

79
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

EVALUACION CLINICA EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A
RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO EN RELACION CON
LA XEROSTOMIA Y SU RESPUESTA TERAPEUTICA A LA
PILOCARPINA.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A :

NICTE ZAZIL CORTES ALONZO

DIRECTOR DE TESIS:

M.C. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO

ASESOR DE TESIS: C.D. ROCIO G. FERNANDEZ LOPEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARIA ADELA POITEVIN CHACON



MEXICO, D. F.

1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

265835



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Francisco Javier Ochoa Carrillo
11/01/98

DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO
Director de tesis

Maria Adela Poitevin Chacon 11/01/98

DRA. MARÍA ADELA POITEVIN CHACÓN
Asesor de tesis.

C.D. ROCÍO GLORIA FERNANDEZ LOPEZ.
Asesor de tesis.

Rocio Gloria Fernandez Lopez
11/01/1998

LA ENFERMEDAD NOS HACE SENTIR
RESPETO, ASOMBRO Y TRISTEZA.
ES POR ESTO QUIZAS QUE NOS INTERESA
PROFUNDIZARLA.

ZAZIL CORTÉS

DRA. ROCÍO FERNÁNDEZ LÓPEZ

DRA. MARÍA ADELA POTTEVIN CHACÓN.

ADMIRO SU BELLEZA, PERO MAS
ADMIRO SU TALENTO.

DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO

GRACIAS POR DARME LA
ORIENTACION Y LA OPORTUNIDAD DE
TRABAJAR CON USTED.

AGRADEZCO SU INFINITA
DEDICACION Y APOYO A MI
ESPOSO RAFAEL DE LEON
CAMACHO

DOY LAS GRACIAS A MI PADRE
POR DARME SU APOYO
INCONDICIONAL.

NO OLVIDO LA ESPECIAL
AYUDA QUE ME BRINDARON MIS
AMIGAS:

CLAUDIA SANDOVAL VÁZQUEZ
HEBER GUTIERREZ ARELLANO
CLAUDIA MUÑOZ SANCHEZ

ÍNDICE.

1.-RESUMEN.....	5
2.-PLANEACIÓN.....	6
3.-ANTECEDENTES.....	6
3.1.-Glándulas.....	6
3.1.1.-Glándulas mayores.....	6
3.1.2.-glándulas menores.....	6
3.2.-Fisiología.....	7
3.3.-Saliva y sus funciones.....	8
3.4.-Control de la secreción salival.....	8
3.5.-Función de la saliva para higiene bucal.....	10
3.6.-Composición de la saliva.....	10
3.7.-Estado general de hidratación.....	13
3.8.-Cambios relacionados con la edad en los ritmos de producción de secreción de las glándulas salivales.....	13
3.9.-Consideraciones clínicas sobre las glándulas salivales.....	14
3.10.-Radiaciones ionizantes empleadas en radioterapia.....	15
3.11.-Efectos biológicos de la radiación.....	16
3.12.-Afección terapéutica de la radiación.....	16
3.13.-Unidad de medida y dosis de la radioterapia.....	17
3.14.-Pilocarpina.....	17

4.-HIPÓTESIS.....	20
5.-OBJETIVO GENERAL.....	20
6.-OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
7.-JUSTIFICACIÓN.....	21
8.-MÉTODO.....	22
9.-PROCEDIMIENTO.....	24
10.-RECURSOS.....	25
11.-RESULTADOS.....	27
12.-ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	59
13.-CONCLUSIONES.....	61
14.-BIBLIOGRAFÍA.....	62

RESUMEN

La investigación se enfocó al daño causado en las glándulas salivales de pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello, así como evaluar la respuesta terapéutica a la pilocarpina en estas glándulas.

Se realizó el estudio a 20 pacientes con antecedentes neoplásicos del Instituto Nacional de Cancerología de México, que presentaron xerostomía, de los cuales se dividieron en dos grupos: Uno de tipo control y otro de tipo testigo. Se les administró 5 mg. de pilocarpina por vía oral al grupo control y 5 mg de placebo al grupo testigo.

Se demostró la respuesta terapéutica de la pilocarpina por medio de tres cuantificaciones salivales, que se realizaron individualmente a cada paciente dándonos como resultado una respuesta favorable a la pilocarpina.

PLANEACIÓN.

IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.

Los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello presentan como secuela la xerostomía; esto hace que no tengan lubricación en la mucosa oral, presenten dificultad en los movimientos labiales y linguales, no eliminan los restos celulares y alimentos de la boca fácilmente, no humedecen el alimento, por lo que no lo transforman en masa semisólida, tampoco amortiguan la acidez, ni estimulan las enzimas salivales en la digestión y por lo tanto tienen problemas de proliferación bacteriana en cavidad oral.

ANTECEDENTES.

GLÁNDULAS SALIVALES.

La cavidad bucal recoge el producto de secreción de numerosas glándulas salivales que pueden diferenciarse de acuerdo con su volumen en dos categorías; las glándulas salivales menores y las glándulas mayores.

GLÁNDULAS MAYORES.

Son en pares y en un número de tres a cada lado, las cuales de atrás hacia adelante se denominan como la parótida, la submandibular y la sublingual.

GLÁNDULAS MENORES

Estas están diseminadas por toda la extensión de la mucosa bucal. Se reparten anatómicamente en cuatro grupos principales, localizados y denominados como palatinas, labiales, yugales y linguales.^{5,9,11,18,19}

PLANEACIÓN.

IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.

Los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello presentan como secuela la xerostomía; esto hace que no tengan lubricación en la mucosa oral, presenten dificultad en los movimientos labiales y linguales, no eliminan los restos celulares y alimentos de la boca fácilmente, no humedecen el alimento, por lo que no lo transforman en masa semisólida, tampoco amortiguan la acidez, ni estimulan las enzimas salivales en la digestión y por lo tanto tienen problemas de proliferación bacteriana en cavidad oral.

