPÓTESIS**

La hipótesis de nuestro trabajo considera que, en los pacientes con Síndrome de Sjögren, el tratamiento de la xerostomía mediante la sialendoscopia permitiría tener un nivel de eficacia similar, sin o con muy pocos efectos secundarios respecto a la pilocarpina.



## 6) OBJETIVOS

### **Objetivo general:**

1. Comparar la eficacia de la sialendoscopia combinada con producto de lavado (solución salina y solución salina con glucocorticoides) frente a la pilocarpina para el tratamiento de la xerostomía en pacientes con Síndrome de Sjögren primario y/o secundario.

### **Objetivo específico:**

2. Analizar la seguridad de cada tratamiento mediante los efectos adversos en la sialendoscopia y la pilocarpina.



## 7) MATERIAL Y MÉTODO

La presente revisión sistemática se realizó conforme a las directrices establecidas en la Declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses) (53).

### 7.1. Identificación de la pregunta PICO

Se emplearon las bases de datos Medline-PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos), Web of Science y Scopus para llevar a cabo la búsqueda de artículos indexados relacionados con el uso de la sialendoscopia y de la pilocarpina para tratar la xerostomía en pacientes con Síndrome de Sjögren, sin limitación de tiempo, para responder a la siguiente pregunta: *¿En los pacientes con Síndrome de Sjögren, la sialendoscopia permite tratar la xerostomía con un nivel de eficacia comparable a la pilocarpina sin tener sus efectos secundarios?*

Esta pregunta de estudio se realizó de acuerdo con la pregunta estructurada PICO. El formato de la pregunta se estableció de la siguiente manera:

- **P** (población): Pacientes con Síndrome de Sjögren primario y/o secundario
- **I** (intervención): sialendoscopia con producto de lavado (uso de solución salina, con o sin glucocorticoides)
- **C** (comparación): pilocarpina (agonista muscarínico)
- **O** (resultados):
  - O1: Flujo salival total no estimulado (en ml/min)
  - O2: Efectos adversos relacionados con la intervención/tratamiento

### 7.2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de Estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados controlados y no controlados, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos y series de casos; estudios sobre individuos humanos, número de participantes  $\geq 6$  pacientes en grupo control como en grupo de estudio; Publicaciones en inglés, español o francés; Publicados hasta enero de 2024.
- **Tipo de Paciente:** Pacientes con Síndrome de Sjögren primario y/o secundario

- **Tipo de Intervención:** Tratamiento con Agonista muscarínico (pilocarpina) o sialendoscopia con producto de lavado (solución salina con o sin glucocorticoides)
- **Tipo de Variables de Resultados:** Estudios que proporcionaran datos relacionados con el flujo salival total no estimulado en ml/min. Y como variable secundaria, los efectos adversos debidos a la intervención.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones, a propósito de un caso, cartas o comentarios al editor, informes de expertos, estudios experimentales in vitro y con animales. Además, también se descartaron los estudios en los que se estudiaba la xerostomía no debida al Síndrome de Sjögren, sino que fuera secundaria a radioterapia o secundaria a un tratamiento/fármacos. Los estudios con pacientes menores de 18 años fueron excluidos también, así como los estudios con tiempo de seguimiento menor a 1 mes, y agonista muscarínico que no fuera pilocarpina, por ejemplo, cevimelina.

No se impusieron restricciones según el año de publicación. Cuando fue necesario, se estableció contacto con los autores para aclarar la información que faltaba.

### 7.3. Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos.

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: “Sjogren's syndrome”, “Sjogren”, “Sjögren's síndrome”, “pilocarpine”, “sialendoscopy”, “muscarinic agonists”, “Long Term Adverse Effects”, “oral dryness”, “salivary Flow”, “oral quality of life”, “saliva Flow”, “salivary flow rates”, “adverse effect”. Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR y NOT, así como con los términos controlados (“MeSH” para Pubmed) con el fin de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: (((“Sjogren's syndrome”[MeSH Terms] OR (“sjogren”[Title/Abstract] OR “sjogren s”[Title/Abstract] OR “sjogrens”[Title/Abstract]) OR “Sjogren Syndrome”[Title/Abstract] OR “Sjogren's syndrome”[Title/Abstract]) AND (“sialendoscopies”[Title/Abstract] OR “sialendoscopy”[Title/Abstract])) OR (“Sjogren's syndrome”[MeSH Terms] OR (“sjogren”[Title/Abstract] OR “sjogren s”[Title/Abstract]

OR "sjogrens"[Title/Abstract]) OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren's syndrome"[Title/Abstract]) AND ("pilocarpin"[Title/Abstract] OR "pilocarpine"[MeSH Terms] OR "pilocarpine"[Title/Abstract] OR "muscarinic agonists"[MeSH Terms])) AND ("Long Term Adverse Effects"[MeSH Terms] OR ("oral dryness"[All Fields] OR "salivary flow"[All Fields] OR "oral quality of life"[All Fields] OR "saliva flow"[All Fields] OR "salivary flow rates"[All Fields] OR "adverse effect"[All Fields] OR "sialometry"[All Fields]))

La búsqueda en Web of Science fue la siguiente: (((TS=(« Sjogren's Syndrome » OR Sjogren OR « Sjogren Syndrome » OR « Sjögren's syndrome»)) AND TS=(sialendoscopy)) OR ( TS=(« Sjogren's Syndrome » OR Sjogren OR « Sjogren Syndrome » OR « Sjögren's syndrome») AND TS=(Pilocarpine OR « Muscarinic Agonists » )) AND ALL=(« Long Term Adverse Effects » OR « oral dryness » OR « salivary flow » OR « oral quality of life » OR « saliva flow » OR « salivary flow rates » OR « adverse effect » OR « sialometry »))

La búsqueda en SCOPUS fue la siguiente: ( TITLE-ABS-KEY ( "sjogren's syndrome" OR sjogren OR "sjogren syndrome" OR "sjögren's syndrome" ) AND TITLE-ABS-KEY ( sialendoscopy ) OR TITLE-ABS-KEY ( pilocarpine OR "muscarinic agonist" ) AND ALL ( "long term adverse effects"OR "oral dryness" OR "salivary flow" OR "oral quality of life" OR "saliva flow" OR "salivary flow rates" OR "adverse effect" OR sialometry ) ) AND ( LIMIT-TO ( SUBJAREA,"DENT" ) )

En la Tabla 3 incluida en el apartado de Anexos se muestra el resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Con el fin de identificar cualquier estudio elegible que la búsqueda inicial podría haber perdido, se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios.

Por último, se realizó una búsqueda cruzada de artículos potencialmente interesantes para el análisis. Para la adquisición de los artículos que no estaban disponibles en las bases de datos con texto completo se contactó con los autores de los mismos. Los estudios duplicados fueron eliminados de la revisión.

#### 7.4. Proceso de selección de los estudios

Se realizó un proceso de selección de los estudios en tres etapas. La selección fue llevada a cabo por un revisor (CD). En primer lugar, se filtraba por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones irrelevantes. En segundo, se realizaba el cribado por los resúmenes y se seleccionaba según el tipo de estudio, tipo de intervención, número de pacientes, edad de los pacientes, origen de la xerostomía y variables de resultado. En la última etapa se filtraba según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios.

#### 7.5. Extracción de datos

La siguiente información fue extraída de los estudios y se expuso en tablas según el tipo de procedimiento (tratamiento con pilocarpina o con sialendoscopia): autores con el año de publicación, tipo de estudio (randomizado controlado, cohortes, prospectivo, retrospectivo, serie de casos), número de pacientes, proporción hombre/mujer, rango de edad de los pacientes (años) y edad medio, criterios de diagnóstico del SS, intervención/ tratamiento realizado, método de recogida de la sialometría, abandonos/retirados, variables estudiadas, población estudiada (Síndrome de Sjögren primario o secundario), tiempo de seguimiento por cada estudio, dosis ( en el caso de la Pilocarpina), tiempos de recogida de las sialometrias, flujo salival total no estimulado medio en grupo control y en grupos de estudios (GE1: grupo Pilocarpina y sialendoscopia con solución salina; GE2: grupos con sialendoscopia con solución salina y TA) , valor p Estudio/Grupo control, valor p Estudio/Valores de base, complicaciones/ efectos adversos (si/no), características, tiempo medio de resolución y abandonos debidos a los efectos adversos (EA).

#### **Variable general:**

- **Flujo salival total no estimulado:** Se evalúa el tratamiento de la xerostomía gracias a la medición del flujo salival total no estimulado (en ml/min) realizando sialometría en cada grupo (grupo control y/o grupo de intervención), antes y después de cada intervención (tratamiento con pilocarpina y sialendoscopia con

solución salina y solución salina con glucocorticoides (Triamcinolone acetate) (TA).

### **Variables específicas:**

- Seguridad de la sialendoscopia y de la pilocarpina: se evalúan los diferentes efectos adversos que aparecen después de este tipo de intervención/tratamiento y su frecuencia.

### **7.6. Valoración de la calidad**

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (CD) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos.

Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo).

Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (54). En el caso de una puntuación de estrellas >6, se consideró “bajo riesgo de sesgo”. En el caso de una puntuación ≤ 6, se consideró “alto riesgo de sesgo”.

Los estudios de series de casos se evaluaron mediante la escala MOGA.

### **7.7. Síntesis de datos**

Con el objetivo de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el grupo de estudio y de control. Se describieron y evaluaron las variables relevantes, permitiendo un análisis detallado de los datos disponibles.

Para comparar la eficacia del tratamiento, se agruparon en una tabla (tabla 9) las medias y desviaciones estándar del flujo salival total no estimulado en cada grupo

control y grupos de intervención (pilocarpina, sialendoscopia con solución salina y/o solución salina con TA), así como la diferencia significativa o no presente entre cada grupo (valor de p). Se consideraba que existía una diferencia significativa con un valor de  $p < 0,05$ . Los datos fueron recopilados en cada artículo en T0 (mediciones realizadas al inicio del estudio, antes de la intervención) y en TFinal (últimas mediciones realizadas al final de cada estudio). Se registró la media de los valores en cada grupo. Debido a la falta de homogeneización en los tiempos de seguimiento entre los estudios con pilocarpina (con una duración máxima de 3 meses) y la sialendoscopia (con tiempos de seguimiento de hasta 24 meses), también se recopilaron datos a 1,5 meses para la pilocarpina y a 2 meses para la sialendoscopia (T2 en las tablas).

Posteriormente, para comparar los resultados, se realizó una segunda tabla, calculando la diferencia entre las medias de los valores del flujo salival total no estimulado entre T2 del grupo de estudio y T0 (valores de base del grupo de estudio) y se describió como  $\Delta T2$ . Se realizó igual entre TFinal y T0 y se describió como  $\Delta TFinal$ . Para comparar la mejoría entre grupo control y grupo de estudio se realizó la diferencia entre los valores a T2 del grupo de estudio con los valores a T2 del grupo control. Se realizó igualmente por los valores a TFinal. En ambos casos, se describió como  $\Delta T2$  y  $\Delta TFinal$  en la tabla 10.

Finalmente, se calculó la media de todas las diferencias y la desviación estándar, en cada grupo (de base, de estudio y de control) para la pilocarpina y la sialendoscopia con solución salina y solución salina/TA.

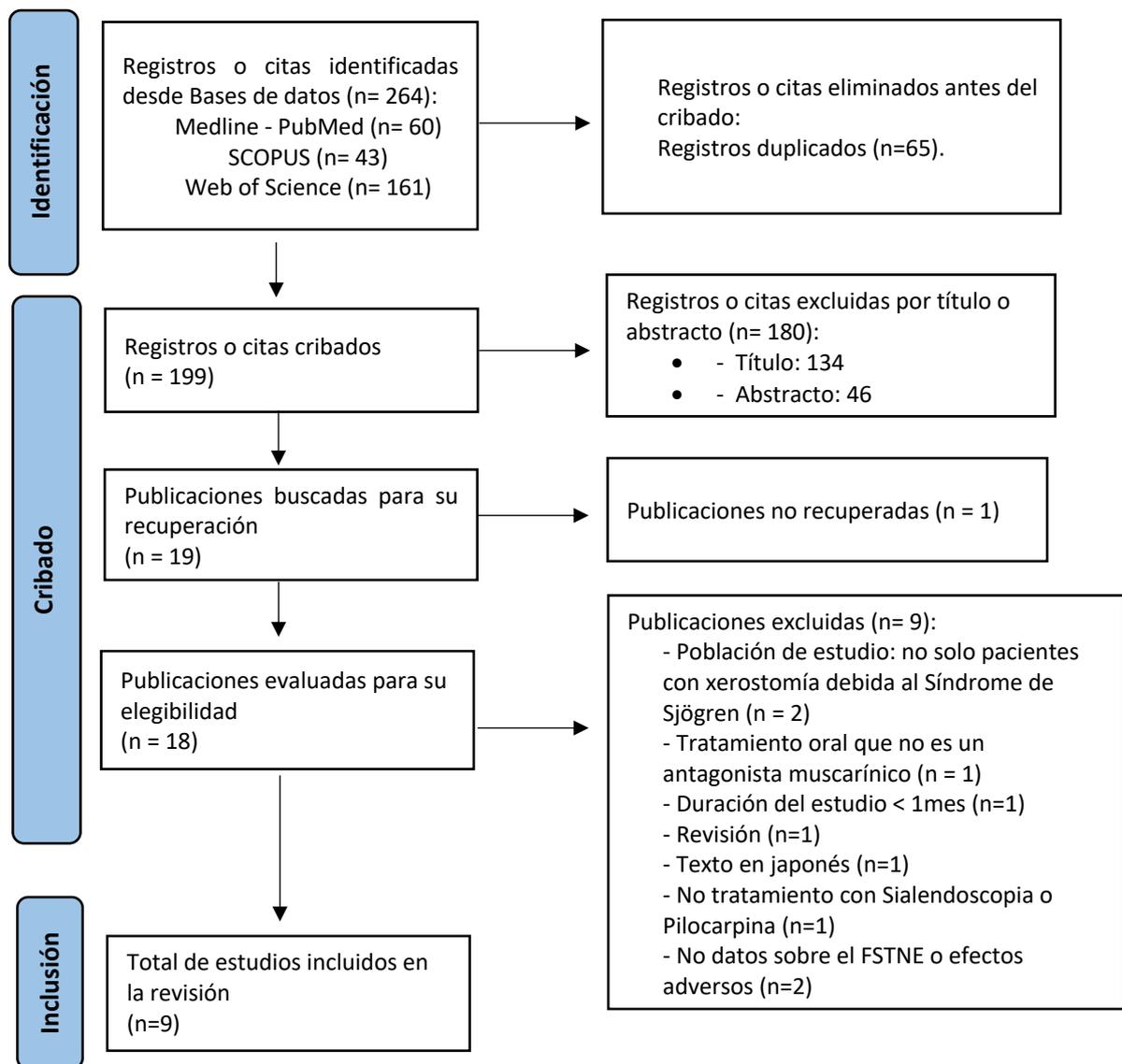
Debido a la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, no fue posible realizar un metaanálisis. Por lo tanto, se enfocó el análisis en un estudio descriptivo de las variables.



## 8) RESULTADOS

### 8.1. Selección de estudios. Flow chart

Se obtuvieron un total de 264 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=60), SCOPUS (n=43) y la Web of Science (n=161). De estas publicaciones, 19 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 9 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig. 1). La información relacionada con los artículos excluidos (y las razones de su exclusión) se presenta en la Tabla 3.



**Figura 1:** Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.

**Tabla 4:** Artículos excluidos (y su razón de exclusión) de la presente revisión sistemática.

<b>Autor. Año</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
Gillespie M. 2011 (55)	Población de estudio: no solo pacientes con xerostomía debida al Síndrome de Sjögren
Nakagawa Y. 2011(56)	Revisión
Rhodus NL. 1997 (57)	Población de estudio: no solo pacientes con xerostomía debida al Síndrome de Sjögren
Rosas J. 2002 (58)	Tratamiento oral que no es un antagonista muscarínico
Watanabe M. 2018 (59)	Duración del estudio < 1mes
Yagi Sawa S. 2019 (60)	Texto en japonés
Hongming Du y cols. 2022 (61)	No sialendoscopia o tratamiento con Pilocarpina
Pascoto y cols. (62)	No datos sobre el Flujo salival total no estimulado o efectos adversos
Guo y cols. (63)	No datos sobre el Flujo salival total no estimulado o efectos adversos

## 8.2. Análisis de las características de los estudios revisados

De los 9 artículos incluidos en la presente revisión, como se puede observar en la tabla 4, 4 artículos consistían en una intervención con sialendoscopia clásica (64–67), 1 estudio con sialendoscopia ecográfica con producto de contraste (68) y 4 artículos estudiaban pacientes tratados con Pilocarpina (69–72).

6 artículos fueron controlados aleatorizados (64,65,69–72), 2 estudios fueron estudios observacionales de cohortes sin grupo control (67,68), 1 estudio fue una serie de casos y retrospectivo (66). En los estudios randomizados el paciente fue la unidad de asignación al azar. Se trataron un total de 856 pacientes: 165 tratados con

sialendoscopia y 691 con pilocarpina. Todos los pacientes eran adultos (>18 años) con síndrome de Sjögren primario o secundario y la mayoría eran mujeres.

Los pacientes incluidos en 3 estudios fueron diagnosticados de SS según los criterios de clasificación del Grupo de Consenso Americano-Europeo de 2002 (64-66) y en 1 estudio fue utilizado criterios similares (70). En 2 estudios, utilizaban Criterios (ACR-EULAR) de 2016 (67,68). En 1 estudio fueron incluidos los pacientes según los criterios del American College of Rheumatology de 1993 (72), mientras que en un otro fue utilizado los Criterios de clasificación de la Comunidad Cooperativa Europea para los SS. Por fin, en el estudio el más anciano de la pilocarpina (71) no se especificó como se diagnosticó el SS.

En 6 artículos, fue estudiado el flujo salival total no estimulado (FSTNE). En los artículos de la intervención con sialendoscopia, 3 trataban de los efectos adversos de la intervención mientras que, en los artículos sobre la pilocarpina, 3 describían los efectos adversos debido al tratamiento.

Todas las características de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática se encuentran en la Tabla 5.

