



**Facultad de ciencias de la Salud**

**EFFECTIVIDAD DEL BETANECOL COMPARADO CON PILOCARPINA  
PARA RESTITUIR EL FLUJO SALIVAL NORMAL, EN PACIENTES CON  
CÁNCER IRRADIADOS Y/O EN TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA**

**POR: Constanza Angélica Rodríguez Provoste & Fernanda Ester Saldía  
Araneda.**

**Tesis presentada a la facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del  
Desarrollo para optar al grado académico de licenciadas en Odontología**

**PROFESOR GUÍA**

**Sr. Patricio Fabián Oliva Mella**

**Diciembre 2016**

**CONCEPCIÓN**

## **DEDICATORIA**

A Eduardo Manuel Saldía Aguilera, por hacer que cada día cuente y ser el vivo símbolo de que el amor no tiene límites. También a María Angélica Provoste Medina por su constante presencia y apoyo en esta etapa.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a nuestro docente guía, Patricio Oliva, por su apoyo incondicional durante estos dos años de trabajo y también agradecemos mutuamente por nuestra dedicación y esfuerzo.

<b>TABLA DE CONTENIDOS</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>DEDICATORIA</b>	<b>ii</b>
<b>AGRADECIMIENTO</b>	<b>iii</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>v</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>3</b>
<b>ANALISIS DE RESULTADOS</b>	<b>6</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>12</b>
<b>RECOMENDACIÓN</b>	<b>14</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>15</b>

## RESUMEN

**Introducción:** Hoy en día, se ha visto un aumento en la incidencia de casos de personas que padecen cáncer. Estos pacientes han sido sometidos a tratamientos invasivos tanto de quimioterapia como radioterapia, que no sólo afectan a células malignas de la enfermedad, sino que también las normales. Por esta razón, se generan efectos adversos que agravan la situación del paciente. Es por esto que se requieren soluciones farmacéuticas que prometan aliviar los efectos no deseados que afectan a los pacientes, para así poder mejorar su calidad de vida. **Objetivo:** Evaluar la efectividad del Betanecol en comparación con la Pilocarpina, para el tratamiento de pacientes que han sido diagnosticados con xerostomía, en los cuales se ha presentado este efecto secundario, a causa del tratamiento activo contra el cáncer, ya sea quimioterapia o radioterapia. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática tipo metaanálisis, y se seleccionaron y estudiaron artículos científicos aleatorizados de diversas fuentes como Pubmed, Scielo, Cochrane, recursos de información y bibliotecas y mediante búsqueda manual, donde fue analizado el efecto de la Pilocarpina y Betanecol, en el tratamiento de la xerostomía de pacientes en tratamiento contra el cáncer. La estrategia se resume en: identificación del problema, identificación de palabras claves, búsqueda sistemática, selección de artículos mediante análisis crítico, utilización de sistema Review manager, análisis de sensibilidad de los artículos y metaanálisis. **Resultados:** De los tres metaanálisis que se realizaron, el primero donde se comparó pilocarpina versus placebo, las medidas de resumen se posicionaron sobre la pilocarpina, al igual que el tercer estudio, donde se comparó pilocarpina versus estimulación eléctrica. En el segundo, donde se analizó pilocarpina versus Betanecol, las medidas de resumen se

posicionaron sobre el Betanecol, sin embargo, con un efecto farmacológico común en ambos medicamentos. Por lo tanto, se sugiere el uso de pilocarpina como estimulador salival. **Discusión:** el análisis de los artículos reveló que el uso de pilocarpina es más efectivo, tanto en el tiempo de demora del efecto como en la cantidad de flujo salival estimulada, en pacientes con xerostomía bajo tratamiento de quimioterapia o radioterapia.

