

## Ensayo doble ciego, cruzado, controlado mediante placebo, de pilocarpina oral, para la prevención de mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes adultos con cáncer

A. Awidi<sup>a</sup>, U. Homsy<sup>a</sup>, R.I. Kakail<sup>a</sup>, A. Mubarak<sup>a</sup>, A. Hassan<sup>a</sup>, M. Kelta<sup>a</sup>, P. Martinez<sup>b</sup>, S. Sulaiti<sup>b</sup>, A. Al Qady<sup>b</sup>, A. Jamhoury<sup>b</sup>, M. Daniel<sup>b</sup>, C. Charles<sup>b</sup>, A. Ambrose<sup>b</sup>, A.S. El-Aloosy<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Medicina, Departamento de Estadística, Hamad Medical Corporation, PO Box 3050, Doha, Qatar

<sup>b</sup>Departamento de Enfermería, Departamento de Estadística, Hamad Medical Corporation, PO Box 3050, Doha, Qatar

<sup>c</sup>Departamento de Estadística, Hamad Medical Corporation, PO Box 3050, Doha, Qatar

Aceptado: 14 mayo 2001

---

### Resumen

Este estudio pretendía investigar el efecto de pilocarpina oral (PO) en la reducción de la incidencia de mucositis oral inducida por quimioterapia. Treinta y dos pacientes adultos con cáncer, completaron un total de 82 tandas de quimioterapia en las que se administraba preventivamente PO o placebo, en un diseño cruzado, a doble ciego, para prevenir mucositis. Esta última se documentó en 20 de 41 tandas en las que se administró placebo a los pacientes, mientras que sólo se documentó en seis de 41 tandas, cuando recibieron PO ( $P < 0,005$ ). Se halló que el tratamiento con PO reducía significativamente la puntuación de mucositis, evaluada con el método de Donnelly y colegas (Donnelly JP, Muus P, Schattenberg A, De Witte T, Horrevorts A, De Pauw BE. *Bone Marrow Transplant* 1992, **9**, 409-413). Con este método, todos los pacientes puntuaron un total de 52, cuando se les había administrado placebo, *versus* once cuando eran tratados con PO ( $P < 0,001$ ). Utilizando la puntuación de mucositis de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se observó una reducción similar en la puntuación de mucositis; la puntuación total de los pacientes era de 25 para el grupo tratado con placebo, *versus* 6 para el grupo PO ( $P < 0,001$ ). Por lo tanto, nosotros concluimos que pilocarpina oral es altamente eficaz en la prevención de mucositis oral, cuando se administra profilácticamente a pacientes adultos que reciben una variedad de pautas de quimioterapia para el cáncer. © 2001 Elsevier Science Ltd. Todos los derechos están reservados.

*Palabras clave:* Pilocarpina; Mucositis; Quimioterapia; Cáncer.

---

### Introducción

La mucositis es un efecto secundario doloroso, debilitante, dosis-limitante, de la quimioterapia para el cáncer y con irradiación terapéutica de cabeza y cuello [1]. Después de la quimioterapia, las células de las capas basales de las membranas mucosas de vías aéreas superiores y tracto gastro-intestinal (G.I.) superior, son incapaces de reemplazar las células perdidas. La manifestación más severa de mucositis es ulceración de la mucosa. Esto puede agravarse por neutropenia concomitante inducida por quimioterapia, y exacerbarse mediante la colonización de la ulceración por flora bacteriana, lo cual puede ser una fuente importante de infección sistémica. Un 20-50% de septicemia en pacientes inmunodeprimidos se origina desde la

boca [2]. Casi todos los casos de candidiasis se originan desde cavidad oral. Varios agentes quimioterapéuticos pueden estar asociados con mucositis incluyendo, 5-fluorouracilo (5-FU), metotrexate, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino, VP-16, citarabina a dosis alta, vinblastina, mitoxantrone y taxanos. La mucositis puede ser una toxicidad dosis-limitante asociada con una variedad de pautas. Hasta un 80% de pacientes que reciben 5-FU y ácido fólico pueden desarrollar mucositis. La ulceración de orofaringe con disfagia, alcanza su pico en o cerca del día 10 post-quimioterapia. Puede que dosis de fármacos quimioterapéuticos tengan que ser reducidas o aplazadas debido a la mucositis.

