

# Efecto del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de la producción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello

Adalberto Mosqueda Taylor <sup>(1)</sup>, Kuauhyama Luna Ortiz <sup>(2)</sup>, María Esther Irigoyen Camacho <sup>(1)</sup>, Marco Antonio Díaz Franco <sup>(1)</sup>, Angel Mario Coll Muñoz <sup>(3)</sup>

(1) Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco

(2) Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología

(3) Monitor Clínico. Laboratorios Lemery S.A. de C.V.

## Correspondencia:

M. en C. Adalberto Mosqueda Taylor

Departamento de Atención a la Salud

Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco

Calzada del Hueso 1100

Col. Villa Quietud

México, D.F. 04960 MEXICO

Tel./Fax: (52) 55 54 83 72 06

E-mail: mosqueda@cueyatf.uam.mx

Recibido. 28-04-2003 Aceptado: 30-10-2003

Mosqueda-Taylor A, Luna-Ortiz K, Irigoyen-Camacho ME, Díaz-Franco MA, Coll-Muñoz AM. Efecto del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de la producción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello. Med Oral 2004;9:204-11.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

## RESUMEN

**Objetivo:** Estudiar los efectos del clorhidrato de pilocarpina sobre la producción salival total en pacientes mexicanos con hiposalivación secundaria a radioterapia de la región de cabeza y cuello.

**Diseño del estudio:** Previo consentimiento informado, 20 pacientes con hiposalivación secundaria a radioterapia de la región de cabeza y cuello (> 40 Gy) fueron evaluados mediante el Test de Saliva Global (TSG) antes, durante y al final de 10 semanas de tratamiento con clorhidrato de pilocarpina (5 mg 3 veces al día). La sintomatología relacionada a la hiposalivación fue evaluada mediante un cuestionario con escala ordinal de 0 a 10. La cantidad de saliva producida al final del tratamiento se comparó con los valores obtenidos al inicio del tratamiento en cada paciente y estos datos fueron analizados mediante la prueba de t de Student pareada. La comparación de los síntomas bucales que incluyeron sensación de humedad, malestar, dificultades para hablar y para deglutir se realizó mediante una prueba de Wilcoxon pareada.

**Resultados:** El TSG basal indicó un promedio de 0.8 cm (d.e. 0.7) de producción salival (rango de 0 a 2.9 cm). Al cabo de las diez semanas de tratamiento el promedio de saliva producido por los pacientes fue de 2.24 cm (d.e..0.7), con un rango de 1.2 a 4.0 cm. El incremento de la producción de saliva fue del 64.5% (p<0.001). Asimismo, al final del estudio se registró mejoría en cuanto a la sensación de humedad, dificultad para hablar rela-

cionada con la falta de saliva en la cavidad bucal, deglución y molestias bucales relacionadas a la falta de saliva en comparación con los datos iniciales (p<0.01). Los trastornos colaterales detectados fueron generalmente leves, y en ningún caso fueron causa de suspensión del tratamiento.

**Conclusiones:** El clorhidrato de pilocarpina en dosis de 5 mg 3 veces al día produjo un incremento significativo en la producción salival y mejoría clínica en cuanto a la sintomatología bucal secundaria a hiposalivación con mínimos efectos secundarios. Asimismo, el TSG representa un método rápido, técnicamente simple y de alta confiabilidad para el registro de la producción salival en estudios prospectivos.

**Palabras clave:** Pilocarpina, radiación, xerostomía, glándulas salivales, cáncer de cabeza y cuello.

## INTRODUCCION

El cáncer de la región de cabeza y cuello representa uno de los principales problemas oncológicos, tanto por su elevada mortalidad, como por las secuelas de su tratamiento. La radioterapia constituye una alternativa importante en el tratamiento de muchas de las lesiones que se presentan en esta región anatómica, ya sea que se utilice como único recurso o en combinación con otras modalidades terapéuticas; sin embargo, los efectos de la radiación no solo afectan a las células malignas, sino que esta es también absorbida por los tejidos bucales y

peribucales, particularmente por aquellos con mayor capacidad de renovación celular, como las glándulas salivales (1). El daño por radioterapia a las glándulas salivales se traduce en una disminución significativa de la producción salival, lo que a su vez produce xerostomía y diversas complicaciones derivadas de la reducción del flujo salival; por ello, durante los años recientes se han orientado numerosos estudios al diseño de medidas terapéuticas que disminuyan o reviertan la hipofunción glandular (2-7) y para el registro objetivo de la producción salival (8), por lo que el propósito del presente trabajo es el de estudiar el efecto del clorhidrato de pilocarpina sobre la producción salival total en pacientes mexicanos con hiposalivación secundaria a radioterapia de la región de cabeza y cuello.

