T
1141

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

23973

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIÓLOGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
INVESTIGACIÓN BIOFARMACÉUTICA

"EFECTO DE UNA COMPOSICIÓN DE SALIVA ARTIFICIAL CON CLORHIDRATO DE PILOCARPINA Y DE UN HUMECTANTE, EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPOSALIVACIÓN CRÓNICA"

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA
ERIC ALEJANDRO GARCÍA LÓPEZ
MATRICULA 207280409

COMITÉ TUTORAL
TUTOR: DR. CARLOS TOMÁS QUIRINO BARREDA
ASESOR: M. EN C. ADALBERTO MOSQUEDA TAYLOR
ASESOR: M. EN C. NORMA ANGÉLICA NOGUEZ MÉNDEZ

JULIO, 2010

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIÓLOGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
INVESTIGACIÓN BIOFARMACÉUTICA

"EFECTO DE UNA COMPOSICIÓN DE SALIVA ARTIFICIAL CON CLORHIDRATO DE PILOCARPINA Y DE UN HUMECTANTE, EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPOSALIVACIÓN CRÓNICA"

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA
ERIC ALEJANDRO GARCÍA LÓPEZ
MATRICULA 207280409

COMITÉ TUTORAL
TUTOR: DR. CARLOS TOMÁS QUIRINO BARREDA
ASESOR: M. EN C. ADALBERTO MOSQUEDA TAYLOR
ASESOR: M. EN C. NORMA ANGÉLICA NOGUEZ MÉNDEZ

JULIO, 2010

Vo. Bo. COMITÉ TUTORAL

Tutor: Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda

Asesor: M. en C. Adalberto Abel Mosqueda Taylor

Asesor: M. en C. Norma Angélica Noguez Méndez

Q.F.B. Eric Alejandro García López
Matricula 207280409

JURADO DEL EXAMEN DE GRADO

Dr. Gabriel Marcelín Jiménez
Presidente

M en C. Martín Granados García
Vocal

Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda
Secretario

RESUMEN

Se realizó un estudio clínico prospectivo doble ciego en pacientes con hiposalivación secundaria a radiación, en el cual se evaluó el efecto de la aplicación tópica por atomización en la cavidad bucal, de dos formulaciones: una solución humectante (saliva artificial) que contiene Clorhidrato de Pilocarpina en dosis conocidas y otra solución de la misma formulación, pero sin el principio activo (Placebo). El efecto terapéutico se evaluó con relación a la producción salival medida como flujo en centímetros (cm) por medio de la prueba o Test de Saliva Global (TSG). También se buscó establecer una relación de efecto sobre la calidad de vida del paciente, examinada ésta mediante la notificación por el paciente de cuatro síntomas de xerostomía: sequedad bucal, ardor, dificultad de fonación y en la deglución de alimentos; los cuales fueron medidos con datos de una escala ordinal de 0 a 10, producto de una encuesta. Ambas formulaciones (un lote de medicamento y un lote de placebo), así como las materias primas constituyentes, fueron previamente analizadas conforme a especificaciones farmacopéicas, habiendo cumplido con las correspondientes características de calidad.

El Protocolo clínico fue aprobado por el Comité Científico y Ética del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), situado en la ciudad de México, Distrito Federal. Previo a su incorporación al estudio clínico, los pacientes y sus familiares fueron informados sobre el objetivo del proyecto y su metodología, habiendo firmado la carta de consentimiento informado. Se determinó el flujo de saliva basal y se aplicó la encuesta de escala ordinal para obtener los datos de inicio. Mediante una tabla de números aleatorios se asignó a cada paciente al grupo del medicamento de prueba o placebo y el producto fue aplicado por el paciente o su familiar.

Los resultados mostraron un flujo mayor de saliva en cm a partir de la octava semana en pacientes que utilizaron el sustituto de saliva con clorhidrato de pilocarpina en comparación con el placebo. Con relación a la percepción por parte del paciente de los diferentes síntomas asociados a la xerostomía post-radiación, los pacientes que recibieron el medicamento manifestaron haber obtenido mejoría

en menor tiempo (alrededor de la segunda semana), en la sensación de sequedad bucal, en la dificultad de fonación y en la necesidad de ingerir líquidos adicionales al deglutir. Cabe señalar que si bien estos resultados son semejantes a lo obtenido con la administración de pilocarpina oral y tópica en estudios con otras poblaciones y tipos de tratamiento, en este caso la comparación con el placebo muestra que si bien el uso de éste es útil como paliativo siempre y cuando se siga utilizando, su acción no es comparable con la formulación con pilocarpina, al dar lugar esta última a una activación de las células del remanente glandular dañado por la radiación y que de acuerdo a otros estudios con pilocarpina, una vez activados permanecerán produciendo saliva. En este estudio también se pudo probar que la activación del flujo salival ocurre a una dosis menor a la notificada en estudios con administración oral de tabletas de 5 mg y que la administración tópica de la formulación con pilocarpina no dio lugar a reacciones adversas en pacientes mexicanos diagnosticados de cáncer en la región de cabeza y cuello y que manifiestan hiposalivación crónica como secuela de la radioterapia.

Con los resultados de este estudio se abren a la vez nuevas perspectivas o líneas de investigación, entre las cuales se puede mencionar la amplificación en semanas del periodo de estudio suspendiendo la administración del medicamento, con el objeto de ratificar la permanencia de la activación del flujo salival, así como la evaluación de cambios celulares o clínicos en la cavidad bucal y la evolución de otras patologías derivadas de la disminución de la saliva, tales como la candidiasis y mucositis; entre otras distintas posibilidades que tendrían un beneficio directo en el tratamiento de los pacientes mexicanos de cáncer de cabeza y cuello, al igual que analizar su beneficio en otro tipo de pacientes, como es el caso de los atacados por enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo financiero mediante una beca que me fue otorgada con número de Registro 223551, la cual me permitió desarrollar mis estudios en la Maestría en Ciencias Farmacéuticas.

Al Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) perteneciente a la Secretaria de Salud, por las facilidades otorgadas para la realización del proyecto de investigación, así como a todo el personal que me apoyó dentro del instituto.

Un agradecimiento especial al Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Prolongada perteneciente a la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, por el apoyó para realizar la parte experimental del presente trabajo.

Este trabajo fue premiado al mejor cartel presentado en la XII Conferencia Iberoamericana de Facultades de Farmacia (COIFFA), I Congreso Nacional de Estudiantes de Farmacia y I Congreso Nacional de Atención Farmacéutica, celebrado en Panamá del 14 al 17 de abril del 2010.

ACERVO BIBLIOGRAFICO DE INFORMACION ANCIANO HISTORICO

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A **Dios** por darme la fortaleza, salud y tranquilidad para cumplir con una de mis metas personales y profesionales.

A mi familia:

A mi padre, madre y hermanos, por todo el apoyo incondicional en momentos difíciles y por creer en mí, en mis capacidades y virtudes.

A mis abuelas y tíos por todas las bendiciones y consejos para seguir adelante en mis metas.

A mis amigos:

Alfonso, Alberto, Irving por brindarme su amistad y ayudarme a no sentirme solo.

A Vanessa por todo el cariño, confianza y por ayudarme a ser una mejor persona.

A Eli por la amistad y las conversaciones amenas.

A mi tutor y asesores:

Al Dr. Tomás Quirino por brindarme su confianza, conocimientos y ayudarme a ser un profesionista, el cual siempre estaré agradecido y siempre será un maestro para mí.

A la Maestra Norma Noguez por la orientación personal y académica, además de apoyarme en situaciones difíciles.

Al Dr. Adalberto Mosqueda y al Dr. Kuauhyama Luna del INCAN, por la ayuda y asesoría en el campo clínico.

Al Maestro Chiharu Murata por el apoyo en la parte de metodología y estadística.

A la Maestra Hilda Cárdenas por su tiempo, por sus valiosas observaciones y sugerencias para la mejora del trabajo y realización del estudió clínico como doble ciego.

A los miembros del jurado:

Gracias por el tiempo dedicado en la revisión y sus aportaciones para la mejora del trabajo.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN 1

2. ANTECEDENTES 3

3.MARCO TEÓRICO 6

3.1. Glándulas salivales 6

3.1.1. Parótida 6

3.1.2. Submaxilar 7

3.1.3. Sublingual 7

3.1.4. Glándulas salivales menores 7

3.2. Mecanismos de la secreción de la saliva 8

3.2.1. Mecanismos neuronales de la secreción saliva 8

3.2.2. Mecanismos celulares de la secreción de la saliva 8

3.3. Xerostomía e hiposalivación 9

3.3.1. Etiología 9

3.3.2. Trastornos sistémico 10

3.3.3. Cirugías y traumatismos 10

3.3.4. Radioterapia 11

3.3.5. Efectos de la hiposalivación 12

3.3.6. Efectos sobre los tejidos dentarios 13

3.4. Uso de saliva artificial y saliva autógena 13

3.5. Pilocarpina 14

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 16

5. HIPÓTESIS 18

6. OBJETIVOS 18

6.1 Objetivo general 18

6.2 Objetivos particulares 18

7. MATERIAL Y MÉTODOS 19

7.1. Etapa I. Ensayos analíticos y farmacotécnico 19

7.1.2. Materias primas 19

7.1.3. Ensayos realizados a materia prima y principio activo 20

7.1.4. Evaluación de producto terminado 20

7.1.5. Validación del método analítico por CLAR para la validación de clorhidrato de pilocarpina en solución 20

7.2. Etapa II. Estudio Clínico 21

7.2.1. Población objetivo 21

7.2.2. Población elegible 21

7.2.3. Criterios de selección 21

7.2.3.1. Criterios de inclusión 21

7.2.3.2. Criterios de Exclusión 22

7.2.4. Criterios de eliminación 22

7.2.5. Procedimiento del ensayo clínico 23

7.2.5.1. Mediciones 24

7.3. Análisis estadístico 24

7.4. Tamaños de muestra 24

7.5. Consideraciones Éticas 25

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 26

8.1. Ensayos realizados a materias primas y principio activo 26

8.2. Validación del método por CLAR para la cuantificación de clorhidrato de pilocarpina en solución. 26

8.3. Estudio Clínico 26

8.3.1. Test de saliva global 28

8.3.2. Percepción de los síntomas asociados a la calidad de vida 31

9. CONCLUSIONES 38

10. PERSPECTIVAS 39

11. REFERENCIAS 40

ANEXOS 45

1. INTRODUCCIÓN

La xerostomía es la manifestación clínica más común de las disfunciones salivales y consiste en una percepción disminuida de la secreción salival, denominada también boca seca, asialorrea o hiposalivación. Junfin y col. la definieron como "*una condición clínica subjetiva donde hay menos cantidad de saliva de lo normal, sin tener una definición entre límites normales y anormales*".[1]

La radioterapia es una modalidad de tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello, y ha sido asociada con complicaciones permanentes y severas para el paciente, incluyendo disfunción de glándulas salivales y xerostomía por hiposalivación post-radiación. Los pacientes experimentan síntomas como: dificultad para masticar, disgeusia, alteración de la nutrición, caries dental, gingivitis, cambios en la mucosa y en la población microbiana oral, así como esofagitis crónica.

Investigaciones recientes también han demostrado la relación dosis-dependiente entre la cantidad de radiación recibida en el tejido corporal y el daño resultante. De tal forma, la calidad de vida de estos pacientes se torna generalmente pobre y a largo plazo los sobrevivientes de cáncer de cabeza y cuello desarrollan síntomas y enfermedades relacionados con el tratamiento.

Para reducir o aliviar los síntomas de la hiposalivación secundaria a radioterapia que se presentan a nivel de la mucosa oral se han utilizado con diferentes resultados distintos productos, entre ellos agua, sustitutos de saliva, sialogogos de acción colinérgica como pilocarpina y cevimelina, así como productos naturales.

Para el caso de la pilocarpina, la literatura científica menciona la existencia de diferentes formas de dosificación y vías de administración. Las tabletas de 5 mg de este activo fueron aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica (EUA), y también se han desarrollado en otros países productos como geles y pastillas para la administración tópica en la cavidad bucal, con los cuales se busca evitar los efectos adversos derivados de la dosis de pilocarpina que llega a la circulación sistémica por la administración oral

AMA HOSPITAL DE SERVICIOS DE INFORMACION ARCHIVO HISTORICO

de tabletas; sin embargo, los resultados no han sido concluyentes con relación a la utilidad de este activo por la vía de administración tópica, en relación a la modificación en el flujo salival o la recuperación de la actividad de las glándulas salivales.

Por lo anterior, se hace necesario profundizar en el estudio de tratamientos farmacoterapéuticos que permitan incrementar el flujo salival y la calidad de vida de los pacientes con hiposalivación, particularmente de los que han sido tratados con radioterapia para cáncer de cabeza y cuello, en los que prevalece este padecimiento como secuela de dicha modalidad terapéutica.

De tal forma, en este estudio se propuso el diseño de un protocolo clínico doble ciego, para evaluar una formulación experimental tópica bucal con pilocarpina y un humectante (placebo), y comparar su efecto sobre el flujo salival y algunos indicadores de calidad de vida.

Para su realización se contó con el apoyo de los Departamentos de Cabeza y Cuello y de Foniatría del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), ubicado en la ciudad de México, Distrito Federal.

Este estudio también fue propuesto sobre la base de que en México no existe hasta la fecha en el mercado farmacéutico un producto que contenga pilocarpina que esté diseñado y comercializado para ser utilizado en la terapia de apoyo a los pacientes que sufren de xerostomía por hiposalivación como secuela de la radiación o bien, derivada de otros padecimientos.