No existe ningún tratamiento estándar aceptado ampliamente para prevenir o mejorar la mucositis inducida por

quimioterapia. Se ha utilizado una variedad de remedios, incluyendo remedios tradicionales, agentes anti-ulcerosos, factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), hielo en la boca, capsaicina, amifostina, glutamina oral y lavado de boca con varios agentes [1, 3-5]. Pilocarpina oral (PO), ha sido utilizada eficazmente para prevenir o mejorar la mucositis y la xerostomía inducidas por radiación [6-8]. PO ha sido utilizada para tratar mucositis durante trasplante de médula ósea, en un estudio piloto que consistía en 16 pacientes, y resultó en una reducción significativa de mucositis Grado Bearman II [9]. Se halló que aliviaba la xerostomía en la enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD) crónica, en pacientes con trasplante de médula ósea [10]. El uso de PO para prevenir mucositis en el contexto de quimioterapia no ha sido estudiado.

El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia de PO en la prevención o mejora de la mucositis, cuando se administraba profilácticamente a pacientes con cáncer que habían recibido quimioterapia sola, sin irradiación.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

Desde el 6 de febrero de 2000 hasta el 5 de diciembre de 2000, se estudió un total de 38 pacientes, en un diseño randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, cruzado (Fig. 1). Sólo se incluyeron pacientes con una esperanza de vida de 3 meses o más. Seis pacientes fueron excluidos por incumplimiento del protocolo. Treinta y dos pacientes llevaron a cabo un total de 82 tandas divididas por igual entre cada uno de los fármacos del estudio (pilocarpina o

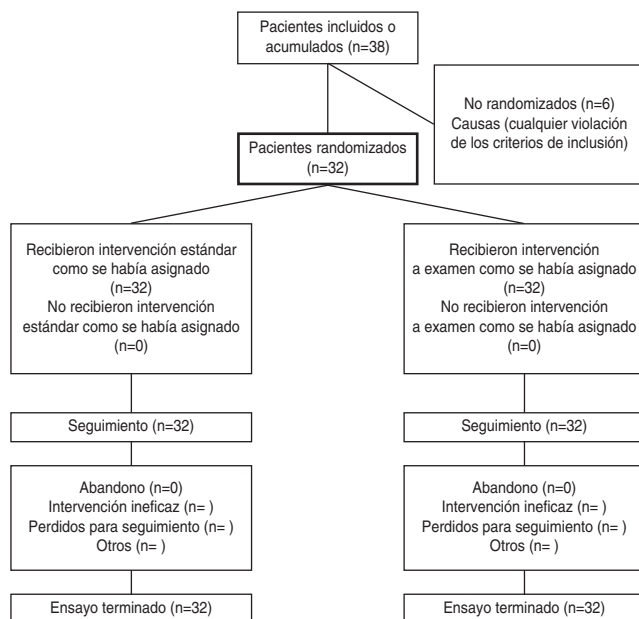


Fig. 1. Organigrama del avance de pacientes a través del ensayo (adaptado de Ref. [14]).

placebo), con todos los pacientes completando un mínimo de una tanda de cada. Siete pacientes recibieron dos tandas de más; una de cada uno de los fármacos del estudio, y 1 paciente recibió cuatro tandas de más, dos de cada fármaco. Había un total de 23 mujeres (que recibieron un total de 58 tandas) y 9 hombres (que recibieron un total de 24 tandas). Mediana de edad era de 45,8 años (intervalo 23-62 años). Había un total de 18 pacientes con cáncer de mama, 3 con linfoma no-Hodgkin, 3 con enfermedad de Hodgkin, 2 con leucemia aguda mieloide (LAM), 2 con carcinoma adrenal y uno de cada uno de los siguientes: carcinoma de ovario, de cervix, de tiroides y de vejiga urinaria. La Tabla 1 muestra las características de los pacientes, tandas y diagnóstico.