ANTECEDENTES.

GLÁNDULAS SALIVALES.

La cavidad bucal recoge el producto de secreción de numerosas glándulas salivales que pueden diferenciarse de acuerdo con su volumen en dos categorías; las glándulas salivales menores y las glándulas mayores.

GLÁNDULAS MAYORES.

Son en pares y en un número de tres a cada lado, las cuales de atrás hacia adelante se denominan como la parótida, la submandibular y la sublingual.

GLÁNDULAS MENORES

Estas están diseminadas por toda la extensión de la mucosa bucal. Se reparten anatómicamente en cuatro grupos principales, localizados y denominados como palatinas, labiales, yugales y linguales.^{5,9,11,18,19}

FISIOLOGÍA E HISTOLOGÍA.

Los epitelios glandulares que forman a las glándulas son generalmente pluricelulares.

Se originan de los epitelios de revestimiento por proliferación de células, con invasión de tejido conjuntivo subyacente y posteriormente acontece su diferenciación.

Los epitelios glandulares están constituidos por células que presentan como actividad característica la producción de secreciones líquidas de composición diferente del plasma o del líquido de los tejidos.

Las células glandulares elaboran y eliminan hacia el medio interno o externo productos que no serán utilizados por ellas, sino que tendrán importancia funcional para otros factores.

Las características fisiológicas de cada glándula salival son las siguientes:

1. La glándula parótida sintetiza y secreta una solución proteínica acuosa rica en enzima digestiva llamada amilasa salival. A este tipo de secreción se le conoce como serosa.
2. La secreción submandibular produce una secreción mucinosa acuosa (mucoserosa) y se dice que es de secreción mixta.
3. La glándula sublingual produce una secreción llamada mucinosa y es de tipo mucoso.
4. Las glándulas menores son secretoras de moco con excepción de las de von Ebner que produce secreción serosa.^{6,12,14}

SALIVA Y SUS FUNCIONES.

Las glándulas salivales producen un líquido bucal especializado, en donde la mezcla secretoria de estas recibe el nombre de saliva, que es un complejo producto de secreción que participa en la protección de la mucosa bucal. ⁸

La saliva tiene varias funciones:

1. Lubrica y humedece la mucosa de la boca así como de los labios. Con ello facilita la articulación.
2. Ayuda en la eliminación de los restos celulares y alimentos de la boca.
3. Humedece el alimento y los transforma en una masa semisólida para ser deglutida fácilmente. El alimento humedecido permite que la lengua saboree, pues los corpúsculos gustativos son así estimulados.
4. Amortigua la acidez en la cavidad bucal.
5. La enzima que esta contenida en la saliva (amilasa) desdobla los almidones en maltosa
6. Facilita el habla, ayudando a que los movimientos de los labios y la lengua, conserven limpios dientes y boca.
7. La saliva tiene ciertos efectos antibacterianos propios y muy necesarios. ^{6,9,11,12,14,19}

CONTROL DE LA SECRECIÓN SALIVAL.

La secreción salival generalmente es controlada por reflejos. En resumen, las fibras eferentes (secretorias) que llegan a las glándulas salivales provienen de las ramas craneales eferentes del sistema parasimpático y también de las ramas torácicas del sistema simpático. Existen muchas vías eferentes que pueden intervenir en los reflejos salivales. ^{8,9,11,12}

El estímulo que desencadena la secreción por mecanismos reflejos puede ser mecánico o químico. Por ejemplo, la presencia de alimentos o incluso piedras o polvo seco en la boca, estimula las terminaciones sensitivas corrientes y da como resultado la secreción de saliva.

Los botones gustativos captan la estimulación química. Los nervios sensitivos distintos de los de la cavidad bucal también pueden desencadenar un reflejo salival si ha habido algún acondicionamiento.

La estimulación de las fibras simpáticas originan vasoconstricción disminuyendo la producción de saliva, la estimulación parasimpática origina la secreción abundante de esta.

Los acinos de glándulas salivales incluyen una célula aplanada entre las células acinares y sus membranas basales, cuyo citoplasma contiene filamentos contráctiles perfectamente desarrollados y por ello ha recibido el nombre de miopitelial. Estas estructuras están perfectamente desarrolladas en los acinos serosos. Tanto las células acinares como las miopiteliales están bajo control del sistema autónomo.

Hay pruebas obtenidas en ratones, de que las hormonas sexuales, al parecer junto con la hormona tiroidea, intervienen en forma importante para conservar la función de las células secretorias y canaliculares de las glándulas salivales.^{6,9,11,12}

FUNCIÓN DE LA SALIVA PARA HIGIENE BUCAL.

La secreción diaria promedio de saliva es de 1.5 litros aproximados siendo en la noche en donde se vuelve más baja al estar en reposo.

Esta secreción desempeña un papel extraordinariamente importante para conservar sanos los tejidos de la boca, ya que ésta tiene bacterias patógenas, que pueden destruir fácilmente los tejidos habitados por ellas.^{6,11,17}

La saliva ayuda a evitar el daño en diversas formas entre las cuales están:

1. El flujo salival el cual ayuda a limpiar y a eliminar las bacterias patógenas, así como las partículas de comida que son su apoyo metabólico.
2. La saliva también contiene varios factores que en realidad destruyen bacterias, uno de estos es el ion tiocianato y el otro está constituido por diversas enzimas proteolíticas, la más importante es la lizozima, que ataca las bacterias y ayuda a los iones tiocianato a entrar en las bacterias, por lo que se vuelve bactericida ya que digieren las partículas de los alimentos, ayudando a eliminar el metabolismo bacteriano.
3. La saliva suele contener cantidades importantes de anticuerpos proteínicos que pueden destruir las bacterias bucales, incluyendo las que causan caries dentales.¹¹

COMPOSICIÓN DE LA SALIVA.