**PALABRAS CLAVES:** Pilocarpina, Betanecol, radioterapia, cáncer, xerostomía, flujo salival.

## **INTRODUCCIÓN**

El cáncer es una de las principales enfermedades que causan mayor cantidad de mortalidad y morbilidad en todo el mundo, afectando cualquier parte del organismo. Un diagnóstico a tiempo, conlleva a realizar un tratamiento adecuado y eficaz, tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia farmacológica, que en conjunto actúan erradicando la enfermedad en sus etapas tempranas. Sin embargo, muchas veces el tratamiento resulta muy invasivo, generando varios efectos adversos como náuseas, vómitos, alopecia, hipersensibilidad cutánea, y uno de los más relevantes a nivel bucal, la hiposialia, que a su vez, genera una serie de cambios bucales, afectando dientes, mucosa, glándulas salivales y tejidos en general, por lo que el paciente siente falta de humectación bucal, conocida como xerostomía. “La xerostomía es un efecto secundario muy frecuente y con alto impacto en la calidad de vida de los pacientes al tratamiento radioterápico” (Martín, López & Cerezo, 2014, p. 62).

Esto genera la entrada para otros tratamientos farmacológicos que tienen por objeto, contrarrestar la sequedad bucal y los problemas que genera. “La sequedad bucal se define como la sensación subjetiva de sequedad bucal, pudiendo ir acompañado o no de una disminución en la cantidad de saliva producida” (Sánchez, 2004, p. 41).

El Betanecol es un sialogogo, análogo de la acetilcolina, pero resistente a las colinesterasas, lo que genera un efecto más prolongado. Se ha utilizado ampliamente en pacientes con cáncer de cabeza y/o cuello, pero ha presentado contraindicaciones tales como úlcera péptica, bradicardia, párkinson, asma, oclusión coronaria y

obstrucción intestinal, además, ha generado efectos no deseados como cefaleas, náuseas, vómitos, diarreas, sudoración y molestias intestinales.

Por otro lado, la pilocarpina “es una amina terciaria extraída de un alcaloide, el pilocarpus jaborandi que se encuentra principalmente es Sudamérica” (Silvestre, Miralles, & Martínez, 2004, p. 273). Es un potente estimulador de los receptores muscarínicos con efecto importante sobre la “Secreción de las glándulas exocrinas salivales, lagrimales, gástricas e intestinales, células mucosas del tracto respiratorio y del páncreas” (Sánchez, 2004, p. 43). Este fármaco presenta ciertas contraindicaciones de su uso, como lo es “En pacientes que tengan asma, enfermedad obstructiva crónica, enfermedades coronarias, hipertiroidismo, Parkinson, iritis, glaucoma de ángulo cerrado, embarazo y lactancia” (Sánchez, 2004, p. 43), así como también su uso ha generado algunos efectos adversos como sudoración, enrojecimiento, incontinencia, náuseas, vómitos, diarrea, lagrimeo, miosis, aumento de la frecuencia urinaria, arritmias, hipertensión arterial, agitación y broncoespasmo.

El objetivo de esta investigación es evaluar la efectividad del Betanecol en comparación con la Pilocarpina para el tratamiento de pacientes que han sido diagnosticados con xerostomía, en los cuales se ha presentado este efecto secundario a causa del tratamiento activo contra el cáncer ya sea quimioterapia o radioterapia.



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. Se efectuó un metaanálisis de la información obtenida en los artículos relacionados con los medicamentos pilocarpina y Betanecol, que además incorpora componentes como quimioterapia y radioterapia en pacientes que presentaron xerostomía como efecto adverso.

Aplicación de criterios de selección: se incluyeron estudios clínicos controlados y aleatorizados, además de ensayos clínicos. Entre los criterios de inclusión estuvieron hombres y/o mujeres adultos de un rango de edad entre 20 a 80 años, en tratamiento activo contra el cáncer, ya sea quimioterapia o radioterapia y que como efecto secundario a éste, hayan presentado xerostomía. Entre los criterios de exclusión las personas pertenecientes al estudio no debieron presentar hipertiroidismo, asma, virus de inmunodeficiencia adquirida, diabetes, Parkinson, patologías cardíacas, epilepsia, síndrome de Sjogren, úlceras pépticas, bradicardia, oclusión coronaria, obstrucción intestinal urinaria, enfermedad obstructiva crónica, glaucoma de ángulo cerrado, embarazadas, mujeres en lactancia, y menores de 20 años.

Estrategias de búsqueda: se buscó en la bases de datos tales como Pubmed (2000-2016), Scielo (2000-2016), Cochrane (2000-2016), recursos de información y bibliotecas y búsqueda manual (Fig. 1). Se contactó a investigadores de dos publicaciones con el objeto de aclarar conceptos. Se realizó con dos revisores independientes.