### PACIENTES Y METODOS

La población en estudio quedó conformada por 20 pacientes, reclutados en forma consecutiva de acuerdo a su asistencia a control oncológico al Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Cancerología, los cuales habían finalizado su tratamiento con radioterapia por lo menos 45 días antes de su incorporación al presente estudio. En cada caso se hizo un registro inicial de los datos demográficos, test de saliva global (TSG), sintomatología bucal asociada a hiposalivación, signos vitales, diagnóstico oncológico, dosis total de radiación recibida, examen físico por aparatos y sistemas, enfermedades presentes no relacionadas al padecimiento oncológico y consumo actual de los medicamentos utilizados para su control durante el período de estudio.

Como criterios de inclusión se consideraron a los pacientes entre 18 y 80 años de edad, con historia de neoplasias malignas de cavidad oral, glándulas salivales mayores, orofaringe, hipofaringe, nasofaringe o tejido linfoide, que hayan recibido radioterapia a la región de las glándulas salivales en dosis total mayor a 40 Gy, cuyas evaluaciones sistémica y oftalmológica demostraran la ausencia de condiciones patológicas que contraindiquen el uso del clorhidrato de pilocarpina, todos los cuales firmaron la carta de consentimiento para participar en el estudio.

Los criterios de exclusión incluyeron: historia confirmada de síndrome de Sjögren, consumo actual de medicamentos sialogogos o fármacos que reduzcan significativamente la producción salival (tranquilizantes, antiparkinsonianos, antihistamínicos, etc) y la presencia de enfermedades y condiciones que contraindiquen el uso del clorhidrato de pilocarpina, tales como asma bronquial, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, iritis aguda, glaucoma, antecedentes de cirugía oftálmica, angina de pecho, hipertensión no controlada, embarazo, ausencia de medidas anticonceptivas en mujeres en edad fértil e historia conocida de hipersensibilidad a la pilocarpina.

Los pacientes utilizaron una dosis inicial de una tableta de 5 mg de clorhidrato de pilocarpina (Lemery, S.A. de C.V., México) por vía oral, 30 a 60 minutos antes de cada comida (15 mg/día). A partir de la primera consulta se registraron en cada visita semanal, durante las diez semanas del estudio, los siguientes aspectos: dosis actual y efectos del clorhidrato de pilocarpina,

tensión arterial, pulso, frecuencia respiratoria, temperatura, eventos adversos registrados, sintomatología bucal y resultado del TSG. De acuerdo a la respuesta terapéutica y a los efectos adversos, en cada cita semanal se ajustó o mantuvo la dosis previa del medicamento.

La sintomatología bucal se registró mediante un cuestionario con cuatro preguntas, cada una de las cuales consta de una escala ordinal de 11 dígitos que van del 0 a 10, donde el cero representa la ausencia de molestias y el diez el nivel más alto de las mismas. Este sistema de medición se utilizó en la evaluación de aspectos relacionados a la intensidad de la xerostomía, tales como malestar bucal, sensación de humedad, y dificultades para la fonación y para la deglución (Figura 1).

<i>Usted siente su boca:</i>											
Húmeda (normal)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Extremadamente seca											
Sin molestia alguna	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Con malestar intenso											
<i>Hablar le resulta:</i>											
Fácil (sin dificultad)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Extremadamente difícil											
<i>Al comer:</i>											
No necesita cantidades adicionales de líquido para pasar alimentos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Solo ingiere líquidos											

\* Tomado de Neidermeier et al, 1998 (2).

Fig. 1. Esquema de evaluación de la sintomatología bucal aplicado en el presente estudio \*

Para la valoración de la producción salival, a cada paciente se le realizó un Test de Saliva Global (TSG) antes del inicio del tratamiento y posteriormente al inicio de cada cita semanal, con objeto de cuantificar la producción salival en reposo. El TSG es un método cuantitativo, desarrollado por López-Jornet et al. (8) para medir la producción de saliva total, el cual consiste en una tira de papel filtro Whatman del número 41, de 1 cm de ancho por 17 cm de largo, milimetrada y envuelta en una bolsa plástica que solo permite la salida de un centímetro de papel en un extremo, el cual es introducido directamente a la zona sublingual, a la altura de la carúncula de la glándula submaxilar, estando el paciente sentado, en posición de cochero (dejando caer el tronco en forma curva hacia delante, con la cabeza ligeramente agachada y con las manos en reposo sobre las rodillas) y los ojos cerrados. La tira se deja durante 5 minutos, después de los cuales se retira y se registra la extensión de la humedad. Siempre se realizó la prueba en el mismo espacio clínico, el cual estuvo alejado de ruido y en un ambiente tranquilo, por lo

menos una hora después de haber desayunado, en el horario comprendido entre las 9 y las 12 horas.

Los resultados en cuanto a la producción salival se expresaron en centímetros, obteniéndose la media y la desviación estándar (d.e.) para el grupo de estudio. La cantidad de saliva producida al final del tratamiento se comparó con los valores obtenidos al inicio del tratamiento en cada paciente y estos datos fueron analizados mediante la prueba de t de Student pareada. Asimismo, las mediciones de la presión arterial obtenida al inicio y al final del estudio fueron comparadas de la misma forma. La comparación de los síntomas bucales que incluyeron sensación de humedad, malestar, dificultades para hablar y para deglutir se realizó mediante una prueba de Wilcoxon pareada.