Además de agua, que representa alrededor de 99% de la saliva, este líquido contiene componentes orgánicos. Normalmente, la saliva humana es hipotónica respecto del plasma.

Su osmolaridad varía según el ritmo de secreción, estando aumentada cuando este es rápido. Los principales electrolitos que se encuentran en la saliva humana son: el sodio, potasio, calcio, cloruro, bicarbonato y fosfato inorgánico (ortofosfato). En concentraciones extremadamente bajas (1.0 mM) se encuentran: magnesio, sulfato, yoduro y fluoruro.

El pH de la saliva depende sobre todo de la concentración de bicarbonato. En la saliva no estimulada (ritmo de secreción lento) el pH final del líquido producido es muy bajo en comparación con el de la saliva estimulada (ritmo de secreción rápido), en que el pH final puede alcanzar cifras de 7.6 a 7.8.

La densidad de la saliva parotídea es de 1.004 a 1.008 mg/ml y la densidad de la saliva mixta es de 1.002 a 1.009 mg/ml. El hombre adulto produce en 24 hrs. entre 800 y 1200 ml. de saliva.

La saliva también contiene calcio y fosfato inorgánico. De hecho, algunos datos han señalado que las glándulas salivales principales pueden desempeñar un papel en la homeóstasis del calcio y el fosfato. La concentración final de estos iones en saliva también parece depender de los ritmos de secreción de saliva. Sin embargo, la concentración de calcio libre (iónico) y ortofosfato en saliva es muy variable ya que estos iones tienden a unirse a moléculas orgánicas (proteínas que se unen al calcio) y a otros iones inorgánicos.

El calcio y el fosfato contenido en la saliva parecen muy importantes en los cambios poseruptivos (maduración poseruptiva) en la estructura del esmalte, así como en la remineralización del esmalte con caries. Hay que mencionar que la maduración poseruptiva del esmalte, en que participan el calcio y el fósforo salivales, parece importante en el desarrollo de resistencia a la caries en el ser humano. La saliva también interviene en la formación de cálculos supragingivales.

En la saliva también se encuentra fluoruro, aunque en concentraciones aún más bajas.^{2,4,6,7,9}

A diferencia de los otros iones examinados, la concentración del fluoruro es independiente del ritmo de secreción de saliva. Este fluoruro endógeno, además de exógeno, participa en la formación de fluorapatita en el esmalte del diente. La fluorapatita es más resistente que la hidroxiapatita a la desmineralización del esmalte por ácidos.

La saliva producida por las glándulas salivales (mucosas) menores es algo diferente en su composición. Las secreciones contienen poco o nada de bicarbonato, lo que hace que el líquido producido no tenga capacidad amortiguadora. Además, el cloruro es el principal anión que se encuentra en esta secreción.

Los componentes orgánicos de la saliva son proteínas y glucoproteínas. La mayor parte de estas moléculas son sintetizadas y secretadas por las células acinares y muy posiblemente por algunas de las células de los conductos.

La concentración de proteínas totales en la saliva humana varía con los diferentes estados de estimulación y también está sujeta a un ritmo circadiano.

Las moléculas orgánicas individuales identificadas en la saliva de diversas especies de mamíferos, incluso en el ser humano, son las siguientes: amilasa, lisozima, (inmunoglobulina A producida probablemente por células plasmáticas relacionadas con los acinos secretores), esterasa, ribonucleasa, lipasa, calcireina, peroximidasa, lactoperoxidasa, tromboplastina, factor de crecimiento nervioso (FCN), factor de crecimiento epidérmico (FCE), eritropoyetina y sustancias de grupo sanguíneo. En saliva se pueden identificar otras moléculas orgánicas más pequeñas como urea, glucosa, lípidos, dióxido de carbono, e incluso ciertas hormonas, como insulina y cortisol. Es probable que las hormonas entren a la saliva por filtración pasiva a partir de la sangre.

La amilasa salival, que es producida de manera casi exclusiva por las células acinares (serosas) parotídeas, así como la lipasa, actúan en la digestión. La IgA, la lisozima, la peroxidasa y la lactoperoxidasa actúan en la protección y se caracterizan por sus efectos bacterioestáticos o bactericidas.^{2,4,6,7,9,11}

ESTADO GENERAL DE HIDRATACIÓN.

La deshidratación disminuye la intensidad del flujo salival en el hombre; se sabe que la privación de agua durante 70 horas reduce el flujo parotídeo a la sexta parte de su nivel normal.⁷

CAMBIOS RELACIONADOS CON LA EDAD EN LOS RITMOS DE PRODUCCIÓN DE SECRECIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES.

Durante el proceso normal de envejecimiento tienen lugar cambios microscópicos en la histología de las glándulas salivales. Los cambios más evidentes se presentan en la glándula parótida, donde el tejido parenquimatoso es sustituido de manera gradual por tejido adiposo y tejido conectivo fibroso (degeneración grasa).

Hasta 50% del volumen de células glandulares puede ser reemplazado entre la infancia y la vejez. En la glándula submandibular tienen lugar cambios semejantes, pero menos manifestados.

Las glándulas salivales envejecidas también pueden contener células epiteliales grandes en extremo conocidas como oncocitos, que se caracterizan por su citoplasma acidófilo y granuloso.

A través de la microscopía electrónica, los oncocitos se caracterizan por la presencia de numerosas mitocondrias. Sin embargo, el examen minucioso de estos organitos revela que están alterados en su estructura y por ello son defectuosos en el aspecto fisiológico. La presencia de mitocondrias numerosas explica la acidofilia citoplasmática mencionada. Algunos investigadores han expresado la hipótesis de que, como los oncocitos aumentan con la edad, representan células acinares secretorias "apagadas".

Además de los acinos, también se pueden encontrar oncocitos en los conductos intercalados y estriados.

Otros cambios de la glándula salivales con la edad incluyen los siguientes:

- 1) disminución de la capacidad para la síntesis de proteínas
- 2) infiltración de linfocitos
- 3) un aumento de gránulos de lipofucsina (el llamado pigmento del envejecimiento).