2. ANTECEDENTES

La saliva desempeña fundamentalmente las funciones de: lubricar la boca y la faringe superior, modular la flora oral, ayudar a la digestión inicial de los alimentos mediante componentes enzimáticos como son la amilasa y las proteasas; ayudar en la fonación, la deglución y a la percepción del gusto; proteger los dientes mediante la neutralización de los ácidos generados por la fermentación de los carbohidratos, así como ayudar a la remineralización dentaria por su abundante concentración de calcio y fosfatos. Por último, la saliva también forma parte del sistema mucoso inmunitario, teniendo propiedades antibacterianas, antivirales y antifúngicas. Por lo anterior, la modificación del volumen y flujo de la saliva conlleva a manifestaciones clínicas adversas para el paciente. [2]

A nivel mundial el síndrome de boca seca o xerostomía representa una manifestación clínica de la hiposalivación crónica, la cual es poco conocida entre la población general y se calcula que afecta aproximadamente al 20% de las personas de alrededor de 20 años y alrededor de 40% de los mayores de 60 años. También existen datos de que sólo uno de cada 1 500 pacientes acude al médico u odontólogo por este motivo y que cuando se les interroga explícitamente, uno de cada 10 afirma presentar con frecuencia sequedad de boca.[3]

Los pacientes con el síndrome de boca seca suelen recurrir a la hidratación constante de la mucosa oral con pequeños sorbos de agua, la masticación o estimulación tópica gustatoria y hasta el reemplazo de la saliva con sustitutos o sialogogos, los cuales, cuando consisten en enjuagues orales que contienen derivados de celulosa, sólo son paliativos que alivian la incomodidad al humedecer temporalmente la mucosa, pero sin el resto de propiedades que tiene la saliva. Otra opción ha sido la farmacoterapia con bromehexina, anetoletrionina, clorhidrato de cevimelina y clorhidrato de pilocarpina, siendo este último el primer fármaco activo aprobado por la FDA para el tratamiento de xerostomía en pacientes con síndrome de Sjögren.

Con relación al clorhidrato de pilocarpina, existen diversos estudios [4,5] sobre sus aplicaciones en el tratamiento de la xerostomía y otras afecciones donde se manifiesta hiposalivación. En México, en 2004 se publicó un estudio realizado en el INCAN de la ciudad de México en el que se evaluó el efecto de este fármaco administrado por vía oral como estimulante sistémico de la producción salival en pacientes sometidos previamente a radioterapia de cabeza y cuello. [6] En éste se demostró la eficacia de dicho agente colinérgico de acción muscarínica, tanto para incrementar la producción salival, como para contrarrestar los efectos secundarios que la falta de saliva ocasiona sobre los tejidos duros y blandos de la boca de este grupo de pacientes, mejorando con ello su calidad de vida

En otro estudio realizado en el INCAN por el mismo grupo de investigadores [7] se observó que en pacientes con cáncer en la región de cabeza y cuello, el empleo de una dosis diaria de 5 mg de clorhidrato de pilocarpina antes de cada sesión de radioterapia, se asocia a una mayor producción de saliva y menor cantidad de molestias ocasionadas por la radioterapia al final de dicho tratamiento al compararse con los sujetos que no recibieron el fármaco. En ambos estudios se excluyeron los pacientes con riesgo de efectos secundarios por el uso de este fármaco, hubo buena tolerancia y la incidencia de reacciones adversas asociadas al medicamento (RAM) fue mínima, por lo que en ningún caso se requirió suspender el tratamiento ni hubo necesidad de atender algún tipo de padecimiento derivado de su uso.

No obstante que los dos últimos estudios mencionados sirvieron de base para que en el año 2005 se diera la introducción en el mercado farmacéutico mexicano del clorhidrato de pilocarpina en tabletas de 5 mg, por razones comerciales el producto fue retirado y actualmente la única opción para los pacientes afectados por hiposalivación crónica es adquirir la presentación oftálmica de dicho principio activo, lo cual resulta poco práctico para el facultativo y el paciente, ya que se requiere hacer diluciones que permitan elaborar soluciones que contengan el equivalente a las dosis terapéuticas (aprox. 5 mg por dosis) para uso rutinario, o bien, limitar el tratamiento de la hiposalivación y sus secuelas al uso de hidratación

frecuente con agua o agentes lubricantes que no contienen productos activos capaces de estimular la producción salival.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 GLÁNDULAS SALIVALES

Existen glándulas salivales mayores y menores. El primer grupo está compuesto por 3 pares de glándulas: parótida, submandibular o submaxilar y sublingual. Las glándulas salivales menores son numerosas (700 a 1000) y se distribuyen en las mucosas orofaríngea, nasal, sinusal, laríngea y traqueal. (Ver Figura 1) [8]

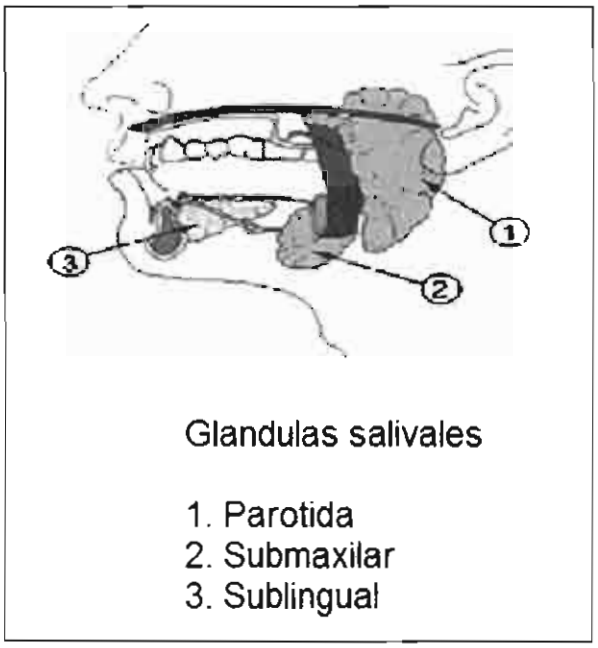


Fig. 1. Localización anatómica de las glándulas salivales mayores. [8]

3.1.1. Parótida

Es la glándula salival de mayor tamaño, pesa 25 a 30 gr. y se ubica en la fosa parotídea. Produce el 45% del total de saliva, la cual es principalmente serosa y es vertida por mèdio del conducto de Stenon o Stensen que tiene una longitud aproximada de 6 cm. Sale del borde anterior de la glándula, atraviesa el músculo masetero y perfora el músculo buccinador y la mucosa oral. Se abre en la boca a nivel del cuello del segundo molar superior.

3.1.2. Submandibular o submaxilar

Se ubica en el triángulo submandibular o submaxilar que está limitado por los vientres anterior y posterior del digástrico y el ángulo de la mandíbula. Pesa entre 10 a 15 g y posee 2 porciones: una superficial y una profunda al milohioideo. Esta disposición anatómica es importante, ya que cuadros infecciosos pueden extenderse a la parte posterior del piso de la boca, causando un absceso del piso de la boca. La saliva es vertida mediante el conducto submandibular o de Wharton, que tiene alrededor de 5 cm de largo, se dirige hacia anterior, bajo la mucosa del piso de la boca para abrirse al lado del frenillo, en la carúncula sublingual. La saliva que produce es mixta (serosa y mucosa) y corresponde al 45% del total.

3.1.3. Sublingual

Ubicada debajo el piso de la boca, sobre el milohioideo, su peso aproximado es de 2 g y produce el 5% de la saliva, principalmente mucosa. La parte posterior contacta con la glándula submandibular. La saliva es vertida por medio de 8 a 20 conductos de drenaje que se abren en el piso de la boca. El más voluminoso se llama de Rivinus y se abre en el vértice de la carúncula sublingual.

3.1.4. Glándulas salivales menores

Son de pequeño tamaño. Como se dijo anteriormente, están dispersas en la mucosa de la vía aérea superior, principalmente en la mucosa orofaríngea. Según su ubicación se clasifican en glándulas labiales, linguales, palatinas, sublinguales menores, bucales y glosopalatinas. Todas ellas poseen conductos independientes que se abren directamente en la cavidad oral.[8]

3.2. MECANISMOS DE LA SECRECIÓN DE LA SALIVA

3.2.1 Mecanismos neuronales de la secreción de saliva

La secreción de la saliva se encuentra, en su mayor parte, bajo el control del sistema nervioso autónomo.

La estimulación de los nervios simpáticos y parasimpáticos aumenta la secreción salival, siendo mucho más importante la parasimpática, de tal forma que si se interrumpe la inervación parasimpática se produce una atrofia de la glándula.

Las fibras simpáticas que inervan las glándulas salivales provienen del ganglio cervical superior. Los centros nerviosos parasimpáticos están localizados en el bulbo y envían sus estímulos a los dos núcleos salivales, el superior y el inferior. En reposo, las glándulas salivales reciben un flujo de sangre de 50 mL/100 g de tejido: en respuesta a la estimulación parasimpática, las células acinares liberan una proteasa, la kalicreína que actúa sobre una proteína plasmática, el kininógeno, liberándose la lisilbradikinina, un potente vasodilatador. [8]

3.2.2. Mecanismos celulares de la secreción de la saliva

- Células ductales: las células de los conductos de las glándulas salivares responden a los agonistas colinérgicos y adrenérgicos aumentando la secreción de K^+ y HCO_3^-.

- Células acinares: la acetilcolina, la norepinefrina, la sustancia P y el VIP son liberadas en las glándulas salivales por terminaciones nerviosas específicas. La norepinefrina actúa sobre los receptores β y el VIP eleva los niveles de AMP-cíclico de las célulares acinares. La acetilcolina, la sustancia P y la activación de los receptores α, aumenta los niveles de Ca^{++} intracelular.

Con base a lo anterior, los anticolinérgicos como la atropina actuan como inhibidores de la secreción salival, mientras farmacos agonistas colinérgicos,

como es el caso de la pilocarpina aumentan los niveles de acetilcolina y por tanto de la secreción salival.[8]

3.3 XEROSTOMÍA E HIPOSALIVACIÓN

3.3.1 Etiología

La producción promedio diaria de saliva total de un individuo en estado de salud, es al menos de 500 mL, de los cuales aproximadamente 200 mL son secretados durante las comidas y 300 mL son de flujo salival en reposo. Por otra parte, se estima que el flujo en periodos sin estimulación es de 0.3 mL/ min, y durante el sueño de 0.1 mL/min. Asimismo, durante las comidas o la masticación se incrementa a 4 ó 5 mL/min. [9].

En conclusión, luego de revisar varios estudios, se encontró que valores entre 0.12 - 0.16 mL/min, constituyen el intervalo crítico de flujo salival no estimulado en individuos con hipofunción salival. Sin embargo, la experiencia de hiposalivación es particular para cada paciente y al tener una reducción del 40-50% del valor normal de ese individuo, pueden aparecer los síntomas de xerostomía.[10]

Aunque la xerostomía e hiposalivación pueden presentarse de manera temporal como resultado de otros factores, como por ejemplo, el estrés, fumar, uso de medicamentos y si bien no es considerada en sí misma como una enfermedad, la xerostomía puede implicar la presencia de alteraciones relacionadas directamente con las glándulas salivales o ser el resultado de trastornos sistémicos. Entre las causas de la xerostomía podemos incluir el uso de medicamentos, terapias oncológicas (radiación o quimioterapia), terapia quirúrgica, alteraciones psicológicas, enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren (SS) y otras.[11]

3.3.2. *Trastornos sistémicos*

Muchas perturbaciones de carácter sistémico causan disminución en el flujo salival. Algunas enfermedades autoinmunes producen destrucción progresiva del parénquima glandular, muchas veces en forma irreversible. Otras veces pueden verse afectados los vasos o los nervios ocasionando efectos pasajeros y de carácter reversible. Entre las enfermedades autoinmunes que causan hiposalivación destaca el síndrome de Sjögren primario (xerostomía y xeroftalmia), y cuando se asocia a enfermedades como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o esclerodermia se presenta como síndrome de Sjögren secundario. Como características clínicas comunes en estas enfermedades se puede observar sequedad no sólo en la mucosa bucal, sino también en las mucosas oculares, vaginales, faríngeas, laríngeas y nasales. El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune crónica inflamatoria, caracterizada por el remplazo progresivo del parénquima de las glándulas salivales y lagrimales por un infiltrado inflamatorio linfocitario. Existen otros padecimientos de carácter sistémico que también pueden causar disminución en la producción salival por diversos mecanismos, entre las que se pueden citar a la hipertensión, diabetes mellitus, trastornos neurológicos y depresión.

3.3.3. *Cirugías y traumatismos*

Los traumas a nivel de las glándulas salivales producto de accidentes en la zona de cara y cuello, así como las cirugías para la remoción de tumores (con la inclusión de la glándula mayor afectada), pueden producir además, pérdida de la inervación, daño del parénquima y de los conductos excretores de las glándulas salivales o comprometer su irrigación sanguínea. Cuando los conductos están fracturados se procede a la reposición quirúrgica del conducto excretor salival para preservar su función específica. [12]

3.3.4. Radioterapia

Las radiaciones ionizantes pueden causar varios grados de alteración en las distintas glándulas salivales con la subsecuente atrofia y fibrosis del órgano. Así mismo, el grado de alteración está relacionado con el factor dosis-volumen-tiempo de exposición a las radiaciones, así como a la edad del paciente y si bien en el caso del cáncer la radioterapia mejora la expectativa de vida del paciente, el promedio de flujo salival disminuye con el aumento de la radiación. [12,13]

La sensibilidad de las glándulas a la radiación es, en orden decreciente: parótidas, submandibulares, sublinguales y menores, y a nivel celular son más sensibles las células serosas acinares que las células mucosas.

El daño a las glándulas salivales se traduce inicialmente en un aumento de volumen de las glándulas afectadas y puede haber dolor, seguido por una disminución progresiva y significativa de la producción salival, lo que a su vez produce xerostomía y diversas complicaciones derivadas de la reducción del flujo salival.

Aunque se ha observado que existe cierta recuperación del tejido glandular salival de 6 a 12 meses después de finalizado el tratamiento con radioterapia, la combinación de la destrucción acinar y la fibrosis intersticial mantienen la hipofunción glandular y favorecen la aparición de diversas manifestaciones asociadas a la falta de saliva, tales como mucositis, disgeusia, hipersensibilidad dentinaria por desmineralización del esmalte dental, reactivación de caries, ulceración traumática de la mucosa y candidiasis, pero también se puede favorecer la aparición de lesiones más severas, tales como parotiditis supurativa recurrente, debida a la infección retrógrada a través de los conductos excretores, así como osteoradionecrosis.