**Tabla 5:** Características de los estudios revisados.

<b>Autores y año de publicación</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>N° de pacientes y sexo (%)</b>	<b>Edad (mean)</b>	<b>Criterios diagnósticos del Síndrome de Sjögren</b>	<b>Intervención</b>	<b>Abandonos/ retirados</b>	<b>Variables estudiadas</b>
Karagozulu y cols. (64) Año: 2018	Ensayo clínico Aleatorizado, prospectivo	N= 51 - GC: 16 - GE SA: 16 - GE TA: 19  87,8% Mujeres	18 – 75 años (59)	Criterios de clasificación de la AECG de 2002	<b>Sialendoscopia</b> con solución salina (SA) o con solución salina + acetónido de triamcinolona (TA)	GC: 1 GE: 1	FSTNE
Karagozulu y cols. (65) Año: 2020	Ensayo clínico Aleatorizado, prospectivo	N= 51 - GC: 16 - GE (SA): 16 - GE (TA): 19  88,9% Mujeres	18 – 75 años (58)	Criterios de clasificación de la AECG de 2002	<b>Sialendoscopia</b> con solución salina (SA) o con solución salina + acetónido de triamcinolona (TA)	GC: 1 GE(SA): 1 GE(TA): 4	FSTNE
Karagozulu y cols. (68) Año: 2023	Ensayo clínico no controlado, no aleatorizado Prospectivo	N=11 GC: - GE: 11  100% Mujeres	18 – 75 años	Criterios (ACR-EULAR) de 2016	<b>Sialendoscopia ecográfica</b> con producto de contraste y solución salina	GE: 1	FSTNE efectos adversos
Hagai y cols.(67) Año: 2023	Estudio de cohorte retrospectivo	N=26  GC: - GE: 26  96% Mujeres	37-80 (60,4)	Criterios (ACR-EULAR) de 2016	<b>Sialendoscopia</b> Con solución salina + dexametasona	GE: 15	Efectos adversos
Karagozogluy cols. (66) Año: 2017	Series de casos Y retrospectivo	N= 26 GC: - GE: 26  92,3% Mujeres	18-75 años (57)	Criterios de clasificación de la AECG de 2002	<b>Sialendoscopia</b>	-	Efectos adversos

Vivino y cols. (69) Año: 1999	Ensayo clínico Aleatorizado, prospectivo	N= 373 - GC: 125 - GE 1: 121 - GE 1bis: 127  95,7% Mujeres	>18 años (54,7)	Criterios de clasificación de la Comunidad Cooperativa Europea para los SS	<b>Pilocarpina:</b> -GE1: Comprimidos de 2,5 mg de pilocarpina, 4 veces al día. -GE1bis: 5 mg de pilocarpina, 4 veces al día.	GC: 13 GE1: 19 GE1bis:17	FSTNE Efectos adversos
Papas y cols. (70) Año: 2004	Ensayo clínico Aleatorizado, prospectivo	N= 256 GC: 128 GE: 128  96% Mujeres	>18 años (56,6)	Similar al los Criterios de clasificación de la AECG de 2002	<b>Pilocarpina:</b> GE: 5 mg/dosis durante 6 semanas. 7,5 mg/dosis durante las 6 semanas siguientes. Cada dosis: 4x/día	GC: 20 GE: 19	FSTNE Efectos adversos
Rhodus y cols. (71) Año: 1991	Ensayo clínico controlado no aleatorizado Antes-después Robins I	N=18 - GC: 9 - GE: 9  100% Mujeres	37-67 años (56,7)	-	<b>Pilocarpina:</b> preparado oftálmico líquido en gotas al 2%, 4 gotas 3 veces al día.	0	FSTNE
Wu y cols. (72) Año: 2006	Ensayo clínico aleatorizado	N= 44 - GC: 21 - GE: 23	>18 años	Criterios del American College of Rheumatology de 1993	<b>Pilocarpina oral</b> <b>GE:</b> 5mg/4 veces al día	GC: 3 GE: 7	Efectos adversos

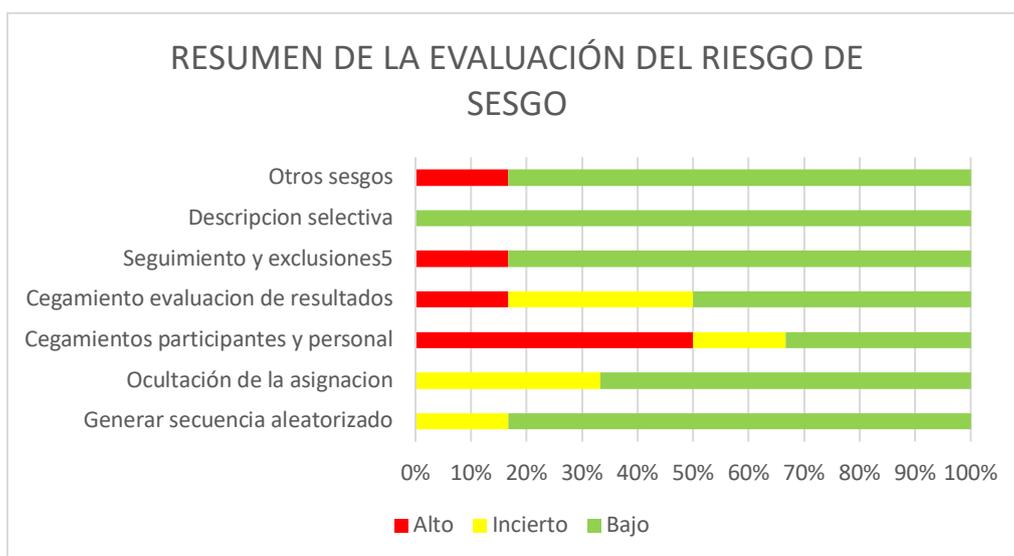
SS: Síndrome de Sjögren; GC: grupo control; GE: grupo de estudio; FSTNE: Flujo salival total no estimulado; ACR-EULAR: Criterios del Colegio Americano de Reumatología-Liga Europea contra el Reumatismo; AECG: Grupo de Consenso Americano-Europeo

### 8.3. Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para los estudios randomizados, un alto riesgo de sesgo fue considerado en 5 estudios y un sesgo incierto en 1 estudio (Tabla 6). El sesgo de realización (cegamientos participantes y personal) fue el ítem de mayor riesgo de sesgo (Fig. 2). Para los estudios observacionales no randomizados, los 2 fueron considerados de alto riesgo sesgo (Tabla 7). Para el estudio de series de casos un alto riesgo de sesgo fue considerado por la propia naturaleza del tipo de estudio (Tabla 8 en Anexos).

**Tabla 6:** Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamientos participantes y personal (sesgo realización)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Karagozulu y cols. (64)	+	+	-	+	+	+	+
Karagozulu y cols. (65)	+	+	-	+	+	+	+
Vivino y cols. (69)	+	+	?	?	+	+	-
Papas y cols. (70)	+	+	+	?	-	+	+
Rhodus y cols. (71)	?	?	-	-	+	+	+
Wu y cols. (72)	+	?	+	+	+	+	+



**Figura 2:** Representación del riesgo de sesgo

**Tabla 7:** Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes no grupo control.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Karagozulu y cols. (68) Año: 2023	★	-	★	★	-	-	★	★	★	6
Hagai y cols.(67) Año: 2023	★	-	★	★	-	-	★	★	★	6

#### 8.4. Síntesis resultados

##### 8.4.1. Flujo salival total no estimulado

En relación con el incremento del flujo salival total no estimulado (FSTNE), en los estudios con sialendoscopia con solución salina, se puede ver en la tabla 9, que todos los estudios encontraron una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre el grupo de estudio y los valores de bases en los momentos de recogida a T2 y TFinal. Sin embargo, al comparar los grupos de estudios (que sea con solución salina o con solución salina y TA) con el grupo control, no se encontraron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en ningún momento de recogida.

A nivel de los resultados con sialendoscopia con solución salina y TA, se encuentro una diferencia significativa a T2 y TFinal en 1 estudio (64) mientras que en el otro estudio (65) no se encontraron diferencias significativas a T2 pero si a TFinal.

En la sialendoscopia ecográfica con producto de contraste (68), el estudio fue realizado sin grupo control. A nivel de los valores entre el grupo de estudio y el de base, se encontró una diferencia significativa en el aumento del FSNE a T2 ( $p < 0,05$ ), mientras que a TFinal, no se encontró una diferencia significativa ( $p > 0,05$ ).

En cuanto a la pilocarpina, todos los estudios (69–71) mostraron una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) entre el grupo de estudio y el grupo control en los tiempos de recogida a T2 y TFinal.

En la tabla 10, se puede apreciar el cambio medio del flujo salival total no estimulado debido a la intervención, entre T2 y T0 ( $\Delta T_2$ ), así como entre TFinal y T0 ( $\Delta T_F$ ), entre el grupo control y el grupo de estudio, así como entre el grupo de estudio y los valores de base.

Cuando comparamos los valores entre el grupo control y el grupo de estudio, la pilocarpina es la intervención que tiene el aumento del FSNE el más importante con una diferencia media de 0,18 ( $\pm 0,04$ ) ml/min a  $\Delta T_2$  y de 0,21 ( $\pm 0,08$ ) ml/min a  $\Delta T_{final}$ . Mientras que la sialendoscopia (clásica con solución salina y ecográfica con producto de contraste y solución salina) se encuentre una diferencia media de 0,09 ( $\pm 0,02$ ) ml/min a  $\Delta T_2$  y una diferencia media de 0,09 ( $\pm 0,06$ ) ml/min a  $\Delta T_{final}$ .

En cuanto a la sialendoscopia y los diferentes productos de lavados, cuando se compara el grupo de estudio frente a los valores de base, es la sialendoscopia con solución salina que tiene mayores resultados en comparación con la sialendoscopia con solución salina y glucocorticoides (TA): 0,13 ml/min ( $\pm 0,11$ ) a  $\Delta T_2$  y 0,10 ( $\pm 0,04$ ) ml/min a  $\Delta T_{Final}$  frente a -0,005 ( $\pm 0,01$ ) a  $\Delta T_2$  y 0,06 ( $\pm 0,05$ ) a  $\Delta T_{Final}$ . Como se puede ver, además de no tener una mejora del FSTNE, se produce una reducción del flujo a  $\Delta T_2$ .

Por fin, cuando se miran los valores de la sialendoscopia ecográfica con producto de contraste y con solución salina, se nota que sus valores son muchos más altos que en el caso de una sialendoscopia clásica con cualquier producto de lavado: 0,25 ml/min a  $\Delta T_2$ .

**Tabla 9:** Valores del flujo salival total no estimulado en grupo control y grupo de estudio en función de la intervención o la dosis del tratamiento, el tiempo de seguimiento y la población.

Estudios	Población	Tiempo de seguimiento (En meses)	Dosis	Momento de recogida	FSTNE en GC (ml/min) Media y DS	FSTNE en GE1 (ml/min) Media y DS	FSTNE en GE2 (SA+TA) (ml/min) Media y DS	Valor p Estudio/Control (C)	Valor p Estudio/Base (B)	
<b>Estudios con sialendoscopia</b>										
Karagozulu y cols. (64)	68% pSS 30% sSS	24	-	T0	0,09	0.10	0.10	-	-	
				T2m	0.07	0.14	0.09	> 0.05	0.013	
				Tfinal	0.12	0.16	0.12	> 0.05	0.03	
Karagozulu y cols. (65)	71,1% pSS 28,8% sSS	15	-	T0	0.13 (± 0.11)	0.15 (± 0.21)	0.15 (± 0.11)	-	-	
				T2	0.15 (± 0.14)	0.25 (± 0.31)	0.15 (± 0.12)	SA/C: 0.52	SA/B: 0.032	
								SA+TA/C: 1.00	SA+TA/B: 1.00	
				Tfinal	0.14 (± 0.16)	0.27 (± 0.42)	0.24 (± 0.19)	SA/C: 0.21	SA/B: 0.02	
SA+TA/C: 0.15	SA+TA/B: 0.035									
Karagozulu y cols. (68)	40% pSS 60% sSS	16	-	T0	-	0.13 (± 0.09)	-	-	-	
				T2	-	0.38 (± 0.44)	-	-	SA/B: 0.028	
				Tfinal	-	0.26 (± 0.21)	-	-	SA/B: 0.074	
<b>Estudios con pilocarpina</b>										
Vivino y cols. (69)	-	3	-	T0	0,11 ± 0,14	0,11 ± 0,15	-	-	-	
				5 mg 4x/día	T1,5/2m	0.15 (±0.19)	0.33 (±0.41)	-	<= 0,001	-
				5mg 4x/día	Tfinal	0.17 (±0.19)	0.37 (±0.46)	-	<= 0,001	-
Papas y cols. (70)	-	3	-	T0	0,12	0,15	-	-	-	
				5 mg 4x/día	T2	0,15		0,36		<= 0,0001
				7,5 mg 4x/día	Tfinal	0,14		0,44		<= 0,0001
Rhodus y cols. (71)	33,3% pSS 66,6% sSS	1,5	-	T0	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,01	-	-	-	
				2% prepara	T2	0,10 ± 0,02	0,24 ± 0,05	-	< 0,001	-

Estudios	Población	Tiempo de seguimiento (En meses)	Dosis	Momento de recogida	FSTNE en GC (ml/min) Media y DS	FSTNE en GE1 (ml/min) Media y DS	FSTNE en GE2 (SA+TA) (ml/min) Media y DS	Valor p Estudio/Control (C)	Valor p Estudio/Base (B)
			do oftálmico	Tfinal	0,10 ± 0,02	0,24 ± 0,05	-	< 0,001	

FSTNE: Flujo Salival total no estimulado; GC: grupo control; GE1: grupo de estudio con Pilocarpina o Solución salina en el caso de la sialendoscopia; GE2: solución salina + acetónido de triamcinolona en el caso de la sialendoscopia.

T0 = medidas realizadas antes de empezar el tratamiento o la intervención

T2= medidas realizadas a los 1,5 meses en estudios con Pilocarpina y a los 2 meses en estudios con sialendoscopia

TFinal= últimas medidas tomadas al final del estudio

**Tabla 10:** Cambios en el flujo salival total no estimulado a los 2 meses y al final de los estudios:

Intervención y Estudios	Diferencia entre Grupo PA y Grupo C (en ml/min)	Diferencia entre Grupo SA y Control (en ml/min)	Diferencia entre Grupo SA/TA y Control (en ml/min)	Diferencia entre Grupo SA y valores de base (en ml/min)	Diferencia entre Grupo SA/TA y valores de base (en ml/min)
<b>Sialendoscopia</b> Karagozulu y cols. (64)	-	$\Delta T2: 0,07$ $\Delta TF: 0,04$	$\Delta T2: 0,02$ $\Delta TF: 0$	$\Delta T2: 0,04$ $\Delta TF: 0,06$	$\Delta T2: -0,01$ $\Delta TF: 0,02$
<b>Sialendoscopia</b> Karagozulu y cols. (65)	-	$\Delta T2: 0,1$ $\Delta TF: 0,13$	$\Delta T2: 0$ $\Delta TF: 0,10$	$\Delta T2: 0,1$ $\Delta TF: 0,12$	$\Delta T2: 0$ $\Delta TF: 0,09$
<b>Sialendoscopia ecográfica con contraste</b> Karagozulu y cols. (68)	-	-	-	$\Delta T2: 0,25$ $\Delta TF: 0,13$	-
<b>Pilocarpina</b> Vivino y cols. (69)	$\Delta T2: 0,18$ $\Delta TF: 0,20$	-	-	-	-
<b>Pilocarpina</b> Papas y cols. (70)	$\Delta T2: 0,21$ $\Delta TF: 0,30$	-	-	-	-
<b>Pilocarpina</b> Rhodus y cols. (71)	$\Delta T2: 0,14$ $\Delta TF: 0,14$	-	-	-	-
Media y SD $\Delta T2$	0,18 ( $\pm 0,04$ )	0,09 ( $\pm 0,02$ )	0,01 ( $\pm 0,01$ )	0,13 ( $\pm 0,11$ )	-0,005 ( $\pm 0,01$ )
Media y SD $\Delta T_{Final}$	0,21 ( $\pm 0,08$ )	0,09 ( $\pm 0,06$ )	0,05 ( $\pm 0,07$ )	0,10 ( $\pm 0,04$ )	0,06 ( $\pm 0,05$ )

SD: Desviación estándar; SA: solución salina; SA/TA: solución salina + acetónido de triamcinolona

#### 8.4.2. Efectos adversos debidos a la pilocarpina y a la sialendoscopia:

Tres estudios informaron datos sobre efectos adversos relacionados con la intervención con sialendoscopia (66–68) y tres con la Pilocarpina (69,70,72). En cuanto a la sialendoscopia, el efecto adverso más frecuente fue el dolor y la inflamación de la glándula, postoperatorios: 18,1% en el estudio de Karagozulu y cols. (68) y casi todos los pacientes en el estudio Karagozoglu y cols. (66). En dos artículos (66,67) sobre los tres de las sialendoscopia, encontraron perforación del conducto: 3,8% en el primero y 7,7% en el segundo. Cualquier efecto adverso fue tratado en poco tiempo (un par de días) con paracetamol para el dolor, antibióticos o enjuague bucal antifúngico en caso de infección. En el caso de una perforación del conducto se resolvió espontáneamente durante el seguimiento en el caso del estudio de Hagai y cols. (67). Ningún efecto adverso grave fue destacado.

En cuanto a la pilocarpina, el efecto adverso más frecuente fue la sudoración, está presente en todos los estudios y en gran proporción: 43,3% de los pacientes en el estudio de Vivino y cols. (69) con 5mg, 64% de los pacientes en el estudio de Papas y cols. (70), (21,7%) en el estudio de Wu y cols. (72). El segundo efecto adverso más prevalente fue una mayor frecuencia urinaria, presente en el 15% en el estudio de Papas y cols. (70) y en el estudio de Vivino y cols. (69) en el caso de una dosis 4 veces al día de 2,5mg, 10,7% de los pacientes experimentaron este efecto adverso versus 9,5% en el caso de una dosis 4 veces al día de 5mg.

En cuanto a los abandonos debidos a los efectos adversos, en el caso de la sialendoscopia, debido a la intervención en sí misma no se puede tener abandonos debidos a la intervención. En el caso de la pilocarpina, en el estudio de Vivino y cols. (69) 2% de los pacientes pararon el estudio por culpa de los efectos adversos versus 13% en el estudio de Wu y cols. (72). Los efectos adversos de cada estudio son descritos en la tabla 11.

**Tabla 11:** Efectos adversos en los estudios revisados.

Estudios	Efectos adversos graves (Si/No)	Características	Tiempo medio de Resolución	Abandonos debidos a los EA
<b>Estudios con sialendoscopia</b>				
Karagozulu y cols. (68)	No	<p><b>-Dolor</b> postoperatorio (18,1%)</p> <p><b>-Inflamación</b> de las glándulas (18,1%)</p> <p>-Sensación de <b>hormigueo</b> en los conductos salivales al comer (9%).</p>	<p>Duración: max 1 semana post intervención</p> <p>Paracetamol: fue suficiente para tratar el dolor.</p> <p>La inflamación desapareció sin tratamiento.</p>	0%
Hagai y cols. (67)	No	<b>-Perforación del conducto</b> (3,8%)	Durante el seguimiento se curó espontáneamente	0%
Karagozogl u y cols. (66)	No	<b>En casi todos los pacientes:</b>	Se resolvió en un par de días	0%
		<b>-Inflamación</b> transitoria de las glándulas salivales y <b>dolor leve</b> o agruras en las glándulas tratadas		
		<b>-Parotitis aguda:</b> 3 pacientes (11,5%)	tratados con éxito con antibióticos	
		<b>-Perforación del conducto salival:</b> En 2 pacientes (7,7%).		
		<b>-Candidiasis oral:</b> 1 paciente.	Tratado con éxito con un enjuague bucal antifúngico	
<b>Estudios con pilocarpina</b>				
Vivino y cols. (69)	No	<p><b>- Sudoración:</b></p> <p>2,5 mg: 10,7%</p> <p>5 mg: 43,3%.</p> <p><b>- Aumento de la frecuencia urinaria</b></p> <p>2,5 mg: 10,7%</p> <p>5 mg: 9,5%</p>	Siguen todo el tiempo del tratamiento	2%

		- <b>Rubor</b> : 2,5 mg: 1,7% 5 mg: 9,5%,		
Papas y cols. (70)	No	- <b>Sudoración</b> : 64%  - <b>Aumento de la frecuencia urinaria</b> :15%  - <b>sofocos</b> : 9%  - <b>escalofríos</b> : 9%  - <b>aumento de la salivación</b> : 7%	Siguen todo el tiempo del tratamiento	-
Wu y cols. (72)	No	No acontecimiento adverso grave  - <b>Sudoración</b> : 5 pacientes (21,7%) del grupo de pilocarpina (3 se retiraron del estudio)  - <b>palpitaciones</b> : 2 pacientes (1 (4,3%) en GC y 1 (4,3%) en GE)	La mayoría de los participantes toleraron la medicación del estudio.	13%



## 9) DISCUSIÓN

La presente revisión bibliográfica proporciona información basada en la evidencia científica sobre los resultados del tratamiento de la xerostomía en el Síndrome de Sjögren mediante la sialendoscopia frente a la pilocarpina. El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia de esta intervención mínimamente invasiva y de este tratamiento sistémico respecto al aumento del flujo salival total no estimulado y de forma secundaria estudiar los efectos adversos relacionados con la intervención y el tratamiento.

### 9.1. El flujo salival total no estimulado

Los resultados de esta revisión sistemática, basada en 9 investigaciones científicas revelaron un flujo salival total no estimulado mayor en el caso de la pilocarpina frente a la sialendoscopia. Cuando se comparan los resultados entre el grupo de estudio y el grupo control de la pilocarpina frente a la sialendoscopia con solución salina se observa un cambio medio del FSTNE 2 veces más importante a  $\Delta T_2$  y casi 2,5 más importante a  $\Delta T_{Final}$  en el caso de la pilocarpina (a  $\Delta T_2$ : 0,18ml/min ( $\pm 0,04$ ) frente a 0,09 ml/min ( $\pm 0,02$ ) y a  $\Delta T_{Final}$ : 0,21 ml/min ( $\pm 0,08$ ) frente a 0,08 ml/min ( $\pm 0,06$ )).