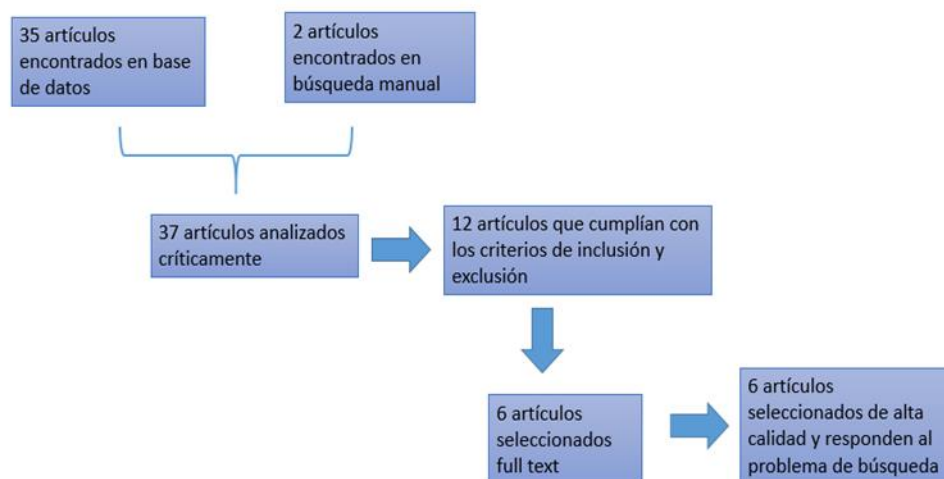


Figura 1. Estructura de la búsqueda sistemática

Para la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras claves; cáncer, flujo salival, xerostomía, Betanecol, pilocarpina, radioterapia, quimioterapia, con los siguientes términos booleanos AND y OR.

Para la intervención se utilizaron artículos en los cuales se evaluó el uso de Betanecol y pilocarpina en pacientes que presentaron xerostomía posterior al tratamiento contra el cáncer. Se excluyeron estudios que no cumplieron con los criterios de selección o que se enfocaran indirectamente con el objeto de estudio.

Se recopilaron 37 estudios que respondían al concepto de efectividad de los medicamentos antes mencionados.

Los ensayos clínicos seleccionados fueron sometidos a la evaluación de la guía clínica Consort, en su etapa de elaboración, por lo cual no fue necesario su segunda

evaluación en el proceso de revisión sistemática. De los artículos seleccionados se ingresaron al programa Review manager para el metaanálisis final.

Análisis estadístico: el proceso de análisis de la información de los artículos seleccionados se basó en los siguientes pasos: descripción cualitativa de los estudios incluidos, “funnel plot” para la información de los resultados de especificidad de los estudios individuales para cada método se combina medicamentos y xerostomía (RevMan versión 5.1), se buscó la presencia de sesgo de publicación mediante gráficos en embudo y sus respectivos intervalos de confianza (IC), se buscó la presencia de heterogeneidad de los estudios incluidos.

El análisis se realizó a través de la aplicación de un modelo aleatorizado, se utilizó Mantel Haenszel para el estudio, ya que involucra estudios con muestras pequeñas y escasos eventos. La heterogeneidad se analiza mediante  $\chi^2$ , con un  $I^2$  considerando los valores de 25%, 50% y 75%, como bajo, moderado y alta heterogeneidad.

Para el análisis se opta por el modelo de efecto fijo, asumiendo que cualquier variación observada en las puntuaciones se debió al error experimental de cada estudio particular, todo con una confiabilidad de un 95%.