## RESULTADOS

Se examinaron 12 mujeres y 8 hombres, con una edad promedio de 59.5 años, y un rango de 35 a 85 años. El tiempo transcurrido desde la última fecha de radiación hasta la fecha del examen bucal fue en promedio de 25.6 meses (d.e. 50.1), con una mediana de 12 meses. En la Tabla 1 se presentan los distintos tipos de neoplasias tratadas en la presente serie. El TSG basal indicó un promedio de 0.8 cm (d.e. 0.7) de producción salival (rango de 0.1 a 2.9 cm). Al cabo de las diez semanas de estudio el promedio de saliva producido por los pacientes fue de 2.24 cm (d.e..0.72), con un rango de 1.2 a 4.0 cm. El promedio del incremento de la producción de saliva fue del 64.5%, y la diferencia entre la producción de saliva antes de tomar el medicamento y en la última medición fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), registrándose en promedio un aumento en la secreción salival de 1.43 cm.

Localización	Tipo histológico	No.	%
Glándula parótida	Adenocarcinomas	6	30
Mucosa Oral	Carcinoma epidermoide	4	20
Laringe	Carcinoma epidermoide	2	10
Ganglios parotídeos	Melanoma	2	10
Glándula submaxilar	Adenocarcinoma	2	10
Ganglios parotídeos	Linfoma No Hodgkin	1	5
Hipofaringe	Carcinoma epidermoide	1	5
Nasofaringe	Linfoepitelioma	1	5
Amígdala	Linfoma No Hodgkin	1	5

**Tabla 1.** Distribución de las neoplasias de acuerdo a localización y tipo histológico

En la tabla 2 se presenta asimismo el promedio de producción salival obtenido durante las mediciones registradas a lo largo de las diez semanas de tratamiento con pilocarpina (1.91 cm), donde se confirma el incremento en la producción salival. El tiempo transcurrido desde la finalización de la radiación no se asoció significativamente al aumento en la producción salival ( $p > 0.05$ ).

Edad ( en años)		TSG de saliva inicial (sin tratamiento)		TSG en las 10 mediciones (con tratamiento) *	
media	mínimo-máximo	media	mínimo-máximo	media	mínimo-máximo
59.5	35 a 85	0.82	0.1 a 2.9	1.91	0.68 a 3.81

**Tabla 2.** Valores promedio y rangos de edad, TSG inicial y de las diez mediciones obtenidas a lo largo del tratamiento con pilocarpina.

\* $p < 0.001$ ; TSG - Test de saliva global.

En cuanto a la sensación de humedad, todos los pacientes dijeron sentir mejoría, pasando de una mediana de 8 en el registro basal a 3 en el final, ( $p < 0.01$ ). En cuanto a la dificultad para hablar relacionada con la falta de saliva en la cavidad bucal, en la encuesta inicial la mediana fue de 7, mientras que en la última entrevista ningún paciente refirió tener dificultades para hablar en relación a la falta de saliva ( $p < 0.01$ ). Por otra parte, los pacientes también expresaron tener una mejoría en su deglución, pasando de una mediana de 8 al inicio del estudio a 3 en la última revisión ( $p < 0.01$ ). Cuando se les preguntó sobre la existencia de molestias en la cavidad bucal relacionada con la falta de saliva, al inicio del estudio la mediana fue de 6, mientras que después del tratamiento esta fue de 1, y para entonces más de la mitad de los pacientes indicaron no tener molestia alguna ( $p < 0.01$ ).

Efecto adverso	No.	%
Sudoración	17	85
Escalofrío	2	10
Cefalea	3	15
Diarrea	2	10
Visión borrosa	1	5
Náuseas	1	5

**Tabla 3.** Frecuencia de efectos secundarios registrados durante el tratamiento con pilocarpina

En relación con los trastornos colaterales, estos fueron generalmente leves y ocasionalmente algunos de severidad moderada. Se encontró que 3 pacientes (15%) no refirieron alteraciones, 17 (85%) presentaron sudoración, y en 11 casos (55%) este fue el único trastorno registrado. Seis pacientes (30%) presentaron otros síntomas, tales como cefalea, diarrea, visión borrosa y sensación de escalofrío (Tabla 3); sin embargo, es interesante notar que ninguno tuvo que suspender el tratamiento debido a la severidad de los efectos colaterales. La presión arterial media al inicio del estudio fue de 98.7 (d.e. 14.6) mientras que en la última medición fue de 89.8 (d.e. 6.42) ( $p > 0.05$ ), sin haberse registrado alteraciones clínicas en ningún caso.

## DISCUSION

El daño por radioterapia a las glándulas salivales produce xerostomía y diversas complicaciones derivadas de la reducción del flujo salival, tales como mucositis, disgeusia, hipersensibilidad dentinaria por desmineralización del esmalte dental, reactivación de caries, parodontopatías, ulceración traumática de la mucosa y candidosis, pero también se puede favorecer la aparición de lesiones más severas, tales como parotiditis supurativa recurrente por infección retrógrada a través de los conductos excretores y osteoradionecrosis (2,9,10). El daño irreversible a las glándulas parótidas se observa a partir de los 10 a 20 Gy, aplicados en fracciones diarias de 1.8 a 2.0 Gy (2), por lo que en esta serie todos los pacientes incluidos presentaban signos clínicos de hiposalivación.

