

# Terapia farmacológica y avances terapéuticos en xerostomía e hiposalivación.

## *Pharmacological therapy and therapeutic advances in xerostomy and hyposalivation.*

Jesús Israel Rodríguez Pulido,\* Gloria Martínez Sandoval,\*\* Norma Idalia Rodríguez Franco,\*\*\*  
María Gabriela Chapa Arizpe,\*\*\* Juan Manuel Solís Soto\*\*\*

### RESUMEN

La saliva juega un rol determinante en el mantenimiento y función de los tejidos orales, donde un decremento en los niveles del flujo salival conllevan a una hiposalivación o hiposialia, trayendo consigo una serie de características que propician un ambiente ideal para la instalación de microorganismos oportunistas y condiciones nocivas para la salud oral y sistémica de los pacientes. Hoy en día existen múltiples causas que conllevan a una hiposialia, entre ellas el síndrome de Sjögren, la radioterapia de haz externo, entre otras, los cuales se han puesto a prueba mediante sialogogos farmacológicos como pilocarpina, cevimelina, betanecol y carbacolina, además de alternativas terapéuticas para revertir los signos obtenidos por la hiposalivación y mitigar los síntomas de xerostomía. El objetivo del presente es realizar una revisión de literatura sobre el tratamiento farmacológico en hiposalivación y xerostomía en síndrome de Sjögren y radioterapia de haz externo.

**Palabras clave:** Xerostomía, hiposalivación, pilocarpina, cevimelina, saliva.

### ABSTRACT

Saliva plays a determinant role in the maintenance and function of oral tissues, where a decrease in salivary flow levels leads to hyposalivation or hyposialia, bringing with it a series of characteristics that provide an ideal environment for the installation of opportunistic microorganisms and conditions harmful to the oral and systemic health of patients. Today there are many causes that lead to hyposialia, including Sjögren's syndrome, external beam radiotherapy, among others, which have been tested by pharmacological sialogogs such as pilocarpine, cevimeline, betanecol and carbacholine, in addition to therapeutic alternatives to reverse the signs obtained by hyposalivation and to mitigate the symptoms of xerostomia. The objective of the present is to make a review of the literature on the pharmacological treatment in hyposalivation and xerostomia in Sjögren's syndrome and external beam radiotherapy.

**Key words:** Xerostomia, hyposalivation, pilocarpine, cevimeline, saliva.

### INTRODUCCIÓN

La saliva es un fluido exocrino, secretado por glándulas salivales mayores y menores<sup>1</sup> encargada de llevar a cabo la homeostasis de la cavidad bucal,<sup>2</sup> la cual tiene como objetivo ayudar en la protección de dientes y mucosas por medio de autoclisis, fonación, remineralización dental y mantener el equilibrio del pH.<sup>3</sup>

Diariamente se secreta alrededor de 500 a 600 mL de saliva serosa y mucosa,<sup>4</sup> sin embargo, al haber una disminución del flujo salival normal (< 0.1-0.2 mL/min de saliva en reposo, o < 0.4-0.7 mL/min de saliva total estimulada), se habla de hiposalivación o hiposialia,<sup>5</sup> a diferencia de xerostomía, que es la sensación subjetiva de boca seca, sin existir decremento del flujo salival.<sup>6</sup>

Hoy en día se ha demostrado que existen múltiples causas que conllevan a la hiposalivación causantes de xerostomía, entre ellas los efectos adversos de agentes farmacológicos, la radioterapia de haz externo, diabetes mellitus, hepatitis C, el síndrome de Sjögren, entre otras.<sup>7</sup>

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de literatura sobre el tratamiento farmacológico en hiposalivación y xerostomía en síndrome de Sjögren y radioterapia de haz externo.

\* Maestría en Ciencias Odontológicas en el Área de Periodoncia e Implantología Oral.

\*\* Coordinadora del Postgrado de Periodoncia e Implantología Oral.

\*\*\* Profesor del Postgrado de Periodoncia e Implantología Oral.