Además de los cambios histológicos y citológicos descritos, el ritmo de secreción de saliva disminuye con la edad, lo que puede ser resultado directo de la sustitución de tejido parenquimatoso funcional por tejido conectivo fibroso.⁶

CONSIDERACIONES CLÍNICAS SOBRE LAS GLÁNDULAS SALIVALES.

La cápsula de tejido conectivo que rodea por completo a cada una de las glándulas salivales principales puede tener importancia clínica. Esta estructura puede servir como barrera contra la propagación de ciertos tumores glandulares, con lo que se facilita su extirpación quirúrgica.

Por otro lado, los factores que obstruyan los conductos salivales, como los litos salivales, a menudo pueden bloquear estos conductos y retardar el flujo de saliva. Este bloqueo produce aumento de la presión y puede provocar dolor agudo ya que la cápsula del tejido conectivo evita la expansión (tumefacción) de la glándula afectada.

Los estados que afectan con más frecuencia a las glándulas salivales son los trastornos inflamatorios, producidos por proliferación de bacterias, virus o ambos. Estas inflamaciones, que incluyen la enfermedad frecuente en la infancia conocida como parotiditis, también se caracterizan por tumefacción dolorosa.

Cualquier proceso patológico que afecta a las glándulas salivales afectará casi con seguridad el ritmo de secreción salival. Como ya se indicó, los pacientes en quienes la formación de saliva está retardada o incluso ausente, estado conocido como xerostomía, se caracterizan por aumento de: la flora bucal, la formación de litos, la formación de caries y la enfermedad periodontal.^{3,6,9,11,15,20.}

RADIACIONES IONIZANTES EMPLEADAS EN RADIOTERAPIA.

El empleo de las radiaciones ionizantes en el tratamiento de lesiones tumorales malignas se basa en la posibilidad de obtener con su empleo la destrucción total de la neoplasia, sin producir alteraciones graves e irreversibles en tejido sano.¹³

La forma en que la radiación daña a las células vivas en su trayecto, se debe a que los fotones de alta energía de la radiación ponen en movimiento a los electrones energéticos del núcleo y el citoplasma de las células.

Estos electrones activados pueden chocar con otros átomos de los componentes celulares y expulsarlos, y los que no son expulsados se vuelven intensamente reactivos, al instante entran en combinaciones químicas nuevas y casi siempre inadecuadas en el medio inmediato, lo cual modifica la composición química de los componentes celulares con los cuales reaccionan.^{13,24,38}

El daño que hace la radiación tal vez no se manifiesta durante un tiempo relativamente largo, además no disminuye obligatoriamente en relación con la profundidad siendo más perjudicial en las zonas subyacentes que en la superficie de la piel.³¹

La radioterapia en las glándulas salivales produce tumefacciones, no se sabe si por edema intersticial o por obstrucción de conductos secretores (fibrosis), lo cual produce xerostomía entre la 2ª y 3ª semana de iniciado el tratamiento, aunque sabemos que la hipofunción de las glándulas salivales comúnmente se desarrolla durante la radioterapia de cabeza y cuello.

La estimulación crónica funcional puede aminorar el daño a las glándulas salivales debido a la radiación porque los productos tóxicos acumulados en glándulas pueden limpiarse con la saliva.^{23,41,42}

EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LA RADIACIÓN.

Las ionizaciones por radicales libres rompen moléculas alterando sus estructuras biológicas como: ADN, ARN, las proteínas enzimáticas, así como las membranas celulares y crestas mitocondriales entre otras. El resultado último, es la muerte celular y las células supervivientes pueden acumular mutaciones radioinducidas en el material genético.

Una de las mayores complicaciones de la radioterapia de cabeza y cuello es la xerostomía crónica.^{25,29,37}

AFECCIÓN TERAPÉUTICA DE LA RADIACIÓN.

Desde el punto de vista físico, la ionización es el fenómeno básico que produce reacciones tisulares, las cuales aprovechamos terapéuticamente.

Desde el punto de vista bioquímico, la reacción celular y tisular a la radiación terapéutica es el resultado de la absorción de esta energía por las moléculas y átomos de las células.

La intimidad del mecanismo de esta respuesta no está aún conocida y esto es de suponerse cuando consideramos que la célula no es un mero aglomerado de átomos y moléculas solamente, sino un complejo acuoso con electrolitos y compuestos orgánicos.^{1,26,28,34}

UNIDAD DE MEDIDA Y DOSIS EN LA RADIOTERAPIA.

Se entiende por dosis de exposición a la cantidad de radiación que se ha expuesto, sin hacer referencia a su capacidad de absorción. Se mide habitualmente en aire.

La dosis absorbida corresponde a la cantidad de energía que se cede de manera efectiva al material absorbente. La unidad de dosis absorbida era el Rad, equivalente a 100 Rg / gr. de materia irradiada. El Rad fue la unidad más correcta para expresar la dosis de los tratamientos radioterapéuticos. $100 \text{ rads} = 1 \text{ Gy (Gray)}$.

La cantidad de dosis terapéutica oscila entre 4000-6000 cGy el periodo se extiende por lo general a un intervalo de 4 - 6 semanas. Aumentando el tiempo total puede incrementar o disminuir la dosis total, según las reacciones del paciente a la irradiación. Cada paciente debe ser valorado individualmente.^{1,21,23}

PILOCARPINA

Para el manejo de la xerostomía secundaria a la radiación, se han empleado diversas opciones entre las que destacan: los colutorios de agua carbonatada, agua con gotas de limón, agua con sal y la pilocarpina que es el motivo del presente estudio.

La pilocarpina (p) es el alcaloide principal que se obtiene de las hojas del arbusto sudamericano del género pilocarpus. La arecolina y la pilocarpina son aminas terciarias.