Las manifestaciones antes mencionadas pueden producir severa discapacidad en los afectados para realizar las diversas funciones básicas de los tejidos bucales, tales como hablar, deglutir, percibir sabores y portar aparatos protésicos, entre otros. Es por ello que durante los años recientes se ha dirigido la investigación hacia la producción de medidas terapéuticas que disminuyan o reviertan la hipofunción glandular irreversible, causada por radioterapia y otros procesos degenerativos del parénquima glandular.

Los tratamientos disponibles para aliviar la sensación de boca seca y las complicaciones de la misma incluyen la hidratación continua de la mucosa bucal a base de aplicaciones repetidas de agua o de substitutos de saliva en forma de líquidos, atomizaciones o geles, y la estimulación del parénquima glandular residual con agentes químicos, masticación, o mediante medicamentos colinérgicos de acción sistémica, entre los que destaca el clorhidrato de pilocarpina (2-4,11,12).

La pilocarpina es un alcaloide natural, aislado originalmente en 1875 de las hojas del arbusto sudamericano *Pilocarpus jaborandi* o *Pilocarpus microphyllus* (6). Farmacológicamente, el clorhidrato de pilocarpina es un agente parasimpaticomimético que funciona como agonista muscarínico con actividad b-adrenérgica moderada. Este alcaloide produce estimulación de las glándulas exócrinas en los seres humanos. A la fecha, es el sialogogo sistémico más ampliamente estudiado, y diversos estudios han demostrado su utilidad en el tratamiento de hiposalivación por causas diversas (2,11,13) por lo que desde hace algunos años se ha convertido en el primer medicamento aprobado por la FDA (Administración de Alimen-

tos y Medicamentos de los E.U.A.) para el tratamiento de xerostomía en pacientes con síndrome de Sjögren y otras causas de hiposalivación irreversible (5). Adicionalmente, existen estudios que revelan que el empleo del clorhidrato de pilocarpina después de terminada la radioterapia mejora la producción salival y la calidad de vida de los afectados (3,6,7). La dosis usual recomendada es de 5 a 10 mg administrados por vía oral 30 a 60 minutos antes de cada comida (15 a 30 mg/día). El inicio del efecto sialogogo es a los 30 minutos, y tiene una duración promedio de 2 a 3 horas. Los efectos secundarios más comunes incluyen los producidos por otros medicamentos colinérgicos, tales como malestar gastrointestinal, sudoración, taquicardia, bradicardia, incremento en la producción de secreciones en la vía respiratoria, aumento en la tonicidad de la musculatura lisa y visión borrosa. Por lo tanto, las contraindicaciones se circunscriben a aquellos pacientes con enfermedades de la vesícula biliar, glaucoma, iritis aguda y cólico renal. También se debe valorar el riesgo al administrarse a pacientes con enfermedades cardíacas, asma bronquial, angina de pecho, antecedente de infarto del miocardio, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (5). En la presente serie los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada, y en general bien tolerados por los pacientes afectados, ninguno de los cuales tuvo que abandonar el tratamiento.

En México, al igual que en la gran mayoría de países del Continente Americano, hasta la fecha no existe disponibilidad de clorhidrato de pilocarpina en tabletas para el tratamiento de la xerostomía, por lo que el manejo de esta condición y sus secuelas se basa en el empleo de medidas generales tendientes a la hidratación constante de la mucosa con agua, glicerina y otras más que solamente producen alivio temporal del malestar, sin los efectos protectores que la saliva ejerce sobre los tejidos duros y blandos de la boca. Por otra parte, ya que las características de las poblaciones en las que ya se emplea la pilocarpina como tratamiento de hiposalivación difieren en algunos aspectos de la población latinoamericana (talla, peso promedio, estado nutricional, entre otros), se desconoce si las dosis sugeridas para el manejo de esta condición en otros países son aplicables a nuestra población. En la presente serie, solamente en un paciente se utilizó una dosis mayor a 15 mg/día de clorhidrato de pilocarpina, sin observarse mejoría aún con dosis de 25 mg/día, por lo que consideramos que en este caso posiblemente existía un mayor daño al tejido glandular, lo que explicaría la falta de respuesta.

