



## Respuesta terapéutica de la pilocarpina en relación a la xerostomía inducida por radioterapia

Rocío Gloria Fernández López,\* Nicté Zazil Cortés Alonzo,<sup>§</sup> Francisco Javier Ochoa Carrillo,<sup>||</sup> María Adela Poitevin Chacón,<sup>||</sup> Haroldo Elorza Pérez Tejada<sup>¶</sup>

### RESUMEN

El objetivo del estudio fue evaluar la respuesta de la pilocarpina en la xerostomía inducida por radioterapia en cabeza y cuello. El diseño de estudio fue descriptivo, prospectivo de corte longitudinal, doble ciego. Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos. El grupo 1 (n = 10) de control recibió placebo. Al grupo 2 (n = 10) de estudio se le administró 5 mg diarios de pilocarpina cada 8 h por vía oral. Se realizaron tres cuantificaciones del flujo salival; al inicio del tratamiento, a la quinta y a la séptima semana, por el método de diferenciación de pesos. En la primera cuantificación, al inicio del tratamiento de radioterapia, los pacientes no habían recibido ningún tipo de medicamento, en ningún grupo. Comparando ambos grupos se obtuvo  $t = 0.525$ ,  $P = 0.606$ , por lo que no existía diferencia estadísticamente significativa, en el flujo salival. A la quinta semana se observó en ambos grupos disminución del flujo salival, comparándolos se obtuvo  $t = 0.481$ ,  $P = 0.636$ , por lo que no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, el grupo de estudio tuvo un incremento estadísticamente significativo a la séptima semana, del flujo salival, donde se obtuvo una media 0.651 y d.s 0.380, mientras el grupo control mostró una media 0.256, d.s 0.251 al aplicar una  $t$  de Student se obtuvo  $t = 2.743$ ,  $P = 0.013$ . Concluyendo que la pilocarpina es un tratamiento alternativo, viable, seguro y económico, para la xerostomía inducida por radioterapia.

**Palabras clave:** Xerostomía, pilocarpina.

**Key words:** Xerostomy, pilocarpine.

### ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the response of pilocarpine in patients with xerostomy induced by radiotherapy in head and neck. Twenty patients of the Instituto Nacional de Cancerología (INCan) participated. A randomized, prospective and longitudinal study was carried out. The control group (n = 10) received a placebo. The study group (n = 10) was medicated daily with 5 mg of pilocarpine every 8 hours. Salivary flux was quantified three times: at the beginning of the treatment, at the fourth and at the seventh week. The quantification was realized by the mass difference method. When the first quantification was carried out at the beginning of radiotherapy treatment, no patient had received medication. Comparing both groups we obtained  $t = 0.525$ ,  $p = 0.606$ , so that there was no statistically significant difference in salivary flux. In the fifth week a reduction of salivary flux in both groups was observed, when the groups were compared there was no statistically significant difference between them ( $t = 0.481$ ,  $p = 0.636$ ). In the seventh week a significant increment in salivary flux in the study group compared with the control group was observed. For the study group the values were: mean = 0.651 and standard deviation = 0.380, while for the control group the values were: mean = 0.256 and standard deviation = 0.251. By comparing the groups with t-Student test, the results were:  $t = 2.743$ ,  $p = 0.013$ . It is concluded that pilocarpine is an alternative, viable, safe and economic treatment for xerostomy induced by radiotherapy.

### INTRODUCCIÓN

La xerostomía es una reducción importante en la secreción de las glándulas salivales causada por diversos factores como la radioterapia; definida como sensación subjetiva de sequedad de boca, presenta secuelas clínicas, como ardor en la lengua, fisura en las comisuras labiales, atrofia de la superficie lingual dorsal, la lubricación de mucosas, molestias en los movimientos mecánicos a la fricción y problemas gastrointestinales.<sup>1-3</sup>

La saliva es necesaria para la ejecución normal de las funciones orales como el gusto, el tragar y el hablar. Las tasas globales de flujo salival no estimulado

menores de 0.1 mililitro por minuto se consideran indicadores de xerostomía (tasa normal del flujo salival = 0.3 – 0.5 mL/minuto).

El empleo de radiaciones ionizantes produce efectos inflamatorios y degenerativos en el parénquima de

\* Profesora de la Asignatura de Cirugía Bucal y Maxilofacial, División de Estudios Profesionales, FO UNAM.