Universidad Autónoma de Nuevo León.

Recibido: 11 Septiembre 2017. Aceptado para publicación: 08 Octubre 2017.

## TERAPIA FARMACOLÓGICA

### Pilocarpina

La pilocarpina es un agonista colinérgico que estimula los receptores muscarínicos de las glándulas salivales y aumenta el flujo salival,<sup>8</sup> la dosis usual recomendada para el tratamiento de hiposalivación es 5 mg tres veces al día, con una latencia para incrementar la salivación por vía oral es de 15 minutos, con un pico de 60 minutos, y una duración de dos horas.<sup>9</sup> Sin embargo, su uso manifiesta efectos adversos como son sudoración, rinitis, náusea y aumento de la frecuencia urinaria.<sup>10</sup>

#### Uso en hiposalivación

#### Síndrome de Sjögren (SS)

El SS es una enfermedad crónica autoinmune presente en el 0.1-3.0% de la población, donde generalmente se encuentran involucradas las glándulas exocrinas, siendo la hiposalivación y xeroftalmia las características clínicas de esta enfermedad.<sup>11</sup>

Se ha demostrado que el uso de 5 mg de pilocarpina en pacientes con SS por 12 semanas logra aumentar los niveles de flujo saliva, además de mitigar los síntomas de sequedad y mejora en la habilidad del habla, con una buena tolerancia de la droga, sin embargo, se ha reportado un 21.7% de prevalencia de sudoración como efecto adverso.<sup>12</sup>

Mediante la administración de pilocarpina en pacientes con SS primario, dentro de los 30-60 minutos después de la administración se puede detectar un tercio de las proteínas salivales, indetectables al inicio del estudio.<sup>13</sup> Además, la administración de pilocarpina por un año en SS primario y secundario reduce de un 75 a 25% los cultivos de *Candida albicans*.<sup>14</sup>

Actualmente se están buscando alternativas terapéuticas para su aplicación intraoral mediante insertos poliméricos,<sup>15,16</sup> los cuales han sido probados satisfactoriamente en SS primario y secundario sin efectos adversos.<sup>17</sup>

#### Radioterapia de haz externo

El reporte de una revisión sistemática concluye que existe evidencia limitada para el apoyo en el uso de parasimpaticomiméticos en xerostomía inducida por radiación de cabeza y cuello,<sup>18</sup> sin embargo, algunos estudios han encontrado un aumento significativo en el flujo salival, sin presencia de efectos adversos.<sup>19</sup>

Se ha evaluado el efecto profiláctico de la pilocarpina previo a la radioterapia, sin embargo, aunque la pilocarpina mejora el flujo salival a los 12 meses tras la radiación no parece prevenir la hiposalivación inducida por la radioterapia.<sup>20</sup>

### Cevimelina

La cevimelina es una quinuclidina derivada de la acetilcolina recientemente aprobado por la FDA (Evoxac®), que actúa como agonista muscarínico, que actúa directamente de la estimulación de los receptores M3 de las glándulas salivales.<sup>21</sup> Aunque los reportes de efectos adversos por cevimelina han variado, en caso de sobredosis se puede encontrar exceso de diaforesis y náusea, con repetidos episodios de emesis y sin presencia de sialorrea o lagrimeo.<sup>22</sup>

#### Síndrome de Sjögren

Se ha encontrado que la administración de 30 mg logra aliviar los síntomas de boca seca y aumentar el flujo salival, sin embargo, se puede presentar cefalea, sudoración, dolor abdominal y náusea.<sup>23</sup>

Un estudio realizado por Suzuki et al, ha demostrado que la administración de 30 mg de cevimelina logra aumentar los niveles de amilasa salival e IgA en pacientes sanos y con SS.<sup>24</sup>