Por otra parte, se han notificado cambios en la composición salival posteriores a la irradiación del paciente; estos cambios pueden ser: ligera disminución del pH y de la capacidad amortiguadora, observándose un incremento en la concentración de proteínas, magnesio, calcio y cloruro de sodio. [13-16]

El daño funcional irreversible a todas las glándulas suele ser observado en pacientes que reciben dosis de más de 45 Grays (Gy). Por lo tanto, posterior a la radiación, la xerostomía se considera a menudo como una consecuencia inevitable de este tipo de terapia y muy rara vez se clasifica como una complicación de la radiación. Sin embargo, a menudo está entre las principales quejas de los pacientes tratados de cáncer de cabeza y cuello por radioterapia y es la primera causa del deterioro de la calidad de vida. Pacientes con xerostomía mayor difícilmente podrán volver a un puesto de trabajo en el que la comunicación directa es necesaria.

Para todos los pacientes con xerostomía postradiación, la incapacidad para volver a la normalidad de hábitos alimenticios también constituye una gran amenaza para la calidad de vida, la actividad profesional y la rehabilitación social. La hiposalivación también es perjudicial para la higiene bucal y es la principal causa de complicaciones de caries dentales posteriores a las radiaciones.

3.3.5. Efectos de la hiposalivación

Uno de los primeros cambios que ocurren en la boca con hiposalivación, es que la saliva se observa espumosa y aumenta su viscosidad. La alteración de la película salival hace a los tejidos blandos más susceptibles a la desecación, desepitelización y exposición del medio ambiente, lo cual facilita la colonización por parte de la microbiota oportunista, y esto a su vez favorece la inflamación de las mucosas (mucositis), la presencia de ulceraciones dolorosas, las infecciones locales como la candidiasis aumenta la sensibilidad; también se genera queilitis angular y ardor en la mucosa bucal y en lengua, con la consecuente dificultad para comer, hablar, utilizar prótesis y dormir, lo que afecta notablemente la calidad de vida de las personas con estos trastornos. [17]

En los pacientes con xerostomía, además de que la masticación, la deglución y el habla se dificultan debido a la hiposalivación, los alimentos no se degustan, ya que la saliva actúa como medio para la activación de receptores de las papilas gustativas y favorece su disolución. Por ello se da un aumento en la sensibilidad

de los sabores fuertes como la sal, los ácidos y las pastas dentales, entre otros y clínicamente la lengua se observa eritematosa, fisurada y con atrofia de sus papilas.

3.3.6. Efectos sobre los tejidos dentarios.

Cuando existe disminución del flujo salival, la función de limpieza que en condiciones normales lleva a cabo la saliva, también disminuye, favoreciendo la acumulación de placa dental y depósitos alimenticios y en consecuencia se puede observar un aumento en el índice de caries. Estas caries se manifiestan en sitios no usuales como las superficies radiculares y las caras vestibulares, linguales y superficies incisales de los dientes. Un hallazgo común es la formación de caries rampante, las cuales se pueden desarrollar en semanas o meses y no en años como normalmente ocurre. Sin la protección salival, los dientes se vuelven extremadamente sensibles al frío y al calor, particularmente si hay áreas de dentina expuesta. [18]

3.4. USO DE SALIVA ARTIFICIAL Y SALIVA AUTÓGENA

Para los pacientes que no responden a la estimulación de las glándulas salivales y no tienen flujo salival, los sustitutos salivales son un instrumento terapéutico de mucha utilidad que buscan restaurar la función salival. Entre los sustitutos más frecuentes están el agua y también la leche, pero ambos dan un alivio pasajero. Los sustitutos salivales sobre los cuales hace mayor referencia la literatura son: los que contienen mucina extraída de glándula submandibular de bovino, los que se preparan con base a carboximetilcelulosa y los atomizadores que contienen sales minerales (SALIVAR®). Por otra parte, las soluciones artificiales que contienen mucina son las más aceptadas por los pacientes, debido a que su viscosidad se asemeja más a la saliva natural, no poseen sabor y a que su capacidad lubricante proporciona alivio a los tejidos blandos irritados. [18]

Las soluciones preparadas con sales como el potasio, cloro, sodio, magnesio, calcio, fósforo y flúor, tienen como objetivo principal la remineralización de los tejidos duros y hasta ahora los estudios realizados con estas soluciones presentan resultados variables ya que la percepción subjetiva del paciente juega un papel importante. Algunos pacientes sienten alivio con el uso de estas soluciones, pero otros las rechazan y encuentran más satisfactorio el uso del agua u otros fluidos

Por otra parte, se ha observado que la secreción salival previa a la terapia de radiación es normal y teóricamente es posible recolectar esta saliva antes del tratamiento, para que de este modo al finalizar la terapia de radiación se le pueda suministrar al paciente saliva autógena. En este sentido, Sreebny y col. (1989) realizaron una investigación donde se aplicaron diferentes técnicas de desinfección, esterilización y preservación de las propiedades de la saliva. Los resultados demostraron que la beta radiación (mayor de 2.5 cGy) y la liofilización más clorhexidina (0.03 a 0.12%), pueden ser usadas para la preparación de saliva autógena estéril. Esta saliva autógena es activada por la adición de agua que contiene clorhexidina y otros agentes como la pilocarpina. [19]

3.5. PILOCARPINA

La pilocarpina es un alcaloide extraído del arbusto *Pilocarpus jaborandi* y *Pilocarpus microphyllus*, está clasificada como un potente agonista colinérgico muscarinico M3.

Los receptores muscarínicos M3 están ubicados sobre muchas células del organismo, incluyendo el músculo liso, que se puede localizar en distintos aparatos y tejidos, tales como el aparato digestivo, la vejiga urinaria y el tejido vascular y respiratorio, glándulas exocrinas y endocrinas, así como en el pulmón. También se encuentran en el sistema nervioso central en donde inducen el vómito y por lo general, causan contracción del músculo liso y un aumento en la secreción de glándulas.

Por lo anterior, la pilocarpina ha sido empleada entre otras especialidades médicas, en oftalmología para estimular el flujo lagrimal y para disminuir la presión intraocular en el glaucoma. Cuando se le utiliza como estimulador de la secreción de las glándulas exócrinas, el éxito del tratamiento depende del grado de función residual de la glándula y el tipo de glándula (serosa, mucosa o mixta), habiéndose notificado un alivio sintomático significativo en pacientes con xerostomía persistente de etiología diversa, tales como síndrome de Sjögren e hiposalivación secundaria a radioterapia de cabeza y cuello. [20,21]

Este alcaloide tiene una amplia gama de efectos farmacológicos, incluido el aumento de la secreción de las glandulas exocrinas (sudoriparas, salivales, lagrimales, gástricas, pancreáticas y glándulas intestinales). Su eficacia clínica en dosis de 5 a 10 mg tres veces al día, ha sido estudiada en varios ensayos en los países occidentales para reducir los síntomas de la xerostomía. [22]

Por otra parte, se sabe que la pilocarpina causa diversos tipos de efectos adversos esperados para agonistas colinérgicos, por ejemplo: sudoración, náuseas y aumento de la frecuencia urinaria. La gravedad de estos efectos adversos se cree que está relacionada con la dosis. [23]

Según Rieke y col.[24] los efectos adversos de la pilocarpina son considerados aceptables para los pacientes cuando se toman 5 mg de ésta tres veces al día. El efecto adverso más común de pilocarpina es la sudoración y su incidencia se cree que está relacionada con la dosis. En la revisión de dos ensayos aleatorios prospectivos que incluyó 369 pacientes, estos autores informan que la incidencia de sudoración con pilocarpina fue de 29% con 5 mg tres veces al día, mientras que con la administración de 10 mg de tres veces al día, fue de 68%. Ellos llegaron a la conclusión de que los efectos adversos fueron considerados aceptables por los pacientes cuando recibieron dosis de 5 mg tres veces al día. También se informó que en el 51% de los pacientes que recibieron 5 mg de pilocarpina tres veces al día, la mejora de la sequedad fue igualmente eficaz que para una dosis de 10 mg tres veces al día; sin embargo, cuando se administró 2.5 mg tres veces al día, la dosis fue ineficaz.

En otro estudio realizado en 2009 en Japón, [25] se menciona que el efecto adverso más común de la dosis de 5 mg de pilocarpina administrada 3 veces al día, fue la sudoración, con una incidencia de 62%; sin embargo, la tolerancia fue muy baja. Esto se atribuyó a la diferencia física y genética entre la población japonesa y la occidental, particularmente por la discrepancia con los resultados obtenidos por Rieke y col., ya que los pacientes japoneses del estudio tuvieron un peso promedio menor a 65 kg. De tal forma, la dosis adecuada de pilocarpina para este grupo poblacional tiene que ser ajustada. En la población mexicana de acuerdo a un trabajo realizado [6] con dosis de pilocarpina de 5 mg tres veces al día se observó que el 55 % de los pacientes presentaron sudoración y 30 % presentaron diversos síntomas como: cefalea, diarrea, visión borrosa y sensación de escalofríos; cabe mencionar que ninguno de esos pacientes tuvo que suspender el tratamiento, ya que los trastornos experimentados por los pacientes fueron generalmente leves.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La saliva ejerce funciones de lubricación de la boca y la faringe superior, modulación de la flora oral y apoyo a la digestión inicial de los alimentos mediante componentes enzimáticos; también es esencial para el habla, la deglución y la sensación del gusto. Por ello, la modificación del volumen y flujo de la saliva por diversas afecciones agudas o crónicas y por tratamientos quirúrgicos o farmacológicos, conlleva a manifestaciones clínicas adversas para el paciente, como ocurre con la hiposalivación o xerostomía debida a padecimientos tales como el síndrome de Sjögren, el uso de medicamentos como antidepresivos, antihipertensivos, sedantes, relajantes musculares, analgésicos, antihistamínicos y la radioterapia. [26-29]

En México, la prevalencia de xerostomía en sujetos mayores de 60 años es aproximadamente de 20% y en pacientes oncológicos de hasta 77%. No obstante, existen datos de que sólo uno de cada 1500 pacientes acude al médico u

odontólogo por este motivo y que cuando se les interroga explícitamente, uno de cada diez afirma presentar con frecuencia sequedad de boca. [30,31]

Para atender los síntomas del síndrome de boca seca, los pacientes recurren a la hidratación constante de la mucosa oral con pequeños sorbos de agua, la masticación o estimulación tópica gustatoria y sustitutos de saliva, los cuales sólo son paliativos. Otra opción ha sido la farmacoterapia con distintos agentes con acción sialagoga como la pilocarpina y cevimelina, pero debido a que en la mayoría de los casos su presentación es en tabletas, cuando se trata de pacientes con hiposalivación crónica secundaria a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello, esta vía de administración les presenta dificultad a algunos de ellos en la deglución.

Por otra parte, a la fecha, en México no se dispone comercialmente del único medicamento aprobado para hiposalivación hasta ahora por la FDA de los Estados Unidos de Norteamérica y otros organismos reguladores de medicamentos internacionales, que es la tableta de 5 mg de clorhidrato de pilocarpina. Aún así, su utilidad se vería limitada no sólo por los problemas de deglución, sino también porque su uso estaría restringido a pacientes cuyas condiciones físicas, genéticas y fisiológicas no los hagan susceptibles a las reacciones secundarias a que da lugar este fármaco como resultado de la dosis sistémica.

Por lo anterior, en este proyecto se propone evaluar en una muestra de pacientes mexicanos, el efecto que sobre la producción salival y algunos síntomas derivados de la hiposalivación, tiene el uso tópico de una solución con clorhidrato de pilocarpina en dosis menores a la empleada por vía sistémica oral, comparándolo con un placebo, como una alternativa fármaco-terapéutica adecuada para pacientes con hiposalivación crónica debida a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello.

5. HIPÓTESIS

La administración tópica de un sustituto salival que contenga clorhidrato de pilocarpina en pacientes diagnosticados con cáncer de cabeza y cuello, y que padecen de hiposalivación crónica derivada de la terapia con radiación, dará como resultado un mayor flujo salival y mejora sobre cuatro síntomas (sequedad bucal, ardor, dificultad en la fonación, dificultad al deglutir) derivados de la falta de saliva asociados a calidad de vida, en comparación a la administración de un placebo.

6. OBJETIVOS

6.1 General:

Evaluar durante 10 semanas, el efecto de la administración tópica de un sustituto de saliva conteniendo pilocarpina y de un placebo, sobre el flujo salival y síntomas indicadores de calidad de vida, en dos grupos de pacientes con hiposalivación secundaria a radioterapia.

6.2 Objetivos particulares:

1. Evaluar conforme a las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), la calidad farmacéutica del principio activo y los excipientes a utlilizar en las formulaciones elaboradas para el estudio clínico.

2. Obtener y evaluar la calidad farmacéutica de un lote de sustituto de saliva con principio activo y de un lote placebo.

3. Determinar y comparar el flujo salival y algunos síntomas de xerostomía relacionados con la calidad de vida de los pacientes, después de la administración tópica controlada del sustituto de saliva con clorhidrato de pilocarpina, en comparación con la formulación placebo.

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION ARCHIVO HISTORICO

7. MATERIALES Y MÉTODOS

El proyecto se dividió en dos etapas:

7.1. Etapa I. Ensayos analíticos y farmacotécnicos.

Se realizó el análisis farmacopéico de las materias primas (fármaco y excipientes) que se emplearon en la preparación y escalamiento de los lotes a ser utilizados en el estudio clínico: a) el sustituto de saliva con clorhidrato de pilocarpina y b) el del sustituto de saliva sin principio activo (placebo). En ambos casos la realización de las pruebas de evaluación se llevaron a cabo como se marca en las respectivas monografías de la FEUM. [32]

7.1. 2. Materias primas:

Carboximetilcelulosa sódica (QUÍMICA LUFRA)

Metilparabeno (QUÍMICA LUFRA)

Cloruro de sodio (QUÍMICA LUFRA)

Cloruro de potasio (QUÍMICA LUFRA)

Fluoruro de sodio (SIGMA-ALDRICH)

Clorhidrato de pilocarpina (QUÍMICA LUFRA)

Sorbitol (QUÍMICA LUFRA)

Glicerina (QUÍMICA LUFRA)

Aceite esencial de menta (QUÍMICA LUFRA)

Aceite esencial de hierbabuena (QUÍMICA LUFRA)

Ácido cítrico (J.T.BAKER)

Ácido tartárico (J.T.BAKER)

Hidroxipropilmetilparabeno (QUÍMICA LUFRA)

Propilparabeno (QUÍMICA LUFRA)

Goma arábiga (QUÍMICA LUFRA)

Goma xantana (QUÍMICA LUFRA)

Goma de tragacanto (QUÍMICA LUFRA)

7.1.3. Ensayos realizados a materias primas y principio activo

Las pruebas realizadas a cada materia prima y el procedimiento de análisis corresponden a lo especificado en la monografía correspondiente. [32]

7.1.4. Evaluación de producto terminado (sustituto de saliva con clorhidrato de pilocarpina y placebo)

Para la evaluación del producto terminado se empleó la monografía de solución oftálmica de clorhidrato de pilocarpina [32], esto se debió a que a la fecha no existe publicada una monografía para solución tópica bucal de este activo en las farmacopeas de mayor reconocimiento internacional.