La evaluación del riesgo de sesgo fue una evaluación de: sesgo de randomización, sesgo del ciego y sesgo de la evaluación del Outcome.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

El número de estudios que cumplían con los criterios de inclusión (previamente analizados) fueron 12 artículos científicos, de los cuales se utilizaron 6 para el metaanálisis, que sumaron una cantidad de 382 pacientes de forma global. A continuación se muestra el análisis de todos los artículos.

autor	total	intervención	comparación	N intervención	N comparación	Unidad medida	Evento intervención	Evento comparación
<b>PB Lockhart (2005)</b>	36	Pilocarpina	Placebo	20	16	días	--	--
<b>Graziella Chagas (2015)</b>	84	Betanecol	Placebo	42	42	ml	16	12
<b>Mervyn Gornitsky (2004)</b>	58	Pilocarpina	Placebo	29	29	Gr	28	27
<b>S Fuentes (2004)</b>	32	Pilocarpina	Placebo	16	16	ml	--	--
<b>Jana M Rieger (2012)</b>	69	Pilocarpina	SGT	33	36	ml	9	26
<b>Mark S (2005)</b>	26	Pilocarpina	Placebo	28	28	ml	26	20
<b>Naresh Jha. (2009)</b>	120	Pilocarpina	Placebo	60	60	ml	13	25
<b>Gorsky (2004)</b>	42	Pilocarpina	Betanecol	17	25	mg	6	7

Tabla 1: Descripción de artículos que cumplen con criterios de inclusión y exclusión

Para el análisis se optó por el modelo de efecto fijo, asumiendo que cualquier variación observada en las puntuaciones se debió al error experimental de cada estudio particular, todo con una confiabilidad del 95%. El modelo estadístico para el metaanálisis que se utilizó fue un OR (Odds ratio), con un M-H (Mantel Haenszel).

De los estudios seleccionados se efectuó el metaanálisis, del cual se desprendieron los procesos analíticos, que en su conjunto derivan en la evaluación de la

homogeneidad de los resultados permitiendo la recomendación clínica del procedimiento.

El metaanálisis general, presenta una heterogeneidad baja moderada de un I<sup>2</sup>: 44%, evidenciando una significatividad mayor al 0.05%, que demostró la presencia de homogeneidad, lo cual implicó que los intervalos se superponen en el estudio, existiendo un efecto farmacológico común.

El metaanálisis de la pilocarpina, con los controles, se dividió en tres subgrupos, el primero implicó pilocarpina vs placebo, el segundo es pilocarpina vs Betanecol y el tercero pilocarpina vs estimulación eléctrica.

En este total de 6 artículos se presentaron un total de 192 eventos para pilocarpina, 175 eventos para controles, con un total del 100%. Tal como puede observarse en la siguiente figura.