La pilocarpina tiene una acción muscarínica dominante, pero causa respuestas cardiovasculares anómalas y las glándulas sudoríparas son particularmente sensibles a la droga.^{2,10,22.}

La pilocarpina administrada por vía subcutánea en una dosis de 10 a 15 mg., causa marcada diaforesis en el hombre, pudiendo llegar a secretar de 2 a 3 litros de sudor. Los efectos secundarios correspondientes pueden ser hipo, salivación, náuseas, vómitos, debilidad y ocasionalmente colapsos. Se sabe que el empleo de pilocarpina no se contrapone con alguna otra terapia recibida por otros motivos.

También se ha observado un estímulo por estos alcaloides, en las glándulas salivales, lagrimales, en las secreciones gástricas, pancreáticas, intestinales y de las células mucosas del aparato respiratorio.

La pilocarpina se caracteriza principalmente por varios efectos parasimpáticos de estimulación salival, estimula tejidos que no han sido afectados por padecimiento alguno.

10,16,36,41,43.

La estimulación salival con la pilocarpina puede reducir la severidad de la disfunción salival y su asociación con síntomas durante la radioterapia.

Algunos estudios sustentan el uso terapéutico frecuente (tres veces diariamente) en bajas dosis (5 mg. vía oral) de pilocarpina para estimular el fluido salival y dar alivio sintomático en los pacientes con xerostomía y síndrome de Sjögren's.^{25,33,41}

Un acondicionamiento de los receptores colinérgicos en la estimulación salival parece estar presente en el uso de la pilocarpina a largo plazo, eleva el potencial para la estimulación salival más rápida. Este efecto de mesa de dosis bajas frecuentes de la pilocarpina parece mantener a las glándulas secretantes con más saliva y a un grado más rápido.

En un estudio previo, Fox indicó que el efecto predominante de la pilocarpina fue estimular los receptores muscarínicos a través del efecto parasimpaticomimético, así el medicamento puede también tener algo de actividad a través de la liberación acetilcolina por la estimulación pregangliónica^{27,33}.

Si los receptores muscarínicos son en verdad alterados desde un estado alto a uno bajo de afinidad y la pilocarpina actúa como un antagonista colinérgico en los tejidos blandos o estimula la liberación de acetilcolina, el fluido salival estimulado aumentado podría resultar. Adicionalmente este efecto de acondicionamiento a largo plazo de la pilocarpina puede contar para el fenómeno de mesa de la entrada de la estimulación descendida para el fluido salival.³³

HIPÓTESIS.

Si se administra pilocarpina en pacientes postradiados de cuello y cabeza que presenten xerostomía, entonces se observará un aumento en su flujo salival.

HIPÓTESIS NULA.

Si se administra pilocarpina en pacientes postradiados de cabeza y cuello que presenten xerostomía, no se observará un aumento del flujo salival.

OBJETIVO GENERAL.

1. Valorar clínicamente las alteraciones sufridas de los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello.
2. Determinar la estimulación salival provocada por la pilocarpina.
3. Determinar la utilidad de la pilocarpina en el tratamiento de hiposialia ocasionada por la radioterapia de cáncer en cabeza y cuello.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Valores clínicos de la cantidad de saliva.
- Correlacionar clínicamente el daño de las glándulas salivales por la radioterapia.
- Establecer la relación entre el estímulo glandular ocasionado por la pilocarpina con respecto a la mejoría clínica en cada paciente.
- Establecer la relación de signos y síntomas en pacientes del grupo control y del grupo pilocarpina.

HIPÓTESIS.

Si se administra pilocarpina en pacientes postradiados de cuello y cabeza que presenten xerostomía, entonces se observará un aumento en su flujo salival.

HIPÓTESIS NULA.

Si se administra pilocarpina en pacientes postradiados de cabeza y cuello que presenten xerostomía, no se observará un aumento del flujo salival.

OBJETIVO GENERAL.

1. Valorar clínicamente las alteraciones sufridas de los pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello.
2. Determinar la estimulación salival provocada por la pilocarpina.
3. Determinar la utilidad de la pilocarpina en el tratamiento de hiposialia ocasionada por la radioterapia de cáncer en cabeza y cuello.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Valores clínicos de la cantidad de saliva.
- Correlacionar clínicamente el daño de las glándulas salivales por la radioterapia.
- Establecer la relación entre el estímulo glandular ocasionado por la pilocarpina con respecto a la mejoría clínica en cada paciente.
- Establecer la relación de signos y síntomas en pacientes del grupo control y del grupo pilocarpina.

JUSTIFICACIÓN.

Actualmente se cuenta con pocos estudios en el país acerca de la xerostomía inducida por radioterapia, así como de la terapéutica indicada en estos casos, donde la pilocarpina es un tratamiento innovador, reciente y vanguardista. Por esto, se hace necesario el comenzar con diversos estudios que permitan a los profesionales del campo de la salud, profundizar sus conocimientos en el manejo del padecimiento, principalmente en la odontología, que es donde más relación y conocimiento de la enfermedad se tiene, pues nuestro país debido a sus características poblacionales y de incidencia de neoplasias, presenta un grupo numeroso de pacientes en esta situación.

MÉTODOS.

Se trataron 20 pacientes sometidos a radioterapia.

Se les aplicó una evaluación física, que comprendió signos vitales, como presión, pulso y dilatación de pupilas, aparte de realizar la historia clínica correspondiente. Esto tiene el objetivo de verificar que las dosis administradas de pilocarpina no presentan reacciones secundarias a nivel cardiaco principalmente.

Se valoró la respuesta terapéutica a la pilocarpina haciendo una cuantificación salival con dos tipos de métodos:

1. Se usó algodón absorbente el cual se colocó en la cavidad oral de los pacientes durante un lapso de dos minutos, posteriormente se obtuvieron las diferencias de pesos de cada algodón y por medio de la densidad salival se obtuvo el flujo salival correspondiente.
2. Se diseñó una escala con valores del 1 al 10 los cuales correspondieron a la mejoría que cada paciente obtuvo con su propio criterio, anexando un cuestionario de preguntas de signos y síntomas (tablas III y IV).