§ Alumna de la Asignatura de Cirugía Bucal y Maxilofacial.

|| Adscritos al Instituto Nacional de Cancerología, México.

¶ Profesor de Estadística de la División de Estudios de Postgrado, FO UNAM.

las glándulas salivales, especialmente en las serosas.<sup>4</sup> Por lo que el flujo salival disminuye dando una sintomatología significativa de xerostomía, dentro de la primera,<sup>4</sup> segunda y tercera semanas de establecido el tratamiento de radiación. El grado de disfunción está directamente relacionado con la dosis y el volumen del tejido glandular.<sup>4-6</sup> La xerostomía se torna aparente cuando la dosis excede de 10 Gy, y se considera que induce la disfunción irreversible en dosis altas de 54 Gy.<sup>4-6</sup>

En términos generales, se observa cierto grado de recuperación de las glándulas salivales en los primeros 6 meses del término de la radioterapia, y la recuperación máxima a los 12 meses, pero es generalmente incompleta y el grado de resequedad puede oscilar entre leve y moderado.<sup>4</sup>

La pilocarpina es un fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y fármacos de los Estados Unidos para uso como sialogogo para la xerostomía.<sup>7</sup> Es un alcaloide que tiene una acción muscarínica particularmente en las glándulas, las cuales son sensibles a esta droga, dando efectos parasimpáticos de estimulación salival, reduciendo la severidad de la disfunción.

Estudios preliminares sustentan el uso terapéutico de 5 mg y 10 mg vía oral (tres veces al día) o frecuente en dosis bajas de 5 mg en enjuagues para estimular el flujo salival y dar alivio sintomático en pacientes con xerostomía.<sup>2,5,6,8</sup>

El acondicionamiento de los receptores colinérgicos en la estimulación salival con el uso de la pilocarpina a largo plazo, eleva el potencial para que la estimulación sea más rápida.<sup>2</sup> Este efecto de mesa de dosis baja de pilocarpina frecuente parece mantener a las glándulas salivales con mayor y más rápida secreción.<sup>6</sup> La pilocarpina suele aumentar el flujo salival dentro de 30 minutos después de ingerirse. Parece que esta respuesta es posible solamente después de usarla continuamente.<sup>7</sup>

La tolerancia del paciente se confirma esperando 7 días. Los efectos adversos más comunes con dosis de utilidad clínica es la hiperhidrosis (transpiración excesiva), náuseas, escalofríos, rinorrea, vasodilatación, presión en la vejiga (urgencia y frecuencia urinaria) mareos, astenia, dolor de cabeza, diarrea y dispepsia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Participaron 20 pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello, con el antecedente de carcinoma de la cavidad oral, del Instituto Nacional de Cancerología. El diseño de estudio fue descriptivo, prospectivo de corte longitudinal a doble ciego. Los pacientes se

distribuyeron aleatoriamente en dos grupos. Se les proporcionó, envases de solución con placebo para el grupo 1 y para el grupo 2 con clorhidrato de pilocarpina 1%, 1,000 mL (1 g), y cucharita dosificadora 5 mL (5 mg), desconociendo los pacientes si era placebo o pilocarpina.

El grupo 1 (n = 10), de control recibió placebo. Al grupo 2 (n = 10) de estudio se le administró 5 mg diarios de pilocarpina cada 8 h por vía oral. Se valoró el flujo salival, realizando tres cuantificaciones, al inicio del tratamiento, a la quinta semana y a la séptima semana utilizando un trozo de algodón, colocado en la boca del paciente durante 2 minutos a boca cerrada. Se pesó en una balanza analítica antes y después, por medio de diferencia de pesos se obtuvo el resultante.

Los pacientes tuvieron conocimiento del tipo de estudio, así como los riesgos-beneficios, obteniendo la autorización previa. Se les realizó historia clínica correspondiente, haciendo hincapié en signos vitales, reflejos pupilares. Se solicitó medir diariamente signos vitales y comunicarse si presentara alteración, así como cualquier reacción adversa al fármaco.

Se les indicó no tomar líquidos, ni alimentos, por lo menos una 1 h antes de la medición del flujo salival.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con problemas cardíacos, asmáticos, diabéticos, con glaucoma, con enfermedad renal o hepática, con síndrome de Sjögren, y los que estuvieran consumiendo fármacos B-adrenérgicos, mepiridina, metanfetamina, isotretinoína, piroxicam, fenilbutazona, benzodiacepinas, atropina, antidepresivos tricíclicos, biperidina, fenotiacinas, difenidramina, clonidina, prazosin, tiacidas.