Además, cuando se compararon los grupos de estudios frente a los grupos de control, en el caso de la pilocarpina se veía una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) mientras que en el caso de la sialendoscopia no hubo diferencia significativa ( $p > 0,05$ ). Hubo una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) únicamente cuando se compararon los grupos de estudios frente a los valores de bases.

Estos resultados concuerdan con lo reportado en otras revisiones sistemáticas (73–75). Según Gil-Montoya y cols. (73), la pilocarpina es el único fármaco utilizado en los ensayos que muestra una mejora clara en el flujo salival y los síntomas. Mientras que, en el caso de la sialendoscopia, los autores precisan resultados inciertos por culpa de muchas limitaciones presentes en el estudio. Coca y cols. (74) concluyeron que la sialendoscopia puede mejorar los síntomas de los pacientes con Síndrome de Sjögren, sin embargo, se necesitan estudios prospectivos más amplios con grupo de control y protocolos de recogida de datos.

En el caso de la pilocarpina, el aumento significativo del flujo salival total no estimulado frente al grupo control se puede explicar gracias a su efecto como agonista de los receptores muscarínicos. En estudios de modelos de animales se demostró que la

activación directa de los receptores muscarínicos con sialagogos favorece la respuesta de secreción salival en ratas (76). Las glándulas salivales tienen receptores muscarínicos, que son activados por la acetilcolina, una sustancia química que actúa como neurotransmisor. La pilocarpina es un agonista de estos receptores muscarínicos, lo que significa que activa estos receptores de manera similar a como lo haría la acetilcolina. Cuando se administra la pilocarpina, activa estos receptores muscarínicos en las glándulas salivales, lo que desencadena una cascada de eventos intracelulares que resulta en un aumento en la secreción de saliva. Esto ayuda a aliviar la sequedad bucal y los síntomas asociados con el síndrome de Sjögren, mejorando la lubricación y la comodidad bucal (77).

A nivel de la sialendoscopia, los resultados son más bajos de lo esperado y podrían atribuirse a las limitaciones presentes en el procedimiento de la sialendoscopia. Muchos profesionales tienen dificultades para detectar el orificio y el conducto de las glándulas salivares. En el estudio de Jager y cols. (78), se describe como limitación, la imposibilidad de irrigar todas las glándulas principales en algunos pacientes por culpa de no poder identificar o dilatar la papila para introducir los sialendoscopios. Esta limitación podría ser responsable de los valores más bajos de lo esperado en el caso de la sialendoscopia. Lo que refuerza esta hipótesis es la presencia en esta revisión sistemática de valores muchos más altos en el estudio con la sialendoscopia ecográfica con producto de contraste frente a la con la sialendoscopia clásica cuando se compararon el grupo de estudio frente a los valores de bases (a  $\Delta T_2$ : 0,25 ml/min contra 0,04 y 0,1 ml/min). En el caso de la sialendoscopia ecográfica con producto de contraste, la ecografía junto a un agente de contraste a base de microburbujas se utiliza para proporcionar imágenes en tiempo real de las glándulas y los conductos salivales, lo que ayuda a guiar la inserción del endoscopio. Esta variante de la sialendoscopia clásica permite detectar en tiempo real si el sialendoscopio está bien introducido en la glándula y si se ha bien realizado el procedimiento (68).

Además, una mejora de la xerostomía sólo es posible si en el tejido glandular hay células acinares productoras de saliva. Si no queda capacidad de producción de saliva en las glándulas, no se puede esperar ningún efecto de la sialendoscopia. Por lo tanto, el estadio de la enfermedad tiene un impacto significativo en el éxito de este tratamiento (79,80). Por esta razón, Jager y cols. (78) plantearon la hipótesis de que los pacientes

con SS de aparición reciente con mayor capacidad residual de las glándulas salivales pueden beneficiarse más del tratamiento con sialendoscopia que los pacientes con enfermedad de larga evolución.

En cuanto a la presencia de una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre el antes y el después en los estudios con sialendoscopia clásica y ecográfica, nos indica que la sialendoscopia puede producir una mejora del flujo salival. Sin embargo, la ausencia de diferencia significativa entre el grupo control y el grupo de estudio, plantea dudas sobre el impacto real del tratamiento en comparación con la ausencia de tratamiento y no permite decir si el efecto se debe al azar o no. Es importante considerar estos resultados en el contexto general del estudio y otros factores potenciales que podrían influir en los resultados como por ejemplo el tamaño de las muestras en cada estudio de la sialendoscopia o un posible efecto placebo debido al no ciego de los pacientes por culpa de una imposibilidad de realizar una falsa intervención quirúrgica.

En esta revisión sistemática, los estudios sobre la sialendoscopia son todos compuestos por grupos de muestras muy pequeñas en comparación con los estudios sobre la pilocarpina. En este sentido, según Ríos y cols. (81), hay que recordar que la prueba de significación estadística (valor  $p$ ) no aporta información acerca de la magnitud de un efecto y es muy dependiente del tamaño muestral. La magnitud del efecto logrado es la que nos proporciona la información necesaria para decidir si los resultados obtenidos alcanzan o no la significancia clínica. Es esta última que hace referencia al impacto real que tiene el efecto observado sobre el paciente (81–83).

Existen varias razones que permiten explicar esta mejora del flujo salival antes y después la sialendoscopia. En pacientes con SS y otras enfermedades autoinmunes, la formación de estenosis es una causa frecuente de obstrucción del conducto salival y sialoadenitis recurrente, lo que provoca una reducción del flujo salival (84,85). El aumento de la secreción salival puede explicarse por la dilatación previa y durante el procedimiento endoscópico, lo que permite abrir las estenosis ductales y eliminar restos como microsialitos y tapones mucosos (86). Además, Aframian y cols. (87) sugieren otros mecanismos que pueden explicar cualquier efecto beneficioso de la irrigación ductal y que también pueden aplicarse a los tratamientos sialendoscópicos. Por ejemplo, la dilatación puede inducir un condicionamiento de estrés. Basándose en estudios con modelos animales, se sugiere que la exposición de las glándulas salivales a lesiones da

lugar a la propagación de las capacidades de las células madre de las glándulas salivales debido a la plasticidad celular en el parénquima de las glándulas. Esto podría favorecer la reparación de las glándulas salivales (87–90).

En nuestra revisión sistémica parece superior la eficacia cuando se realiza sialendoscopia con solución salina frente a solución salina con TA. En este último, cuando se comparan los grupos de estudios frente a los valores de bases se encuentra un empeoramiento del FSTNE a  $\Delta T2$  (-0,005 ( $\pm 0,01$ )). En la literatura científica, otros estudios concluyen que no hay diferencia significativa entre los dos (62). Este empeoramiento se puede explicar debido a una posible mayor irritación por el uso del glucocorticoide (62).

## 9.2. Efectos adversos debidos a la pilocarpina y a la sialendoscopia

En el contexto de esta revisión sistemática, se estableció como segundo objetivo analizar los efectos adversos relacionados con el tratamiento.

En la sialendoscopia y la pilocarpina se observan efectos adversos diferentes entre ambos tratamientos. En el caso de la sialendoscopia, el efecto adverso más frecuente es el dolor y la inflamación de la glándula, postoperatorios: 18,1% en el estudio de Karagozulu y cols. (68) y casi todos los pacientes en el estudio de Karagozoglu y cols. (66). Por contra, tanto en interestudios como intraestudios que analizan el uso de la pilocarpina, el efecto adverso más frecuente en ellos fue la sudoración. Está presente en todos los estudios y en gran proporción: 43,3% de los pacientes en el estudio de Vivino y cols. (69) con 5mg, 64% de los pacientes en el estudio de Papas y cols. (70) y 21,7% en el estudio de Wu y cols. (72). En segunda posición se encuentra el aumento de la frecuencia urinaria. Tampoco puede decirse que estos resultados sean inesperados, ya que hay una evidencia empírica acumulada sobre los efectos adversos de la pilocarpina (77,91,92). La sudoración provocada por el tratamiento se debe a su mecanismo de acción como agonista muscarínico con actividad b-adrenérgica moderada.

La gran diferencia entre la pilocarpina y la sialendoscopia a nivel de los efectos secundarios reside en su duración en el tiempo. En el caso de la sialendocopia, no hay que realizar el procedimiento cada día, de hecho, los pacientes experimentan dolor e

inflamación solo durante algunos días y además se puede aliviar con paracetamol. Mientras que, en el contexto de la pilocarpina, el tratamiento es sistémico y requiere una toma diaria para mantener un efecto continuo. Sin embargo, este enfoque puede resultar restrictivo para el paciente, quien debe tomar medicación todos los días. Además, los efectos secundarios persisten durante todo el período de tratamiento, que es de por vida. Los efectos adversos de la pilocarpina son considerados como tolerables según la literatura científica (77), sin embargo, en nuestra revisión sistemática se puede observar que los efectos adversos son responsables de abandonos durante los estudios. En el estudio de Vivino y cols. (69) 2% de los pacientes pararon el estudio por culpa de los efectos adversos, así como un 13% en el estudio de Wu y cols. (72).

### 9.3. Limitaciones de los estudios y futuras líneas de investigación

La presente revisión evidenció un alto riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios incluidos. Sobre 6 estudios controlados aleatorizados, 5 fueron de alto riesgo. Además, la escasez de este tipo de diseño de estudio imposibilitó realizar un metaanálisis que pudiera determinar si un enfoque terapéutico era preferible. Por esta razón, los resultados aquí presentados deben interpretarse con precaución y se plantearon de manera descriptiva en cada grupo del estudio.

Otra limitación presente fue la heterogeneidad del tamaño de las muestras de cada estudio, con aproximadamente 51 pacientes en los estudios más importantes de la sialendoscopia. En contraste, los estudios sobre la pilocarpina cuentan con muestras más amplias (373 y 266 pacientes en dos estudios). Esta disparidad en el tamaño de las muestras puede afectar la extrapolación de los resultados a poblaciones más amplias.

Además, no todos los estudios tenían un grupo control. No es lo mismo tener una diferencia significativa entre el grupo control que con los valores de bases del propio paciente antes del estudio.

Por fin en el caso de la sialendoscopia, al ser un procedimiento quirúrgico, presenta una limitación intrínseca: el paciente es consciente de si ha recibido la intervención o no. Por lo tanto, resulta imposible llevar a cabo estudios con doble ciego, lo que podría influir en los resultados debido al efecto placebo.

En cuanto a la pilocarpina y a la sialendoscopia en ambos, la prevalencia de la enfermedad afecta predominantemente a las mujeres (9:1). Como consecuencia, la

mayoría de los estudios incluyeron grupos de pacientes mayoritariamente compuestos por mujeres, e incluso algunos estudios fueron exclusivamente femeninos. Por esta razón, no se puede afirmar que los tratamientos tendrían efectos similares en hombres.

A nivel de las limitaciones presentes en nuestra revisión sistémica, los estudios sobre la pilocarpina son notablemente antiguos en comparación con los de la sialendoscopia (años 1991-2006 frente a 2017-2023). Esta disparidad temporal puede afectar la aplicabilidad de los resultados, ya que los criterios de diagnóstico del SS han evolucionado con el tiempo. Es posible que los estudios más antiguos incluyan pacientes que no padecen realmente del SS debido a las diferencias en los criterios de diagnóstico. Además, esta disparidad de tiempo entre cada técnica implica una gran dificultad para comparar el efecto de ambos tratamientos a nivel subjetivo. Los estudios sobre la pilocarpina utilizaron escalas o cuestionarios diferentes a los de la sialendoscopia. En el caso de la sialendoscopia, los estudios, mucho más recientes, utilizaron nuevas herramientas como el ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient-Reported Index), el CODS (Clinical Oral Dryness Score) y el XI (Xerostomia Inventory). De hecho, se eligió no estudiar el lado subjetivo, sino solo el lado objetivo de los dos tratamientos, lo que resultó en la pérdida de información posiblemente interesante.

Por fin, la sialendoscopia y la pilocarpina representan dos enfoques diferentes: uno es un tratamiento sistémico que requiere la toma diaria de medicación para lograr un efecto continuo, mientras que el otro es una intervención quirúrgica. Esta diferencia dificulta la comparación directa de los resultados. Al estudiar los abandonos debidos a efectos adversos, surge una limitación importante. En los estudios con sialendoscopia, los pacientes no pueden abandonar debido a los efectos adversos, ya que se trata de una única intervención. En contraste, en el caso de la pilocarpina, un tratamiento diario puede influir en las tasas de abandono.

Es importante destacar que cada paciente presenta una respuesta única a los tratamientos para la xerostomía, ya que diversos factores individuales pueden influir en su efectividad. Estos incluyen el grado de afectación de las glándulas, la evolución del Síndrome, la presencia de comorbilidades, la edad, el sexo y la tolerancia del paciente a los tratamientos. Por lo tanto, la colaboración entre profesionales de la salud y pacientes es esencial para diseñar un plan de tratamiento integral y adaptado a las necesidades específicas de cada caso. Este enfoque personalizado permite seleccionar el tratamiento

más adecuado en función del grado de afectación de las glándulas salivares, optimizando el equilibrio entre eficacia y efectos secundarios. Debido a las limitaciones de la sialendoscopia clásica y sus resultados inferiores a los esperados, se sugiere como próxima línea de investigación estudiar más en profundidad la eficacia de la sialendoscopia ecográfica con producto de contraste. Se necesitan estudios adicionales con grupos controlados y tamaños de muestra mucho más grandes para confirmar su eficacia y perfeccionar los protocolos de tratamiento.



## **10) CONCLUSIONES**

### **Conclusión general**

Ambos tratamientos permiten un aumento del flujo salival total no estimulado en pacientes con Síndrome de Sjögren, siendo este superior en el caso de la pilocarpina. La sialendoscopia con solución salina parece más eficaz que la sialendoscopia con solución salina y TA.

### **Conclusión específica**

Los efectos adversos a nivel de su duración en el tiempo y su frecuencia parecen tener un impacto mayor en la vida del paciente en el caso de la pilocarpina frente a la sialendoscopia. De hecho, La sialendoscopia podría ser una opción terapéutica interesante en el caso de pacientes con SS de aparición reciente con mayor capacidad residual de las glándulas salivales.



## 11) BIBLIOGRAFÍA

1. Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Síndrome de Sjögren. *Med Clínica*. 2023;160(4):163-71.
2. Mariette X. Treatment of oral dryness in Sjögren's syndrome. *Rev Med Interne*. 2004;25(4):287-93.
3. Charras A. Altérations du méthylome au cours du Syndrome de Gougerot Sjögren [Internet]. [citado 7 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://theses.hal.science/tel-02049354/>
4. Both T, Dalm VASH, van Hagen PM, van Daele PLA. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci*. 2017;14(3):191-200.
5. Mathews PM, Hahn S, Hessen M, Kim J, Grader-Beck T, Birnbaum J, et al. Ocular complications of primary Sjögren syndrome in men. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(3):447-52.e1.
6. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(4):210-9.
7. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1042-50.
8. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, Horváth IF, Rasmussen A, Seror R, et al. Epidemiological profile and north-south gradient driving baseline systemic involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Oxf Engl*. 2020;59(9):2350-9.
9. Rhodus NL. Sjögren's syndrome. *Quintessence Int Berl Ger* 1985. 1999;30(10):689-99.
10. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2005;366(9482):321-31.
11. Carsons S. A review and update of Sjögren's syndrome: manifestations, diagnosis, and treatment. *Am J Manag Care*. 2001;7(14 Suppl):S433-43.
12. Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial. El síndrome de Sjögren [Internet]. [citado 16 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.nidcr.nih.gov/espanol/temas-de-salud/sindrome-sjogren>
13. Stankeviciene I, Puriene A, Mieliauskaite D, Stangvaltaite-Mouhat L, Aleksejuniene J.

- Detection of xerostomia, Sicca, and Sjogren's syndromes in a national sample of adults. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):552.
14. Buchholzer S, Faure F, Tcheremissinoff L, Herrmann FR, Lombardi T, Ng SK, et al. Novel Multidisciplinary Salivary Gland Society (MSGs) Questionnaire: An International Consensus. *The Laryngoscope*. 2022;132(2):322-31.
  15. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):554-8.
  16. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2017;69(1):35-45.
  17. Nocturne G. Sjögren's syndrome update: Clinical and therapeutic aspects. *Rev Med Interne*. 2019;40(7):433-9.
  18. Posso-Osorio I, Nieto-Aristizábal I, Soto D, Ariza C, Urbano M, Cañas CA, et al. Validación y adaptación al castellano del Índice Reportado por Pacientes con Síndrome de Sjögren del EULAR (ESSPRI-EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index). *Reumatol Clínica*. 2021;17(7):388-91.
  19. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015;1(1):e000022.
  20. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1103-9.
  21. Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):382-9.
  22. Seror R, Ravaud P, Mariette X, Bootsma H, Theander E, Hansen A, et al. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):968-72.
  23. Ture HY, Kim NR, Nam EJ. EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) and Other Patient-Reported Outcomes in the Assessment of Glandular Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome. *Life Basel Switz*. 2023;13(10):1991.

24. Thabet Y, Le Dantec C, Ghedira I, Devauchelle V, Cornec D, Pers JO, et al. Epigenetic dysregulation in salivary glands from patients with primary Sjögren's syndrome may be ascribed to infiltrating B cells. *J Autoimmun.* 2013;41:175-81.
25. Haddad EB, Rousell J, Lindsay MA, Barnes PJ. Synergy between tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta in inducing transcriptional down-regulation of muscarinic M2 receptor gene expression. Involvement of protein kinase A and ceramide pathways. *J Biol Chem.* 1996;271(51):32586-92.
26. Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M. Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43(7):1647-54.
27. Tsubota K, Hirai S, King LS, Agre P, Ishida N. Defective cellular trafficking of lacrimal gland aquaporin-5 in Sjögren's syndrome. *Lancet.* 2001;357(9257):688-9.
28. Steinfeld S, Cogan E, King LS, Agre P, Kiss R, Delporte C. Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjögren's syndrome patients. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* 2001;81(2):143-8.
29. Jensen SB, Vissink A. Salivary Gland Dysfunction and Xerostomia in Sjögren's Syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2014;26(1):35-53.
30. Llena-Puy C. The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2006;11(5):E449-55.
31. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontol 2000.* 2016;70(1):11-25.
32. Tabak LA, Levine MJ, Mandel ID, Ellison SA. Role of salivary mucins in the protection of the oral cavity. *J Oral Pathol.* 1982;11(1):1-17.
33. Instituto de la Boca Seca. La sialometría como medio de diagnóstico [Internet]. [citado 29 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.institutodelabocaseca.com/articulos/la-sialometria-como-medio-de-diagnostico/>
34. Aoun G, Nasseh I, Berberi A. Evaluation of the oral component of Sjögren's syndrome: An overview. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(4):278-84.
35. Stankeviciene I, Puriene A, Mieliauskaite D, Stangvaltaite-Mouhat L, Aleksejuniene J. Detection of xerostomia, Sicca, and Sjogren's syndromes in a national sample of adults. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):552.
36. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, Vita SD, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical

and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):3-18.

37. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL, Tran-Johnson TK, et al. 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 Intern Med.* 1999;159(2):174-81.
38. Braga MA, Tarzia O, Bergamaschi CC, Santos FA, Andrade ED, Groppo FC. Comparison of the effects of pilocarpine and cevimeline on salivary flow. *Int J Dent Hyg.* 2009;7(2):126-30.
39. Papas AS, Sherrer YS, Charney M, Golden HE, Medsger TA, Walsh BT, et al. Successful Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Sjögren's Syndrome Patients With Oral Pilocarpine: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Adjustment Study. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis.* 2004;10(4):169-77.
40. Akpek EK, Lindsley KB, Adyanthaya RS, Swamy R, Baer AN, McDonnell PJ. Treatment of Sjögren's syndrome-associated dry eye an evidence-based review. *Ophthalmology.* 2011;118(7):1242-52.
41. Vivino FB. The treatment of Sjögren's syndrome patients with pilocarpine-tablets. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2001;115:1-9; discussion 9-13.
42. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):748-54.
43. Chainani-Wu N, Gorsky M, Mayer P, Bostrom A, Epstein JB, Silverman S. Assessment of the use of sialogogues in the clinical management of patients with xerostomia. *Spec Care Dent Off Publ Am Assoc Hosp Dent Acad Dent Handicap Am Soc Geriatr Dent.* 2006;26(4):164-70.
44. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA.* 2010;304(4):452-60.
45. van der Reijden WA, van der Kwaak H, Vissink A, Veerman EC, Amerongen AV. Treatment of xerostomia with polymer-based saliva substitutes in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1996;39(1):57-63.
46. Shacham R, Puterman MB, Ohana N, Nahlieli O. Endoscopic treatment of salivary glands affected by autoimmune diseases. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(2):476-81.
47. Pascoto GR, Gasparin AA, Piltcher OB, Kuhl G, Cavazzola LT. Sialendoscopy for Improvement of Salivary Flow in Patients with Sjögren Syndrome - Comparative Analysis of Intraglandular Washing Solutions. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2021;25(1):e1-7.