7.1.5. Validación del método analítico por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) para la cuantificación del clorhidrato de pilocarpina en solución.

La técnica analítica empleada fue desarrollada y validada previamente en el laboratorio de Farmacia Molecular y de Liberación Controlada de la UAM-X [33]. Para este estudio se realizó una cualificación del analista, así como la reproducibilidad de la técnica.

Preparación de la muestra

Se tomaron 3 mL de la muestra a analizar (sustituto de saliva con pilocarpina y placebo), diluyéndose las soluciones anteriores en 10 mL de agua. Una alícuota de 1.5 mL de ambas diluciones se volvió a diluir por separado en 10 mL de agua y de cada solución resultante se inyectó 50μL.

Condiciones cromatográficas

Se utilizó una columna C 18 (256 mm x 46mm ODS 5 μm), fase móvil: solución amortiguadora de fosfato monopotásico al 5% - metanol (70 - 30), velocidad de flujo 1.5 mL/min., un detector UV a 220 nm, sensibilidad del detector de 0.001 AUF.

7.2. Etapa II. Estudio clínico

Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego (prospectivo, longitudinal, comparativo, experimental [33]).

7.2.1. Población objetivo

- Pacientes de ambos sexos que hayan recibido de 50 a 70 Gy de radiación para el tratamiento de cáncer de la región de cabeza y cuello, de edades entre 18 y 80 años y que presenten síntomas de xerostomía.

7.2.2. Población elegible

- Pacientes que acudieron desde agosto del 2009 a mayo del 2010 al Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional Cancerología, el cual se encuentra ubicado en la Ciudad de México, Distrito Federal.

7.2.3. Criterios de selección:

7.2.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos, entre 18 y 80 años de edad.
- Individuos con historia de neoplasias malignas de cavidad oral, glándulas salivales mayores, orofaringe, hipofaringe, nasofaringe o tejido linfoide de la región cérvico-facial.

- Pacientes que hayan recibido radioterapia en dosis total entre 50 y 70 Gy y la hayan finalizado por lo menos tres meses antes de su incorporación al estudio.
- Pacientes cuyas evaluaciones cardiológica y oftalmológica demuestren que no existen condiciones patológicas que contraindiquen el uso del clorhidrato de pilocarpina.
- Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen la carta de consentimiento. (Anexo 1).

7.2.3.2 Criterios de exclusión

- Historia confirmada de síndrome de Sjögren (SS)
- Historia actual de consumo de medicamentos sialogogos
- Antecedente de consumo de fármacos que reduzcan significativamente la producción salival (tranquilizantes, antiparkinsonianos, antihistamínicos, etc).
- 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.
- Pacientes alérgicos a los componentes del sustituto de saliva y particularmente a la pilocarpina.

7.2.4. Criterios de eliminación

- Abandono voluntario.
- Abandono por reacción adversa.

- Intervención quirúrgica durante el periodo del tratamiento con el sustituto de saliva.
- Administración de quimioterapia durante el tratamiento con el sustituto de saliva.

7.2.5. Procedimiento del ensayo clínico

El médico realizó una valoración clínica y determinó si el paciente era candidato para el estudio aplicando los criterios de selección. Para la asignación al grupo de tratamiento se utilizó una tabla de números aleatorios. De cada paciente se dispuso de información obtenida a partir del expediente clínico (historia de cáncer, diagnóstico definitivo, dosis total de radiación y fecha de la última radioterapia, así como de las enfermedades asociadas no relacionadas con el padecimiento oncológico y el consumo actual de los medicamentos que utiliza para su control). Previo al estudio también se registraron signos vitales. Se aplicó la prueba de test de saliva global (TSG) para medir el flujo salival no estimulado y se aplicó un cuestionario que evalúa la percepción de los síntomas de xerostomía manifestados por el paciente. [35,36] Todo lo anterior, se incorporó en una base de datos y se llevó un registro quincenal durante 10 semanas.

Las composiciones en estudio fueron soluciones formuladas para la aplicación tópica bucal en forma de dispersión (atomización) por el mismo paciente o su familiar. La forma de administración y las condiciones asociadas les fueron indicadas al inicio del estudio a cada paciente o su familiar (dos atomizaciones, tres veces al día, 20 minutos antes de los alimentos); garantizando que se obtuviera una dosis terapéuticamente efectiva, la cual no debía sobrepasar 15 mg/día.[4,6,17]

Al ser un estudio doble ciego, se entregó según el grupo asignado, un frasco de plástico con tapa compuesta del obturador y orificio para la dispersión, el cual contenía 50 mL de la solución según corresponda (sustituto de saliva con o sin fármaco). Se proporcionó un frasco en cada visita o consulta.

7.2.5.1. Mediciones:

- El TSG se basa en la impregnación por la saliva de una tira de papel Whatman 41, milimetrada de 17 cm de longitud y de 1 cm de ancho contenida en una bolsa de polietileno (de acuerdo a la técnica de López-Jornet et al [35]). (Ver anexo 2).
- La percepción de los síntomas (sequedad bucal, ardor, dificultad para la fonación y la dificultad al deglutir) manifestados por el paciente se llevó a cabo mediante la aplicación de una encuesta con una escala ordinal de 0 a 10 que ya ha sido utilizada en diferentes estudios internacionales. (Ver anexo 2).

7.3. Análisis estadístico

Para determinar el efecto del tratamiento con pilocarpina en el flujo salival y en la percepción subjetiva de cuatro síntomas en pacientes con hiposalivación secundaría a radioterapia: *sequedad bucal*, *molestia bucal*, *dificultad de la fonación* y *necesidad de líquidos adicionales al deglutir*, con el fin de evitar la subestimación de la probabilidad del error tipo I por la comparación múltiple y ante la obvia falta de independencia entre mediciones a lo largo del seguimiento, se llevó a cabo el Análisis de Varianza Multivariada (MANOVA). Con esta prueba se pretendía determinar el efecto del principio activo respecto al nivel basal del flujo salival, así como la percepción de los cuatro síntomas a través del tiempo. En todos los análisis estadísticos el nivel de α y β se establecieron como los valores críticos $p<0.05$ y $p<0.2$ respectivamente. Los datos se analizaron por el paquete estadístico JMP® 8 de SAS Institute, Inc.

7.4. Tamaño de muestra

Para realizar todas las pruebas estadísticas mediante análisis MANOVA se hizo el cálculo para detectar una diferencia de 1.5 veces del tamaño de efecto en la prueba estadística de una sola cola con el suficiente poder estadístico ($1-\beta \geq 0.8$).

La fórmula para determinar la diferencia entre dos medias muestrales independientes fue la siguiente:

$$n = [2^*(z_{1-\alpha}+z_\beta)^2\sigma^2]/\Delta^{*2}$$

Donde:

- $\alpha = 0.05$
- $\beta = 0.2$
- $\sigma = 1$ (σ estandarizado)
- $\Delta^* = 1.5$ (1.5 veces mayor de la desviación estándar)

Por tanto:

- $n = [2^*(1.645+0.84)^2 1^2]/1.5^2 = 5.5 \approx \underline{6}$ (seis pacientes en cada grupo)

7.5. Consideraciones Éticas

El protocolo de investigación fue sometido y aprobado por los Comités Científico y de Ética del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN). (Anexo 3). Antes de iniciar el estudio, a los pacientes se les informó del tipo de estudio en que se les involucraría y de sus objetivos, incluyendo la posible mejoría sobre los síntomas derivados de la radioterapia. También se les comunicó que el sustituto de saliva sería proporcionado por la Universidad Autónoma Metropolitana durante el tiempo que durara el estudio, sin costo alguno para ellos. Para cada caso, firmaron un consentimiento informado de participación en el estudio (Anexo 1). El estudio se condujo de acuerdo con lo señalado en Declaración de Helsinki, Buenas Prácticas Clínicas, Normas establecidas en la Ley General de Salud. [37]

8. RESULTADOS y DISCUSIÓN

8.1 Ensayos realizados a materias primas y principio activo

Los análisis de los excipientes y del clorhidrato de pilocarpina utilizados como materia prima en las formulaciones utilizadas en dicho estudio clínico fueron analizados de acuerdo a su monografía individual cumpliendo con las especificaciones de la FEUM. (Ver anexo 4).

8.2. Validación del método analítico por cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) para la cuantificación de clorhidrato de pilocarpina en solución.

El método cromatográfico utilizado para cuantificar el principio activo en la formulación presentó una respuesta lineal en el intervalo de concentraciones de 50 a 500 µg/mL, la ecuación de la recta presento una ordenada al origen de 383.4 y una pendiente de 99.34, con un coeficiente de determinación de 0.993, además de ser preciso y exacto. (Ver anexo 5).
Se obtuvieron los lotes de sustituto de saliva placebo y con clorhidrato de pilocarpina para el estudio clínico cumpliendo con los requisitos de calidad establecidos en su diseño y las especificaciones establecidas en la FEUM para soluciones orales. Para el lote con principio activo el contenido de éste fue de 107.12 % lo cual está en el intervalo establecido en la FEUM para una solución oftálmica de pilocarpina que es de 90 a 110%.

8.3. Estudio clínico

El estudio prospectivo doble ciego incluyó 16 pacientes de los cuales 3 abandonaron el estudio, quedando un total de 13, divididos en dos grupos.

El grupo I con formulación sin principio activo (placebo) quedó conformado por 7 individuos (5 hombres y 2 mujeres) y el grupo II con formulación con clorhidrato de pilocarpina por 6 pacientes (3 hombres y 3 mujeres).

Respecto a la edad promedio de la muestra por género, hubo 8 hombres y 5 mujeres, con una edad promedio de 65.4 años y una desviación estándar de 7.69 años.

La dosis de radiación recibida por todos los pacientes fue de 70 Gys.

En la tabla 1 se presenta el número de neoplasias presentadas por los pacientes de acuerdo a su localización y tipo histológico. En la tabla 2 se describe la información antes mencionada por grupo de tratamiento.

Cabe señalar que ningún paciente presentó algún trastorno dependiente de la dosis, hipersensibilidad al clorhidrato de pilocarpina o a los excipientes del sustituto de saliva.

Tabla 1. Número de neoplasias presentadas por los pacientes del estudio, de acuerdo a su localización y tipo histológico.

No. de Neoplasias	Localización	Tipo Histológico
5	Laringe	Carcinoma Epidermoide
1	Orofaringe	Carcinoma Epidermoide
1	Orofaringe	Linfoepitelioma
1	Lengua	Carcinoma Epidermoide
2	Parótida	Adenocarninoma de células acinares
1	Tiroides	Carcinoma papilar
1	Labio	Carcinoma Epidermoide
1	Supraglotis	Carcinoma Epidermoide

Tabla 2. Edad promedio, número de neoplasias presentadas por los pacientes del estudio, de acuerdo a su localización, por grupo de tratamiento.

Grupo que utilizó sustituto de saliva con pilocarpina	
Edad promedio	64.66 años, D.E 7.09
Número y localización de neoplasias	2 Parótida, 2 Laringe, Orofaringe, Lengua
Grupo que utilizó placebo	
Edad promedio	66.6 años, D.E 9.31
Número y localización de neoplasias	3 Laringe, Tiroides, Supraglotis, Orofaringe, Labio

8.3.1 Para el caso de los resultados del Test de Saliva Global (TSG) se observó lo siguiente:

1.- El grupo II que utilizó la formulación con el principio activo de clorhidrato de pilocarpina (PA), muestra un importante incremento de la producción salival, medida ésta en centímetros en la semana 10 en comparación con la semana 0. Al realizar el análisis de varianza se obtuvo una p= 0.07 (ver figura 2).

2.- Para el grupo I que utilizó la formulación sin principio activo (placebo) no se observa incremento y el valor promedio de flujo se mantiene hasta la semana 10. Al realizar el análisis de varianza se obtiene una p = 0.2647 (ver figura 2).

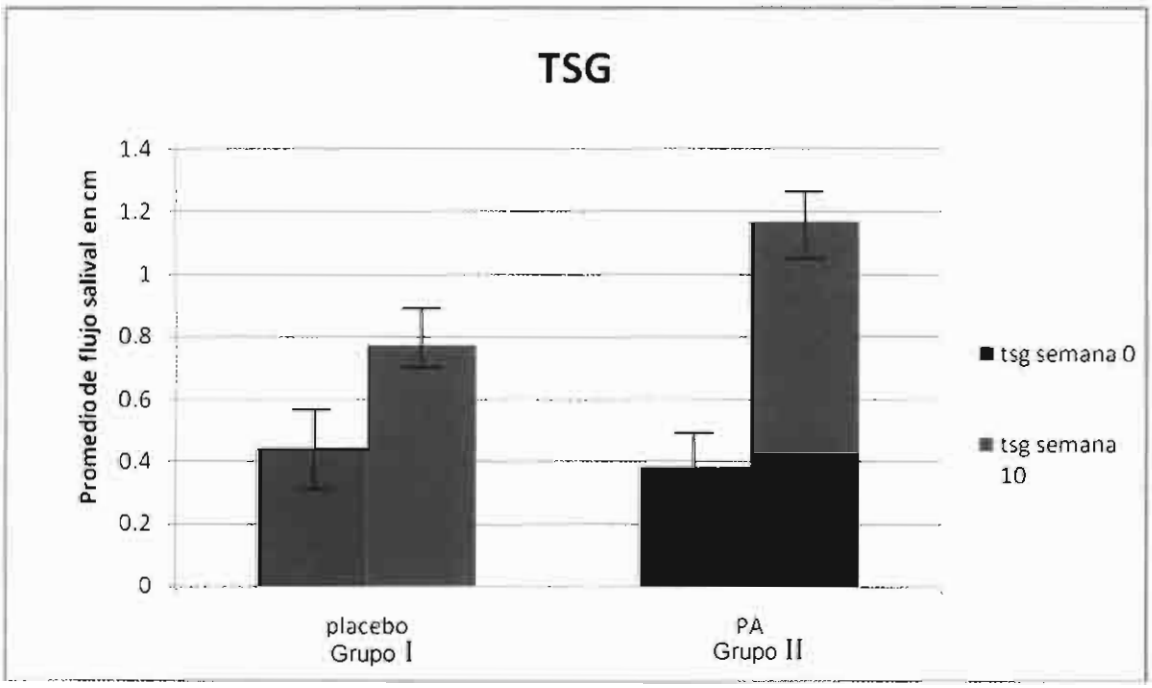


Fig. 2. Comparación del flujo salival promedio en cm, obtenido mediante el test de saliva global (TSG) en la semana (0) y en la semana (10), entre el grupo de pacientes que recibió la formulación placebo y la que contenía clorhidrato de pilocarpina (PA).