Así mismo, aquellos que en el transcurso del estudio presentaran sensibilidad a la pilocarpina, reacciones adversas, alteración en signos vitales y/o sangrados orales.

## RESULTADOS

El grupo 1 (n = 10) de control recibió placebo, mientras que al grupo 2 (n = 10) de estudio se le administró 5 mg de pilocarpina cada 8 h por vía oral, diariamente durante siete semanas.

Se cuantificó el flujo salival al inicio de la radioterapia, a la quinta y séptima semanas, en ambos grupos (*Cuadros I y II*).

En la primera cuantificación al inicio del tratamiento de radioterapia, los pacientes no recibieron ningún tipo de medicamento, ni el grupo de estudio (pilocarpina) ni el grupo control (placebo). El grupo control en esta cuantificación, mostró la media de 0.918, con una desviación estándar de 0.555 y la media del grupo de estudio fue de 0.784, la desviación estándar 0.594; al

comparar ambos grupos se obtuvo  $t = 0.525$ ,  $P = 0.606$ , por lo que no existe diferencia estadísticamente significativa, en el flujo salival.

En la segunda cuantificación los pacientes tenían cinco semanas con la administración de placebo (grupo control) y pilocarpina (grupo de estudio), observando en ambos grupos disminución del flujo salival. Al aplicar la media aritmética se obtuvo para el grupo control de 0.350, desviación estándar 0.264. En el grupo de estudio se obtuvieron 0.412 y 0.311, respectivamente, comparando ambos promedios se obtuvo  $t = 0.481$ ,  $P = 0.636$ , por lo que no existe diferencia estadísticamente significativa en la disminución del flujo salival.

A la tercera cuantificación a la séptima semana, el grupo control mostró una media 0.256, d.s 0.251 y el grupo de estudio (pilocarpina) obtuvo 0.651, y 0.380 respectivamente, al aplicar una  $t$  de Student se obtuvo  $t = 2.743$ ,  $P = 0.013$ , la diferencia entre ambos grupos es estadísticamente significativa, observado aumento del flujo salival en el grupo con pilocarpina (Figura 1).

Al comparar las tres cuantificaciones con el análisis de varianza (Friedman) no paramétrico, el grupo control  $\chi^2 = 18.2$ ,  $P = 0.001$  y el grupo de estudio mostró  $\chi^2 = 7.4$ ,  $P = 0.025$  (Figuras 2 y 3).

Para conocer las cuantificaciones estadísticamente significativas se aplicó la prueba de Friedman resultando únicamente en la primera contra la segunda y la tercera contra la segunda  $P < 0.05$ . Utilizando el método de Dunnett's y el de Tukey, obteniéndose los mismos resultados, siendo estadísticamente significativa la comparación entre la primera contra la segunda medición y la primera contra la tercera medición.

## DISCUSIÓN

La literatura reporta que la xerostomía se presenta como secuela de la radioterapia en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello entre la segunda y tercera semanas de establecido el tratamiento,<sup>5,6</sup> en nuestro estudio también pudimos observar la disminución del flujo salival en todos los pacientes desde la quinta semana de iniciada la radioterapia, tanto en el grupo que tomó placebo como en el grupo de pilocarpina.

Estudios preliminares sustentan que la pilocarpina es efectiva en los efectos de disminución de secreción salival después de la radioterapia, con dosis terapéuticas de 2.5, 5 y 10 mg, tres veces al día durante 4 meses (Wiseman).<sup>9</sup> En nuestro estudio la dosis de pilocarpina que recibieron los pacientes fue de 5 mg cada 8 h por vía oral, observando su efecto terapéutico de aumento en el flujo salival, hasta la séptima semana de establecido el tratamiento, contrarrestando así el efecto adverso de la radioterapia con respecto a la xerostomía.