48. Chossegros C, Guyot L, Richard O, Barki G, Marchal F. A technical improvement in sialendoscopy to enter the salivary ducts. *The Laryngoscope*. 2006;116(5):842-4.
49. Pascoto GR, Gasparin AA, Piltcher OB, Kuhl G, Cavazzola LT. Sialendoscopy for Improvement of Salivary Flow in Patients with Sjögren Syndrome - Comparative Analysis of Intraglandular Washing Solutions. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2021;25(1):e6-11.
50. Choudhary R, Reddy SS, Nagaraju R, Nagi R, Rathore P, Sen R. Effectiveness of pharmacological interventions for Sjogren syndrome - A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2023;15(1):e51-e63.
51. Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S, Mercadante V. Interventions for dry mouth and hyposalivation in Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019;25(4):1027-47.
52. Moran M. Reducir las desigualdades entre países y dentro de ellos [Internet]. *Desarrollo Sostenible*. [citado 5 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/inequality/>
53. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg Lond Engl*. 2010;8(5):336-41.
54. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010;25(9):603-5.
55. Gillespie MB, Intaphan J, Nguyen SA. Endoscopic-assisted management of chronic sialadenitis. *Head Neck*. 2011;33(9):1346-51.
56. Nakagawa Y, Saito I. New Approaches for the Management of Dry Mouth in Sjogren's Syndrome in Japan. Fox R, Fox C, editores. 2011. 405 p.
57. Rhodus NL. Oral pilocarpine HCl stimulates labial (minor) salivary gland flow in patients with Sjogren's syndrome. *Oral Dis*. 1997;3(2):93-8.
58. Rosas J, Ramos-Casals M, Ena J, García-Carrasco M, Verdu J, Cervera R, et al. Usefulness of basal and pilocarpine-stimulated salivary flow in primary Sjogren's syndrome.: Correlation with clinical, immunological and histological features. *RHEUMATOLOGY*. 2002;41(6):670-5.
59. Watanabe M, Yamada C, Komagata Y, Kikuchi H, Hosono H, Itagaki F. New low-dose liquid pilocarpine formulation for treating dry mouth in Sjögren's syndrome: clinical efficacy, symptom relief, and improvement in quality of life. *J Pharm Health Care Sci*. 2018;4:4.

60. YagiSawa S, Kuriba Ya Shi N, Kawamata H. The effectiveness of pilocarpine hydrochloride oral rinse for xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Ther Pharmacol.* 2019;38(3):195-9.
61. Du H, Fu Z, Zhong Y, Yuan Y, Zhao J, Ding X, et al. A randomized controlled trial to verify the irrigation of salivary glands in relieving xerostomia in patients with Sjogren's syndrome. *Front Immunol.* 2022;13.
62. Pascoto G, Gasparin A, Piltcher O, Kuhl G, Cavazzola L. Sialendoscopy for Improvement of Salivary Flow in Patients with Sjogren Syndrome-Comparative Analysis of Intraglandular Washing Solutions. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2021;25(01).
63. Guo Y, Sun N, Wu C, Xue L, Zhou Q. Sialendoscopy-assisted treatment for chronic obstructive parotitis related to Sjogren syndrome. *ORAL Surg ORAL Med ORAL Pathol ORAL Radiol.* 2017;123(3):305-9.
64. Karagozoglu K, Vissink A, Forouzanfar T, Brand H, Maarse F, Jager D. Sialendoscopy enhances salivary gland function in Sjogren's syndrome: a 6-month follow-up, randomised and controlled, single blind study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):1025-31.
65. Karagozoglu K, Vissink A, Forouzanfar T, de Visscher J, Maarse F, Brand H, et al. Sialendoscopy increases saliva secretion and reduces xerostomia up to 60 weeks in Sjogren's syndrome patients: a randomized controlled study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1353-63.
66. Karagozoglu K, De Visscher J, Forouzanfar T, van der Meij E, Jager D. Complications of Sialendoscopy in Patients With Sjogren Syndrome. *J ORAL Maxillofac Surg.* 2017;75(5):978-83.
67. Hagai A, Mohana A, Shalabi A, Adawi M, Porat Ben Amy D, Abu El Naaj I. Sialendoscopy enhances saliva production of parotid glands in primary Sjögren syndrome patients. *Quintessence Int.* 2023;54(3):234-40.
68. Karagozoglu K, Mahraoui A, Bot J, Cha S, Ho J, Helder M, et al. Intraoperative Visualization and Treatment of Salivary Gland Dysfunction in Sjogren's Syndrome Patients Using Contrast-Enhanced Ultrasound Sialendoscopy (CEUSS). *J Clin Med.* 2023;12(12):4152.
69. Vivino F, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque F, Salisbury P, Tran-Johnson T, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjogren syndrome -: A randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. *Arch Intern Med.* 1999;159(2):174-81.
70. Papas A, Sherrer Y, Charney M, Golden H, Medsger T, Walsh B, et al. Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjogren's syndrome patients with

- oral pilocarpine - A randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study. *JCR-J Clin Rheumatol*. 2004;10(4):169-77.
71. Rhodus NL, Schuh MJ. Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;72(5):545-9.
  72. Wu C, Hsieh S, Lee K, Li K, Lu M, Yu C. Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjogren's syndrome in Taiwan - A double-blind, placebo-controlled trial. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(10):796-803.
  73. Gil-Montoya JA, Silvestre FJ, Barrios R, Silvestre-Rangil J. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2016;21(3):e355-66.
  74. Coca KK, Gillespie MB, Beckmann NA, Zhu R, Nelson TM, Witt RL. Sialendoscopy and Sjogren's Disease: A Systematic Review. *Laryngoscope*. 2021;131(7):1474-81.
  75. Brennan MT, Shariff G, Lockhart PB, Fox PC. Treatment of xerostomia: a systematic review of therapeutic trials. *Dent Clin North Am*. 2002;46(4):847-56.
  76. Ono K, Inagaki T, Iida T, Wakasugi-Sato N, Hosokawa R, Inenaga K. Distinct effects of cevimeline and pilocarpine on salivary mechanisms, cardiovascular response and thirst sensation in rats. *Arch Oral Biol*. 2012;57(4):421-8.
  77. Wiseman LR, Faulds D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs*. 1995;49(1):143-55.
  78. Jager D, Karagozoglu K, Maarse F, Brand H, Forouzanfar T. Sialendoscopy of Salivary Glands Affected by Sjogren Syndrome: A Randomized Controlled Pilot Study. *J ORAL Maxillofac Surg*. 2016;74(6):1167-74.
  79. Vissink A, Bootsma H, Kroese FGM, Kallenberg CGM. How to assess treatment efficacy in Sjögren's syndrome? *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(3):281-9.
  80. Pijpe J, Kalk WWI, Bootsma H, Spijkervet FKL, Kallenberg CGM, Vissink A. Progression of salivary gland dysfunction in patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):107-12.
  81. Ríos A, Iñiesta-Sepúlveda M. El tamaño del efecto. ¿la magnitud importa? *Cir Esp*. 2022;100(12):790-2.
  82. Committee AM of S. *AMA Manual of Style: A Guide for Authors and Editors* [Internet]. Oxford University Press; 2020 [citado 21 de abril de 2024]. Disponible en: <https://academic.oup.com/amamanualofstyle/book/27941>.
  83. Iraurgi I. Evaluación de resultados clínicos (II): Las medidas de la significación clínica o los tamaños del efecto. *Norte Salud Ment*. 2009;34.

84. De Luca R, Trodella M, Vicidomini A, Colella G, Tartaro G. Endoscopic management of salivary gland obstructive diseases in patients with Sjögren's syndrome. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg*. 2015;43(8):1643-9.
85. Shacham R, Puterman MB, Ohana N, Nahlieli O. Endoscopic treatment of salivary glands affected by autoimmune diseases. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(2):476-81.
86. Lee S, Kim E, Lee S, Chun Y, Song I, Jun S. Therapeutic effects of sialendoscopy for diagnosis and treatment of hyposalivation patients: a retrospective study. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2022;44(1).
87. Aframian DJ, Baaton S, Mazor S, Nadler C, Keshet N, Haviv Y, et al. Improvement of dry mouth following intraductal irrigation of salivary glands. *Oral Dis*. 2019;25(7):1735-43.
88. Okumura K, Nakamura K, Hisatomi Y, Nagano K, Tanaka Y, Terada K, et al. Salivary gland progenitor cells induced by duct ligation differentiate into hepatic and pancreatic lineages. *HepatoL Baltim Md*. 2003;38(1):104-13.
89. David R, Shai E, Aframian DJ, Palmon A. Isolation and cultivation of integrin alpha(6)beta(1)-expressing salivary gland graft cells: a model for use with an artificial salivary gland. *Tissue Eng Part A*. 2008;14(2):331-7.
90. Weng PL, Aure MH, Maruyama T, Ovitt CE. Limited Regeneration of Adult Salivary Glands after Severe Injury Involves Cellular Plasticity. *Cell Rep*. 2018;24(6):1464-70.e3.
91. Brito-Zerón P, Retamozo S, Kostov B, Baldini C, Bootsma H, De Vita S, et al. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open*. 2019;5(2):e001064.
92. Aframian DJ, Helcer M, Livni D, Robinson SDM, Markitziu A, Nadler C. Pilocarpine treatment in a mixed cohort of xerostomic patients. *Oral Dis*. 2007;13(1):88-92.

## 12) ANEXOS

**Tabla 3:** resumen de las búsquedas de cada una de las bases de datos consultadas.

Base de datos	Búsqueda	Número de artículos	Fecha
PubMed	((("Sjogren's syndrome"[MeSH Terms] OR ("sjogren"[Title/Abstract] OR "sjogrens"[Title/Abstract] OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren's syndrome"[Title/Abstract]) AND ("sialendoscopies"[Title/Abstract] OR "sialendoscopy"[Title/Abstract])) OR ("Sjogren's syndrome"[MeSH Terms] OR ("sjogren"[Title/Abstract] OR "sjogrens"[Title/Abstract] OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren's syndrome"[Title/Abstract]) AND ("pilocarpin"[Title/Abstract] OR "pilocarpine"[MeSH Terms] OR "pilocarpine"[Title/Abstract] OR "muscarinic agonists"[MeSH Terms]))) AND ("Long Term Adverse Effects"[MeSH Terms] OR ("oral dryness"[All Fields] OR "salivary flow"[All Fields] OR "oral quality of life"[All Fields] OR "saliva flow"[All Fields] OR "salivary flow rates"[All Fields] OR "adverse effect"[All Fields] OR "sialometry"[All Fields]))	60	18/12
Scopus	( TITLE-ABS-KEY ( "sjogren's syndrome" OR sjogren OR "sjogren syndrome" OR "sjögren's syndrome" ) AND TITLE-ABS-KEY ( sialendoscopy ) OR TITLE-ABS-KEY ( pilocarpine OR "muscarinic agonist" ) AND ALL ( "long term adverse effects"OR "oral dryness" OR "salivary flow" OR "oral quality of life" OR "saliva flow" OR "salivary flow rates" OR "adverse effect" OR sialometry ) ) AND ( LIMIT-TO ( SUBJAREA,"DENT" ) )	43	18/12
Web of Science	((TS=(« Sjogren's Syndrome » OR Sjogren OR « Sjogren Syndrome » OR « Sjögren's syndrome»)) AND TS=(sialendoscopy)) OR ( TS=(« Sjogren's Syndrome » OR Sjogren OR « Sjogren Syndrome » OR « Sjögren's syndrome») AND TS=(Pilocarpine OR « Muscarinic Agonists » )) AND ALL=(« Long Term Adverse Effects » OR « oral dryness » OR « saliva flow » OR « oral quality of life » OR « saliva	161	18/12

	flow » OR « salivary flow rates » OR « adverse effect » OR « sialometry »))		
--	---	--	--

**Tabla 7:** Evaluación del sesgo con la escala MOGA para series de caso

<b>Quality Appraisal Checklist for Case Series Studies</b>	<b>Karagozogl u y cols. (66)</b>
<b>Item</b>	
<b><i>Study objective</i></b>	
1- Was the hypothesis/aim/objective of the study clearly stated ?	Sí
Study design	
2- Was the study conducted prospectively?	No
3- Were the cases collected in more than one centre?	No
4- Were patients recruited consecutively?	No claro
<b><i>Study population</i></b>	
5- Were the characteristics of the patients included in the study described?	Sí
6- Were the eligibility criteria (i.e. inclusion and exclusion criteria) for entry into the study clearly stated?	Sí
7- Did patients enter the study at a similar point in the disease?	No claro
<b><i>Intervention and cointervention</i></b>	
8- Was the intervention of interest clearly described?	Sí
<b><i>Outcome measures</i></b>	
9- Were relevant outcome measures established a priori?	Sí
10- Were outcome assessors blinded to the intervention that patients received?	No claro
11- Were the relevant outcomes measured using appropriate objective/subjective methods?	No claro



## Guía PRISMA 2024

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Portada
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	1,3
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	19,20
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	22
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	24,25
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	25
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	25-27
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	27
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	27
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	27,28
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	27,28
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	28
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	29

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	29,30
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	29,30
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	31
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	32
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	32-36
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	36
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	37
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	37-43
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	45-49
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	49,50
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	49,50
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	50,51
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	



**USE OF SIALENDOSCOPY VERSUS PILOCARPINE FOR TREATING XEROSTIMA IN  
PATIENTS WITH SJOGREN'S SYNDROME. SYSTEMATIC REVIEW**

**Running title: Use of sialendoscopy versus pilocarpine for treating xerostomia in  
patients with Sjögren's Syndrome.**

**Authors:**

**Charlotte Dubedat <sup>1</sup>, Estela Hontanilla <sup>2</sup>**

*<sup>1</sup> 5th-year student of the Dentistry degree at the European University of Valencia,  
Valencia, Spain.*

*<sup>2</sup> PhD in Pathophysiology of the Stomatognathic System. Dentistry Graduate. Oral  
Medical and Surgical Pathology Professor, European University of Valencia, Valencia,  
Spain.*

**Corresponding and reprints author**

Estela Hontanilla

Paseo Alameda 7, Valencia 46010, Valencia

estelamaria.hontanilla@universidadeuropea.es

## **Abstract**

**Introduction:** The progressive degeneration of salivary glands in Sjögren's Syndrome (SS) results in hyposalivation in affected patients. This phenomenon not only impacts systemic health but also quality of life, posing a challenging management scenario. The aim was to evaluate the change in unstimulated whole salivary flow (UWSF) between pilocarpine and sialendoscopy (with saline solution, with or without glucocorticoids), as well as to describe potential adverse effects associated with both treatments.

**Material and Method:** An electronic search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science databases regarding the use of sialendoscopy and pilocarpine in treating hyposalivation in SS patients, up to January 2024.

**Results:** Out of 199 potentially eligible articles, 9 met the inclusion criteria: 5 studies on sialendoscopy and 4 on pilocarpine. Among the control and study groups, pilocarpine was the intervention that achieved the most significant increase in UTSF with a mean increase of 0.18 ( $\pm 0.04$ ) ml/min at  $\Delta T_2$  and 0.21 ( $\pm 0.08$ ) ml/min at  $\Delta T_{\text{final}}$ . Whereas sialendoscopy (classic with saline solution and ultrasound with contrast agent and saline solution) showed a mean increase of 0.09 ( $\pm 0.02$ ) ml/min at  $\Delta T_2$  and 0.09 ( $\pm 0.06$ ) ml/min at  $\Delta T_{\text{final}}$ . Regarding side effects, sweating and increased urinary frequency were most common throughout treatment, whereas for sialendoscopy, mild pain and gland inflammation persisted for one week.

**Conclusions:** Despite limitations, pilocarpine appears to offer superior improvement in hyposalivation treatment in Sjögren's Syndrome patients. However, due to its adverse effects, the use of sialendoscopy with saline solution could be an interesting therapeutic option for recently diagnosed SS patients with greater residual salivary gland capacity.

**Key words:** Sjögren's síndrome, pilocarpine, sialendoscopy, long term adverse effects, xerostomia, unstimulated whole saliva flow.

**Introduction:**

Currently, Sjögren's Syndrome (SS) ranks as the second most common chronic autoimmune systemic disease after rheumatoid arthritis, with 95% of affected individuals being women (1,2). It is characterized by inflammation and progressive destruction of the salivary and lacrimal glands. The main symptoms include xerostomia (dry mouth) and xerophthalmia (dry eyes), accompanied by general feelings of discomfort such as fatigue, chronic pain, and depression (1). Orally, xerostomia leads to high rates of caries, periodontal disease, oral infections, and problems with dental prostheses. Nowadays, the treatment of xerostomia in patients with SS can be approached through three different therapeutic strategies depending on the degree of glandular dysfunction of the patient. There is no cure, only symptom relief is aimed for (3). In cases of mild glandular dysfunction, stimulation of glandular function is a viable option. In patients with moderate glandular dysfunction, pharmacological stimulation using muscarinic agonists such as pilocarpine can be considered. Several published systematic reviews have demonstrated the efficacy of pilocarpine in treating xerostomia in patients with Sjögren's Syndrome (4-6). However, this type of treatment entails various side effects such as nausea, digestive disorders, blurred vision, and sweating, which may lead to discontinuation (7-9).

The objective of this review was to systematically review the following question: "In patients with Sjögren's Syndrome, does sialendoscopy allow for the treatment of xerostomia with a level of efficacy comparable to pilocarpine without its side effects?" To address this question, we evaluated, firstly, the unstimulated total salivary flow and, secondly, the side effects related to the treatment or intervention.

## **Materials and Methods:**

The present systematic review was conducted following the guidelines established in the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement.

### **-PICO Question:**

The format of the question was established according to the structured PICO question:

**P** (population): Patients with primary and/or secondary Sjögren's Syndrome

**I** (intervention): Sialendoscopy with lavage product (use of saline solution, with or without glucocorticoids)

**C** (comparison): Pilocarpine (muscarinic agonist)

**O** (outcomes): • O1: Unstimulated total salivary flow (in ml/min)

• O2: Adverse effects related to the intervention/treatment

### **-Eligibility Criteria:**

The inclusion criteria were:

- Study Type: Randomized controlled trials and non-controlled randomized trials, non-randomized clinical trials, prospective and retrospective cohort studies, and case series; studies on human individuals, with a participant number  $\geq 6$  patients in both control and study groups; Publications in English, Spanish, or French; Published up to January 2024.
- Patient Type: Patients with primary and/or secondary Sjögren's Syndrome
- Intervention Type: Treatment with muscarinic agonist (pilocarpine) or sialendoscopy with lavage product (saline solution with or without glucocorticoids)
- Outcome Variables Type: Studies providing data related to unstimulated total salivary flow in ml/min. And as a secondary variable, adverse effects due to the intervention.

The exclusion criteria were: reviews, case reports, letters or editorials, expert reports, in vitro and animal experimental studies. Additionally, studies investigating xerostomia not due to Sjögren's Syndrome, but secondary to radiotherapy or secondary to treatment/drugs, were excluded. Studies with patients under 18 years old were also excluded, as well as studies with a follow-up time of less than 1 month, and muscarinic agonists other than pilocarpine, for example, cevimeline. No restrictions were imposed

based on the year of publication. When necessary, contact was made with the authors to clarify missing information.