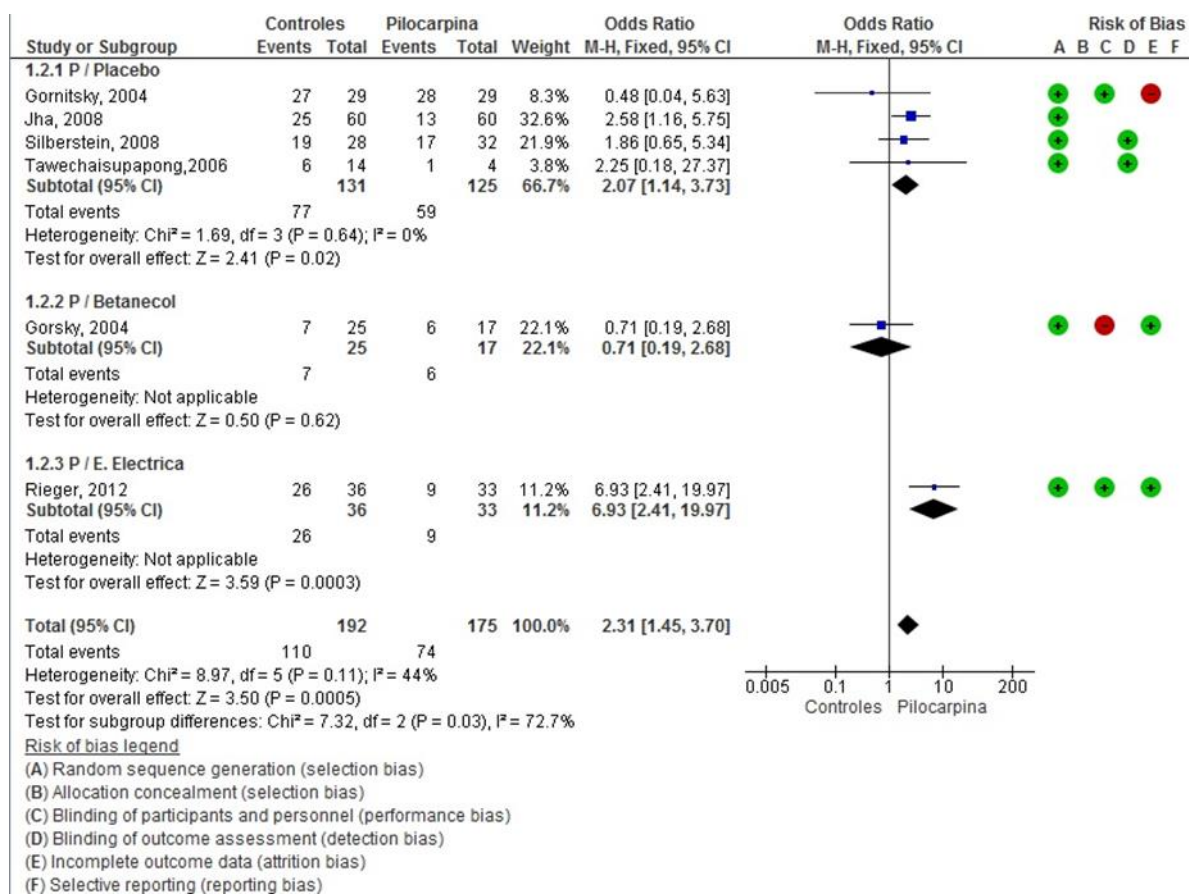


Tabla 2: metaanálisis de artículos seleccionados

### Primer subgrupo: pilocarpina v/s placebo

En este metaanálisis, se estudiaron cuatro autores; Gornitsky (2004), con un total de 28 eventos de un total de 29 casos para pilocarpina y para controles 27 eventos con un total de 29 casos. El peso de este artículo es de 8.3% lo que indicó un peso relativo bajo. El segundo autor es Jha (2008) con un total de 13 eventos de un total de 60 casos para pilocarpina y para controles 25 eventos de un total de 60 casos. El peso relativo es de 32.6% lo que indicó un peso relativo alto. Se continuó con el autor Silberstein (2008) con un total de 17 eventos para un total de 32 casos para pilocarpina y para los controles 19 eventos de un total de 28 casos. El peso relativo

es de 29.9% lo que indicó un peso relativo alto. Por último, el autor Tawechaisupapong (2006) con un total de 1 eventos para un total de 4 casos para pilocarpina y para el control 6 eventos, con un total de 14 casos. El peso relativo es de 3.8% lo que indicó un peso relativo bajo.

La medida de resumen se posicionó sobre la pilocarpina. Esto significó, que los estudios de Gornitsky (2004) y Tawechaisupapong (2008), presentaron los porcentajes menores, pero los intervalos de confianza eran grandes. Los estudios más grandes eran los de los autores Jha (2008) y Silverstein (2008) que se posicionaron sobre pilocarpina con porcentajes elevados con intervalos de confianza más pequeños. El estudio de Jha (2008) no sobrepasó la línea de no efecto, pero el resto de los estudios si los traspasó.

El único estudio que se posicionó en control es Gornitsky (2004), pero presentó un peso relativo de 8.3%, por lo tanto fue un porcentaje bajo.

Sin embargo, todos los intervalos de confianza se superpusieron.

Este grupo fue homogéneo (0%), ya que el Chi 2 fue mayor a 0.05 y el porcentaje de variabilidad (I2) fue 0. Sin embargo, todos los intervalos de confianza estuvieron en pilocarpina.

Segundo subgrupo: pilocarpina v/s Betanecol

En este caso, se estudió el autor Gorsky (2004), con un total de 6 eventos de un total de 17 casos para pilocarpina y para el control un total de 7 eventos para un total de 25 casos. El peso relativo de este artículo fue de 22.1% lo que indicó un peso relativo alto.

Las medidas de resumen se posicionaron sobre Betanecol, pero parte de esto estuvo sobre pilocarpina, esto significó, que primero se va a recomendar Betanecol y también pilocarpina como segunda opción. El intervalo de confianza traspasó la línea de no efecto, por lo tanto, la pilocarpina posee un efecto farmacológico sobre la estimulación salival, a pesar de que el estudio se posicionó sobre Betanecol.