La prescripción dentro de los programas de prevención y tratamiento de secuelas por radioterapia de cabeza y cuello, refieren que los pacientes prefieren la estimulación de la saliva con pilocarpina, que otras alternativas terapéuticas.<sup>3,10</sup>

Ingrid<sup>6</sup> en su estudio sugiere el uso de pilocarpina para disminuir las molestias subjetivas por xerostomía durante la radioterapia. El estudio realizado por Fox<sup>6</sup> indicó que el efecto predominante de la pilocarpina es estimular los receptores muscarínicos de efecto parasimpaticomimético, así mismo actúa como antagonista colinérgico en los tejidos blandos o estimula la libe-

**Cuadro I.** Grupo 1 de control. Placebo.

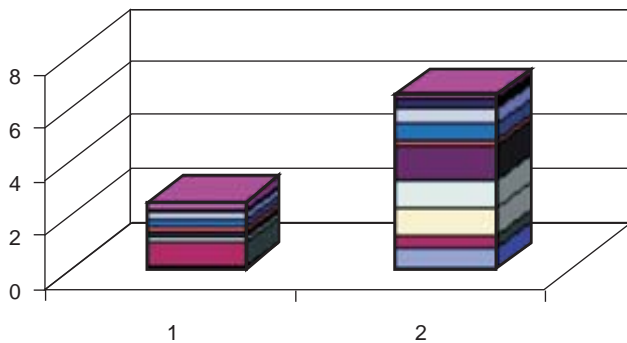
Paciente	1 <sup>a</sup> cuantificación (mL/2 min) inicio del tratamiento	2 <sup>a</sup> cuantificación (mL/2 min) quinta semana	3 <sup>a</sup> cuantificación (mL/2 min) séptima semana
1	1.005	0.474	0.089
2	1.248	1.000	0.911
3	0.389	0.091	0.035
4	1.391	0.304	0.176
5	0.496	0.311	0.209
6	0.368	0.221	0.191
7	1.772	0.260	0.256
8	1.475	0.457	0.286
9	0.123	0.064	0.059
10	0.918	0.320	0.343

Fuente: directa

**Cuadro II.** Grupo de estudio. Pilocarpina.

Paciente	1 <sup>a</sup> cuantificación (mL/2 min) inicio del tratamiento	2 <sup>a</sup> cuantificación (mL/2 min) quinta semana	3 <sup>a</sup> cuantificación (mL/2 min) séptima semana
1	0.930	0.822	0.811
2	0.109	0.129	0.438
3	1.918	0.541	1.043
4	1.170	0.749	1.004
5	1.514	0.864	1.307
6	0.727	0.147	0.201
7	0.402	0.427	0.603
8	0.227	0.106	0.532
9	0.386	0.207	0.412
10	0.452	0.130	0.155

Fuente: directa



1. Grupo control (tercera cuantificación)
  2. Grupo de estudio (tercera cuantificación)
- Fuente: directa

**Figura 1.**

ración de acetilcolina, dando como resultado el aumento del flujo salival.

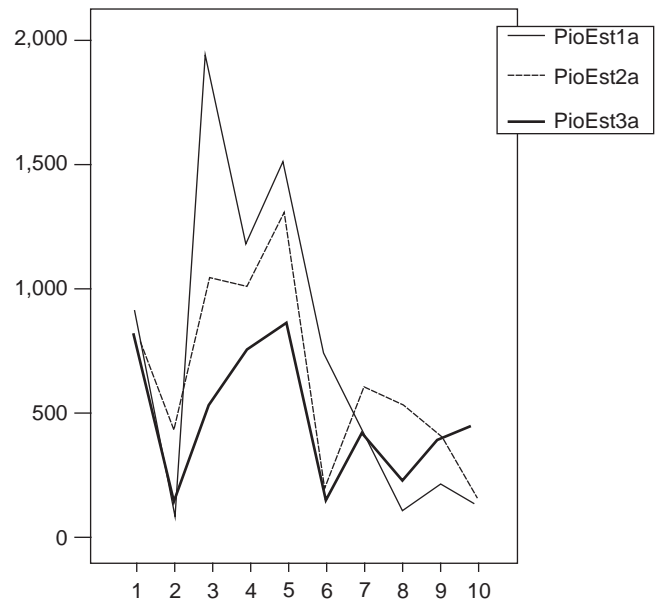
La pilocarpina al tener una acción muscarínica dominante puede causar efectos adversos cardiovasculares por lo que se recomienda dosis baja. En nuestro estudio los pacientes no presentaron efectos adversos cardiovasculares, en comparación con el reporte de Jonson,<sup>8</sup> que refiere que se presentan con dosis de 5 mg a 10 mg.