**-Information Sources and Data Search Strategy:** An automated search was conducted in the three aforementioned databases (PubMed, Scopus, and Web of Science) using the following keywords: "Sjogren's syndrome", "Sjogren", "Sjögren's syndrome", "pilocarpine", "sialendoscopy", "muscarinic agonists", "Long Term Adverse Effects", "oral dryness", "salivary Flow", "oral quality of life", "saliva Flow", "salivary flow rates", "adverse effect". The keywords were combined with Boolean operators AND, OR, and NOT, as well as with controlled terms ("MeSH" for Pubmed) to obtain the best and broadest search results. The search in PubMed was as follows: (... the rest of the search query is not translated for brevity, but it's about how the search was conducted in PubMed)

**-Study Selection Process:**

A three-stage study selection process was carried out. Selection was performed by one reviewer (CD). First, titles were screened to eliminate irrelevant publications. Second, screening was conducted based on abstracts, and selection was made according to study type, intervention type, number of patients, patients' age, origin of xerostomia, and outcome variables. In the final stage, filtering was based on full-text reading, and data extraction was carried out using a pre-established data collection form to confirm study eligibility.

**-Data Extraction:**

The following information was extracted from the studies and presented in tables according to the type of procedure (pilocarpine treatment or sialendoscopy): authors with publication year, study type (randomized controlled, cohorts, prospective, retrospective, case series), number of patients, male/female ratio, patients' age range (years) and mean age, SS diagnostic criteria, intervention/treatment performed, method of salivary flow collection, dropouts/withdrawals, variables studied, studied population (primary or secondary Sjögren's Syndrome), follow-up time for each study, dose (in the case of pilocarpine), salivary flow collection times, mean unstimulated total salivary flow

in control group and study groups (GE1: Pilocarpine group and sialendoscopy with saline solution; GE2: groups with sialendoscopy with saline solution and TA), p-value Study/Control group, p-value Study/Base values, complications/adverse effects (yes/no), characteristics, mean resolution time, and dropouts due to adverse effects (AE).

#### **-Quality Assessment:**

The assessment of bias risk was conducted by a reviewer (CD) with the aim of analyzing the methodological quality of the included articles. For the evaluation of the quality of randomized controlled trials, the Cochrane 5.1.0 handbook (<http://handbook.cochrane.org>) was used; publications were considered to be at "low risk of bias" when they met all criteria, "high risk of bias" when one or more criteria were not met, thus indicating a possible bias that weakens the reliability of the results, and "uncertain bias" (either due to lack of information or uncertainty about the potential for bias). The Newcastle-Ottawa scale was used to measure the quality of non-randomized observational studies. A star score >6 was considered "low risk of bias", while a score ≤ 6 was considered "high risk of bias". Case series studies were evaluated using the MOGA scale.

#### **-Data Synthesis**

With the aim of summarizing and comparing outcome variables among different studies, the means of the values of the main variables were grouped according to the study and control groups. Relevant variables were described and evaluated, allowing for a detailed analysis of the available data. Due to the lack of randomized studies comparing both treatment groups, it was not possible to perform a meta-analysis. Therefore, the analysis focused on a descriptive study of the variables.

#### **Results:**

##### **-Study Selection:**

A total of 264 articles were obtained from the initial search process: Medline - PubMed (n=60), SCOPUS (n=43), and Web of Science (n=161). Of these publications, 19 were identified as potentially eligible articles through screening by titles and abstracts. Full-

text articles were subsequently obtained and thoroughly evaluated. As a result, 9 articles met the inclusion criteria and were included in this systematic review.

#### **-Analysis of the Characteristics of the Reviewed Studies:**

Out of the 9 articles included in this review, as shown in Table 4, 4 articles involved an intervention with classic sialendoscopy (11-14), 1 study with ultrasound sialendoscopy with contrast product (15), and 4 articles studied patients treated with Pilocarpine (16-19). 6 articles were randomized controlled trials (11,12,16-19), 2 studies were observational cohort studies without a control group (14,15), 1 study was a retrospective case series (13). In randomized studies, the patient was the unit of random assignment. A total of 856 patients were treated: 165 with sialendoscopy and 691 with pilocarpine. All patients were adults (>18 years) with primary or secondary Sjögren's syndrome, and the majority were women. Patients included in 3 studies were diagnosed with SS according to the 2002 American-European Consensus Group classification criteria (11-13) and in 1 study was used similar criteria (17). In 2 studies, they used 2016 (ACR-EULAR) criteria (14,15). In 1 study, patients were included according to the 1993 American College of Rheumatology criteria (19), whereas in another, the European Cooperative Community Classification Criteria for SS were used. Finally, in the older pilocarpine 18 study it was not specified how SS was diagnosed. In 6 articles, unstimulated whole salivary flow (UWSF) was studied. In articles on sialendoscopy intervention, 3 dealt with the adverse effects of the intervention, while in articles on pilocarpine, 3 described adverse effects due to treatment. All study characteristics are presented in Table 1.

#### **-Evaluation of Methodological Quality:**

For randomized studies, a high risk of bias was considered in 5 studies and an uncertain bias in 1 study (Figure 2). Performance bias (participant and personnel blinding) was the item with the highest risk of bias. For non-randomized observational studies, both were considered to have a high risk of bias (Figure 3).

#### **-Results Synthesis:**

Unstimulated Whole Salivary Flow:

Regarding the increase in unstimulated whole salivary flow (UTSF), in studies with sialendoscopy with saline solution, as shown in Table 2, all studies found a significant difference  $p (<0.05)$  between the study group and baseline values at collection times T2 and TFinal. However, when comparing the study groups (whether with saline solution or with saline solution and TA) with the control group, no significant differences ( $p>0.05$ ) were found at any collection time. In terms of results with sialendoscopy with saline solution and TA, a significant difference was found at T2 and TFinal in 1 study (11) while in the other study (12) there was no significant difference at T2 but there was at TFinal. As for pilocarpine, all studies (16-18) found a significant difference  $p (<0.001)$  between the study group and the control group at collection times T2 and TFinal. In Table 3, the mean change in unstimulated total salivary flow due to the intervention can be seen, between T2 and T0 ( $\Delta T2$ ), as well as between TFinal and T0 ( $\Delta TF$ ), between the control group and the study group, and between the study group and baseline values. When comparing values between the control group and the study group, pilocarpine is the intervention with the greatest increase in UWSF with a mean difference of  $0.18 (\pm 0.04)$  ml/min at  $\Delta T2$  and  $0.21 (\pm 0.08)$  ml/min at  $\Delta TF$ . While in sialendoscopy (classic with saline solution and ultrasound with contrast product and saline solution), there is a mean difference of  $0.09 (\pm 0.02)$  ml/min at  $\Delta T2$  and a mean difference of  $0.08 (\pm 0.06)$  ml/min at  $\Delta TF$ . Saline solution sialendoscopy has higher results compared to saline solution sialendoscopy and glucocorticoids (TA):  $0.13$  ml/min ( $\pm 0.11$ ) at  $\Delta T2$  and  $0.10 (\pm 0.04)$  ml/min at  $\Delta TF$  versus  $-0.005 (\pm 0.01)$  at  $\Delta T2$  and  $0.055 (\pm 0.05)$  at  $\Delta TF$  and causes a reduction in flow at  $\Delta T2$ . Finally, when looking at the values of ultrasound sialendoscopy with contrast product and with saline solution, it is noted that their values are much higher than in the case of classic sialendoscopy with any washing product:  $0.25$  ml/min at  $\Delta T2$ .

#### Adverse Effects Due to Pilocarpine and Sialendoscopy:

Three studies reported data on adverse effects related to sialendoscopy intervention (13-15) and 3 on Pilocarpine (16,17,19). Regarding sialendoscopy, the most frequent adverse effect was gland pain and inflammation, postoperative: 18.1% in the study by Karagozulu et al. (15) and almost all patients in the study by Karagozoglu et al. (13). In 2 articles (13,14) out of the 3, duct perforation was found: 3.8% in the first and 7.7% in

the second. Any adverse effect was treated promptly (within a couple of days) with paracetamol for pain, antibiotics, or antifungal mouthwash in case of infection. In the case of duct perforation, it resolved spontaneously during follow-up in the study by Hagai et al. (14). No serious adverse effects were highlighted. As for Pilocarpine, the most frequent adverse effect was sweating, present in all studies and to a large extent: 43.3% of patients in the study by Vivino et al. (16) with 5mg, 64% of patients in the study by Papas et al. (17), 21.7% in the study by Wu et al. (19). The second most prevalent adverse effect was urinary frequency, present in 15% in the study by Papas et al. (17) and in the study by Vivino et al. (16) in the case of a dose 4 times a day of 2.5mg, 10.7% of patients experienced this adverse effect versus 9.5% in the case of a dose 4 times a day of 5mg. As for dropouts due to adverse effects, in the case of sialendoscopy, due to the intervention itself, there cannot be dropouts due to the intervention. In the case of Pilocarpine, in the study by Vivino et al. (16), 2% of patients stopped the study because of adverse effects versus 13% in the study by Wu et al. (19). The adverse effects of each study can be seen in detail in Table 4.

## **Discussion:**

### Unstimulated Whole Salivary Flow:

The lack of randomized studies comparing both techniques made it impossible to perform a meta-analysis, so the results were presented descriptively. The results of this systematic review reveal that Pilocarpine has a greater increase in UWSF compared to sialendoscopy. Furthermore, a significant difference was found in the Pilocarpine study groups compared to the control groups, while no significant difference was found in the case of sialendoscopy. These results are consistent with those reported in other systematic reviews (20-22). This result in the case of Pilocarpine is due to its capacity as an agonist of muscarinic receptors. In animal models, it has been shown that direct activation of these receptors with sialogogue agents promotes salivary secretion in rats (23). Salivary glands have muscarinic receptors that are stimulated by acetylcholine, a neurotransmitter. Pilocarpine acts as an agonist of these receptors, activating them similarly to acetylcholine. This relieves dry mouth and symptoms associated with Sjögren's syndrome, thereby improving oral lubrication and comfort (24). On the other hand, sialendoscopy faces limitations, such as difficulty in detecting salivary ducts, which

can affect its results (25). Ultrasound sialendoscopy with contrast showed higher results compared to classic sialendoscopy, possibly due to better visualization of salivary glands. The ability to improve xerostomia through sialendoscopy depends on the presence of acinar cells that produce saliva in the glandular tissue. The presence of a significant difference before and after treatment indicates an improvement in salivary flow, but the lack of significant difference between the control group and the study group raises doubts about the actual impact of treatment. It is essential to consider these results, considering the small sample sizes in studies with sialendoscopy, as well as the lack of double-blind studies.

#### Adverse effects related to pilocarpine and sialendoscopy:

In the case of sialendoscopy, the most frequent adverse effect is gland pain and inflammation, postoperative: 18.1% in the study by Karagozulu et al. (15) and almost all patients in the study by Karagozoglu et al. (13). While studies with pilocarpine reveal sweating as the most frequent adverse effect. It is present in all studies and to a large extent: 43.3% of patients in the study by Vivino et al. (16) with 5mg, 64% of patients in the study by Papas et al. (17), and 21.7% in the study by Wu et al. (19). Urinary frequency ranks second. It cannot be said that these results are unexpected since there is accumulated empirical evidence about the adverse effects of pilocarpine (26,27,28). Sweating induced by the treatment is due to its mechanism of action as a muscarinic agonist with moderate b-adrenergic activity. The main disparity between sialendoscopy and pilocarpine lies in the duration of adverse effects. While the side effects of sialendoscopy are temporary and can be relieved with analgesics for a few days after the procedure, pilocarpine requires continuous daily intake to maintain its effect. This approach may be restrictive for patients as they have to take medication for life, which may influence their treatment adherence. Although the adverse effects of pilocarpine are generally considered tolerable according to the scientific literature (28), it was observed that some patients dropped out of studies due to them, with dropout rates ranging from 2% to 13% in different reviewed studies (16,19).

Despite limitations, pilocarpine appears to offer superior improvement in hyposalivation treatment in Sjögren's Syndrome patients. However, due to its adverse effects, the use

of sialendoscopy with saline solution could be an interesting therapeutic option for recently diagnosed SS patients with greater residual salivary gland capacity.

### **References:**

- (1) Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Sjögren syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2023;160(4):163-71.
- (2) Mariette X. Traitement actuel de la xérostomie au cours du syndrome de Sjögren. *Rev Med Interne*. 2004;25(4):287-93.
- (3) Stankeviciene I, Puriene A, Mieliauskaite D, Stangvaltaite-Mouhat L, Aleksejuniene J. Detection of xerostomia, Sicca, and Sjogren's syndromes in a national sample of adults. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):552.
- (4) Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010;304(4):452-60.
- (5) Choudhary R, Reddy SS, Nagaraju R, Nagi R, Rathore P, Sen R. Effectiveness of pharmacological interventions for Sjogren syndrome - A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2023;15(1):e51-e63.
- (6) Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S, Mercadante V. Interventions for dry mouth and hyposalivation in Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019 (4):1027-47.
- (7) Vivino FB. The treatment of Sjögren's syndrome patients with pilocarpine-tablets. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2001;115:1-9; discussion 9-13.
- (8) Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):748-54.
- (9) Chainani-Wu N, Gorsky M, Mayer P, Bostrom A, Epstein JB, Silverman S Jr. Assessment of the use of sialogogues in the clinical management of patients with xerostomia. *Spec Care Dentist*. 2006 (4):164-70.
- (10) Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2010 Sep;25(9):603-5.
- (11) Karagozoglu KH, Vissink A, Forouzanfar T, Brand HS, Maarse F, Jager DHJ. Sialendoscopy enhances salivary gland function in Sjögren's syndrome: a 6-month

- follow-up, randomised and controlled, single blind study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):1025-31.
- (12) Karagozoglu KH, Vissink A, Forouzanfar T, de Visscher JGAM, Maarse F, Brand HS, van de Ven PM, Jager DHJ. Sialendoscopy increases saliva secretion and reduces xerostomia up to 60 weeks in Sjögren's syndrome patients: a randomized controlled study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1353-63.
- (13) Karagozoglu KH, De Visscher JG, Forouzanfar T, van der Meij EH, Jager DJ. Complications of Sialendoscopy in Patients With Sjögren Syndrome. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(5):978-83.
- (14) Hagai A, Mohana A, Shalabi A, Adawi M, Porat Ben Amy D, Abu El Naaj I. Sialendoscopy enhances saliva production of parotid glands in primary Sjögren syndrome patients. *Quintessence Int.* 2023;54(3):234-40.
- (15) Karagozoglu KH, Mahraoui A, Bot JCJ, Cha S, Ho JTF, Helder MN, Brand HS, Bartelink IH, Vissink A, Weisman GA, Jager DHJ. Intraoperative Visualization and Treatment of Salivary Gland Dysfunction in Sjögren's Syndrome Patients Using Contrast-Enhanced Ultrasound Sialendoscopy (CEUSS). *J Clin Med.* 2023;12(12):4152.
- (16) Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran-Johnson TK, Muscoplat CC, Trivedi M, Goldlust B, Gallagher SC. 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 Intern Med.* 1999;159(2):174-81.
- (17) Papas AS, Sherrer YS, Charney M, Golden HE, Medsger TA Jr, Walsh BT, Trivedi M, Goldlust B, Gallagher SC. Successful Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Sjögren's Syndrome Patients With Oral Pilocarpine: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Adjustment Study. *J Clin Rheumatol.* 2004;10(4):169-77.
- (18) Rhodus NL, Schuh MJ. Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;72(5):545-9.
- (19) Wu CH, Hsieh SC, Lee KL, Li KJ, Lu MC, Yu CL. Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome in Taiwan--a double-blind, placebo-controlled trial. *J Formos Med Assoc.* 2006;105(10):796-803.

- (20) Gil-Montoya JA, Silvestre FJ, Barrios R, Silvestre-Rangil J. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(3):e355-66.
- (21) Coca KK, Gillespie MB, Beckmann NA, Zhu R, Nelson TM, Witt RL. Sialendoscopy and Sjogren's Disease: A Systematic Review. *Laryngoscope*. 2021;131(7):1474-81.
- (22) Brennan MT, Shariff G, Lockhart PB, Fox PC. Treatment of xerostomia: a systematic review of therapeutic trials. *Dent Clin North Am*. 2002;46(4):847-56.
- (23) Ono K, Inagaki T, Iida T, Wakasugi-Sato N, Hosokawa R, Inenaga K. Distinct effects of cevimeline and pilocarpine on salivary mechanisms, cardiovascular response and thirst sensation in rats. *Arch Oral Biol*. 2012;57(4):421-8.
- (24) Wiseman LR, Faulds D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs*. 1995;49(1):143-55.
- (25) Jager DJ, Karagozoglou KH, Maarse F, Brand HS, Forouzanfar T. Sialendoscopy of Salivary Glands Affected by Sjögren Syndrome: A Randomized Controlled Pilot Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74(6):1167-74.
- (26) Wiseman LR, Faulds D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs*. 1995;49(1):143-55.
- (27) Brito-Zerón P, Retamozo S, Kostov B, Baldini C, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, Gottenberg JE, Kruize AA, Mandl T, Ng WF, Seror R, Tzioufas AG, Vitali C, Bowman S, Mariette X, Ramos-Casals M. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open*. 2019;5(2):e001064.
- (28) Aframian DJ, Helcer M, Livni D, Robinson SD, Markitziu A, Nadler C. Pilocarpine treatment in a mixed cohort of xerostomic patients. *Oral Dis*. 2007;13(1):88-92.

**Funding:** None declared.

**Conflict of interest:** None declared.

**Table 1:** Characteristics of the included studies.

Authors and year of publication	Type of study	Number. of patients and sex (%)	Age (mean)	Diagnostic criteria of Sjögren's Syndrome	Intervention	Abandonments/retirements	Variables studied
Karagozulu et al. (64) Año: 2018	Clinical Trial Randomized, prospective	N= 51 - CG: 16 - SG SA: 16 - SG TA: 19  87,8% women	18 – 75 years (59)	2002 AECG Classification Criteria	<b>Sialendoscopy</b> with saline solution (SA) or with saline solution + Triamcinolone acetonide (TA)	CG: 1 SG: 1	UWSF
Karagozulu et al. (65) Año: 2020	Clinical Trial Randomized, prospective	N= 51 - CG: 16 - SG (SA): 16 - SG (TA): 19  88,9% women	18 – 75 years (58)	2002 AECG Classification Criteria	<b>Sialendoscopy</b> with saline solution (SA) or with saline solution + Triamcinolone acetonide (TA)	CG: 1 SG (SA):1 SG(TA): 4	UWSF
Karagozulu et al. (68) Año: 2023	Uncontrolled clinical trial, non-randomized Prospective	N=11 CG: - SG: 11  100% women	18 – 75 years	Criteria (ACR-EULAR) of 2016	<b>Ultrasound sialendoscopy with contrast agent</b> and saline solution	SG: 1	UWSF adverse effects
Hagai et al. (67) Año: 2023	Retrospective cohort study	N=26  CG: - SG: 26  96% women	37-80 years (60,4)	Criteria (ACR-EULAR) of 2016	<b>Sialendoscopy</b> With saline solution + dexamethasone	SG: 15	adverse effects
Karagozogl u et al. (66) Año: 2017	Case series And retrospective	N= 26 CG: - SG: 26  92,3% women	18-75 years (57)	2002 AECG Classification Criteria	<b>Sialendoscopy</b>	-	adverse effects
Vivino et al. (69) Año: 1999	Clinical Trial Randomized, prospective	N= 373 - GC 125 - SG 1: 121 - SG 1bis: 127  95,7% women	>18 years (54,7)	European Cooperative Community's classification criteria for SS	<b>Pilocarpine:</b> -SG1: 2.5 mg pilocarpine tablets, 4x daily. -EG1bis: 5 mg of pilocarpine, 4x a day.	CG: 13 SG 1: 19 EG1bis:17	UWSF adverse effects
Papas et al. (70) Año: 2004	Clinical Trial Randomized, prospective	N= 256 CG: 128 SG: 128  96% women	>18 years (56,6)	<b>Similar to</b> 2002 AECG Classification Criteria	<b>Pilocarpine:</b> SG: 5 mg/dose for 6 weeks. 4x/day 7.5 mg/dose for the next 6 weeks. 4x/day	CG: 20 SG: 19	UWSF adverse effects
Rhodus et al. (71) Año: 1991	Clinical Trial Randomized,	N=18 - CG: 9 - SG: 9  100% women	37-67 years (56,7)	-	<b>Pilocarpine:</b> 2% liquid ophthalmic preparation in drops, 4 drops 3 times a day.	0	UWSF
Wu et al. (72) Año: 2006	Clinical Trial Randomized,	N= 44 - CG: 21 - SG: 23	>18 years	1993 American College of Rheumatology Criteria	<b>Pilocarpine :</b> SG: 5mg/4 times a day	CG: 3 SG: 7	adverse effects

CG= Contro Group; SG: study group; AECG: American-European Consensus Group; ACR-EULAR: American College of Rheumatology-European League Against Rheumatism Criteria; UWSF: Unstimulated whole salivary Flow.