#### Radioterapia de haz externo

La acuoporina-5 (AQP-5) juega un importante papel en la secreción salival. Se ha demostrado que la radioterapia de haz externo deprime la expresión de AQP-5, sin embargo, la administración profiláctica de cevimelina previene el decremento de esta proteína en la glándula submandibular, lo que pudiera ser una estrategia terapéutica para evadir la xerostomía secundaria a la radioterapia.<sup>25</sup>

#### Cevimelina versus pilocarpina

Se ha reportado que la administración de 5 mg de pilocarpina aumenta considerablemente el flujo salival (8.96 mL/5 min), en comparación con una dosis de 30 mg de cevimelina (7.05 mL/5 min), además de manifestar menos efectos adversos.<sup>26</sup>

Un estudio en ratas ha demostrado que la administración de pilocarpina (0.1-0.8 mg/kg) y cevimelina (3-30 mg/kg) a diferentes concentraciones logra la mayor tasa de flujo salival entre los 15 y 30 minutos.<sup>25</sup>

Debido a los efectos adversos presentados en ambas drogas, en pacientes con síndrome de Sjögren primario, se han encontrado tasas de suspensión del tratamiento, con pilocarpina se manifestaron en un 61% en comparación con cevimeлина con un 32%.<sup>26</sup>

## CONCLUSIÓN

Hoy en día la hiposalivación o hiposialia es una condición frecuente que afecta a la población mundial. Actualmente se cuenta con múltiples alternativas terapéuticas para el tratamiento de esta afección, entre ellas los agentes farmacológicos pilocarpina y cevimeлина, los cuales han sido probados en diferentes padecimientos logrando obtener resultados satisfactorios en el flujo salival y en los síntomas de xerostomía.