### Protocolo de estudio

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de revisión de la institución y el consentimiento de los pacientes se obtuvo de acuerdo con la declaración de Helsinki.

### Fármacos en estudio

Pilocarpina y placebo se suministraron en forma de comprimidos de 5 mg, *Advanced Pharmaceutical Company*, Sahab, (Jordan), proporcionó gratuitamente envases con 10 comprimidos cada uno. Investigadores y pacientes no conocían el contenido de los respectivos fármacos. El paciente empezó con un comprimido de 5 mg del fármaco en estudio, 1 h antes de quimioterapia, y siguió con un comprimido cada 8 h, durante un total de 7 días. Se le pidió al paciente que devolviera los paquetes de fármacos vacíos, y se contaban los comprimidos sobrantes. Cualquier discrepancia en el número se consideraba un incumplimiento del protocolo. Se veía diariamente al paciente, los días 7 a 11 post-quimioterapia. Estos días se hacía una revisión del paciente para detectar cualquier signo y síntoma de mucositis, y estos se registraban cuidadosamente. Además, se le preguntaba al paciente sobre efectos secundarios y se anotaban los resultados de los recuentos sanguíneos. Tenía que transcurrir un período de 2 semanas desde que se recibía el fármaco en estudio, antes de que se

Tabla 1  
Características de los pacientes y diagnóstico

Sexo	Hombres	Mujeres	Total
Media edad (intervalo)/año	46,1 (24-61)	45,65 (23-62)	45,8 (23-62)
Tandas	24	58	82
Diagnóstico			
Mama	—	18	18
LNH/EH	5	1	6
LAM	1	1	2
Adrenal	1	1	2
Otros*	2	2	4
Total (pacientes)	9	23	32

LNH, linfoma no-Hodgkin; EH, enfermedad de Hodgkin; LAM, leucemia aguda mieloide.  
\*Una de cada de las neoplasias siguientes: cervix, ovario, tiroides y vejiga urinaria.

administrara al paciente el otro fármaco en estudio, con una repetición del mismo protocolo quimioterapéutico. Se permitía el lavado de boca con solución normal salina, pero no se admitían otras mezclas. Durante la primera semana, no se permitía el uso profiláctico de G-CSF o GM-CSF. Mientras el paciente recibía el fármaco en estudio, no se aceptaba ninguna modificación de quimioterapia.

#### Protocolos de quimioterapia

Siete pacientes recibieron 60 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 600 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (AC), 4 recibieron CAF (500 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida, 50 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina, 500 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU, todo el día uno, 3 pacientes recibieron paclitaxel, 175 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino, área debajo la curva de concentración (AUC) 6, 3 pacientes recibieron CHOP (ciclofosfamida, 750 mg/m<sup>2</sup> día 1, doxorubicina, 50 mg/m<sup>2</sup>/día 1, vincristina, 2 mg día 1 y prednisolona, 100 mg o vía oral (p.o.), días 1-5, 2 pacientes recibieron Ara-C, 200 mg/m<sup>2</sup> continuo, intravenoso (i.v.), días 1-5 y mitoxantrone, 12 mg/m<sup>2</sup>, días 1 y 2, 2 pacientes recibieron 60 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 35 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbina el día 1). Los 11 pacientes restantes, recibieron otras combinaciones. Cada uno recibió un tratamiento de quimioterapia distinto, individualizado, tal como sigue: 1 CMF, 1 cisplatino/paclitaxel, 1 docetaxel sólo, 1 paclitaxel sólo, 1 vinorelbina, doxorubicina y ciclofosfamida, 1 paclitaxel/gemcitabina, 1 paclitaxel/vinorelbina, 1 bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, oncovin, procarbazona, prednisolona (BEACOPP) intensivo, 1 BEACOPP estándar, 1 doxorubicina, bleomicina, viriblastina, dacarbazina (ABVD), 1 doxorubicina/cisplatino.