En esta y otras series (3,13), el porcentaje de pacientes que refirieron mejoría con el uso de pilocarpina en cuanto a sensación de humedad y en los demás síntomas evaluados se mantuvo a medida que avanzaba el período de tratamiento, lo cual podría estar relacionado a cambios graduales en la mucosa bucal relacionados a la aparición de una humedad en forma más o menos persistente. Aunque la mejoría sintomática asociada a la ingesta de pilocarpina se ha observado de manera consistente en esta y otras series (3,4,6), esta correlación es menos clara con los hallazgos a nivel de la sialometría, lo que podría deberse, al menos en parte, a que las técnicas utilizadas en dichos estudios para el registro de la producción salival son similares a las que se emplean para estudiar la producción salival en per-

sonas que producen grandes volúmenes de saliva, en las que no se registran adecuadamente pequeños incrementos en su producción (3). Asimismo, se debe tomar en consideración que aquellos pacientes que producían mayor cantidad de saliva antes de la destrucción glandular causada por la radioterapia requieren una mayor producción para percibir un alivio en la sintomatología, mientras que aquellos que tenían poca producción se verían beneficiados con incrementos mínimos en su salivación. Al respecto, el TSG es un método rápido, técnicamente simple de realizar, el cual puede emplearse en forma sistemática para el registro de la producción salival en este tipo de estudios prospectivos y con fines de comparación entre las diversas poblaciones examinadas.

En conclusión, los resultados del presente estudio confirman una alta eficacia del clorhidrato de pilocarpina por vía oral en dosis de 5 mg tres veces al día durante diez semanas, tanto a nivel objetivo en cuanto al incremento de la producción salival total en reposo, como también en la percepción de humedad, facilidad para la deglución y fonación, y en la disminución en la frecuencia de hidratación requerida por los afectados. Asimismo, en este trabajo se observó que el empleo del clorhidrato de pilocarpina en dosis de 15 mg/día presenta mínimos efectos adversos, los cuales suelen ser leves y bien tolerados, ya que no requirieron la suspensión del medicamento en ningún caso.

---

## ENGLISH

---

# Effect of pilocarpine hydrochloride on salivary production in previously irradiated head and neck cancer patients

MOSQUEDA-TAYLOR A, LUNA-ORTIZ K, IRIGOYEN-CAMACHO ME, DÍAZ-FRANCO MA, COLL-MUÑOZ AM. EFFECT OF PILOCARPINE HYDROCHLORIDE ON SALIVARY PRODUCTION IN PREVIOUSLY IRRADIATED HEAD AND NECK CANCER PATIENTS. MED ORAL 2004;9:204-11.

## SUMMARY

**Objective:** To study the effects of pilocarpine hydrochloride on whole salivary gland production in Mexican patients affected by hyposalivation secondary to radiotherapy of the head and neck region.

**Study design:** With previous written informed consent, 20 patients affected by hyposalivation secondary to head and neck radiation therapy (> 40Gy) were evaluated through the whole saliva test (WST) before, during and after ten weeks of treatment with pilocarpine hydrochloride (5 mg t.i.d.). Hyposalivation-related symptomatology was assessed before and at every week by means of a questionnaire with an ordinal scale ranging from 0-10. Salivary production values recorded at the end of the study and those obtained before treatment were compared by means

of Student's t test. A paired Wilcoxon test was used to compare the differences in the oral symptoms, such as oral dryness, soreness, ability for speaking and swallowing before and after treatment.

**Results:** Initial WST had a mean salivary production of 0.8 cm (s.d. 0.7), with a range from 0 to 2.9 cm). After ten weeks of treatment salivary production increased to a mean of 2.24 cm (s.d. 0.7), with a range from 1.2 to 4.0 cm. There was a salivary flow increase of 64.5% ( $p < 0.001$ ). In addition, there were significant improvements in oral dryness, mouth comfort, ability to speak and ability to swallow ( $p < 0.01$ ). Adverse effects were usually minimal and they did not cause withdraw from the study in any case.

**Conclusions:** Administration of 5-mg pilocarpine hydrochloride tablets three times daily significantly improved salivary production and clinical symptomatology secondary to radiation-induced hyposalivation with minimal side-effects. In addition, this study showed that WST is a fast, technically simple and highly reliable method to study salivary production in prospective studies.

**Key words:** *Pilocarpine, radiation, xerostomia, salivary glands, head and neck cancer.*

## INTRODUCTION

Head and neck cancer is one of the major oncological problems due to its high mortality rate and because of the sequels of its treatment. Radiotherapy is an important therapeutic alternative in many of the lesions that develop in this anatomical region, used either as a single resource or combined with other therapeutic modalities; however, the effects of radiation not only affect to malignant cells, but it is also absorbed by oral and perioral tissues, particularly those with a high cellular turnover, including the salivary glands (1).

Radiation-induced damage to the salivary glands leads to a significant decrease in salivary gland production, which produces xerostomia and diverse complications derived from the reduced amount of saliva; therefore, during last years numerous studies have been directed towards the development of therapeutic measures that reduce or revert salivary gland hypofunction (2-7) and to objectively record salivary production (8), and for these reasons the aim of this work is to study the effect of pilocarpine hydrochloride on whole saliva production in Mexican patients affected by hyposalivation secondary to radiotherapy of the head and neck region.

## PATIENTS AND METHODS

The studied population included 20 patients who had undergone radiotherapy for head and neck cancer and finished it at least 45 days before enrollment in this study. All patients were recruited consecutively during follow-up visits in the Head and Neck Service at the Instituto Nacional de Cancerología in Mexico City. In each case demographic data, WST, oral symptomatology associated to hyposalivation, vital signs, oncological diagnosis, radiation dose employed, physical examination, presence of diseases not related to the oncological problem and type and dose of medication used to control them were recorded before entry to this study.