3.- Al comparar los grupos que utilizaron las formulaciones con y sin principio activo y aplicar un análisis de varianza multivariado de las mediciones durante las 10 semanas que duró el estudio (ver figura 3), en ambos casos se observó un incremento, pero éste es distinto. Con el placebo, si bien el incremento aparentemente es mayor durante las primeras semanas, en la sexta semana alcanza el valor máximo y el valor promedio permanece estable hasta la semana 10; en cambio, con la administración del principio activo el incremento de flujo salival es aparentemente menor que con el placebo en las primeras 6 semanas, pero a partir de la semana 8 el valor del flujo es significativamente mayor que lo obtenido por el placebo y se observa una tendencia a la alza en la semana 10 o bien, el flujo salival tiende a estabilizarse. Esto último tendrá que comprobarse en un futuro con un estudio que contemple un mayor periodo de administración del medicamento o bien la suspensión de la dosis con seguimiento y medición del flujo durante más tiempo.

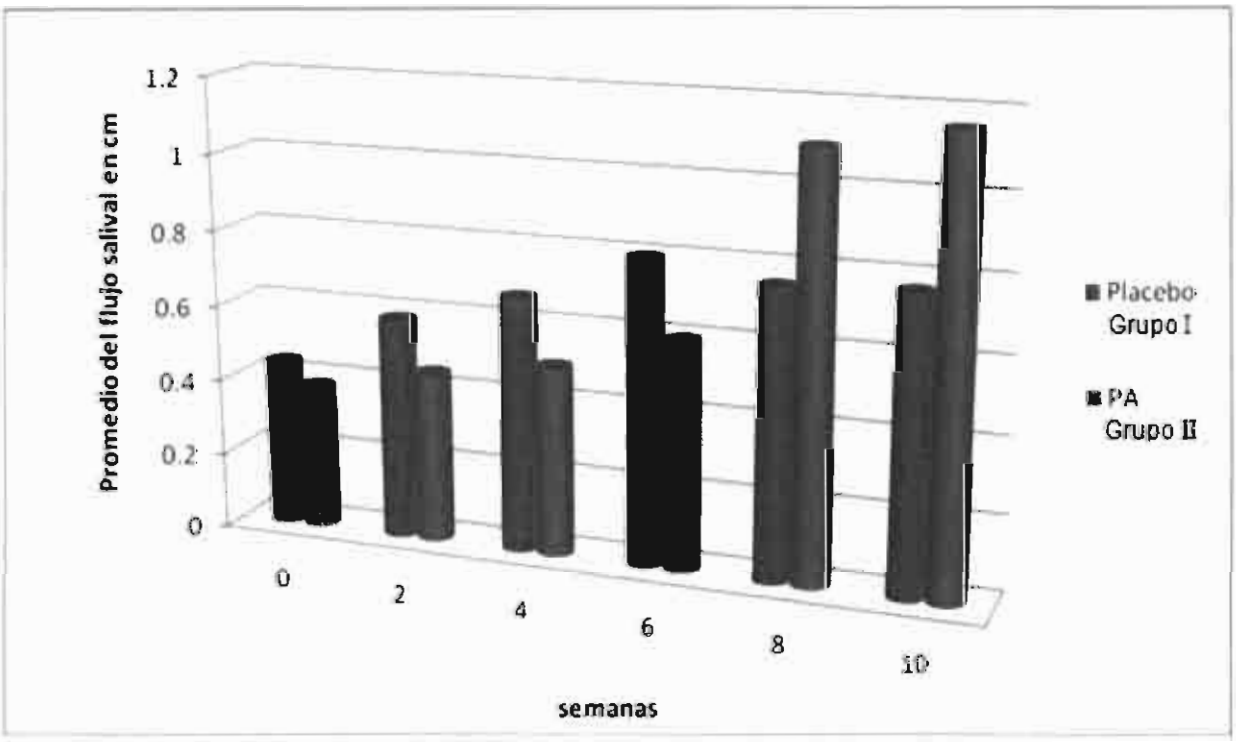


Fig. 3 Comparación de la evolución del flujo salival promedio (en cm), durante 10 semanas entre los pacientes que recibieron el placebo y el principio activo (PA).

Los resultados sobre el incremento en el flujo salival observados en este trabajo concuerdan en lo general, con investigaciones realizadas con pacientes con hiposalivación secundaria a radioterapia en otras partes del mundo, en las que se utilizó la administración oral de tabletas de 5 mg de pilocarpina tres veces al día (España,[38] Alemania, [21]), así como un estudio desarrollado en Australia [4], donde se utilizó un sistema de aplicación tópica en spray y en el que se midió el flujo de saliva en mL/min recolectados en un recipiente graduado.

Por otra parte, en Brasil [5] se realizó un estudio con voluntarios sanos que utilizaron soluciones de aplicación tópica de pilocarpina en concentraciones de 0.5, 1 y 2%, y se comparó el flujo salival obtenido con relación a un placebo. Esta investigación consistió en la aplicación tópica de 10 mL de la solución de pilocarpina, manteniendola durante 1 minuto sin tragársela y posteriormente se desechó; encontrándose que la solución al 2% de pilocarpina fue la que produjo mayor salivación y con ello pretendieron demostrar que el mecanismo responsable para el efecto de la pilocarpina en el flujo salival involucra estimulación local y celular directa.

Todos estos datos apoyan la información que también se obtuvo en este estudio con pacientes mexicanos, y en los que la utilidad de la pilocarpina oral y tópica en solución está condicionada a la existencia de una función residual de las glándulas salivales.

Por otra parte, lo anterior también confirma la necesidad de utilizar una solución en lugar de pastillas de acción tópica, porque particularmente para pacientes con hiposalivación se requiere una acción humectante local previa, tanto para la disolución como la liberación del fármaco en la boca, situación que resta efectividad a las pastillas con pilocarpina, como fue notificado por Hamlar y col. [25].

Otra de las ventajas de la presentación de clorhidrato de pilocarpina incorporada en un sustituto de saliva de aplicación tópica como el producto desarrollado para este estudio, respecto a la administración por vía sistémica, es que se disminuye la probabilidad de trastornos colaterales que son dependientes de la dosis

alcanzada por vía sistémica y se evita la dificultad para deglutir una tableta inherente a los pacientes con hiposalivación. No obstante, será necesario realizar más estudios para evaluar si existe y en qué proporción, un proceso de absorción a través de esta vía de administración (por ejemplo, sublingual), de manera que se pueda confirmar si el efecto es exclusivamente por una estimulación celular directa.

8.3.2 Percepción de síntomas asociados a calidad de vida

Con relación a los resultados de la evaluación de los 4 indicadores de calidad de vida obtenidos mediante la encuesta de percepción de los síntomas mediante la escala continua, a continuación se describe y se analiza la información por cada uno de ellos.

Ardor bucal

Al comparar los resultados de la encuesta de los 2 grupos, con relación al síntoma de ardo bucal, no se presentó una diferencia estadística al final del tratamiento y tampoco al comparar cada grupo individualmente en el puntaje inicial (semana 0) y el puntaje final (semana 10), ya que desde el inicio del tratamiento los pacientes de los dos grupos comparados no manifestaron la percepción de ardor (ver figura 4).

Dificultad en la fonación

En la percepción de la dificultad de la fonación, se observó desde el inicio del tratamiento que los pacientes del grupo II que utilizaron la formulación con PA percibieron una menor dificultad para la fonación en comparación con el grupo I placebo, esto debido a que en el grupo placebo hubo más pacientes con cáncer de laringe, el cual conlleva a que se les haya realizado una laringectomía y esto posiblemente alteró su percepción de la dificultad en la fonación (ver figura 5).

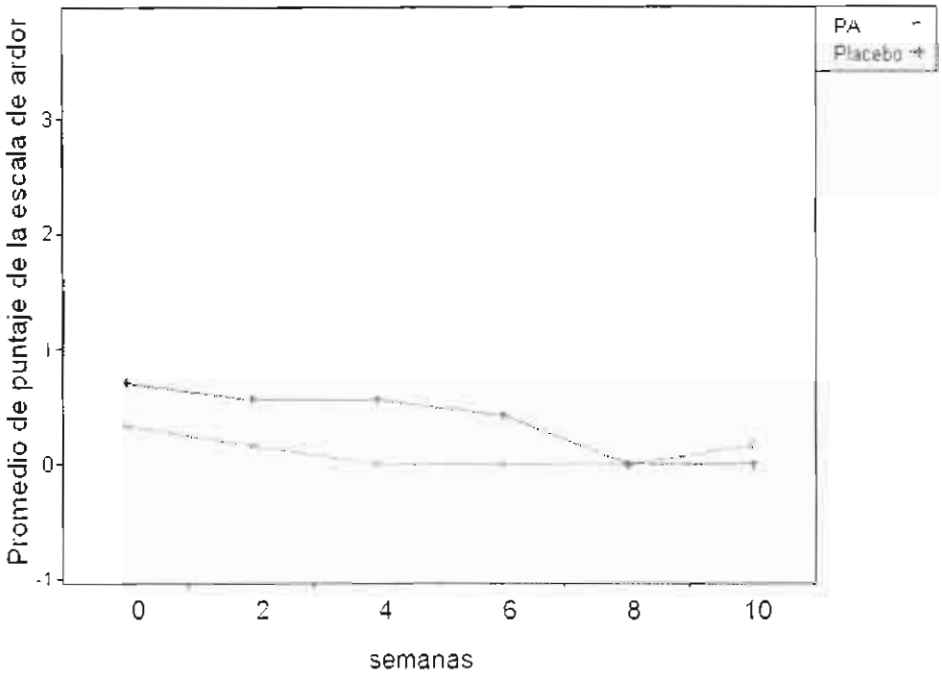


Fig. 4. Comparación de la percepción del síntoma de ardor bucal en pacientes con hiposalivación secundaria a radioterapia, después de la administración durante 10 semanas, de un sustituto de saliva con principio activo (PA) y de un placebo.

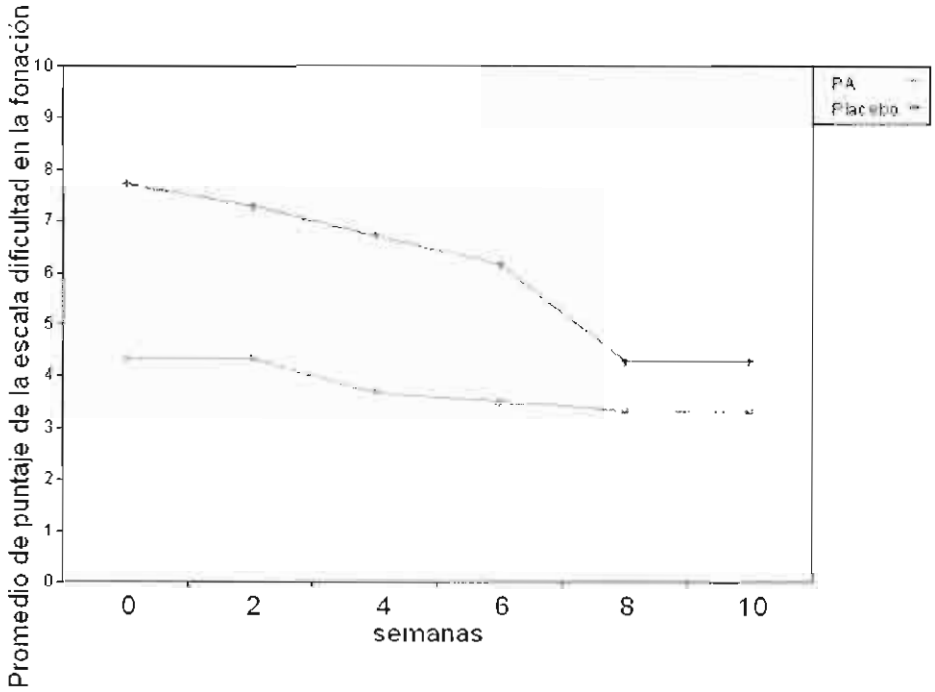


Fig. 5. Comparación de la percepción del síntoma de dificultad en la fonación en pacientes con hiposalivación secundaria a radioterapia, después de la administración durante 10 semanas, de un sustituto de saliva con principio activo (PA) y de un placebo.

Sequedad bucal

Con respecto al síntoma de sequedad bucal, al comparar los dos grupos no se presentó una diferencia estadísticamente significativa al final del estudio, aunque a partir de la semana 2 se observó una rápida disminución del síntoma y una más rápida estabilización en el grupo II que utilizó la formulación con clorhidrato de pilocarpina en comparación con el placebo (Ver figura 6).

Con el análisis de varianza intragrupal se observó que para el grupo que utilizó el sustituto de saliva con clorhidrato de pilocarpina y placebo, si se compara el puntaje inicial (semana 0) y el puntaje final (semana 10), se obtiene una diferencia estadísticamente significativa de p= 0.0001 (ver también figura 8).