#### Puntuación de mucositis

Mucositis se puntuó utilizando los siguientes métodos simultáneamente, cada día que se visitaba al paciente. [1] Puntuación A: una modificación de la puntuación descrita por JP Donnelly y colegas [6]. Cada paciente era puntuado en cuanto a ulceración, eritema, edema, dolor y disfagia. Cada uno proporcionaba una puntuación de 0, si ausente, 1, si leve o menos de tres úlceras, 2, si moderado o de tres a seis úlceras, 3, si severo o ulceración extensa. La máxima puntuación posible por tanda y por paciente, era 15 (ver Tabla 2). [2] Puntuación B: El método de puntuación de la Organización Mundial de Salud (OMS), se adoptó como sigue: grado 1, úlceras indoloras, eritema o dolor leve; grado 2, eritema doloroso, edema o úlceras, pero puede comer; grado 3, incapacidad para comer alimentos sólidos; grado 4, uso de nutrición parenteral total (NPT)/IV narcóticos para el control del dolor. La puntuación máxima por paciente y por tanda, era 4. [3] Puntuación C: en la que se daba al signo o síntoma más destacado una puntuación tal como sigue: 1 si leve, 2 si moderado y 3 si severo. La puntuación más alta de A, B o C se tomaba como la de referencia de mucositis, para comparar PO y placebo. Además,

cualquier tanda en la que aparecía mucositis, se consideraba positiva para mucositis. Si ésta no se observaba, se consideraba negativa para mucositis.

#### Estadística

Para analizar las puntuaciones de mucositis, se utilizó el test de rangos de Wilcoxon no paramétrico para datos apareados.

## Resultados

#### Eficacia de pilocarpina en la prevención de mucositis

Tal como se muestra en la Tabla 2, se registró mucositis en 20 de 41 tandas (49%) en las que se administró placebo a los pacientes, con una puntuación total de mucositis de 52 para la puntuación A, 25 para la puntuación B y 23 para la C. Cuando a los mismos pacientes se les administró PO, apareció mucositis en 6 de 41 tandas, con una puntuación total de mucositis de 11 para la puntuación A, 6 para la B y 6 para la C. Las diferencias en la puntuación de mucositis, entre los grupos PO y placebo, eran altamente significativas, cuando se comparaban las puntuaciones A  $P < 0,001$ , B  $P < 0,001$ , C  $P < 0,001$ , y la presencia o ausencia de mucositis  $P < 0,005$ . Esto indica la eficacia de PO en la prevención de mucositis, así como en la reducción de su severidad cuando aparece.

#### Efectos secundarios

Hubo un total de ocho tandas en las que se detectaron efectos secundarios, tres tandas con placebo y cinco con pilocarpina (Tabla 3). Un paciente tuvo palpitations, dolor abdominal y dificultad respiratoria, mientras que 1 presentó debilidad generalizada, y un tercero dolor abdominal, mientras estaban sometidos a placebo. De los 5 pacientes que recibieron pilocarpina, 2 presentaron palpita-

Tabla 2

Mucositis y valor P utilizando los valores señalados del test de Wilcoxon, tomando la puntuación más alta del día durante el seguimiento desde los días 7 a 11 post-quimioterapia

Puntuación mucositis	Total en todas las tandas		Valor P
	Placebo	Pilocarpina	
A <sup>a</sup>	52	11	<0,001
B <sup>b</sup>	25	6	<0,001
C <sup>c</sup>	23	6	<0,001
Nº de tandas en las que apareció mucositis	20	6	<0,005

<sup>a</sup>Componentes de la puntuación A son como sigue: 1, puntuación lesión (ulceración oral): 0 si ausente, 1 si <3 úlceras, 2 si 3-6, 3 si >6; 2, puntuación eritema: 0 si ausente, 1 si leve, 2 si moderado, 3 si severo; 3, puntuación edema oral: como la puntuación de eritema; 4, puntuación dolor: como la puntuación de eritema; 5, disfagia: como la puntuación de eritema. La puntuación máxima posible por paciente y tanda es de 15.