El uso terapéutico de la pilocarpina fue de tres veces al día a una dosis de 5 mg/día. Se realizaron tres cuantificaciones salivales, la basal, otra a la tercera semana de haber iniciado la radioterapia y otra a la quinta semana de tratamiento.

3. Los pacientes que presentaron problemas de tipo cardiaco, asmáticos, diabéticos, con alguna enfermedad hepática o renal, y que estuvieron en tratamiento médico con medicamentos B-adrenérgicos no fueron incluidos en el estudio.

4. Los pacientes que en el transcurso del estudio presentaron alta sensibilidad a la pilocarpina, y como consecuencia de esto se les detectaron problemas cardiacos como arritmias, sudoración excesiva o alguna otra reacción secundaria significativa, fueron eliminados del estudio.

CUANTIFICACIÓN SALIVAL.

1. El método para la cuantificación salival fue el de diseñar una escala con valores de 1 a 10, los cuales correspondieron a la mejoría que cada paciente obtuvo de acuerdo a su propio criterio. El tipo de escala fue:

ASALIA 0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10 SALIVA NORMAL

Anexando a esta escala un tipo de cuestionario con preguntas referentes a sus signos o síntomas.²⁵ (tablas III y IV).

2.- En el otro método empleado se utilizó un algodón absorbente, que se colocó en la boca del paciente durante 2 minutos. El algodón se pesó en una balanza analítica antes y después de las tomas de muestra y por medio de la diferencia de pesos se calculó la cantidad de saliva acumulada en ese lapso de tiempo.

PROCEDIMIENTO.

20 sujetos sometidos a radioterapia de cabeza y cuello.

Ficha personal:

Nombre:	
Edad:	
Sexo:	
Diagnóstico clínico:	
Presión:	
Pulso:	
Dilatación de pupilas:	
Estado de salud bucal:	
Xerostomía:	
Cantidad de saliva:	Pre. Post.
Cantidad de pilocarpina:	

RECURSOS:

HUMANOS:

- Tutor.
- Asesores.
- Colaboradores.
- Pacientes.

FÍSICOS:

- Cámara fotográfica
- Rollo para diapositivas.
- Equipo de cómputo.
- Historia clínica
- Guantes
- Gasas
- Cajas Petri
- Algodón absorbente
- Balanza analítica
- Abatelenguas.
- Baumanómetro
- Estetoscopio.
- Termómetro.

DOCUMENTALES.

- Biblioteca "Ignacio Aguilar Alvarez" Facultad de Odontología U.N.A.M.
- Biblioteca "Bartlet M. levy" de la división de estudios de posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología. U.N.A.M.
- Biblioteca "Valentín Gómez Farías" Facultad de Medicina. U.N.A.M.
- Hemeroteca "J. J. Izquierdo" Facultad de Medicina. U.N.A.M.
- Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas. U.N.A.M.
- Hemeroteca de la Facultad de Química. U.N.A.M.
- Dirección General de Bibliotecas. U.N.A.M.
- Centro de Información Científica y Humanística. (C.I.C.H). U.N.A.M.
- Sistema Med-line.
- Sistema INTER-NET
- Centro Nacional de Información de la Salud (CENAIDS). Centro Médico Nacional Siglo XXI. I.M.S.S.
- Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional Siglo XXI. I.M.S.S.
- Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. I.M.S.S.
- Instituto Mexicano de Cancerología.

RESULTADOS.

TABLA I
Resultados de flujo salival de los pacientes del grupo testigo.

PACIENTE	1ª Cuantificación (ml./min)	2ª Cuantificación (ml./min)	3ª Cuantificación (ml./min)
M.Q.S.	1.005	0.474	0.089
E.G.O.	1.248	1.000	0.911
A.D.G.	0.389	0.091	0.035
P.G.O.	1.391	0.304	0.176
H.C.H.L.	0.496	0.311	0.209
J.C.R.	0.368	0.221	0.191
M.S.B.	1.772	0.260	0.256
C.L.H.	1.475	0.457	0.286
J.D.P.	0.123	0.064	0.059
J.L.A.F.	0.918	0.320	0.343

TABLA II
Resultados del flujo salival de los pacientes del grupo Control.

PACIENTE	1ª Cuantificación	2ª Cuantificación	3ª Cuantificación
M.P.V.	0.930	0.822	0.811
F.M.J.	0.109	0.129	0.438
A.P.S.	1.918	0.541	1.043
B.B.M.	1.170	0.749	1.004
F.R.R.	1.514	0.864	1.307
O.F.L.	0.727	0.147	0.201
G.R.G.	0.402	0.427	0.603
M.R.M.M.	0.227	0.106	0.532
J.A.G.C.	0.386	0.207	0.412
M.M.V.	0.452	0.130	0.155

TABLA III.

Resultados de la evaluación clínica de los pacientes del grupo Control.