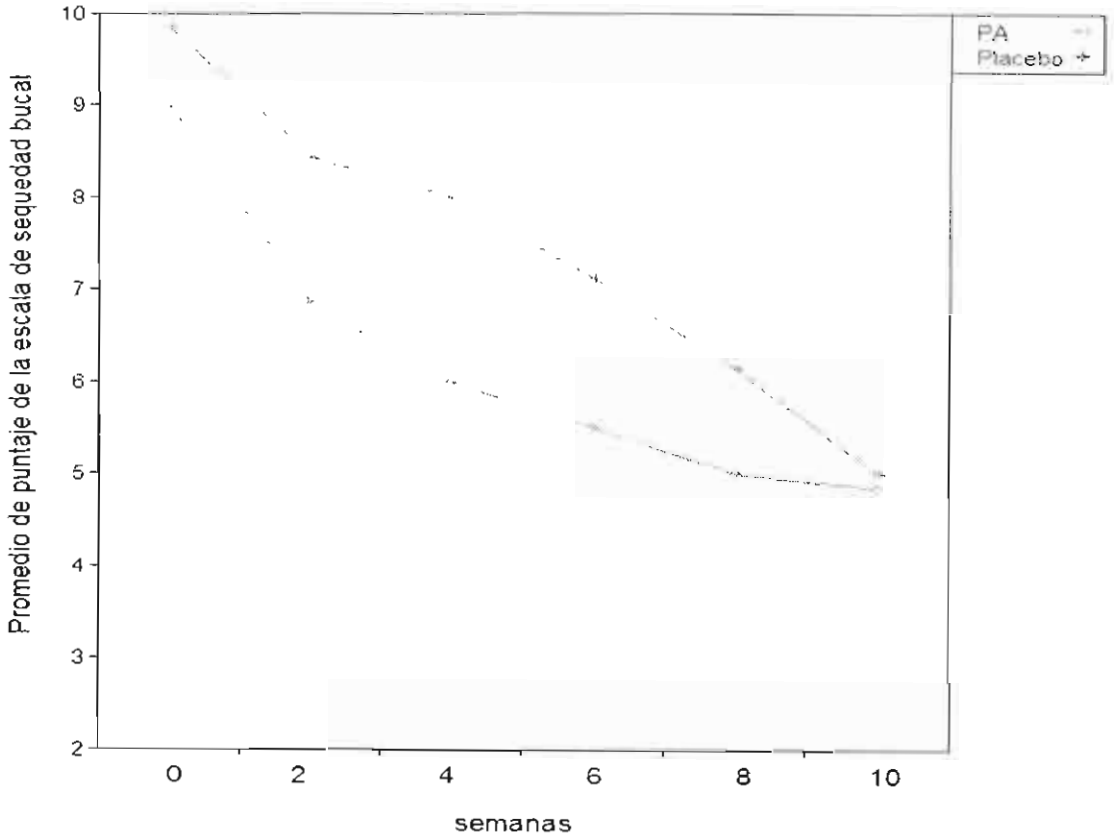


Fig. 6. Comparación de la percepción del síntoma de sequedad bucal en pacientes con hiposalivación secundaria a radioterapia, después de la administración durante 10 semanas, de un sustituto de saliva con principio activo (PA) y de un placebo.

Dificultad en la deglución

En la percepción de la necesidad de ingerir líquidos adicionales al deglutir alimentos no existe diferencia estadística al finalizar el tratamiento (ver figura 7), aunque nuevamente se observa que a la semana 2 los pacientes que se aplicaron la formulación con clorhidrato de pilocarpina percibieron menor dificultad al deglutir, al necesitar menor cantidad de líquidos para la deglución de los alimentos en comparación al grupo I placebo.

El análisis de varianza intragrupal para el grupo II que utilizó el sustituto de saliva con clorhidrato de pilocarpina, comparando el puntaje inicial (semana 0) y el puntaje final (semana 10), se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa de p= 0.05; esto es de gran importancia ya que una parte fundamental en la calidad de vida y en la supervivencia del paciente, es el grado de nutrición en que se encuentra (ver figura 9).

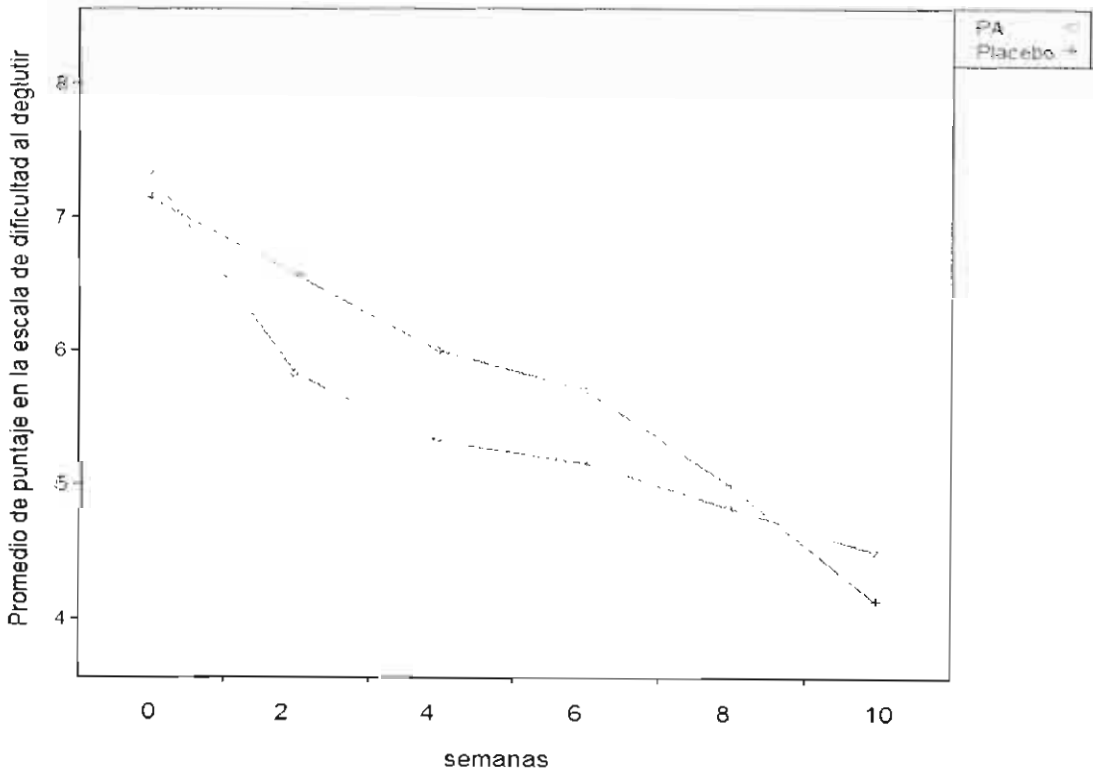


Fig. 7. Comparación de la percepción del síntoma de dificultad al deglutir en pacientes con hiposalivación secundaria a radioterapia, después de la administración durante 10 semanas, de un sustituto de saliva con principio activo (PA) y de un placebo.

Las figuras 8 y 9 permiten observar de otra manera gráfica, mediante barras, la diferencia entre el valor inicial (semana 0) y el final del tratamiento (semana 10), que resultó estadísticamente significativa en cada grupo de tratamiento (PA y placebo, respectivamente). De tal forma, no obstante que tanto para el principio activo como para el placebo la disminución en la percepción del síntoma los valores son semejantes, es importante señalar que tal y como lo mencionan artículos publicados, la estimulación máxima ocasionada por la pilocarpina se da entre la sexta y octava semana, y aparentemente se mantiene el efecto. En cambio, con el placebo no se garantiza que persista la disminución de los síntomas una vez retirado el sustituto de saliva, dado que éste no tiene una actividad farmacológica y sólo proporcionará una sensación confortable, teniendo que administrarse el sustituto de saliva de por vida.

No obstante lo anterior, se necesitarán más estudios para confirmar la permanencia del efecto estimulante de la pilocarpina una vez retirada su administración ampliando el periodo de observación con y sin tratamiento posterior a la semana diez.

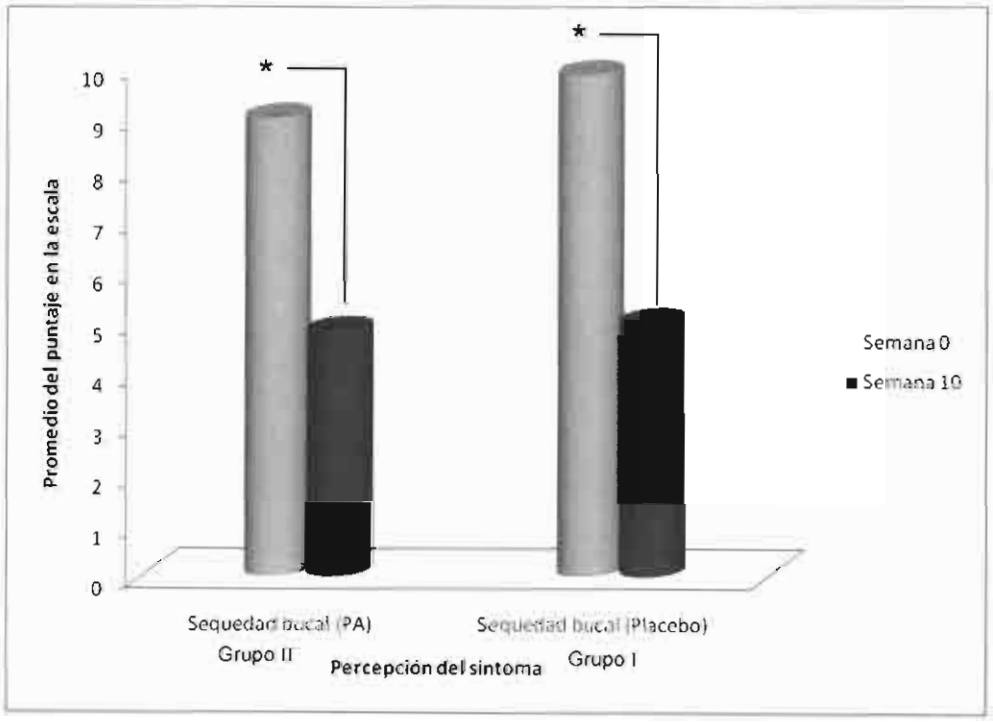


Fig. 8. Comparación intragrupal de la percepción de sequedad bucal en la semana 0 respecto a la semana 10, de los grupos que utilizaron sustituto de saliva con principio activo (PA) y placebo

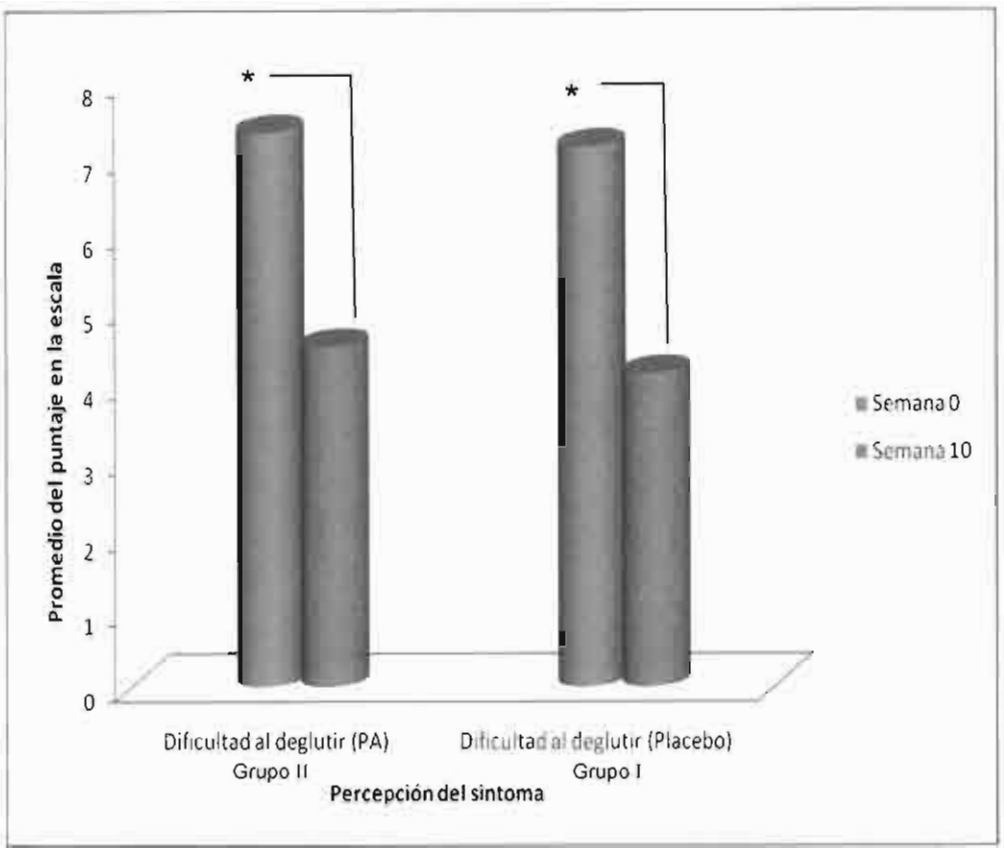


Fig. 9. Comparación intragrupal de la percepción de dificultad al deglutir en la semana 0 respecto a la semana 10, de los grupos que utilizaron sustituto de saliva con principio activo (PA) y placebo.

En un estudio con pacientes australianos en el que se aplicó la solución de pilocarpina por atomización, el intrumento de medición no reveló diferencia estadísticamente significativa al comparar la percepción de síntomas asociados a hiposalivación entre un grupo que utilizó pilocarpina y otro con placebo. Asimismo, aunque se observó un incremento en el flujo de saliva, no se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar el flujo salival entre los dos grupos, y 8 pacientes abandonaron el estudio por malestares como vómito, diarrea y aumento de la sequedad bucal relacionado a la administración de pilocarpina y al vehículo. (4)

Cabe señalar que todos estos resultados sobre la percepción sintomatológica asociada a calidad de vida, sólo deben servir como un referente de apoyo sobre la utilidad del medicamento en la mejora de la calidad de vida del paciente, ya que al igual que ha acontecido en otros estudios donde este tipo de instrumento ha sido utilizado, muestra deficiencias como medio de medición de la percepción sintomática y su posible relación con la producción salival, lo cual se ha atribuido entre otros factores, a que se requiere que en cada entrevista se asista al paciente recordándole en qué consiste cada pregunta y los extremos 0 a 10 de la escala, y que en algunos casos, observe si la percepción actual es distinta a la de la entrevista anterior.