Tercer subgrupo: Pilocarpina v/s Estimulación eléctrica

En este estudio se encontró el autor Rieger (2012), con un total de 9 eventos, para un total de 33 casos y para el control un total de 26 eventos para un total de 36 casos. El peso relativo de este artículo es 11.2% lo que indica un peso relativo bajo, pero se posiciona íntegramente, incluyendo los intervalos de confianza, sobre la pilocarpina.

Las medidas de resumen estuvieron sobre la pilocarpina y el intervalo de confianza no traspasó la línea de no efecto.

Análisis de sesgo

Todos los estudios tenían controlados los sesgos de randomización, por lo que hubo una aleatorización de manera efectiva. Con respecto al sesgo del ciego, estuvo claro en tres estudios, Gornitsky (2004), Gorsky (2004) y Rieger (2012), el resto de los estudios no tiene el sesgo claro.

El sesgo de la evaluación del Outcome (Silverstein y Tawechaisupapong) tenía controlado este sesgo. El riesgo de sesgo es alto, Jha (2008) y Gornitsky (2004) no lo presentan, Rieger (2012) sí.

Esto se interpretó, de acuerdo a la tabla de evaluación de sesgo, de que existió un bajo control de éstos, ya que gran parte de los atributos no estuvieron presentes o no



estuvieron definidos en los artículos, pero si existió un control estadístico de la randomización, ya que en todos los artículos estuvo claro o apareció.

#### Análisis de sesgos de selección

Esto se interpretó, en base a que existió un sesgo de selección visible (Funnel Plot), exceptuando estimulación eléctrica, que colindó con uno de los márgenes, la cual podría haber presentado ciertos sesgos de selección, pero no lo presentó. Tal como se puede observar en la siguiente figura.

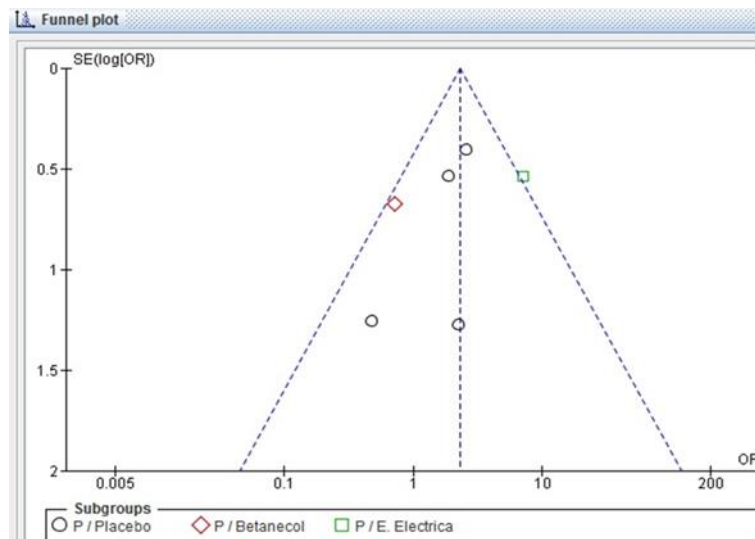


Grafico 1: análisis de sesgo se selección

## **DISCUSIÓN**

Ha estado bajo objeto de estudio dos medicamentos, el Betanecol y la pilocarpina, siendo la primera la intervención y la segunda la comparación. Al realizar el análisis y el estudio de los diferentes artículos, en los cuales se comparan estos medicamentos entre ellos y con placebo, se ve que los pacientes que consumieron pilocarpina durante y después del tratamiento anticancerígeno son en los que se encuentran la mayor cantidad de efectos positivos tanto para combatir la xerostomía, como también generar menores efectos no deseados tras su consumo. Por otro lado, también se determina que el consumo de pilocarpina podría ayudar a disminuir otros síntomas relacionados con la quimioterapia o radioterapia, entre ellos se encuentra el malestar bucal general, la deglución, la sensibilidad a los sabores etc.

Se evidenció que, para la utilización de la pilocarpina versus placebo, resultó recomendable la utilización de pilocarpina (Tawechaisupapong, 2006) sobre todo como estimulador salival, coincidiendo con Bascone A. (2007), quién señaló la capacidad estimulante de este medicamento. Si bien existen resultados que demostraron el efecto contrario (Furness, 2011), en la que la evaluación de tabletas de pilocarpina y gel de fisostigmina no se comprobó resultados favorables en el efecto de estimulante salival en personas con sequedad bucal.