<sup>b</sup>Referida a la puntuación de mucositis oral de acuerdo con las puntuaciones de la Organización Mundial de Salud (OMS), como sigue: grado 1, úlceras indoloras, eritema o dolor leve; grado 2, eritema doloroso, edema o úlceras, pero puede comer; grado 3, incapacidad para comer alimentos sólidos; grado 4, uso de NPT/narcóticos intravenosos (i.v.) para control del dolor. La puntuación máxima por paciente y tanda es de 4.

<sup>c</sup>La puntuación se refiere a un único signo o síntoma más destacado, y se puntuó como sigue: 1 si leve, 2 si moderado, 3 si severo. La puntuación máxima por paciente y tanda es de 3.

Tabla 3  
Efectos secundarios

Paciente	Edad (años)	Sexo	Diagnóstico	Quimioterapia	Fármaco en estudio	Efectos secundarios
1	44	Mujer	Ca Mama	ADR/Txre	Pilocarpina	Palpitaciones <sup>a</sup> , dolor torácico
2	23	Mujer	LAM	ARAC/Novant	Placebo	Palpitaciones, dolor abdominal, SOB
3	46	Mujer	Ca Mama	ADR/CTX	Placebo	Debilidad general, sudoración
4	55	Mujer	Ca Mama	CAF	Pilocarpina	Palpitaciones
5	52	Mujer	Ca Mama	ACT	Placebo	Dolor abdominal
6	46	Mujer	Ca Mama	CEF	Pilocarpina	Dolor epigástrico, vómitos
7	49	Mujer	Ca Mama	Txre/PPP, LipoADR	Pilocarpina	Dolor abdominal

ADR o A, doxorubicina; Txre, docetaxel; Novant, novantrone; ARAC, arabinósido de citosina; CTX o C, ciclofosfamida; E, epirrubina; PPP, carboplatino; LipoADR, doxorubicina liposomal; T, paclitaxel, F, 5-fluorouracilo; LAM, leucemia aguda mieloide; Ca, cáncer; SOB, dificultad respiratoria.  
<sup>a</sup>Taquicardia sinusal confirmada por electrocardiograma (ECG).

ciones [uno de los cuales tuvo taquiarritmia –taquicardia sinusal– confirmada por un electrocardiograma (ECG)], 1 presentó sudoración molesta y 2, dolor abdominal, incluyendo 1 que también experimentó vómitos.

## Discusión

Estomatitis o mucositis oral, es sumamente angustiosa para los pacientes, causando dolor, ulceración y disfgia. Cuando hay úlceras orales, estas pueden ser la puerta de entrada de patógenos infecciosos sistémicos [2]. Los sentidos del gusto y olfato, así como el estado global de nutrición e hidratación del paciente, pueden verse afectados por la mucositis, y el paciente puede requerir nutrición parenteral e hidratación [12].

Varios estudios han hallado que pilocarpina oral es eficaz en aliviar la xerostomía inducida por radiación, quimioterapia a dosis altas y enfermedad crónica del injerto contra el huésped (GVHD) [6-8, 10]. Un estudio piloto detectó que pilocarpina oral era útil administrada concomitantemente con quimioterapia a dosis altas, en un contexto de trasplante de médula ósea [9]. No se ha informado de ningún estudio randomizado sobre la utilidad de pilocarpina oral en la prevención de mucositis oral siguiendo a quimioterapia. Este trabajo estaba diseñado específicamente para valorar esta cuestión, mediante un estudio cruzado, controlado con placebo, a doble ciego. Nosotros escogimos varios métodos para evaluar mucositis oral en el mismo paciente incluyendo simultáneamente, el método de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y una modificación del método de Donnelly y colegas [11]. Nos encontramos con que este último era muy útil.