**Table 2:** Unstimulated total salivary flow values in control group and study group as a function of therapeutic approach, follow-up time, and population.

Authors	Population	Follow-up time (In months)	Dose	Collection time	UWSF in CG (ml/min) Mean and DS	UWSF in SG1 (ml/min) Mean and SD	UWSF in SG2 (SA+TA) (ml/min) Mean and SD	p-value Study/Control (C)	P-value Study/ Basis (B)	
<b>Studies with sialendoscopy</b>										
Karagozulu et al. (64)	68% pSS 30% sSS	24	-	T0	0,09	0.10	0.10	-	-	
				T2m	0.07	0.14	0.09	>0.05	0.013	
				Tfinal	0.12	0.16	0.12	>0.05	0.03	
Karagozulu et al. (65)	71,1% pSS 28,8% sSS	15	-	T0	0.13 (± 0.11)	0.15 (± 0.21)	0.15 (± 0.11)	-	-	
				T2	0.15 (± 0.14)	0.25 (± 0.31)	0.15 (± 0.12)	SA/C: 0.52	SA/B: 0.032	
								SA+TA/C: 1.00	SA+TA/B: 1.00	
				Tfinal	0.14 (±0.16)	0.27 (± 0.42)	0.24 (± 0.19)	SA/C: 0.21	SA/B: 0.02	
SA+TA/C: 0.15	SA+TA/B: 0.035									
Karagozulu et al. (68)	40% pSS 60% sSS	16	-	T0	-	0.13 (± 0.09)	-	-	-	
				T2	-	0.38 (± 0.44)	-	-	SA/B: 0.028	
				Tfinal	-	0.26 (± 0.21)	-	-	SA/B: 0.074	
<b>Studies with pilocarpine</b>										
Vivino et al. (69)	-	3	-	T0	0,11 ± 0,14	0,11 ± 0,15	-	-	-	
				5mg 4x/day	T1,5/2m	0.15 (±0.19)	0.33 (±0.41)	-	<=0,001	-
				5mg 4x/day	Tfinal	0.17 (±0.19)	0.37 (±0.46)	-	<=0,001	-
Papas et al. (70)	-	3	-	T0	0,12	0,15	-	-	-	
				5mg 4x/day	T2	0,15	0,36	-	<=0,0001	-
				7,5 mg 4x/day	Tfinal	0,14	0,44	-	<=0,0001	-
Rhodus et al. (71)	33,3% pSS	1,5	-	T0	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,01	-	-	-	

Authors	Population	Follow-up time (In months)	Dose	Collection time	UWSF in CG (ml/min) Mean and DS	UWSF in SG1 (ml/min) Mean and SD	UWSF in SG2 (SA+TA) (ml/min) Mean and SD	p-value Study/Control (C)	P-value Study/ Basis (B)
	66,6% sSS		2% ophthalmic preparation	T2	0,10 ± 0,02	0,24 ± 0,05		<0,001	
				Tfinal	0,10 ± 0,02	0,24 ± 0,05		<0,001	

UWSF: unstimulated whole salivary flow; CG: control group; SG1: study group with Pilocarpine or saline in the case of sialendoscopy; SG2: saline + triamcinolone acetonide in the case of sialendoscopy.

T0 = measurements taken before starting the treatment or the intervention

T2= measurements taken at 1.5 months in studies with Pilocarpine and at 2 months in studies with sialendoscopy.

TFinal= last measurements taken at the end of the study.

**Table 3:** Changes in unstimulated whole salivary flow at 2 months and at the end of the studies:

Intervention and Studies	Difference between Group PA and Group C (in ml/min)	Difference between SA Group and Control (in ml/min)	Difference between SA/TA Group and Control (in ml/min)	Difference between SA Group and baseline values (in ml/min)	Difference between SA/TA Group and baseline values (in ml/min)
<b>Sialendoscopy</b> Karagozulu et al. (64)	-	$\Delta T_2$ : 0,07 $\Delta TF$ : 0,04	$\Delta T_2$ : 0,02 $\Delta TF$ : 0	$\Delta T_2$ : 0,04 $\Delta TF$ : 0,06	$\Delta T_2$ : -0,01 $\Delta TF$ : 0,02
<b>Sialendoscopy</b> Karagozulu et al. (65)	-	$\Delta T_2$ : 0,1 $\Delta TF$ : 0,13	$\Delta T_2$ : 0 $\Delta TF$ : 0,10	$\Delta T_2$ : 0,1 $\Delta TF$ : 0,12	$\Delta T_2$ : 0 $\Delta TF$ : 0,09
<b>Ultrasound sialendoscopy with contrast agent</b> Karagozulu et al. (68)	-	-	-	$\Delta T_2$ : 0,25 $\Delta TF$ : 0,13	-
<b>Pilocarpine</b> Vivino et al. (69)	$\Delta T_2$ : 0,18 $\Delta TF$ : 0,20	-	-	-	-
<b>Pilocarpine</b> Papas et al. (70)	$\Delta T_2$ : 0,21 $\Delta TF$ : 0,30	-	-	-	-
<b>Pilocarpine</b> Rhodus et al. (71)	$\Delta T_2$ : 0,14 $\Delta TF$ : 0,14	-	-	-	-
Media y SD a $\Delta T_2$	0,18 ( $\pm 0,04$ )	0,09 ( $\pm 0,02$ )	0,01 ( $\pm 0,01$ )	0,13 ( $\pm 0,11$ )	-0,005 ( $\pm 0,01$ )
Media y SD a $\Delta TF_{Final}$	0,21 ( $\pm 0,08$ )	0,09 ( $\pm 0,06$ )	0,05 ( $\pm 0,07$ )	0,10 ( $\pm 0,04$ )	0,06 ( $\pm 0,05$ )

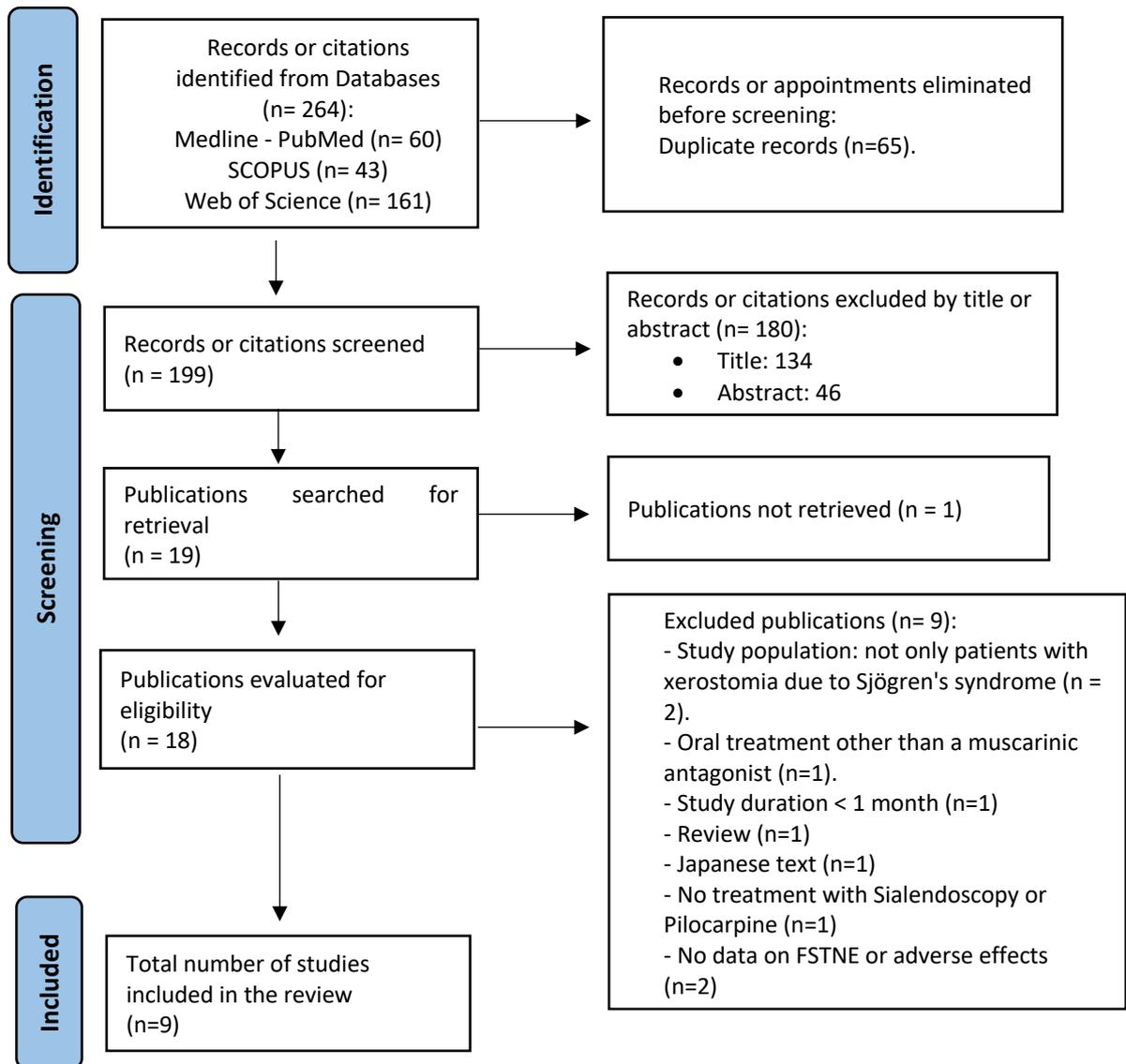
SD: standard deviation; SA: saline; SA/TA: saline + triamcinolone acetonide

**Table 4:** Adverse effects in the reviewed studies.

Studies	Serious adverse effect (Yes/No)	Characteristics	Average Resolution Time	Abandonments due to AE
<b>Studies with sialendoscopy</b>				
Karagozulu et al. (68)	No	<p><b>-postoperative pain (18.1%)</b></p> <p><b>-Inflammation of the glands (18.1%).</b></p> <p><b>-Tingling sensation in the salivary ducts when eating (9%).</b></p>	<p>Duration: max 1 week postoperatively</p> <p>Paracetamol: it was enough to treat the pain.</p> <p>The inflammation disappeared without treatment.</p>	0%
Hagai et al. (67)	No	<b>- Salivary duct perforation: (3.8%)</b>	During follow-up, the patient healed spontaneously	0%
Karagozoglu et al. (66)	No	<b>In almost all patients:</b> -Transient swelling of the salivary glands and mild pain or sourness in the treated glands.	It was resolved in a couple of days	0%
		<b>-Acute parotitis: 3 patients (11.5%)</b>	successfully treated with antibiotics	
		<b>- Salivary duct perforation: 2 patients (7.7%)</b>		
		<b>-Oral candidiasis: 1 patient</b>	Successfully treated with an antifungal mouthrinse	
<b>Studies with pilocarpine</b>				
Vivino et al. (69)	No	<p><b>- Sweating:</b> 2.5 mg: 10.7%. 5 mg: 43.3%.</p> <p><b>-Urinary frequency</b> 2.5 mg: 10.7% 5 mg: 9.5%.</p>	Follow the whole treatment time	2%

		- <b>Rubor</b> : 2,5 mg: 1,7% 5 mg: 9,5%,		
Papas et al. (70)	No	- <b>Sweating</b> : 64% - <b>Urinary frequency</b> : 15% - <b>suffocation</b> : 9% - <b>chills</b> : 9% - <b>increased salivation</b> : 7%	Follow the whole treatment time	-
Wu et al. (72)	No	No serious adverse event - <b>sweating</b> : 5 patients (21.7%) in the pilocarpine group (3 withdrew from the study) - <b>palpitations</b> : 2 patients (1 (4.3%) in CG and 1 (4.3%) in SG)	Most participants tolerated the study medication.	13%

**Figure 1:** Search flow diagram and title selection process during the systematic review.



**Figure 2:** Measurement of risk of bias of randomized studies according to the Cochrane guidelines.

	Generate randomized sequence (selection bias)	Assignment concealment (selection bias) selección)	Blinding of participants and staff (performance bias)	Blinding evaluation of results (detection bias)	Follow-up and exclusions (attrition bias)	Selective description (report bias)	Other biases
Karagozulu et al. (11)	+	+	-	+	+	+	+
Karagozulu et al. (12)	+	+	-	+	+	+	+
Vivino et al. (16)	+	+	?	?	+	+	-
Papas et al. (17)	+	+	+	?	-	+	+
Rhodus et al. (18)	?	?	-	-	+	+	+
Wu et al. (19)	+	?	+	+	+	+	+

**Figure 3:** Measurement of the risk of bias of non-randomized observational studies with the Newcastle-Ottawa scale - observational cohort studies with no control group.

	Cohort representativity	Selection of unexposed cohort	Exposure check	Demonstration no variable presence o	Comparability (most important factor)	Comparability (other factors)	Measurement results	Sufficient follow-up	Abandonment rate	Total
Karagozulu et al. (15) Year: 2023	★	-	★	★	-	-	★	★	★	6
Hagai et al. (14) Year: 2023	★	-	★	★	-	-	★	★	★	6



**USO DE LA SIALENDOSCOPIA VERSUS LA PILOCARPINA PARA TRATAR LA  
XEROSTOMÍA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE SJÖGREN.  
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**Titulo corto: Uso de la sialendoscopia versus la pilocarpina para tratar la xerostomía en pacientes con Síndrome de Sjögren.**

**Autores: Charlotte Dubedat <sup>1</sup>, Estela Hontanilla <sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Estudiante de 5º curso de grado de Odontología en la Universidad Europea de Valencia, Valencia, España*

*<sup>2</sup> Doctora en Fisiopatología del aparato estomatognático. Licenciada en Odontología. Profesora de Patología Médico-quirúrgica Bucal, Universidad Europea de Valencia, Valencia. España.*

**Correspondencia**

Estela Hontanilla

Paseo Alameda 7, Valencia

46010, Valencia

[estelamaria.hontanilla@universidadeuropea.es](mailto:estelamaria.hontanilla@universidadeuropea.es)

## **Resumen:**

**Introducción:** La degeneración progresiva de las glándulas salivares en el Síndrome de Sjögren (SS) resulta en hiposalivación en los pacientes afectados, impactando tanto en su salud sistémica como en su calidad de vida, lo que representa un desafío en su manejo. El objetivo fue evaluar el cambio en el flujo salival total no estimulado (FSTNE) entre la pilocarpina y la sialendoscopia (con solución salina, con o sin glucocorticoides), así como describir los posibles efectos adversos asociados con ambos tratamientos.

**Material y Método:** Se realizó una búsqueda electrónica en PubMed, Scopus y Web of Science hasta enero de 2024 sobre el uso de sialendoscopia y pilocarpina en el tratamiento de la xerostomía en pacientes con SS.

**Resultados:** De 199 artículos potencialmente elegibles, 9 cumplieron con los criterios de inclusión: 5 estudios sobre sialendoscopia y 4 sobre pilocarpina. La pilocarpina mostró un aumento significativo en el FSTNE con un promedio de 0,18 ( $\pm 0,04$ ) ml/min a  $\Delta T_2$  y 0,21 ( $\pm 0,08$ ) ml/min a  $\Delta T_{final}$ , en comparación con la sialendoscopia que presentó un aumento promedio de 0,09 ( $\pm 0,02$ ) ml/min a  $\Delta T_2$  y 0,09 ( $\pm 0,06$ ) ml/min a  $\Delta T_{final}$ . Los efectos secundarios más comunes fueron sudoración y aumento de la frecuencia urinaria con la pilocarpina, y dolor leve e inflamación glandular con la sialendoscopia.

**Conclusión:** A pesar de las limitaciones, la pilocarpina parece ofrecer una mejoría superior en el tratamiento de la xerostomía en pacientes con SS. Sin embargo, debido a sus efectos adversos, la sialendoscopia con solución salina podría ser una opción terapéutica interesante, especialmente en pacientes con SS reciente y mayor capacidad residual de las glándulas salivares.

**Palabras claves:** Síndrome de Sjögren, pilocarpina, sialendoscopia, efectos adversos, xerostomía, flujo salival total no estimulado.

## **Introducción:**

En la actualidad el Síndrome de Sjögren (SS) se ubica como la segunda enfermedad sistémica crónica autoinmune más frecuente después de la artritis reumatoide y el 95% de personas afectadas son mujeres (1,2). Se caracteriza por una inflamación y destrucción progresiva de las glándulas salivales y lagrimales. Los principales síntomas incluyen xerostomía (boca seca) y xeroftalmia (ojos secos), acompañadas de sensaciones generales de malestar como fatiga, dolor crónico y depresión (1). A nivel oral, la xerostomía provoca índices elevados de caries, enfermedad periodontal, infecciones bucales y problemas con prótesis dentales. Hoy en día el tratamiento de la xerostomía en pacientes con SS se puede realizar a través de tres diferentes enfoques terapéuticos según el grado de disfunción glandular del paciente. No existe cura, únicamente se pretenden aliviar los síntomas (3). En el caso de una leve disfunción glandular, la estimulación de la función glandular se presenta como una opción viable. En pacientes con disfunción glandular moderada, se puede considerar la estimulación farmacológica mediante agonistas muscarínicos como la pilocarpina. Existen varias revisiones sistémicas publicadas que han demostrado la eficacia de la pilocarpina para el tratamiento de la xerostomía en pacientes con Síndrome de Sjögren (4-6). Sin embargo, este tipo de tratamiento comporta varios efectos secundarios como náuseas, trastornos digestivos, visión borrosa, sudoración, que pueden llevar a cabo su interrupción (7-9).

El objetivo de la presente revisión fue analizar sistemáticamente la siguiente pregunta ¿En los pacientes con Síndrome de Sjögren, la sialendoscopia permite tratar la xerostomía con un nivel de eficacia comparable a la pilocarpina sin tener sus efectos secundarios? Para ello se evaluaron, en primer lugar, el flujo salival total no estimulado y, en segundo lugar, los efectos secundarios relacionados con el tratamiento o la intervención.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

La presente revisión sistemática se realizó conforme a las directrices establecidas en la declaración de la Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses).

### **-Pregunta PICO**

El formato de la pregunta se estableció de acuerdo con la pregunta estructurada PICO:

**P** (población): Pacientes con Síndrome de Sjögren primario y/o secundario

**I** (intervención): sialendoscopia con producto de lavado (uso de solución salina, con o sin glucocorticoides)

**C** (comparación): pilocarpina (agonista muscarínico)

**O** (resultados):

- O1: Flujo salival total no estimulado (en ml/min)
- O2: Efectos adversos relacionados con la intervención/tratamiento

### **-Criterios de elegibilidad**

Los criterios de inclusión fueron:

- **Tipo de Estudio:** Ensayos clínicos aleatorizados controlados y no controlados, ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos y series de casos; estudios sobre individuos humanos, número de participantes  $\geq 6$  pacientes en grupo control como en grupo de estudio; Publicaciones en inglés, español o francés; Publicados hasta enero de 2024.
- **Tipo de Paciente:** Pacientes con Síndrome de Sjögren primario y/o secundario
- **Tipo de Intervención:** Tratamiento con Agonista muscarínico (pilocarpina) o sialendoscopia con producto de lavado (solución salina con o sin glucocorticoides)
- **Tipo de Variables de Resultados:** Estudios que proporcionaran datos relacionados con el flujo salival total no estimulado en ml/min. Y como variable secundaria, los efectos adversos debidos a la intervención.

Los criterios de exclusión fueron: revisiones, a propósito de un caso, cartas o comentarios al editor, informes de expertos, estudios experimentales in vitro y en animales. Además, los estudios en los que se estudiaba la xerostomía no debida al Síndrome de Sjögren, sino que fuera secundaria a radioterapia o secundaria a un

tratamiento/fármacos. Los estudios con pacientes menores de 18 años fueron excluidos también, así como los estudios con tiempo de seguimiento menor a 1 mes, y agonista muscarínico que no fuera pilocarpina, por ejemplo, cevimelina.