Inclusion criteria were: patients aged between 18 and 80 years old with a positive history of malignant neoplasm in the oral cavity, major salivary glands, oropharynx, hypopharynx, nasopharynx or lymphoid tissues, which had been submitted to radiotherapy to the salivary gland region in a dose of 40 Gy or more, whose systemic and ophthalmologic evaluations excluded pathologic conditions that contraindicated the use of pilocarpine HCl, all of which signed the written informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria included: confirmed history of Sjögren’s syndrome, concomitant use of medications that either stimulated or depressed the salivary gland production and the existence of diseases and conditions in which the use of pilocarpine HCl is contraindicated, such as bronchial asthma, chronic bronchitis, chronic obstructive pulmonary disease, acute iritis, glaucoma, antecedents of ophthalmic surgery, angina, uncontrolled hypertension, pregnancy, lack of effective contraception methods in childbearing age women and in those cases with a positive history of hypersensitivity to pilocarpine.

A 5 mg pilocarpine HCl tablet (Lemery, S.A. de C.V., Mexico) was administered with water three times a day, 30 to 60 min. before meals (15 mg/day). At baseline and at every weekly checkup until study completion (ten weeks) the following aspects were recorded: present dose and effects of pilocarpine HCl, vital signs (blood pressure, pulse, respiratory frequency, temperature and weight), side-effects associated to pilocarpine, oral symptomatology and WST results. According to therapeutic response and the occurrence of side effects, the dose of pilocarpine HCl was adjusted or maintained weekly.

Oral symptomatology was assessed by means of a four-questions questionnaire, each one measured with an ordinal scale ranging from 0-10, where zero means absence of symptoms and ten is the higher level of them. This system was employed to evaluate those aspects related to the intensity of xerostomia, such as oral discomfort, perception of humidity and difficulties for speaking and swallowing (Figure 1).

<i>Oral dryness. You feel your mouth:</i>											
Not dry (normal)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Extremely dry											
<i>Sore mouth. You feel your mouth:</i>											
Comfortable	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Extreme discomfort											
<i>Speaking. Talking is:</i>											
Easy (without difficulties)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Extremely difficult											
<i>Swallowing. Rate the frequency of fluid intake during eating:</i>											
No need for extra liquids	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Only liquids											

Fig. 1. Questionnaire used to evaluate subjective symptoms \*  
\* Taken of Neidermeier et al, 1998 (2).

Salivary production was evaluated through the WST at baseline and at the beginning of every weekly visit, in order to record the resting salivary gland production. WST is a quantitative method developed by Lopez Jornet et al. (8) to measure the whole salivary gland production. It consists on a millimetered 1x17 cm strip of Whatman paper 41 that was introduced in a polyethylene bag, leaving the first five millimeters of the strip out of one end of the bag, which was folded and placed under the tongue to contact the mucosal surface of the floor of the mouth, around the Warthon’s orifice. The patients were sitted, and each subject was instructed to adopt the position known as “coachman position” (the sitting subject lowers his trunk vertically, the back is curved and the head hangs forwards slightly, the hands rest on the knees and the eyes are closed). The paper strip is left on place for five minutes and after done this, the subject opened his/her mouth and the strip was extracted and the wet centimeters read. This test was always carried out in the same clinical space, which was noise-free and in a quiet environment, at least one hour after breakfast, between 9 and 12 a.m.

The results of salivary gland production were expressed in centimeters, obtaining the range, mean and standard deviation (s.d.) for the study group. The amount of saliva that was produced at the end of the study was compared with the values obtained at baseline in each patient, and these data were analyzed through a paired student’s t test. In addition, blood pressure measurements done at baseline and at study completion were compared in the same way. Comparison of oral symptoms was done through a paired Wilcoxon test.

## RESULTS

There were 12 women and 8 men. Age ranged form 35 to 85 years (mean 59.5 yr). Mean time interval since last radiation was 25.6 months (s.d. 50.1), with a median of 12 months. Table 1 shows the different types of neoplasms treated in the present series.

Location	Histologic type	No.	%
Parotid gland	Adenocarcinomas	6	30
Oral Mucosa	Epidermoid carcinoma	4	20
Larynx	Epidermoid carcinoma	2	10
Parotid lymph nodes	Melanoma	2	10
Submaxillary gland	Adenocarcinoma	2	10
Parotid lymph nodes	Non Hodgkin lymphoma	1	5
Hipopharynx	Epidermoid carcinoma	1	5
Nasopharynx	Lymphoepithelioma	1	5
Tonsil	Non Hodgkin lymphoma	1	5

Table 1. Distribution of neoplasms according to location and histopathology

WST had a mean baseline value of 0.8 cm (s.d. 0.7) of saliva production (range from 0 to 2.9 cm). At the end of ten weeks of treatment mean salivary production increased to 2.24 cm (s.d. 0.7), with a range from 1.2 to 4.0 cm. There was an increase in salivary production of 64.5%, and the difference between salivary production before and after treatment was statistically significant ( $p < 0.001$ ), with a mean increase in salivary production of 1.43 cm. In addition, table 2 shows the mean salivary production recorded along the ten weeks of treatment with pilocarpine HCl (1.91 cm), which also confirms this significant increase. Time interval from last radiation to the beginning of treatment did not correlate with salivary production ( $p > 0.05$ ).