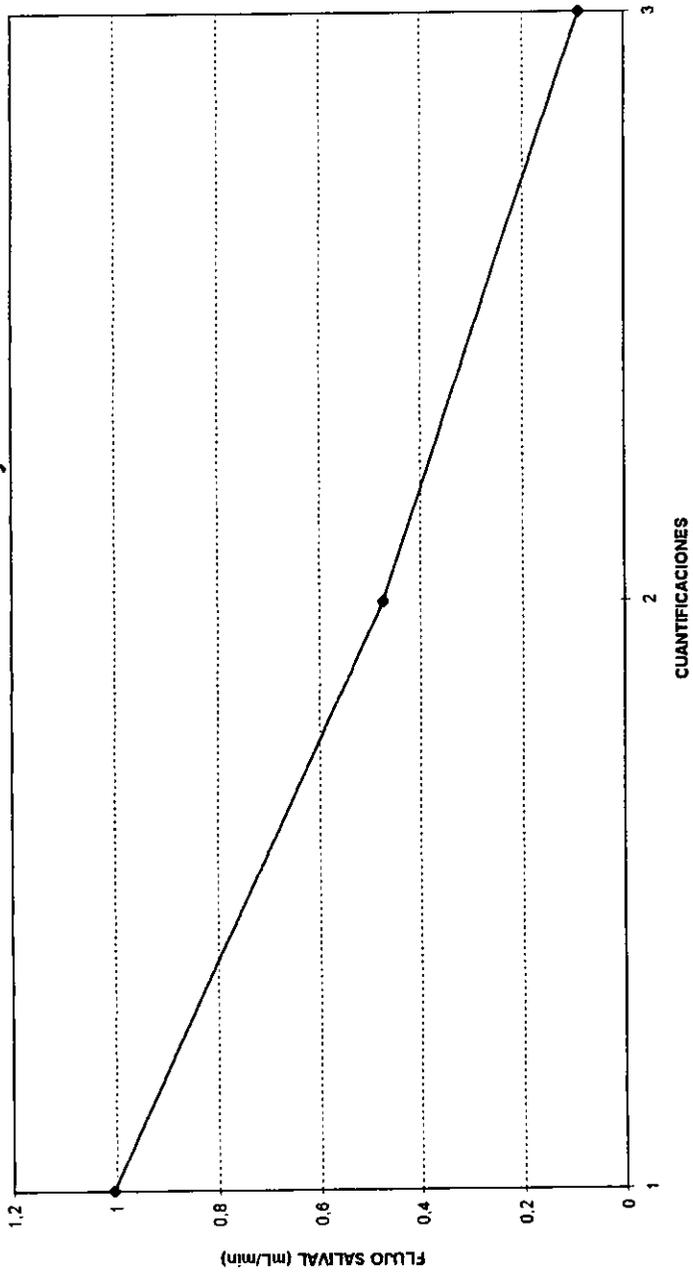
EVALUACIÓN	AFIRMATIVO (pacientes)	NEGATIVO (Pacientes)
1.- Mejoró su salivación	8	2
2.- Molestias al deglutir	4	6
3.- Molestias al movimiento bucal	3	7
4.- Percibe sabores	2	8
5.- Sed Frecuente	7	3
6.- Dolor en la ATM	3	7
7.- Problemas Gastrointestinales	3	7

TABLA IV

Resultados de la evaluación clínica de los pacientes del grupo Testigo.

EVALUACIÓN	AFIRMATIVO (pacientes)	NEGATIVO (Pacientes)
1.- Mejoró su salivación	1	9
2.- Molestias al deglutir	9	1
3.- Molestias al movimiento bucal	3	7
4.- Percibe sabores	0	10
5.- Sed Frecuente	8	2
6.- Dolor en la ATM	4	6
7.- Problemas Gastrointestinales	9	1

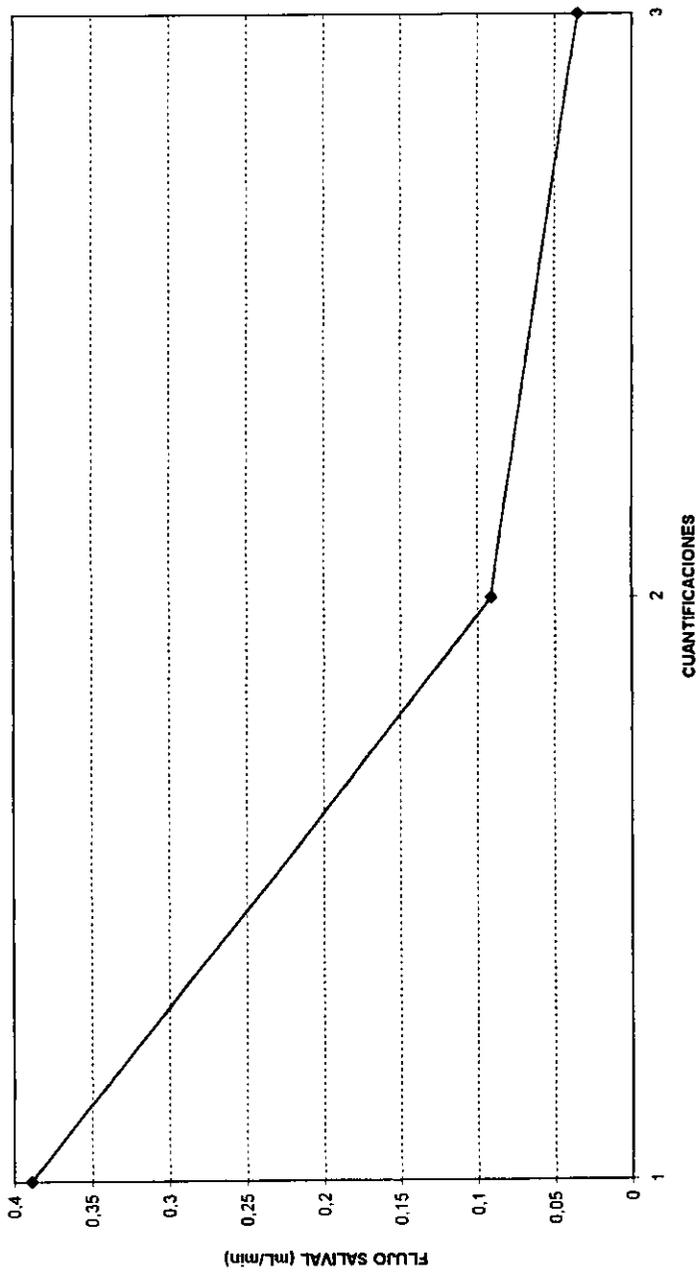
M.Q.S. (PLACEBO)