No se impusieron restricciones según el año de publicación. Cuando fue necesario, se estableció contacto con los autores para aclarar la información que faltaba.

#### **-Fuentes de información y estrategia de la búsqueda de datos.**

Se llevó a cabo una búsqueda automatizada en las tres bases de datos anteriormente citadas (PubMed, Scopus y Web of Science) con las siguientes palabras clave: "Sjogren's syndrome", "Sjogren", "Sjögren's síndrome", "pilocarpine", "sialendoscopy", "muscarinic agonists", "Long Term Adverse Effects", "oral dryness", "salivary Flow", "oral quality of life", "saliva Flow", "salivary flow rates", "adverse effect". Las palabras claves fueron combinadas con los operadores booleanos AND, OR y NOT, así como con los términos controlados ("MeSH" para Pubmed) con el fin de obtener los mejores y más amplios resultados de búsqueda.

La búsqueda en Pubmed fue la siguiente: (((("Sjogren's syndrome"[MeSH Terms] OR ("sjogren"[Title/Abstract] OR "sjogren s"[Title/Abstract] OR "sjogrens"[Title/Abstract]) OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren's syndrome"[Title/Abstract]) AND ("sialendoscopies"[Title/Abstract] OR "sialendoscopy"[Title/Abstract])) OR (("Sjogren's syndrome"[MeSH Terms] OR ("sjogren"[Title/Abstract] OR "sjogren s"[Title/Abstract] OR "sjogrens"[Title/Abstract]) OR "Sjogren Syndrome"[Title/Abstract] OR "Sjogren's syndrome"[Title/Abstract]) AND ("pilocarpin"[Title/Abstract] OR "pilocarpine"[MeSH Terms] OR "pilocarpine"[Title/Abstract] OR "muscarinic agonists"[MeSH Terms]))) AND ("Long Term Adverse Effects"[MeSH Terms] OR ("oral dryness"[All Fields] OR "salivary flow"[All Fields] OR "oral quality of life"[All Fields] OR "saliva flow"[All Fields] OR "salivary flow rates"[All Fields] OR "adverse effect"[All Fields] OR "sialometry"[All Fields])). Con el fin de identificar cualquier estudio elegible que la búsqueda inicial podría haber perdido, se completó la búsqueda con una revisión de las referencias proporcionadas en la bibliografía de cada uno de los estudios.

#### **-Proceso de selección de los estudios**

Se realizó un proceso de selección de los estudios en tres etapas. La selección fue llevada a cabo por un revisor (CD). En primer lugar, se filtraba por los títulos con el objeto de eliminar publicaciones irrelevantes. En segundo, se realizaba el cribado por los resúmenes y se seleccionaba según el tipo de estudio, tipo de intervención, número de pacientes, edad de los pacientes, origen de la xerostomía y variables de resultado. En la última etapa se filtraba según la lectura del texto completo y se procedió a la extracción de los datos usando para ello un formulario de recogida de datos previamente elaborado para confirmar la elegibilidad de los estudios.

#### **-Extracción de datos:**

La siguiente información fue extraída de los estudios y se expuso en tablas según el tipo de procedimiento (tratamiento con pilocarpina o con sialendoscopia): autores con el año de publicación, tipo de estudio (randomizado controlado, cohortes, prospectivo, retrospectivo, serie de casos), número de pacientes, proporción hombre/mujer, rango de edad de los pacientes (años) y edad medio, criterios de diagnóstico del SS, intervención/ tratamiento realizado, método de recogida de la sialometría, abandonos/retirados, variables estudiadas, población estudiada (Síndrome de Sjögren primario o secundario), tiempo de seguimiento por cada estudio, dosis ( en el caso de la Pilocarpina), tiempos de recogida de las sialometrias, flujo salival total no estimulado medio en grupo control y en grupos de estudios (GE1: grupo Pilocarpina y sialendoscopia con solución salina; GE2: grupos con sialendoscopia con solución salina y TA) , valor p Estudio/Grupo control, valor p Estudio/Valores de base, complicaciones/ efectos adversos (si/no), características, tiempo medio de resolución y abandonos debidos a los efectos adversos (EA).

#### **-Valoración de la calidad**

La valoración del riesgo de sesgo fue evaluada por un revisor (CD) con el objeto de analizar la calidad metodológica de los artículos incluidos. Para la evaluación de la calidad de los estudios clínicos controlados aleatorizados se utilizó la guía Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>); las publicaciones fueron consideradas de “bajo riesgo de sesgo” cuando cumplían todos los criterios, “alto riesgo de sesgo” cuando no se cumplía uno o más criterios y por tanto se considera que el estudio presenta un sesgo

posible que debilita la fiabilidad de los resultados y “sesgo incierto” (ya fuera por falta de información o incertidumbre sobre el potencial de sesgo). Para la medición de la calidad de los estudios observacionales no randomizados se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (10). En el caso de una puntuación de estrellas >6, se consideró “bajo riesgo de sesgo”. En el caso de una puntuación ≤ 6, se consideró “alto riesgo de sesgo”. Los estudios de series de casos se evaluaron mediante la escala MOGA.

### **-Síntesis de datos**

Con el objetivo de resumir y comparar las variables de resultados entre los diferentes estudios, las medias de los valores de las variables principales fueron agrupadas según el grupo de estudio y de control. Se describieron y evaluaron las variables relevantes, permitiendo un análisis detallado de los datos disponibles. Debido a la falta de estudios randomizados que comparan ambos grupos de tratamiento, no fue posible realizar un metaanálisis. Por lo tanto, se enfocó el análisis en un estudio descriptivo de las variables.

### **Resultados:**

#### **-Selección de los estudios:**

Se obtuvieron un total de 264 artículos del proceso de búsqueda inicial: Medline - PubMed (n=60), SCOPUS (n=43) y la Web of Science (n=161). De estas publicaciones, 19 se identificaron como artículos potencialmente elegibles mediante el cribado por títulos y resúmenes. Los artículos de texto completo fueron posteriormente obtenidos y evaluados a fondo. Como resultado, 9 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la presente revisión sistemática (Fig. 1).

#### **-Análisis de las características de los estudios revisados**

De los 9 artículos incluidos en la presente revisión, como se puede observar en la tabla 4, 4 artículos consistían en una intervención con sialendoscopia clásica (11-14), 1 estudio con sialendoscopia ecográfica con producto de contraste (15) y 4 artículos estudiaban pacientes tratados con Pilocarpina (16-19). 6 artículos fueron controlados aleatorizados (11,12,16-19), 2 estudios fueron estudios observacionales de cohortes sin grupo control (14,15), 1 estudio fue una serie de casos y retrospectivo (13). En los estudios randomizados el paciente fue la unidad de asignación al azar. Se trataron un total de 856

pacientes: 165 tratados con sialendoscopia y 691 con pilocarpina. Todos los pacientes eran adultos (>18 años) con síndrome de Sjögren primario o secundario y la mayoría eran mujeres. Los pacientes incluidos en 3 estudios fueron diagnosticados de SS según los criterios de clasificación del Grupo de Consenso Americano-Europeo de 2002 (11-13) y en 1 estudio fue utilizado criterios similares (17). En 2 estudios, utilizaban Criterios (ACR-EULAR) de 2016 (14,15). En 1 estudio fueron incluidos los pacientes según los criterios del American College of Rheumatology de 1993 (19), mientras que en un otro fue utilizado los Criterios de clasificación de la Comunidad Cooperativa Europea para los SS. Por fin, en el estudio el más anciano de la pilocarpina 18 no se especificó como se diagnosticó el SS. En 6 artículos, fue estudiado el flujo salival total no estimulado (FSTNE). En los artículos de la intervención con sialendoscopia, 3 trataban de los efectos adversos de la intervención mientras que, en los artículos sobre la pilocarpina, 3 describían los efectos adversos debido al tratamiento. Todas las características de los estudios son presentadas en la tabla 1.

#### **-Evaluación de la calidad metodológica:**

Para los estudios randomizados, un alto riesgo de sesgo fue considerado en 5 estudios y un sesgo incierto en 1 estudio (Figura 2). El sesgo de realización (cegamiento participantes y personal) fue el ítem de mayor riesgo de sesgo (Figura 3). Para los estudios observaciones no randomizados, los 2 fueron considerados de alto riesgo sesgo (Figura 4).

#### **-Síntesis de resultados:**

##### Flujo salival total no estimulado:

En relación con el incremento del flujo salival total no estimulado (FSTNE), en los estudios con sialendoscopia con solución salina, se puede ver en la tabla 2, que todos los estudios encontraron una diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) entre el grupo de estudio y los valores de bases en los momentos de recogida a T2 y TFinal. Sin embargo, al comparar los grupos de estudios (que sea con solución salina o con solución salina y TA) con el grupo control, no se encontraron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en ningún momento de recogida. A nivel de los resultados con sialendoscopia con solución salina y TA, se encontró una diferencia significativa a T2 y TFinal en 1 estudio (11) mientras que

en el otro estudio (12) no se encontraron diferencias significativas a T2, pero si a TFinal.

En cuanto a la pilocarpina, todos los estudios (16-18) mostraron una diferencia significativa  $p (<0,001)$  entre el grupo de estudio y el grupo control en los tiempos de recogida a T2 y TFinal. En la tabla 3, se puede apreciar el cambio medio del flujo salival total no estimulado debido a la intervención, entre T2 y T0 ( $\Delta T2$ ), así como entre TFinal y T0 ( $\Delta TF$ ), entre el grupo control y el grupo de estudio, así como entre el grupo de estudio y los valores de base. Cuando comparamos los valores entre el grupo control y el grupo de estudio, la pilocarpina es la intervención que tiene el aumento del FSNE el más importante con una diferencia media de  $0,18 (\pm 0,04)$  ml/min a  $\Delta T2$  y de  $0,21 (\pm 0,08)$  ml/min a  $\Delta Tfinal$ . Mientras que la sialendoscopia (clásica con solución salina y ecográfica con producto de contraste y solución salina) se encuentre una diferencia media de  $0,09 (\pm 0,02)$  ml/min a  $\Delta T2$  y una diferencia media de  $0,09 (\pm 0,06)$  ml/min a  $\Delta Tfinal$ . La sialendoscopia con solución salina tiene mayores resultados en comparación con la sialendoscopia con solución salina y glucocorticoides (TA):  $+ 0,13$  ml/min ( $\pm 0,11$ ) a  $\Delta T2$  y  $+0,10 (\pm 0,04)$  ml/min a  $\Delta Tfinal$  frente a  $-0,005 (\pm 0,01)$  a  $\Delta T2$  y  $0,055 (\pm 0,05)$  a  $\Delta Tfinal$ . y produce una reducción del flujo a  $\Delta T2$ . Por fin, cuando se miran los valores de la sialendoscopia ecográfica con producto de contraste y con solución salina, se nota que sus valores son muchos más altos que en el caso de una sialendoscopia clásica con cualquier producto de lavado:  $+ 0,25$  ml/min a  $\Delta T2$ .

#### Efectos adversos debidos a la pilocarpina y a la sialendoscopia:

Tres estudios informaron datos sobre efectos adversos relacionados con la intervención con sialendoscopia (13-15) y 3 con la Pilocarpina (16,17,19). En cuanto a la sialendoscopia, el efecto adverso más frecuente fue el dolor y la inflamación de la glándula, postoperatorios: 18,1% en el estudio de Karagozulu y cols. (15) y casi todos los pacientes en el estudio Karagozoglu y cols. (13). En 2 artículos (13,14) sobre los 3 encontraron perforación del conducto: 3,8% en el primero y 7,7% en el segundo. Cualquier efecto adverso fue tratado en poco tiempo (par de días) con paracetamol por el dolor, antibióticos o enjuague bucal antifúngico en caso de infección. En el caso de

una perforación del conducto se resolvió espontáneamente durante el seguimiento en el caso del estudio de Hagai y cols. (14). Ningún efecto adverso grave fue destacado. En cuanto a la pilocarpina, el efecto adverso lo más frecuente fue la sudoración: 43,3% de los pacientes en el estudio de Vivino y cols. (16) con 5mg, 64% de los pacientes en el estudio de Papas y cols. (17), 21,7% en el estudio de Wu y cols. (19). El segundo efecto adverso más prevalente fue la frecuencia urinaria, presente a 15% en el estudio de Papas y cols. (17) y en el estudio de Vivino y cols. (16) en el caso de una dosis 4 veces al día de 2,5mg, 10,7% de los pacientes experimentaron este efecto adverso versus 9,5% en el caso de una dosis 4 veces al día de 5mg. En cuanto a los abandonos debidos a los efectos adversos, en el caso de la sialendoscopia, debido a la intervención en sí misma no se puede tener abandonos debidos a la intervención. En el caso de la pilocarpina, en el estudio de Vivino y cols. (16) 2% de los pacientes pararon el estudio por culpa de los efectos adversos versus 13% en el estudio de Wu y cols. (19). Los efectos adversos de cada estudio se pueden ver en detalle en la tabla 4.

#### **Discusión:**

##### El flujo salival total no estimulado:

La falta de estudios aleatorios que comparen ambas técnicas hizo imposible realizar un metaanálisis, por lo que los resultados se mostraron de forma descriptiva.

Los resultados de esta revisión sistemática revelan que la pilocarpina tiene un aumento mayor en el FSTNE en comparación con la sialendoscopia. Además, se encontró una diferencia significativa en los grupos de estudio de pilocarpina en comparación con los grupos de control, mientras que no se encontró diferencia significativa en el caso de la sialendoscopia. Estos resultados concuerdan con lo reportado en otras revisiones sistemáticas (20-22). Estos resultados en el caso de la Pilocarpina, se debe a su capacidad como agonista de los receptores muscarínicos. En modelos animales, se ha demostrado que la activación directa de estos receptores con agentes sialogogos promueve la secreción salival en ratas (23). Las glándulas salivales poseen receptores muscarínicos que son estimulados por la acetilcolina, un neurotransmisor. La pilocarpina actúa como un agonista de estos receptores, activándolos de manera similar a la acetilcolina. Esto alivia la sequedad bucal y los síntomas asociados con el síndrome de Sjögren, mejorando así la lubricación y la comodidad bucal (24). Por otro lado, la

sialendoscopia enfrenta limitaciones, como la dificultad para detectar los conductos salivales, lo que puede afectar sus resultados (25). La sialendoscopia ecográfica (68) con contraste mostró resultados más altos en comparación con la sialendoscopia clásica, posiblemente debido a una mejor visualización de las glándulas salivales. La capacidad de mejorar la xerostomía mediante sialendoscopia depende de la presencia de células acinares productoras de saliva en el tejido glandular. La presencia de una diferencia significativa antes y después del tratamiento indica una mejora en el flujo salival, pero la falta de diferencia significativa entre el grupo control y el grupo de estudio plantea dudas sobre el impacto real del tratamiento. Es fundamental considerar estos resultados tomando en cuenta el tamaño reducido de las muestras en los estudios con sialendoscopia, así como la falta de doble ciego.

#### Efectos adversos debidos a la pilocarpina y a la sialendoscopia:

En el caso de la sialendoscopia, el efecto adverso más frecuente es el dolor y la inflamación de la glándula, postoperatorios: 18,1% en el estudio de Karagozulu y cols. (15) y casi todos los pacientes en el estudio de Karagozoglu y cols. (13). Mientras que los estudios con pilocarpina revelan como efecto adverso lo más frecuente la sudoración. Está presente en todos los estudios y en grande proporción: 43,3% de los pacientes en el estudio de Vivino y cols. (16) con 5mg, 64% de los pacientes en el estudio de Papas y cols. (17) y 21,7% en el estudio de Wu y cols. (19). Después es el aumento de la frecuencia urinaria. Tampoco puede decirse que estos resultados sean inesperados, ya que hay una evidencia empírica acumulada sobre los efectos adversos de la pilocarpina (26,27,28). La sudoración provocada por el tratamiento se debe a su mecanismo de acción como agonista muscarínico con actividad b-adrenérgica moderada. La principal disparidad entre la sialendoscopia y la pilocarpina radica en la duración de los efectos adversos. Mientras que los efectos secundarios de la sialendoscopia son temporales y pueden aliviarse con analgésicos durante unos días posteriores al procedimiento, la pilocarpina requiere una toma diaria continua para mantener su efecto. Este enfoque puede resultar restrictivo para los pacientes, ya que deben tomar medicación de por vida, lo que puede influir en su adherencia al tratamiento. Aunque los efectos adversos de la pilocarpina se consideran generalmente tolerables según la literatura científica (28), se observó que algunos pacientes abandonaron los estudios debido a ellos, con

tasas de abandono que oscilaron entre el 2% y el 13% en diferentes estudios revisados (16,19).

A pesar de las limitaciones, la pilocarpina parece ofrecer una mejoría superior en el tratamiento de la xerostomía en pacientes con SS. Sin embargo, debido a sus efectos adversos, la sialendoscopia con solución salina podría ser una opción terapéutica interesante, especialmente en pacientes con SS reciente y mayor capacidad residual de las glándulas salivares.

### **Bibliografía:**

- (1) Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Sjögren syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2023;160(4):163-71.
- (2) Mariette X. Traitement actuel de la xérostomie au cours du syndrome de Sjögren. *Rev Med Interne*. 2004;25(4):287-93.
- (3) Stankeviciene I, Puriene A, Mieliauskaite D, Stangvaltaite-Mouhat L, Aleksejuniene J. Detection of xerostomia, Sicca, and Sjogren's syndromes in a national sample of adults. *BMC Oral Health*. 2021;21(1):552.
- (4) Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. *JAMA*. 2010;304(4):452-60.
- (5) Choudhary R, Reddy SS, Nagaraju R, Nagi R, Rathore P, Sen R. Effectiveness of pharmacological interventions for Sjogren syndrome - A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2023;15(1):e51-e63.
- (6) Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S, Mercadante V. Interventions for dry mouth and hyposalivation in Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019 (4):1027-47.
- (7) Vivino FB. The treatment of Sjögren's syndrome patients with pilocarpine-tablets. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2001;115:1-9; discussion 9-13.
- (8) Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 2002;46(3):748-54.
- (9) Chainani-Wu N, Gorsky M, Mayer P, Bostrom A, Epstein JB, Silverman S Jr. Assessment of the use of sialogogues in the clinical management of patients with xerostomia. *Spec Care Dentist*. 2006 (4):164-70.

- (10) Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010 Sep;25(9):603-5.
- (11) Karagozoglu KH, Vissink A, Forouzanfar T, Brand HS, Maarse F, Jager DHJ. Sialendoscopy enhances salivary gland function in Sjögren's syndrome: a 6-month follow-up, randomised and controlled, single blind study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):1025-31.
- (12) Karagozoglu KH, Vissink A, Forouzanfar T, de Visscher JGAM, Maarse F, Brand HS, van de Ven PM, Jager DHJ. Sialendoscopy increases saliva secretion and reduces xerostomia up to 60 weeks in Sjögren's syndrome patients: a randomized controlled study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1353-63.
- (13) Karagozoglu KH, De Visscher JG, Forouzanfar T, van der Meij EH, Jager DJ. Complications of Sialendoscopy in Patients With Sjögren Syndrome. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(5):978-83.
- (14) Hagai A, Mohana A, Shalabi A, Adawi M, Porat Ben Amy D, Abu El Naaj I. Sialendoscopy enhances saliva production of parotid glands in primary Sjögren syndrome patients. *Quintessence Int.* 2023;54(3):234-40.
- (15) Karagozoglu KH, Mahraoui A, Bot JCJ, Cha S, Ho JTF, Helder MN, Brand HS, Bartelink IH, Vissink A, Weisman GA, Jager DHJ. Intraoperative Visualization and Treatment of Salivary Gland Dysfunction in Sjögren's Syndrome Patients Using Contrast-Enhanced Ultrasound Sialendoscopy (CEUSS). *J Clin Med.* 2023;12(12):4152.
- (16) Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran-Johnson TK, Muscoplat CC, Trivedi M, Goldlust B, Gallagher SC. 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 Intern Med.* 1999;159(2):174-81.
- (17) Papas AS, Sherrer YS, Charney M, Golden HE, Medsger TA Jr, Walsh BT, Trivedi M, Goldlust B, Gallagher SC. Successful Treatment of Dry Mouth and Dry Eye Symptoms in Sjögren's Syndrome Patients With Oral Pilocarpine: A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Adjustment Study. *J Clin Rheumatol.* 2004;10(4):169-77.