También hallamos que PO era sumamente eficaz en la prevención de mucositis ( $P < 0,005$ ) y de mucositis severa ( $P < 0,001$ ), siguiendo varias pautas de quimioterapia. Escogimos empezar el tratamiento de PO una hora antes de quimioterapia, y seguir con ella durante 1 semana. La dosis de 5 mg y frecuencia de cada 8 h, fueron escogidas de forma arbitraria, basándose en la farmacocinética del fármaco, protocolos previos y observación personal. Durante la primera semana post-quimioterapia, se evitaron factores que podían influir en la prevención de mucositis. Estos in-

cluían G-CSF, GM-CSF, lavados de boca con clorhexidina y crioterapia oral. De este modo, nosotros creemos que la incidencia reducida de mucositis era debida al tratamiento con pilocarpina oral. No quedan claras las razones de este efecto positivo. Se sabe que PO incrementa el flujo de saliva [6, 13], estimulando las glándulas salivares, sobre todo las menores [8]. La saliva de las glándulas salivares menores, contribuye al 70% de la mucina total de la saliva [6]. PO estimula la producción de mucina salivar, proteínas y glicoproteínas [6]. Parece que mucina y otros componentes salivares, juegan un papel protector en la prevención de mucositis inducida por quimioterapia.

PO parece ser un fármaco seguro, y es bien tolerado por los pacientes. El caso de taquiarritmia documentado en este estudio fue una taquicardia sinusal, y estaba relacionado directamente con el tratamiento de PO. Los otros casos con palpitaciones, no tenían ninguna documentación de arritmia mediante ECG. Los otros efectos secundarios eran de carácter menor.

En conclusión, basándonos en este estudio, creemos que PO es un tratamiento eficaz y seguro, en la prevención de mucositis oral, en quimioterapia a dosis estándar, y debería usarse en todos los protocolos que se sabe que están asociados con una alta incidencia de mucositis oral.

## Agradecimientos

Los autores quieren agradecer a *Advanced Pharmaceutical Company* Sahab (Jordan), por proporcionar PO y placebo gratuitamente. También queremos agradecer al Profesor D. Hoelzer de Frankfurt por revisar el manuscrito.

## Referencias

1. Symonds RP. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *Br J Cancer* 1998, **77**, 1689-1695.
2. Epstein JB, Vickars L, Spinelli S, Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992, **73**, 682-689.
3. Capelli D, Santini G, De Souza C, Poloni A, et al. A Amifostine can reduce mucosal damage after high dose melphalan conditioning for

- peripheral blood progenitor cell autotransplant: A retrospective study. *Br J Haematol* 2000, **110**, 300-307.
4. Coghlin Dickson TM, Wong RM, Offrin RS, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *J Parenter Enteral Nutr* 2000, **24**, 61-66.
  5. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, et al. Oral glutamine to alleviate radiation induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, **46**, 535-539.
  6. Le Veque FG, Montgomery M, Potter D, et al. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose titration study of oral pilocarpina for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patient. *J Clin Oncol* 1993, **11**, 1124-1131.
  7. Johnson JT, Ferretti GAS, Nethery WJ, et al. Oral pilocarpina for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993, **329**, 390-395.
  8. Hariot JC, Lipinski F, Schraub S, et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpina: a prospective French cooperative study. *Radiother Oncol* 2000, **55**, 233-239.
  9. Le Veque F, Dansey R, Klein B. Use of concurrent oral pilocarpine (op) to treat mucositis during bone marrow transplantation: a pilot study. *J Clin Oncol* 1997, **16** (proceedings) (abstr 378).
  10. Nagler RM, Nagler A. Pilocarpine hydrochloride relieves xerostomia in chronic graft-versus-host-disease: a sialometrical study. *Bone Marrow Transplant* 1999, **23**, 1007-1011.
  11. Donnelly JP, Muns P, Schattenberg A, De Witte T, Horrevorts A, De Pauw BE. A scheme for daily monitoring of oral mucositis in allogenic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1992, **9**, 409-413.
  12. Barstis J. Stomatitis. In Haskell CM, Berek JS, et al, eds. *Cancer Treatment*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2001, 331-334.
  13. Milne RW, Dawes C. The relative contributions of different salivary glands to the blood group activity of whole saliva in humans. *Vox Sang* 1973, **25**, 298-307.
  14. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA* 1996, **276**, 637-639.