Aunque el estudio realizado por Fisher<sup>7</sup> de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, y el uso de la pilocarpina durante la radiación no tuvo impacto positivo en la calidad de vida o la evaluación del paciente a pesar del mantenimiento del flujo salival. Nosotros creemos que el tener menos reacciones adversas a la radioterapia en específico el tener lubricada la boca permitirá mantener su función habitual, dando mejor calidad de vida a este tipo de pacientes.

### CONCLUSIONES

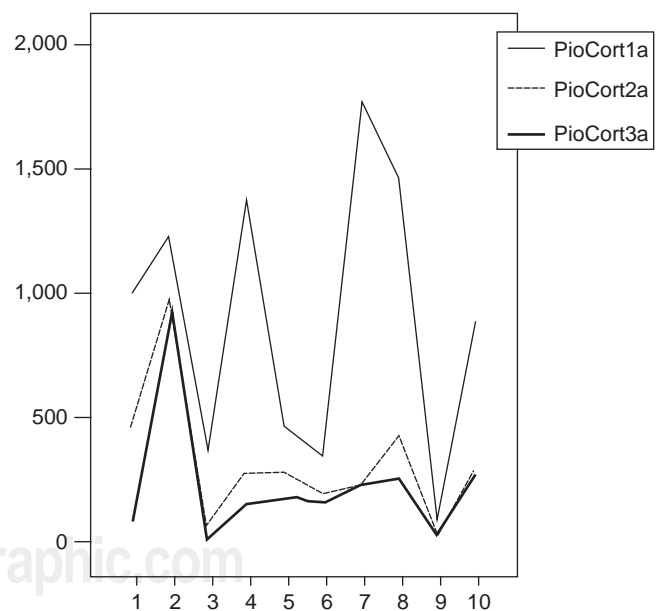
Este estudio fue diseñado específicamente para valorar la eficacia de la pilocarpina en la prevención de la xerostomía inducida por radioterapia de cabeza y cuello, presentando disminución de la secreción salival, necesaria para la ejecución normal de las funciones orales como el hablar, en la deglución, percepción de sabores, lubricación de mucosas, movimientos mecánicos.

Basándonos en este estudio creemos que la pilocarpina es un tratamiento alternativo, viable, económico, eficaz y seguro, en la prevención de la xerostomía inducida por radioterapia y que debiera usarse en los protocolos de radioterapia de cabeza y cuello, para



Fuente: directa

**Figura 2.** Grupo control. Placebo.



Fuente: directa

**Figura 3.** Grupo de estudio. Pilocarpina.

disminuir la alta incidencia de xerostomía asociada con el tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Davies AN, Singer JM. A comparison of artificial saliva and pilocarpine in radiation induced xerostomia. *J of Laringology and Otology* 1994; 108: 663-65.
2. Rhodus L, Schuh MJ. Effects of pilocarpine on salivary floor in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1991; 72: 545-9.
3. Davis AN. A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Palliative Medicine* 2000; 14: 197-203.
4. Seikaly H, Jha N, McGaw T et al. Submandibular gland transfer: a new method of preventing radiation-induced xerostomia. *Laryngoscope* 2001; 111(2): 347-52.
5. Johnstone PA, Peng YPP, May BC, Inouye WS, Nietmtzow RC. Acupuncture for pilocarpine-resistant xerostomia following radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 53-357.
6. Ingrid VH, Wolf, Alkinson, Jane C, Macnsk A, Fox P. Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer* 1993; 71: 663-65.
7. Fisher J, Scott C, Scarantino CW et al. Phase III quality-of-life study results: Impact on patients' quality of life to reducing xerostomia after radiotherapy for head-and-neck cancer—RTOG 97-09. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(3): 832-6.
8. Jonson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Ingrid HV, Fox PhC, David NG, Muscoplant CC, Gallagher SC. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *The New England Journal of Medicine* 1993; 329: 390-395.
9. Wiseman L, Faulds D. Oral pilocarpine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Adis International Limited* 1992; 49: 143-155.
10. Shigaki SK, Tsutomo N, Tamio N. The role of radiotherapy in the management of salivary glands carcinomas. *J of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 1992; 20: 220-24.

Dirección para correspondencia:

**Rocío Gloria Fernández López**

Periférico Sur Núm. 4302 Desp. 103

Col. Jardines del Pedregal

Deleg. Cuauhtémoc

México, D.F.

Tel.: 50048490

oshilina@hotmail.com