- (18) Rhodus NL, Schuh MJ. Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;72(5):545-9.
- (19) Wu CH, Hsieh SC, Lee KL, Li KJ, Lu MC, Yu CL. Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome in Taiwan--a double-blind, placebo-controlled trial. *J Formos Med Assoc.* 2006;105(10):796-803.
- (20) Gil-Montoya JA, Silvestre FJ, Barrios R, Silvestre-Rangil J. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(3):e355-66.
- (21) Coca KK, Gillespie MB, Beckmann NA, Zhu R, Nelson TM, Witt RL. Sialendoscopy and Sjogren's Disease: A Systematic Review. *Laryngoscope.* 2021;131(7):1474-81.
- (22) Brennan MT, Shariff G, Lockhart PB, Fox PC. Treatment of xerostomia: a systematic review of therapeutic trials. *Dent Clin North Am.* 2002;46(4):847-56.
- (23) Ono K, Inagaki T, Iida T, Wakasugi-Sato N, Hosokawa R, Inenaga K. Distinct effects of cevimeline and pilocarpine on salivary mechanisms, cardiovascular response and thirst sensation in rats. *Arch Oral Biol.* 2012;57(4):421-8.
- (24) Wiseman LR, Faulds D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs.* 1995;49(1):143-55.
- (25) Jager DJ, Karagozoglu KH, Maarse F, Brand HS, Forouzanfar T. Sialendoscopy of Salivary Glands Affected by Sjögren Syndrome: A Randomized Controlled Pilot Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(6):1167-74.
- (26) Wiseman LR, Faulds D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs.* 1995;49(1):143-55.
- (27) Brito-Zerón P, Retamozo S, Kostov B, Baldini C, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, Gottenberg JE, Kruize AA, Mandl T, Ng WF, Seror R, Tzioufas AG, Vitali C, Bowman S, Mariette X, Ramos-Casals M. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open.* 2019;5(2):e001064.
- (28) Aframian DJ, Helcer M, Livni D, Robinson SD, Markitziu A, Nadler C. Pilocarpine treatment in a mixed cohort of xerostomic patients. *Oral Dis.* 2007;13(1):88-92.

**Financiamiento:** ninguno declarado.

**Conflicto de interés:** ninguno declarado.

**Tabla 1:** Características de los estudios incluidos.

<b>Autores y año de publicación</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>N° de pacientes y sexo (%)</b>	<b>Edad (mean)</b>	<b>Criterios diagnósticos del Síndrome de Sjögren</b>	<b>Intervención</b>	<b>Abandonos/ retirados</b>	<b>Variables estudiadas</b>
Karagozulu y cols. (64) Año: 2018	Ensayo clínico Aleatorizado, prospectivo	N= 51 - GC: 16 - GE SA: 16 - GE TA: 19  87,8% Mujeres	18 – 75 años (59)	Criterios de clasificación de la AECG de 2002	<b>Sialendoscopia</b> con solución salina (SA) o con solución salina + acetónido de triamcinolona (TA)	GC: 1 GE: 1	FSTNE
Karagozulu y cols. (65) Año: 2020	Ensayo clínico Aleatorizado, prospectivo	N= 51 - GC: 16 - GE (SA): 16 - GE (TA): 19  88,9% Mujeres	18 – 75 años (58)	Criterios de clasificación de la AECG de 2002	<b>Sialendoscopia</b> con solución salina (SA) o con solución salina + acetónido de triamcinolona (TA)	GC: 1 GE(SA): 1 GE(TA): 4	FSTNE
Karagozulu y cols. (68) Año: 2023	Ensayo clínico no controlado, no aleatorizado Prospectivo	N=11 GC: - GE: 11  100% Mujeres	18 – 75 años	Criterios (ACR-EULAR) de 2016	<b>Sialendoscopia ecográfica</b> con producto de contraste y solución salina	GE: 1	FSTNE efectos adversos
Hagai y cols.(67) Año: 2023	Estudio de cohorte retrospectivo	N=26  GC: - GE: 26  96% Mujeres	37-80 (60,4)	Criterios (ACR-EULAR) de 2016	<b>Sialendoscopia</b> Con solución salina + dexametasona	GE: 15	Efectos adversos
Karagozoglu y cols. (66) Año: 2017	Series de casos Y retrospectivo	N= 26 GC: - GE: 26  92,3% Mujeres	18-75 años (57)	Criterios de clasificación de la AECG de 2002	<b>Sialendoscopia</b>	-	Efectos adversos
Vivino y cols. (69) Año: 1999	Ensayo clínico Aleatorizado, prospectivo	N= 373 - GC: 125 - GE 1: 121 - GE 1bis: 127  95,7% Mujeres	>18 años (54,7)	Criterios de clasificación de la Comunidad Cooperativa Europea para los SS	<b>Pilocarpina:</b> -GE1: Comprimidos de 2,5 mg de pilocarpina, 4 veces al día. -GE1bis: 5 mg de pilocarpina, 4 veces al día.	GC: 13 GE1: 19 GE1bis:17	FSTNE Efectos adversos
Papas y cols. (70) Año: 2004	Ensayo clínico Aleatorizado, prospectivo	N= 256 GC: 128 GE: 128  96% Mujeres	>18 años (56,6)	<b>Similar al los</b> Criterios de clasificación de la AECG de 2002	<b>Pilocarpina:</b> GE: 5 mg/dosis durante 6 semanas. 7,5 mg/dosis durante las 6 semanas siguientes. Cada dosis: 4x/día	GC: 20 GE: 19	FSTNE Efectos adversos
Rhodus y cols. (71) Año: 1991	Ensayo clínico controlado no aleatorizado Antes-después Robins I	N=18 - GC: 9 - GE: 9  100% Mujeres	37-67 años (56,7)	-	<b>Pilocarpina:</b> preparado oftálmico líquido en gotas al 2%, 4 gotas 3 veces al día.	0	FSTNE
Wu y cols. (72) Año: 2006	Ensayo clínico aleatorizado	N= 44 - GC: 21 - GE: 23	>18 años	Criterios del American College of Rheumatology de 1993	<b>Pilocarpina oral</b> <b>GE:</b> 5mg/4 veces al día	GC: 3 GE: 7	Efectos adversos

**Tabla 2:** Valores del flujo salival total no estimulado en grupo control y grupo de estudio en función del enfoque terapéutico, el tiempo de seguimiento y la población.

Estudios	Población	Tiempo de seguimiento (En meses)	Dosis	Tiempo de recogida	FSTNE en GC (ml/min) Media y DS	FSTNE en GE1 (ml/min) Media y DS	FSTNE en GE2 (SA+TA) (ml/min) Media y DS	Valor p Estudio/ Control (C)	Valor P Estudio/ Base (B)	
<b>Estudios con sialendoscopia</b>										
Karagozulu y cols. (64)	68% pSS 30% sSS	24	-	T0	0,09	0.10	0.10	-	-	
				T2m	0.07	0.14	0.09	P>0.05	P=0.013	
				Tfinal	0.12	0.16	0.12	P>0.05	P=0.03	
Karagozulu y cols. (65)	71,1% pSS 28,8% sSS	15	-	T0	0.13 (± 0.11)	0.15 (± 0.21)	0.15 (± 0.11)	-	-	
				T2	0.15 (± 0.14)	0.25 (± 0.31)	0.15 (± 0.12)	SA/C: 0.52 SA+TA/C: 1.00	SA/B: 0.032 SA+TA/B: 1.00	
				Tfinal	0.14 (±0.16)	0.27 (± 0.42)	0.24 (± 0.19)	SA/C: 0.21 SA+TA/C: 0.15	SA/B: 0.02 SA+TA/B: 0.035	
Karagozulu y cols. (68)	40% pSS 60% sSS	16	-	T0	-	0.13 (± 0.09)	-	-	-	
				T2	-	0.38 (± 0.44)	-	-	SA/B: 0.028	
				Tfinal	-	0.26 (± 0.21)	-	-	SA/B: 0.074	
<b>Estudios con pilocarpina</b>										
Vivino y cols. (69)	-	3	-	T0	0,11 ± 0,14	0,11 ± 0,15	-	-	-	
				5 mg 4x/día	T1,5/2m	0.15 (±0.19)	0.33 (±0.41)	-	P<=0,001	-
				5mg 4x/día	Tfinal	0.17 (±0.19)	0.37 (±0.46)	-	P<=0,001	-
Papas y cols. (70)	-	3	-	T0	0,12	0,15	-	-	-	
				5 mg 4x/día	T2	0,15	0,36	-	P<=0,000 1	-
				7,5 mg 4x/día	Tfinal	0,14	0,44	-	P<=0,000 1	-
Rhodus y cols. (71)	33,3% pSS 66,6% sSS	1,5	-	T0	0,08 ± 0,01	0,09 ± 0,01	-	-	-	
				2% preparado	T2	0,10 ± 0,02	0,24 ± 0,05	-	P<0,001	-
				2% preparado	Tfinal	0,10 ± 0,02	0,24 ± 0,05	-	P<0,001	-

Estudios	Población	Tiempo de seguimiento (En meses)	Dosis	Tiempo de recogida	FSTNE en GC (ml/min) Media y DS	FSTNE en GE1 (ml/min) Media y DS	FSTNE en GE2 (SA+TA) (ml/min) Media y DS	Valor p Estudio/Control (C)	Valor P Estudio/Base (B)
			oftálmico						

FSTNE: Flujo Salival total no estimulado; GC: grupo control; GE1: grupo de estudio con Pilocarpina o Solución salina en el caso de la sialendoscopia; GE2: solución salina + acetónido de triamcinolona en el caso de la sialendoscopia.

T0 = medidas realizadas antes de empezar el tratamiento o la intervención

T2= medidas realizadas a los 1,5 meses en estudios con Pilocarpina y a los 2 meses en estudios con sialendoscopia

TFinal= últimas medidas tomadas al final del estudio

**Tabla 3:** Cambios en el flujo salival total no estimulado a los 2 meses y al final de los estudios:

Intervención y Estudios	Diferencia entre Grupo PA y Grupo C (en ml/min)	Diferencia entre Grupo SA y Control (en ml/min)	Diferencia entre Grupo SA/TA y Control (en ml/min)	Diferencia entre Grupo SA y valores de base (en ml/min)	Diferencia entre Grupo SA/TA y valores de base (en ml/min)
<b>Sialendoscopia</b> Karagozulu y cols. (64)	-	$\Delta T2: 0,07$ $\Delta TF: 0,04$	$\Delta T2: 0,02$ $\Delta TF: 0$	$\Delta T2: 0,04$ $\Delta TF: 0,06$	$\Delta T2: -0,01$ $\Delta TF: 0,02$
<b>Sialendoscopia</b> Karagozulu y cols. (65)	-	$\Delta T2: 0,1$ $\Delta TF: 0,13$	$\Delta T2: 0$ $\Delta TF: 0,10$	$\Delta T2: 0,1$ $\Delta TF: 0,12$	$\Delta T2: 0$ $\Delta TF: 0,09$
<b>Sialendoscopia ecográfica con contraste</b> Karagozulu y cols. (68)	-	-	-	$\Delta T2: 0,25$ $\Delta TF: 0,13$	-
<b>Pilocarpina</b> Vivino y cols. (69)	$\Delta T2: 0,18$ $\Delta TF: 0,20$	-	-	-	-
<b>Pilocarpina</b> Papas y cols. (70)	$\Delta T2: 0,21$ $\Delta TF: 0,30$	-	-	-	-
<b>Pilocarpina</b> Rhodus y cols. (71)	$\Delta T2: 0,14$ $\Delta TF: 0,14$	-	-	-	-
Media y SD a T2	0,18 ( $\pm 0,04$ )	0,09 ( $\pm 0,02$ )	0,01 ( $\pm 0,01$ )	0,13 ( $\pm 0,11$ )	-0,005 ( $\pm 0,01$ )
Media y SD a TFinal	0,21 ( $\pm 0,08$ )	0,09 ( $\pm 0,06$ )	0,05 ( $\pm 0,07$ )	0,10 ( $\pm 0,04$ )	0,06 ( $\pm 0,05$ )

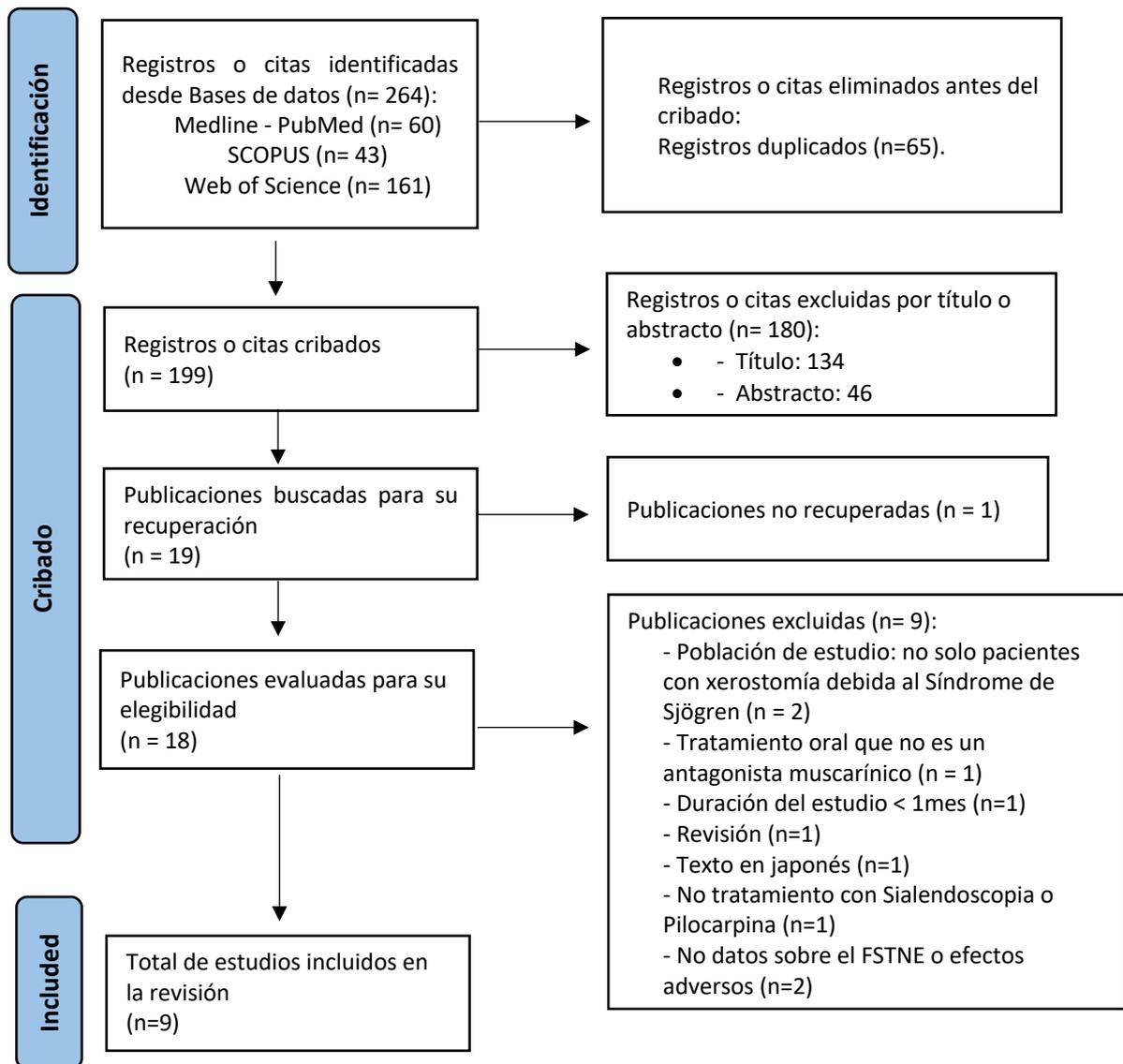
SD: Deviación estándar; SA: solución salina; SA/TA: solución salina + acetónido de triamcinolona

**Tabla 4:** Efectos adversos en los estudios revisados.

Estudios	Efectos adversos graves (Si/No)	Características	Tiempo medio de Resolución	Abandonos debidos a los EA
<b>Estudios con sialendoscopia</b>				
Karagozulu y cols. (68)	No	<p><b>-Dolor</b> postoperatorio (18,1%)</p> <p><b>-Inflamación</b> de las glándulas (18,1%)</p> <p>-Sensación de <b>hormigueo</b> en los conductos salivales al comer (9%).</p>	<p>Duración: max 1 semana post intervención</p> <p>Paracetamol: fue suficiente para tratar el dolor.</p> <p>La inflamación desapareció sin tratamiento.</p>	0%
Hagai y cols. (67)	No	<b>-Perforación del conducto</b> (3,8%)	Durante el seguimiento se curó espontáneamente	0%
Karagozogl u y cols. (66)	No	<b>En casi todos los pacientes:</b>	Se resolvió en un par de días	0%
		<b>-Inflamación</b> transitoria de las glándulas salivales y <b>dolor leve</b> o agruras en las glándulas tratadas		
		<b>-Parotitis aguda:</b> 3 pacientes (11,5%)	tratados con éxito con antibióticos	
		<b>-Perforación del conducto salival:</b> En 2 pacientes (7,7%).		
		<b>-Candidiasis oral:</b> 1 paciente.	Tratado con éxito con un enjuague bucal antifúngico	
<b>Estudios con pilocarpina</b>				
Vivino y cols. (69)	No	<p><b>- Sudoración:</b></p> <p>2,5 mg: 10,7%</p> <p>5 mg: 43,3%.</p> <p><b>-Aumento de la frecuencia urinaria</b></p> <p>2,5 mg: 10,7%</p> <p>5 mg: 9,5%</p>	Siguen todo el tiempo del tratamiento	2%

		- <b>Rubor</b> : 2,5 mg: 1,7% 5 mg: 9,5%,		
Papas y cols. (70)	No	- <b>Sudoración</b> : 64%  - <b>Aumento de la frecuencia urinaria</b> :15%  - <b>sofocos</b> : 9%  - <b>escalofríos</b> : 9%  - <b>aumento de la salivación</b> : 7%	Siguen todo el tiempo del tratamiento	-
Wu y cols. (72)	No	No acontecimiento adverso grave  - <b>Sudoración</b> : 5 pacientes (21,7%) del grupo de pilocarpina (3 se retiraron del estudio)  - <b>palpitaciones</b> : 2 pacientes (1 (4,3%) en GC y 1 (4,3%) en GE)	La mayoría de los participantes toleraron la medicación del estudio.	13%

**Figura 1:** Diagrama de flujo de búsqueda y proceso de selección de títulos durante la revisión sistemática.



**Figura 2:** Medición del riesgo de sesgo de los estudios randomizados según la guía Cochrane.

	Generar secuencia aleatorizada (sesgo selección)	Ocultación de la asignación (sesgo selección)	Cegamientos participantes y personal (sesgo realización)	Cegamiento evaluación de resultados (sesgo detección)	Seguimiento y exclusiones (sesgo deserción)	Descripción selectiva (sesgo informe)	Otros sesgos
Karagozulu y cols. (11)	+	+	-	+	+	+	+
Karagozulu y cols. (12)	+	+	-	+	+	+	+
Vivino y cols. (16)	+	+	?	?	+	+	-
Papas y cols. (17)	+	+	+	?	-	+	+
Rhodus y cols. (18)	?	?	-	-	+	+	+
Wu y cols. (19)	+	?	+	+	+	+	+

**Figura 3:** Medición del riesgo de sesgo de los estudios observacionales no randomizados con la escala Newcastle-Ottawa – estudios observaciones cohortes no grupo control.

	Representatividad cohorte	Selección cohorte no expuesta	Comprobación exposición	Demostración no presencia variable	Comparabilidad (factor más importante)	Comparabilidad (otros factores)	Medición resultados	Suficiente seguimiento	Tasa de abandonos	Total
Karagozulu y cols. (15) Año: 2023	★	-	★	★	-	-	★	★	★	6
Hagai y cols. (14) Año: 2023	★	-	★	★	-	-	★	★	★	6