9. CONCLUSIONES

1. El análisis de los excipientes mostró que se cumplió con las especificaciones descritas en la monografía correspondiente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, lo que garantizó la calidad de los mismos.

2. La evaluación de los lotes de sustituto de saliva conteniendo pilocarpina y del placebo, obtenidos para el estudio clínico mostró el cumplimiento de las especificaciones de calidad de acuerdo a diseño y a las pruebas farmacopéicas de soluciones orales.

3. La administración tópica de la saliva artificial que contiene clorhidrato de pilocarpina desarrollada en la UAM-Xochimilco, mostró proporcionar un aumento en el flujo salival de pacientes con hiposalivación crónica debida a radioterapia, lo cual no aconteció con el placebo.

4. El incremento de flujo salival administrando por atomización el sustituto de saliva conteniendo pilocarpina ocurre después de 8 semanas de administración continua y el valor de flujo se mantuvo en la semana 10, lo cual coincide con datos de otros estudios.

5. Con relación a la percepción de los cuatro síntomas asociados a calidad de vida, después de la administración tópica del placebo y de la formulación con pilocarpina, los pacientes manifestaron haber obtenido menor sequedad bucal y dificultad en la deglución, con la administración de la fórmula con pilocarpina.

6. En este estudio no fue posible establecer inferencia sobre los síntomas de ardor bucal y dificultad en la fonación, lo cual se puede atribuir tanto a las deficiencias observadas con el uso de la escala ordinal para evaluar los síntomas de hiposalivación, como la necesidad de establecer para este tipo de estudios, un control específico en la inclusión de pacientes según el tipo de cáncer y tratamiento quirúrgico previo a la radioterapia.

7. No obstante las limitaciones que pudieron observarse en este estudio clínico, se puede concluir que la administración tópica de la fórmula de sustituto de saliva desarrollada en la UAM-X, es una opción de tratamiento auxiliar en la terapéutica de los pacientes mexicanos diagnosticados con cáncer en la región de cabeza y cuello y que fueron tratados con radiación.

8. Si bien el tamaño de muestra de este estudio no fue representativo de todos los genotipos de la población mexicana, con estos datos y los publicados sobre otros tratamientos con pilocarpina en pacientes mexicanos, se puede decir que a las dosis administradas no hay indicios de reacciones adversas mediante los cuales se pueda descartar el uso de este medicamento para pacientes mexicanos con hiposalivación crónica post-radiación. No obstante, en caso de comercializarse y por tanto ampliarse su uso, se tendrá que realizar farmacovigilancia.

10. PERSPECTIVAS

El aumento y el mecanismo de estímulo (local, absorción por mucosas o combinación de éstas) en el flujo salival de pacientes con historia clínica de cáncer e hiposalivación a radioterapia, por efecto de la formulación desarrollada, tendrá que ser confirmado con otro estudio en el que en el diseño se controle o se incluyan como covariables, entre otras opciones, el tipo de cáncer y el tratamiento quirúrgico al que fue sometido el paciente, así como incrementar el tamaño de muestra.

11. REFERENCIAS

1.- Junfin G, Van Dis M, Langlais R, Miles D.(1984). Xerostomia: diagnosis and treatment planning considerations. *Oral Surg.* 58: 248-252.

2.- Schipper RG, Silletti E, Vingerhoeds MH. (2007). Saliva as research material: Biochemical, physicochemical and practical aspects. *Arch Oral Biol.* 52:1114-1135.

3.- Bascones A. et al. (2007). Conclusiones del Simposium 2007 de la Sociedad Española de Medicina Oral sobre "Xerostomía. Síndrome de Boca Seca. Boca Ardiente". *Av Odontoestomatol.* 23 (3):119-126.

4.- Frydrych AM, Davies GR, Slack-Smith LM, heywoods J.(2002) An investigation into the use of pilocarpine as a sialagogue in patients with radiation induced xerostomia. *Austral Dent J. 47: 3*

5.- Bernardi R, Perin C, backer FL, RamosGZ, Gheno GZ, Lopes LR, Pires M, Barros HMT. (2002). Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. *Braz J Med Res.* 35: 105-110.

6.- Mosqueda-Taylor A, Luna-Ortiz K, Irigoyen-Camacho ME, Díaz-Franco MA, Coll-Muñoz AM. (2004). Efecto del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de la producción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 9:204-211.

7.- Mosqueda-Taylor A., Luna-Ortiz K, Irigoyen-Camacho ME, Díaz-Franco MA, Rascón-Ortiz M, Poitevin-Chacón A, Coll-Muñoz AM. (2005). Efecto del clorhidrato de Pilocarpina como protector de la producción salival durante el tratamiento con radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Reporte preliminar. *Rev Ciencias Clínicas.* 6:33-8.

XOCHIMILCO SERVICIOS DE INFORMACION
ARCHIVO HISTORICO

8.- Ganong w. (2005) Fisiología médica, Ed. Manual modern, 20a. Edición. pag 532-534

9.- Narhi T. (1994) Prevalence of subjective feelings of dry mouth in the elderly. *J Dent Res.* 73: 20-25.

10.- Dawes C. (1993). Considerations in the development of diagnostic test in saliva. *Oral Biol.* 694: 265-269.

11.- Gallardo JM. (2008). Xerostomía: etiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Med Instituto Mexicano del Seguro Social.* 46: 109-116

12.- Jiménez D. (2005). Aspectos clínicos y tratamiento de la xerostomía. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello.* 33 (1): 14-20

13.- Nieuw Amerongen AV, Veerman ECI.(2002). Saliva – the defender of the oral cavity. *Oral Dis.* 8:12-22.

14.- Porter SR, Scully C, Hegarty AM. (2004). An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 97(1):28-46.

15.- Vivino FB. et al. (1999). Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren Syndrome. *Arch Int Med.* 159:174-181.

16.- Rhodus NL, Schuh Mj. (1991). Effects of pilocarpine on salivary flow in patients with Sjögren's Syndrome. *Oral Surg Oral, Medicine Oral Pathol.* 72: 545-549.

17.- Valdez I, Fox P. (1993). Diagnosis and management of salivary dysfunction. *Oral Biol and Med*. 4: 271-277.

18.- Ferguson M. (1989). Management of patients with xerostomia. *Compend Contin Educ Dent*. 13: 470-475.

19.- Sreebny L. (1989) Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Int Dent J*. 39: 197-204.

20.- Grisius MM. (2001). Salivary gland dysfunction: A review of systemic therapies. *Oral Surgery Oral, Med Oral Pathol.* 92:156-162.

21.- Wyn R. (1996). Oral pilocarpine (Salagen ®) a recently approved salivary stimulates. *General Dentistry*. 26: 29-32

22.- Neidermeir W, Matthaeus C. (1998). Radiation-induced hyposalivation and its treatment with oral pilocarpine. *Oral Surg Med Oral Phatol Oral Radiol Endod*. 86:541-9

23.- Hendrickson RG. Morocco AP, Greenberg MI.(2004). Pilocarpine toxicity and the treatment of xerostomia. *The Journal of Emergency Medicine*. 26(4): 429–432

24.- Rieke JW, Hafermann MD, Johnson JT, LeVeque FG, Iwamoto R, Steiger BW et al. (1995).Oral pilocarpine for radiation induced xerostomia: Integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 31:661-9.

25.- N. Nakamura et al. (2009). Oral pilocarpine (5 mg t.i.d.) used for xerostomia causes adverse effects in Japanese. *Auris Nasus Larynx* 36: 310–313

26.- Hamlar D D, et al. (1996). Determination of the Efficacy of Topical Oral Pilocarpine for Postirradiation Xerostomia in Patients with Head and Neck Carcinoma. *Laryngoscope.* 106: 972-976

27.- Malouf G., Aragon C., Henson B., Eisbruch A., Ship J. *(2003).* Influence of parotid-sparing radiotherapy on xerostomia in head and neck cancer patients, *Cancer Detection and Prevention.* 27: 305–310

28.- Horiot J.C. (2000). Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiotherapy and Oncology.* 55: 233-239

29.- Guggenheimer J, Moore PA.(2003). Xerostomia: Etiology, recognition and treatment. *JADA.* 134: 61-69

30.- Greenspan D, and Daniels T. (1987). Effectiveness of Pilocarpine in postradiation Xerostomia. *Cancer.* 59:1123-1225.

31.- Mosqueda-Taylor A, Reyes- Macías JF. (2008). Xerostomia e hiposalivación. Sus causas, efectos y tratamientos. Tópicos Selectos de Oncología Bucal. Producción y Desarrollo Editorial. 251-62.

32.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), Novena edición, Tomo I y II, SSA México 2009 : 916-717.

33.- Sánchez Guadalupe. (2004). "Diseño de un producto semisólido bucal con clorhidrato de pilocarpina para problemas de xerostomía" Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, México, D.F. 7-30

34.- Méndez Ramírez, Ignacio. (2001) "El protocolo de investigación. Lineamientos para su elaboración y análisis". Edit. Trillas, México

35.- López-Jornet P, Bermejo-Fenoll A, Bagán-Sebastian JV, Pascula Gómez E. (1996). Comparison of a new test for the measurement of resting whole saliva with the draining and the swab techniques. *Braz Dent J.* 7: 81-86.

36.- López-Jornet P, Camacho- Alonso F. Bermejo-Fenoll A. (2006). A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer´s test. *J Oral Pathol Med.* 331: 244-248

37.- Ley general de salud DOF 27-04-2010, TITULO QUINTO: investigación para la salud, CAPITULO UNICO, SSA, artículo 96-103.

38.- Ruvirosa A. y col. (2005) Recomendaciones clínicas del Grupo Español de Tratamiento Conservador del Cáncer de Cabeza y Cuello (GETCOCACU) para la prevención y la terapéutica de la xerotomía radioinducida. *Oncología;* 28 (6): 267-274

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE (CB/545/09).

Por medio de la presente, hago constar que se me invitó a formar parte de este proyecto de la investigación "**EFECTO DE UNA COMPOSICIÓN DE SALIVA ARTIFICIAL CON CLORHIDRATO DE PILOCARPINA Y DE UN HUMECTANTE, EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPOSALIVACIÓN CRONICA** " el cual tiene por objetivo, evaluar el efecto del mencionado medicamento en un grupo de pacientes con cáncer de cabeza y cuello que se encuentren bajo tratamiento a base de radioterapia y compararlo con un grupo de pacientes que recibirá un humectante.

El principio activo de esta formulación de prueba, ha sido aprobado en varios países (E.U.A. y países europeos), en donde desde hace varios años se utiliza para incrementar la producción salival y prevenir las complicaciones derivadas de la sequedad bucal en padecimientos en los que existe reducción de la producción de saliva por causas diversas, incluyendo el daño glandular por radioterapia.

Para que usted pueda decidir si participa o no en este estudio, es importante que conozca los posibles beneficios y riesgos derivados del medicamento en cuestión. Así como la posibilidad de recibir un humectante sin principio activo.

BENEFICIOS ESPERADOS

El principio activo contenido en la formulación de saliva artificial contribuye a disminuir la sequedad bucal secundaria a radioterapia, lo que puede dar por resultado una producción salival mayor que la observada en pacientes que no reciben el medicamento después de la fase de radiación, disminuyendo de este modo las molestias secundarias a la falta de saliva en boca. Sin embargo, también existe alguna posibilidad de que usted no obtenga ningún beneficio.

El medicamento le será proporcionado en forma gratuita mientras usted se encuentre participando en el estudio. Es importante señalar que usted estará contribuyendo a la generación de información científica acerca del clorhidrato de pilocarpina, la cual en un futuro puede ayudar a otros pacientes, que como usted, sufren de disminución importante en la producción de saliva.

Desafortunadamente en México no existen otros tratamientos similares que sirvan como paliativo en el daño glandular salival por radioterapia, por lo que no es posible proponerle otra opción en caso de que usted no acepte participar en esta investigación.

RIESGOS Y MOLESTIAS

En el caso de las tabletas orales de clorhidrato de pilocarpina, han presentado de forma transitoria algunos síntomas relacionados con el incremento de la secreción de otras glándulas como las sudoríparas y gastrointestinales, lo anterior puede ocasionar sudoración, escalofríos, cefalea, visión borrosa y malestar gastrointestinal leve como náusea o diarrea. También puede presentarse ocasionalmente, modificaciones en cuanto a la función cardiovascular y otros síntomas, los cuales, en caso de presentarse, suelen ser leves y reversibles mediante ajustes en la dosis del medicamento.

Con relación a la aplicación tópica de clorhidrato de pilocarpina es importante señalar que no se tiene información acerca de posibles daños ocasionados por esta vía de administración. Por ello, en este estudio no se incluirán aquellos pacientes que presenten enfermedades cardiovasculares no controladas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial o glaucoma.

Si usted llegara a presentar alguna alteración funcional como resultado directo del uso del clorhidrato de pilocarpina, se suspenderá el fármaco y (en estudio),se le brindará la atención médica necesaria y la Universidad Autónoma Metropolitana asume la responsabilidad del costo derivado de dicha atención médica, siempre y cuando exista una relación directa entre el daño y los procedimientos del estudio, y siempre que dicho daño no haya sido causado por una falta o desapego a los lineamientos establecidos en el protocolo de estudio.

EMBARAZO

Se recomienda que todos los pacientes utilicen un método anticonceptivo efectivo o abstinencia sexual durante el estudio.

Las pacientes que tengan la posibilidad de quedar embarazadas no deberán tomar este medicamento, a menos que estén utilizando un método anticonceptivo durante todo el tiempo que dura el estudio. La seguridad del clorhidrato de pilocarpina durante el embarazo es desconocida, por lo que las mujeres que tengan la posibilidad de quedar embarazadas deberán tener una prueba de embarazo negativa dentro de los 14 días previos a la primera dosis del medicamento.

Este trabajo ha sido aprobado por el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología, lo que garantiza la protección de los derechos de los participantes en este estudio clínico. Los investigadores responsables del estudio son los mencionados en el protocolo.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

A cada paciente se le entregará inicialmente un frasco con 50 mL de saliva artificial conteniendo clorhidrato de pilocarpina o un humectante sin clorhidrato de pilocarpina que se utilizaran en el estudio con fines comparativos, los

investigadores ignoran cual es la formulación que contiene clorhidrato de pilocarpina.