Age (years)		Initial WST (without treatment)		WST obtained during 10 weeks of treatment *	
Mean	min-max	mean	min-max	mean	min-max
59.5	35 a 85	0.82	0.1 a 2.9	1.91	0.68 a 3.81

WST – whole saliva test

\*  $P < 0.001$

**Table 2.** Mean values and age range, baseline and mean WST obtained along ten weeks of treatment with pilocarpine hydrochloride.

Oral humidity perception improved in all cases, with a median of 8 at baseline and 3 at the end of the study ( $p < 0.01$ ). Significant improvement was also achieved in speaking ability. After a median of 7 at baseline, there were no patients who referred difficulties for speaking at the end of the study ( $p < 0.01$ ). On the other hand, patients also manifested improvement in swallowing, with a median of 8 at the beginning and 3 in the last visit ( $p < 0.01$ ). Oral discomfort diminished from a median of 6 at baseline to 1 at the end of the study, and at that time more than a half of the patients informed to have no discomfort ( $p < 0.01$ ).

Adverse effect	No.	%
Sweating	17	85
Chills	2	10
Headache	3	15
Diarrhea	2	10
Blurred visión	1	5
Nausea	1	5

**Table 3.** Frequency and type of adverse effects recorded during treatment with pilocarpine HCl

Adverse effects were usually slight to moderate, and these were absent in three cases (15%); sweating was present in seventeen cases (85%) and this was the only manifestation in 11 cases (55%). Six patients (30%) had other symptoms, such as headache, diarrhea, blurred vision and chills (Table 3); however, it is interesting to note that there were no cases in which treatment had to be interrupted due to these effects. Median blood pressure at baseline was 98.7 (s.d. 14.6), and at the end of the study it was 89.8 (s.d. 6.4) ( $p > 0.05$ ) with no clinical alterations in any case.

## DISCUSSION

Radiation-induced damage to the salivary glands leads to xerostomia and other complications derived from the reduced salivary flow, such as mucositis, dysgeusia, dentin hypersensitivity due to enamel demineralization, caries reactivation, periodontal disease, traumatic ulceration of the mucosa and candidiasis, but it also may favor the occurrence of more severe lesions, such as recurrent suppurative parotitis due to retrograde infection through the excretory salivary gland ducts and osteoradionecrosis (2,9,10). Irreversible damage to the parotid glands is observed from 10 to 20 Gy, when applied in daily doses of 1.8 to 2.0 Gy (2) and therefore all patients included in the present series showed clinical signs of hyposalivation.

The above mentioned manifestations may produce severe incapacity in the affected individuals to perform the diverse functions of the oral tissues, such as speak, swallow, perceive flavors and to wear prosthetic apparatus, among others. That is why during the recent years research has been directed towards production of therapeutic measures that diminish or revert irreversible salivary gland hypofunction caused by radiotherapy and other degenerative processes of glandular parenchyma.

Available treatments for alleviating dry mouth sensation and its complications include the continuous moisturizing of the oral mucosa with repeated applications of water or saliva substitutes in the form of liquids, spray or gels, as well as stimulation of the residual glandular parenchyma with chemical agents, chewing or by means of systemically administered cholinergic agents, such as pilocarpine HCl (2-4,11,12).

Pilocarpine is a naturally occurring alkaloid, first isolated in 1875 from the leaves of the South American plants *Pilocarpus jaborandi* or *Pilocarpus microphyllus* (6). Pharmacologically, pilocarpine HCl is a parasympathomimetic agent that acts as a muscarinic agonist with moderate b-adrenergic activity. This alkaloid produces exocrine gland stimulation in human beings. To date, it is the most widely studied systemic sialogogue, and diverse studies have demonstrated its usefulness in treating hyposalivation due to diverse causes (2,11,13), and for this reason became the first FDA-approved drug for treatment of Sjögren syndrome related xerostomia and other causes of irreversible hyposalivation (5). In addition, there are some studies that reveal that the use of pilocarpine HCl in post-irradiated patients increases salivary gland production and improves the quality of life of the affected individuals (3,6,7). The usual recommended dosage is one or two 5 mg tablets taken three times a day, administered 30 to 60 minutes before meals (15 to

30 mg/day). Sialogogue effect starts usually after 30 min, and it lasts 2-3 hours on average. The most frequent secondary effects are the same that are produced by other cholinergic drugs, such as gastrointestinal upset, sweating, tachycardia, bradycardia, increase in respiratory secretion production, increase in smooth muscle tonicity and blurred vision. Therefore, contraindications are limited to those patients with biliary disease, glaucoma, acute iritis and renal colic. It is also important to evaluate the risk of administering the drug to patients with heart diseases, bronchial asthma, angina, antecedents of myocardial infarction, chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease (5). In the present study, adverse affects were mild to moderate in intensity, and they were usually well-tolerated by the patients, none of which had to stop their treatment.