## BIBLIOGRAFÍA

- Löfgren CD, Wickström C, Sonesson M, Lagunas PT, Christersson C. A systematic review of methods to diagnose oral dryness and salivary gland function. *BMC Oral Health*. 2012; 12: 29.
- Banderas JA, González M, Sánchez M, Millán E, López A, Vilchis A. Flujo y concentración de proteínas en saliva total humana. *Salud Publica Mex*. 1997; 39 (5): 433-443.
- Falcão DP, da Mota LM, Pires AL, Bezerra AC. Sialometry: aspects of clinical interest. *Rev Bras Reumatol*. 2013; 53 (6): 525-531.
- Chapa-Arizpe G, Garza-Salinas B, Garza-Enríquez M, Martínez-Sandova G. Hiposalivación y xerostomía; diagnóstico, modalidades de tratamiento en la actualidad: aplicación de neuroelectroestimulación. *Rev Mex Periodontol*. 2012; 3 (1): 38-46.
- Silvestre-Donat FJ, Miralles-Jordá L, Martínez-Mihi V. Tratamiento de la boca seca: puesta al día. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004; 9 (4): 273-279.
- Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer*. 2010; 18 (8): 1061-1079.
- Rodríguez J, Martínez G, Rodríguez, N, Chapa M, Solís J. Dental perspective on Sjögren's syndrome: literature review. *J Oral Res*. 2015; 4 (3): 211-222.
- Babaee N, Gholizadehpasha A, Zahedpasha S, Moghadamnia Y, Zamaninejad S, Moghadamnia AA. Effects of milk curd on saliva secretion in healthy volunteer compared to baseline, 2% pilocarpine and equivalent pH adjusted acetic acid solutions. *Indian J Dent Res*. 2011; 22 (4): 547-551.
- Bernardi R, Perin C, Becker FL, Ramos GZ, Gheno GZ, Lopes LR et al. Effect of pilocarpine mouthwash on salivary flow. *Braz J Med Biol Res*. 2002; 35 (1): 105-110.
- Nakamura N, Sasano N, Yamashita H, Igaki H, Shiraishi K, Terahara A et al. Oral pilocarpine (5mg t.i.d.) used for xerostomia causes adverse effects in Japanese. *Auris Nasus Larynx*. 2009; 36 (3): 310-313.
- Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, LeVeque FG, Salisbury PL 3rd, Tran-Johnson TK et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern Med*. 1999; 159 (2): 174-181.
- Wu CH, Hsieh SC, Lee KL, Li KJ, Lu MC, Yu CL. Pilocarpine hydrochloride for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome in Taiwan--a double-blind, placebo-controlled trial. *J Formos Med Assoc*. 2006; 105 (10): 796-803.
- Peluso G, De Santis M, Inzitari R, Fanali C, Cabras T, Messana I et al. Proteomic study of salivary peptides and proteins in patients with Sjögren's syndrome before and after pilocarpine treatment. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (7): 2216-2222.
- Rhodus NL, Liljemark W, Bloomquist C, Bereuter J. *Candida albicans* levels in patients with Sjögren's syndrome before and after long-term use of pilocarpine hydrochloride: a pilot study. *Quintessence Int*. 1998; 29 (11): 705-710.
- Rodríguez J, Sánchez R, Garza M, Nakagoshi M, Solís J, Arévalo K et al. Salivary stimulation by prolonged release of pilocarpine using films in diabetic rats. *J Oral Res*. 2015; 4 (2): 103-108.
- Rodríguez J, Sánchez R, Garza M, Nakagoshi M, Solís J, Arévalo K et al. Physicochemical and antimicrobial evaluation of chitosan and hydroxypropyl methylcellulose films for prolonged release of pilocarpine. *J Oral Res*. 2015; 4 (1): 25-31.
- Rodríguez-Pulido J, Martínez-Sandoval G, Rodríguez-Franco N, Chapa-Arizpe M, Riega-Torres J, Garza-Elizondo M. Salivary stimulation by prolonged release of pilocarpine in Sjögren's syndrome. *J Oral Res*. 2017; 6 (3): 64-69.
- Fernández RG, Cortés NZ, Ochoa FJ, Poitevin MA, Pérez HE. Respuesta terapéutica de la pilocarpina en relación a la xerostomía inducida por radioterapia. *Rev Odontológica Mex*. 2008; 12 (3): 149-153.
- Fuertes S, Setoain X, Roviroso A, Mateos J, Fuster D, Ferre J et al. Utilidad de la pilocarpina como profiláctico de xerostomía en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia. Valoración mediante gammagrafía y flujo salivar. *Rev Esp Med Nucl*. 2004; 23 (4): 259-266.
- Coaccioli S, Landucci P. Cevimeline for the treatment of dry mouth in patients with Sjögren's syndrome. *Clin Med Insights Ther*. 2009; 1 (1): 104-109.
- Voskoboynik B, Babu K, Hack JB. Cevimeline (Evovac®) overdose. *J Med Toxicol*. 2011; 7 (1): 57-59.
- Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum*. 2002; 46 (3): 748-754.
- Suzuki K, Matsumoto M, Nakashima M, Takada K, Nakanishi T, Okada M et al. Effect of cevimeline on salivary components in patients with Sjögren syndrome. *Pharmacology*. 2005; 74 (2): 100-105.
- Takakura K, Takaki S, Takeda I, Hanaue N, Kizu Y, Tonogi M et al. Effect of cevimeline on radiation-induced salivary gland dysfunction and AQP5 in submandibular gland in mice. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2007; 48 (2): 47-56.
- Omori Y, Asari T, Maruyama K, Kusama H, Kojima M, Shibata N. Effects of pilocarpine hydrochloride and cevimeline on submandibular/sublingual salivation in rat xerostomia model produced by X-ray irradiation. *Arzneimittelforschung*. 2003; 53 (5): 342-350.
- Noaiseh G, Baker JF, Vivino FB. Comparison of the discontinuation rates and side-effect profiles of pilocarpine and cevimeline for xerostomia in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32 (4): 575-577.

Correspondencia:

**Dr. Jesús Israel Rodríguez-Pulido**

Eduardo Aguirre Pequeño y Silao,  
Mitrás Centro, Monterrey, N.L., México.  
Email: chuchoj4@hotmail.com