La pilocarpina al haber sido evaluada con el Betanecol demostró que la efectividad del segundo, resulto más efectiva, sin embargo, aunque la recomendación traspaso la línea de no efecto, tal como lo demuestra Gorsky (2014), se hizo planteó que ambos medicamentos podían ser recomendados. Por último, la pilocarpina al ser comparada con estimulación eléctrica, se evidencio que la efectividad de éste resultó altamente

recomendable, ya que no traspasó la línea de no efecto. Así lo evidenció el autor Raimond Kwong (2012) donde la estimulación eléctrica, obtuvo respuesta posible de un tratamiento benéfico.

Se ha encontrado que la hipótesis planteada no corresponde a los resultados a los que se llegaron, puesto que se determinó ampliamente que no era el Betanecol el medicamento más eficaz contra la xerostomía, sino que era la pilocarpina. Estos resultados dan cuenta que el segundo presenta más y mayores beneficios en contra de este efecto secundario en pacientes en tratamiento contra el cáncer, ya que genera un flujo salival continuo y que permanece en el tiempo y que a su vez no genera otro tipo de efectos correspondientes a su consumo.

## **RECOMENDACIÓN**

Se concluye el uso de pilocarpina, como más efectiva, ya que demostró, en cuanto a la cantidad de flujo salival estimulada y a la menor cantidad de tiempo en hacer efecto en pacientes bajo tratamientos de radioterapia y quimioterapia, que sufrieron xerostomía como uno de los efectos secundarios al tratamiento contra el cáncer.

## **REFERENCIAS**

Boffetta, P. (2011). Cáncer. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo, 3.

Chagas, G. (2015). Double blind randomized prospective trial of bethanechol in the prevention of radiation-induced salivary gland dysfunction in head and neck cancer patients. *radiotherapy and oncology*.

Chambers, M. (2005). Mutans streptococci in xerostomic cancer patients after pilocarpine therapy: a pilot study. *Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod*.

Carreai, B. (2007). A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy- induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. *Oral oncology*.

Caribé, F. & Chimenos, E. (2003). Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Radioterapia y quimioterapia*, 178.

Fuertes. (2004). Utilidad de la pilocarpina como profilactico de xerostomía en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia. Valoración mediante gammagrafía y flujo salival. *Servicio de medicina nuclear*.

Gornitsky, M. (2004). Double-blind randomized, placebo-controlled study of pilocarpine to salvage salivary gland function radiotherapy of patients with head and neck cancer. *oral medicine*.

Jha, N. (2009). Phase III randomized study: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer protocol for the management of radiation-induced xerostomia. *Head & neck*.

Lockhart, P. (2005). Randomized controlled trial of pilocarpine hydrochloride for the moderation of oral mucositis during autologous blood stem cell transplantation. Lack of moderation of mucositis by pilocarpine.

Martín, López, & Cerezo. (2014). Xerostomía postradioterapia. Eficacia de tratamientos tópicos basados en aceite de oliva, betaína y xilitol. Avances en odontoestomatología.

Mosqueda, A. (2003). Efecto del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de la producción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello. Pilocarpina en pacientes irradiados.

Rieger, J. (2012). Functional outcomes related to the prevention of radiation-induced xerostomia: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer. Head & neck.

Sánchez, J. (2004). Manejo terapéutico de la xerostomía en atención primaria. Medicina de familia.

Silberstein, E. (2008). Reducing the incidence of induced sialadenitis: the role of pilocarpine. The Journal of Nuclear Medicine.

Silvestre, F., Miralles, L., & Martínez, V. (2004). Tratamiento de la boca seca: puesta al día. Medicina y patología oral.

Tawechaisupapong. (2006). Efficacy of pilocarpine lozenges for post-radiation xerostomia in patients with head and neck cancer. Australian Dental Journal.

Zoltan, N. (2006). A randomized study to assess the effectiveness of orally administered pilocarpine during and after radiotherapy of head and neck cancer. anticancer research.

Gorky, M. (2004). The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. Oral surgery oral medicine oral pathology.