In Mexico, as well as in most countries in America, there was no pilocarpine hydrochloride tablets available for treatment of xerostomia until now; therefore, treatment of this condition and its sequels had been based on the use of general measures directed towards continuous hydration of the oral mucosa with water, repeated applications of glycerin and some other measures that only produces temporal relief, without the protective effects that saliva produces on the hard and soft oral tissues. On the other hand, as the general features of the diverse populations in which pilocarpine HCl is being used to treat hyposalivation differs in some aspects with those found in Latin American population (height, mean weight, nutritional status and other features), it is not known if the dose of medication suggested for those populations are the same for our population. In the present series, only one patient used more than 15 mg/day of this drug, without having improvement after using 25 mg/day, which was considered a case with a more severe damage of the glandular tissue, which may explain the lack of response.

In this and other series (3,13), the percentage of patients that referred to feel better with the use of pilocarpine in terms of moisture perception and the other symptoms that were evaluated was maintained along the treatment, which may be due to gradual changes occurring in the oral mucosa related to the appearance of humidity in a more or less persistent state. Although the symptomatic improvement associated to pilocarpine intake has been consistently observed in this and other series (3,4,6), this correlation is less clear with respect to sialometry results, which may be due, at least partly, to the fact that the techniques used in these studies to measure salivary gland production are similar to those used to determine the salivary gland production in people that produces large volumes of saliva, which do not detect small increases in its production (3). In addition, it has to be considered that those patients that produced larger amounts of saliva before radiotherapy-induced salivary gland destruction do require a higher production in order to perceive a symptomatic relief, while those patients that already had a scant production of saliva before radiotherapy would benefit with smaller increases in salivary production. In this respect, WST is a rapid, technically simple method, that can be used systematically to record salivary gland production in prospective studies and to compare diverse populations to be studied.

In conclusion, the results of the present study confirm a high efficacy of pilocarpine HCl when used as 5 mg tablets three times daily during ten weeks, which produced both objective increase in whole saliva production as well as increasing moisture perception, facilitating swallowing and speaking, and diminishing the frequency of mucosal hydration. In addition, in this work it was observed that a dose of 15 mg/day of pilocarpine HCl has few adverse effects, which were usually mild and well tolerated, and in no case treatment had to be interrupted due to them.

## BIBLIOGRAFIA/ REFERENCES

- Weichselbaum RR, Sherman D, Ervin TJ. Basic principles of radiotherapy. In: Shklar G. Oral cancer. The diagnosis, therapy, management and rehabilitation of the oral patient. Philadelphia: WB Saunders; 1984. p. 119-26.
- Neidermeier W, Matthaues C, Meyer C, Staar S, Müller R-P, Schulze H-J. Radiation-induced hyposalivation and its treatment with oral pilocarpine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:541-9.
- Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, et al. Oral pilocarpine for postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993;329:390-5.
- LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1124-31.
- Grisius MM. Salivary gland dysfunction: A review of systemic therapies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:156-62.
- Rieke JW, Hafermann MD, Johnson JT, LeVeque FG, Iwamoto R, Steiger BW et al. Oral pilocarpine for radiation induced xerostomia: Integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:661-9.
- Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, Maulard-Durdux C, Bensadoun RJ, Ardiet JM et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiother Oncol* 2000;55:233-9.
- López-Jornet P, Bermejo-Fenoll A, Bagán-Sebastian JV, Pascuala Gómez E. Comparison of a new test for the measurement of resting whole saliva with the draining and the swab techniques. *Braz Dent J* 1996;7:81-6.
- Makkonen TA, Nordman E. Estimation of long-term salivary gland damage induced by radiotherapy. *Acta Oncologica* 1987;26:307-12.
- Eneroth CM, Henrikson CO, Jakobsson P. Effect of fractionated radiotherapy on salivary gland function. *Cancer* 1972;30:1147-53.
- Valdez IH, Wolff A, Atkinson JC, Macynski AA, Fox PC. Use of pilocarpine during head and neck radiation therapy to reduce xerostomia and salivary dysfunction. *Cancer* 1993;71:1848-51.
- Epstein JB, Schubert MM. Synergistic effect of sialogogues in management of xerostomia after radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:179-82.
- Greenspan D, Daniels TE. Effectiveness of pilocarpine in postradiation xerostomia. *Cancer* 1987;59:1123-5.

### Agradecimientos

Los autores deseamos expresar nuestro agradecimiento a la Enf. Refugio Reyes por su colaboración en el reclutamiento y atención de los pacientes incluidos en este trabajo.

### Aknowledgement

The authors wish to express our acknowledgement to Ms Refugio Reyes for her enthusiastic collaboration in recruitment and attention to the patients included in the present series.