La formulación entregada al paciente, será administrada por vía bucal tópica (dos atomizaciones tres veces al día) todos los días a partir desde que se proporcione el producto y hasta el posterior retiro del producto. Se aplicará la prueba se saliva global (TSG). Cada paciente será revisado por los investigadores responsables, quienes harán una valoración de la producción salival y medición de los signos vitales y la valoración de calidad de vida.

CONFIDENCIALIDAD

Toda la información recopilada durante este estudio es confidencial, en conformidad con la ley.

El Comité de Ética del Instituto Nacional de Cancerología, el personal involucrado en la investigación perteneciente a la Universidad Autónoma Metropolitana y las autoridades de la Secretaría de Salud puede examinar su expediente médico en relación con este estudio. Los formularios de registro de caso y otros registros médicos, que no lo identifican a usted por su nombre, se transmitirán al personal involucrado en la investigación perteneciente a la Universidad Autónoma Metropolitana quien solicita de su apoyo para el estudio. Si se publican los resultados del estudio, su identidad permanecerá secreta.

Hago constar que se me ha explicado en qué consiste este estudio y cuáles son los posibles beneficios y efectos colaterales de las preparaciones en estudio.

Entiendo que estoy en mi derecho a solicitar cualquier aclaración e información sobre la investigación en cualquier momento del desarrollo de la misma. También

entiendo que puedo retirarme en el momento que desee y sin que esto me afecte en futuros tratamientos que requiera en el hospital.

Fecha _____/_____/_____ (día, mes año)

_____ _____

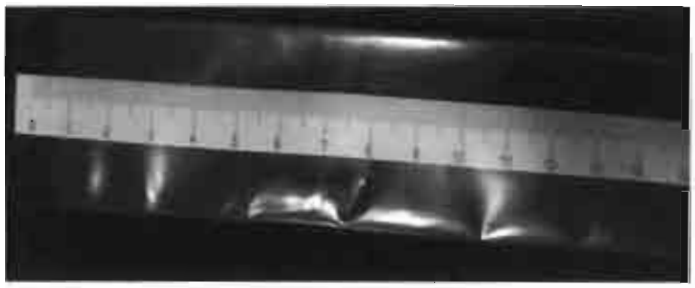
Nombre y firma del paciente Nombre y firma del investigador

_____ _____

Nombre y firma de testigo Nombre y firma de testigo

ANEXO 2

El TSG se basa en la impregnación por la saliva de una tira de papel Whatman 41, milimetrada de 17 cm de longitud y de 1 cm de ancho contenida en una bolsa de polietileno, la cual se coloca en el piso de la lengua y se sostiene con los labios.



Tira de papel utilizada para el Test de Saliva Global (TSG)

Forma de aplicar el TSG

Cuestionario que evalúa la percepción de 4 síntomas ocasionados por hiposalivación manifestados por el paciente a través de una escala ordinal de 0 a 10.

USTED SIENTE:

Sequedad Bucal												
Húmeda	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Extremadamente seca
Molestia bucal												
Ardor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sin ardor
Dificultad en la fonación												
Sin dificultad	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Extremadamente difícil
Al deglutir alimentos												
No necesita cantidades adicionales de líquidos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Ingiere solo líquidos

ANEXO 3

Carta de aceptación de del comité de ética

Instituto Nacional de Cancerología

No. Ref. INCAN/CC/256/09
CA/137/CB/545/09

13 de Agosto de 2009

Dr. Kuauhyama Luna Ortiz
Investigador Principal
P r e s e n t e.

Comunicamos a usted que en la **Décima Sesión Ordinaria del Comité Científico** y en la **Centésima Cusdragésima Séptima Sesión Ordinaria del Comité de Bioética**, se presentó el protocolo **"Efecto de una solución bucal humectante con clorhidrato de pilocarpina en pacientes con hiposalivación secundaria a radioterapia. Estudio clínico doble ciego"**, **(009/028/POI)**, y los miembros de los mismos decidieron:

Aprobarlo

Esta aprobación tiene vigencia hasta el 13 de agosto de 2010, por lo que en caso necesario le solicitamos atentamente someter su renovación anual antes de esa fecha. Así mismo le comunicamos que al realizar este proyecto adquiere el compromiso ineludible de informar a los Comités y la Dirección de Investigación de los avances de su proyecto, las presentaciones en congresos nacionales, así como sus publicaciones.

Atentamente,

Dr. Luis A. Herrera Montalvo
Presidente del Comité Científico.

Dr. Juan W. Zinser Sierra
Presidente del Comité de Bioética

LAHM/MGCH/agp

SALUD

ANEXO 4

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO
LABORATORIO DE FARMACIA MOLECULAR Y LIBERACIÓN CONTROLADA

INFORME DE CONTROL DE CALIDAD
CLORHIDRATO DE PILOCARPINA

LOTE: 1029172
FECHA DE FABRICACIÓN: 02/2006
FECHA DE CADUCIDAD: 05-2010

	Especificaciones	Resultados
Descripción	Cristales incoloros o polvo cristalino blanco, higroscópico	Cumple
Solubilidad	Muy soluble en agua y alcohol	Cumple
Ensayo de identidad B	Una solución de la muestra (1:20), da reacción positiva a las pruebas para cloruros.	Cumple
pH	Entre 3.5 y 4.5	4.0
Temperatura de fusión	Entre 199 y 205°C	205°C
Intervalo de fusión	No excede de 3°C	205-206
Pérdida por secado	No mayor al 3%	2.7%
Residuo de ignición	No más de 0.1%	Cumple
Hierro	1 ppm	Cumple
Sustancias relacionadas	Isopilocarpina menos de 1%, ácido pilocárpico menos de 0.5%	Cumple
Valoración	Cada mL de SV de ácido perclórico 0.1 N en acido acético glacial equivale a 24.47 mg de clorhidrato de pilocarpina	24.3 mg

Referencia: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 2008, Novena edición, Pág. 1209-1210.

Analista

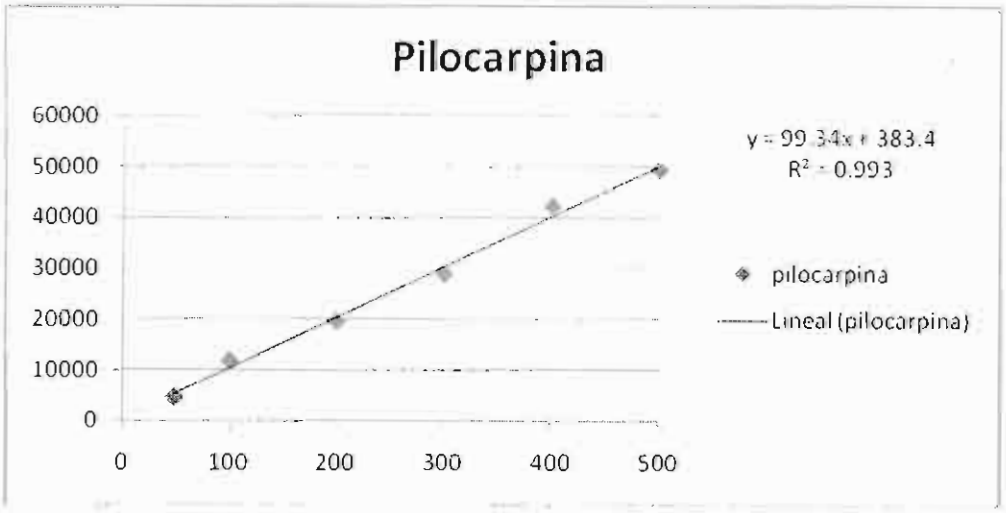
QFB. Eric Alejandro García López

ANEXO 5

Validación del método analítico para la cuantificación de pilocarpina.

LINEALIDAD DEL SISTEMA

Concentración (µg/mL)	Altura	Altura	Altura	Altura promedio	D.E	CV
50	4659	4782	4611	4684	88.1986	1.8830 %
100	11517	11890	11672	11693	187.3846	1.6025 %
200	19756	19825	19391	19657.3333	233.2174	1.1864 %
300	28451	29111	28902	28821.3333	337.3134	1.1704 %
400	41708	42592	42130	42143.3333	442.1508	1.0492 %
500	49237	48982	49652	49290.3333	338.1691	0.6861 %



Pendiente	99.34	Intervalo de confianza para la pendiente poblacional	(91.08 - 107.57)
Ordenada al origen	383.4	Intervalo de confianza para la ordenada al origen poblacional	(-2122.24 - 2889.06)
Coeficiente de determinación	0.993	Coeficiente de variación de regresión	5.83 %

PRECISIÓN

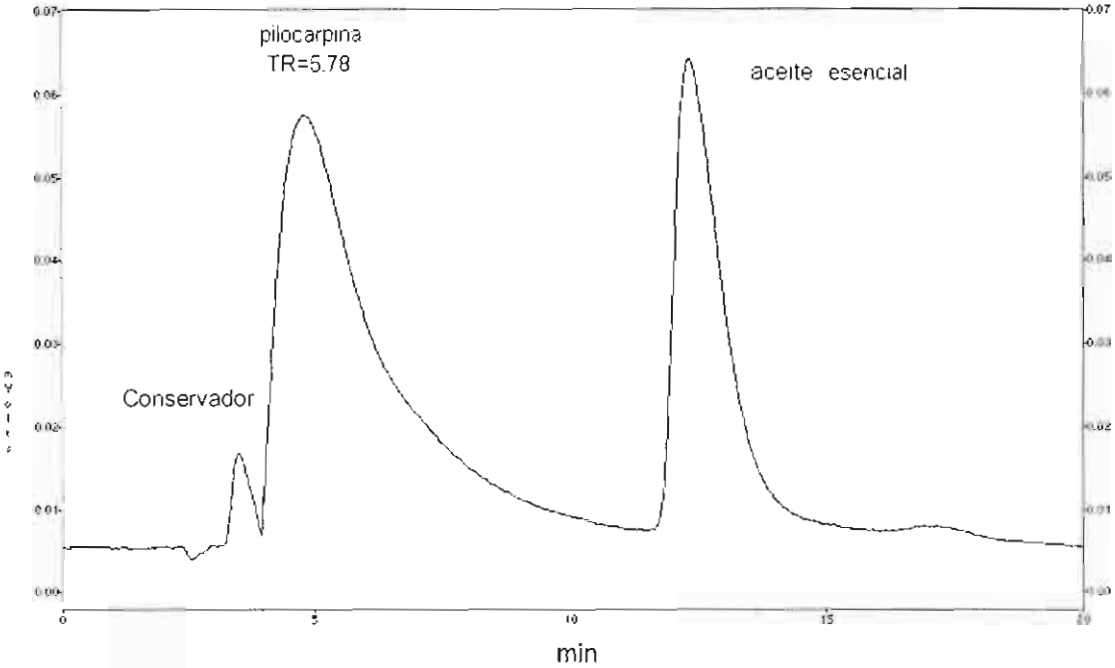
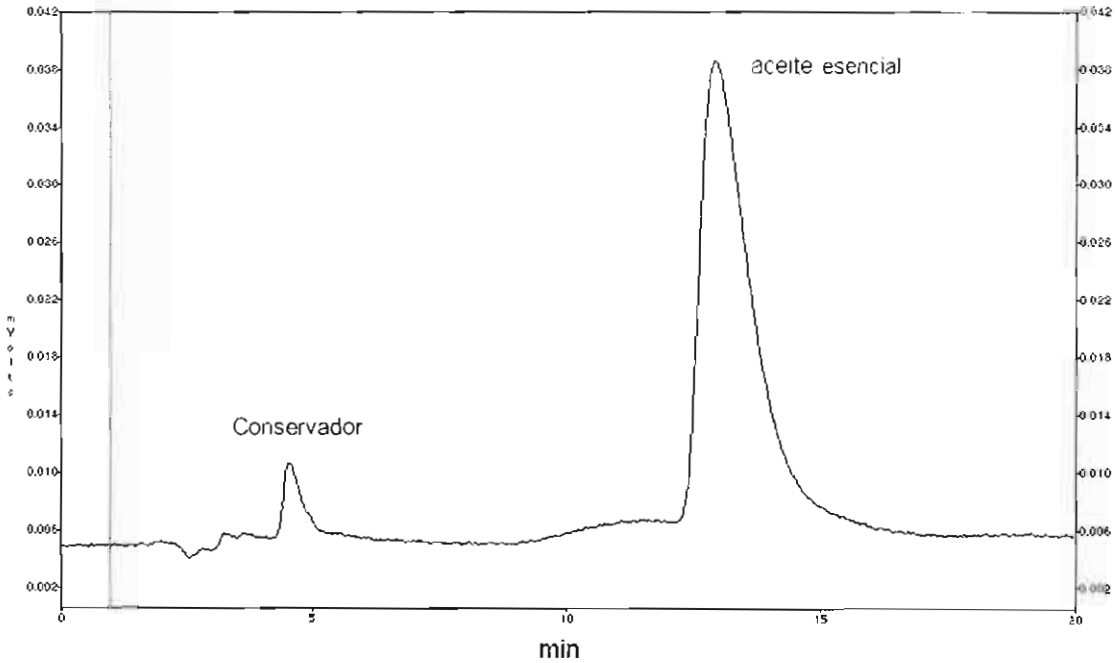
Altura promedio	38934
Altura Promedio	39343.5
Altura Promedio	37911
Promedio	38729.5
D.E	737.820608
CV	1.90506102 %
n	6

EXACTITUD Y REPETIBILIDAD DEL MÉTODO

CANTIDAD ADICIONADA (mg)	CANTIDAD RECUPERADA (mg)	% DE RECOBRO
8	8.62371653	107.796457
8	8.71532112	108.941514
8	8.39487283	104.93591
	Promedio	107.224627
	Desviación Estándar	2.06311827
	Coeficiente de variación	1.92 %
	Intervalo de confianza para la media poblacional	(98.35 - 116.10)

CROMATOGRAMAS

1.- Cromatograma de la muestra del sustituto de saliva con pilocarpina analizada por CLAR (300 µg/mL)



2.- Cromatograma de la muestra del sustituto de saliva (placebo)