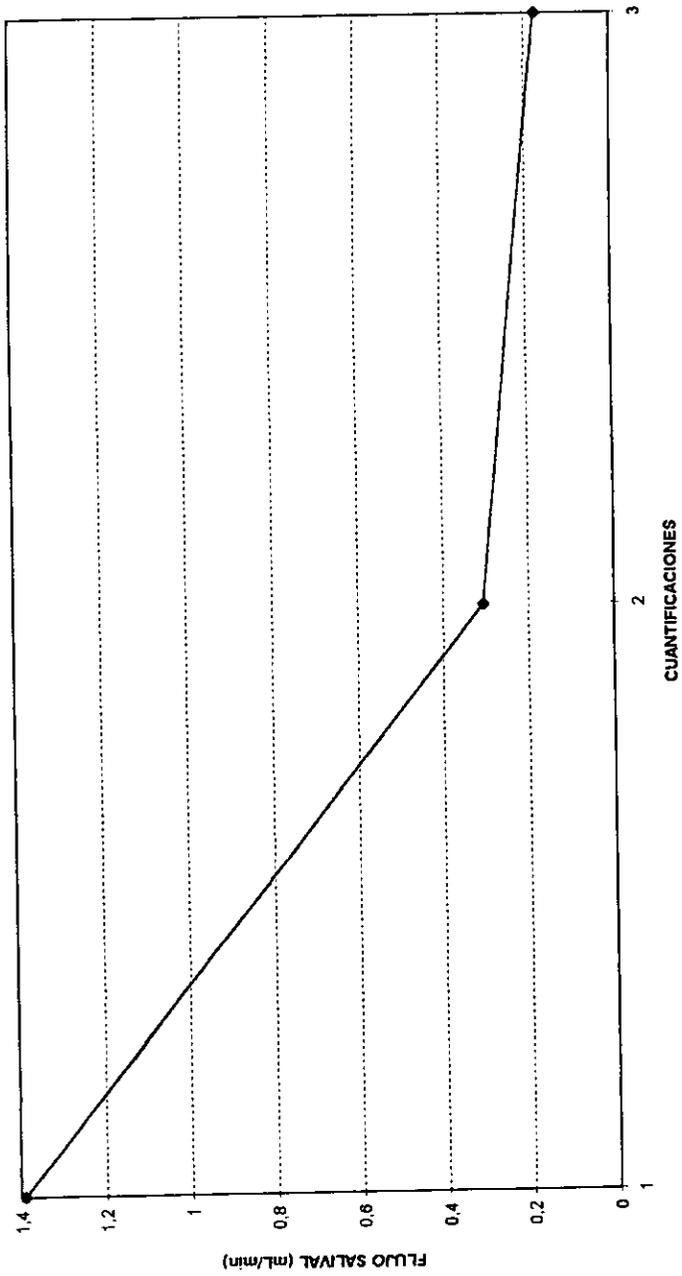
E.G.O. (PLACEBO)



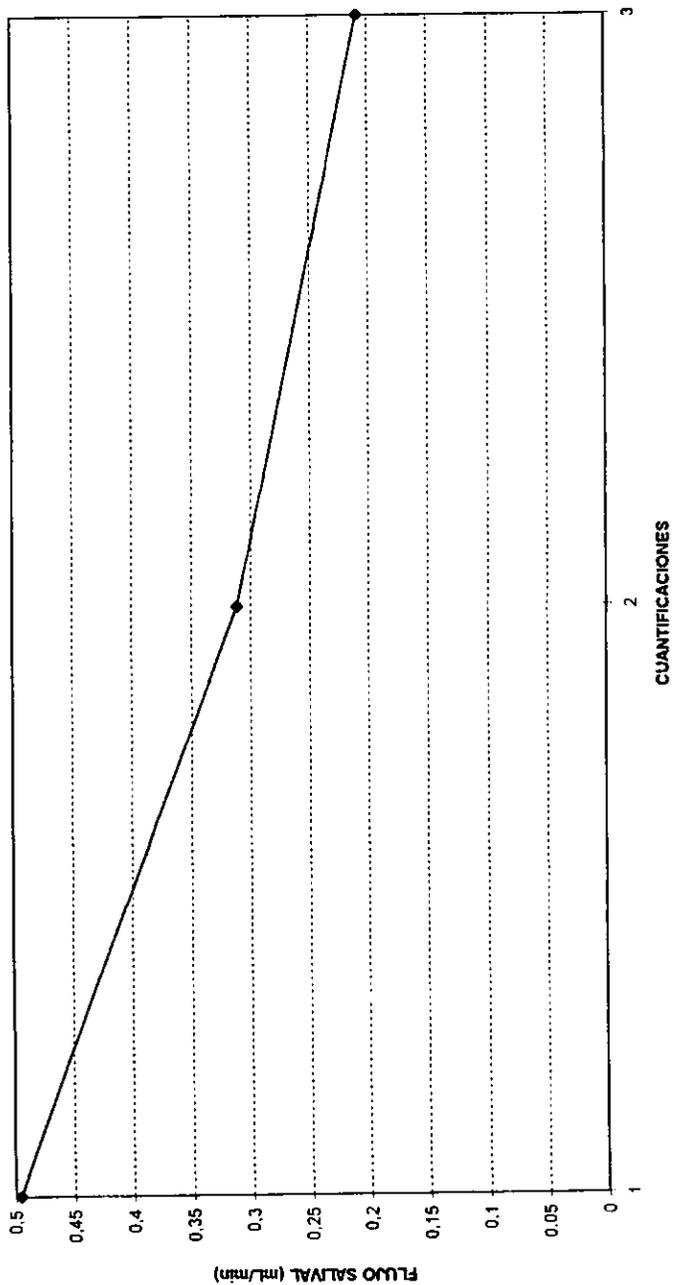
A.D.G. (PLACEBO)



P.G.O. (PLACEBO)



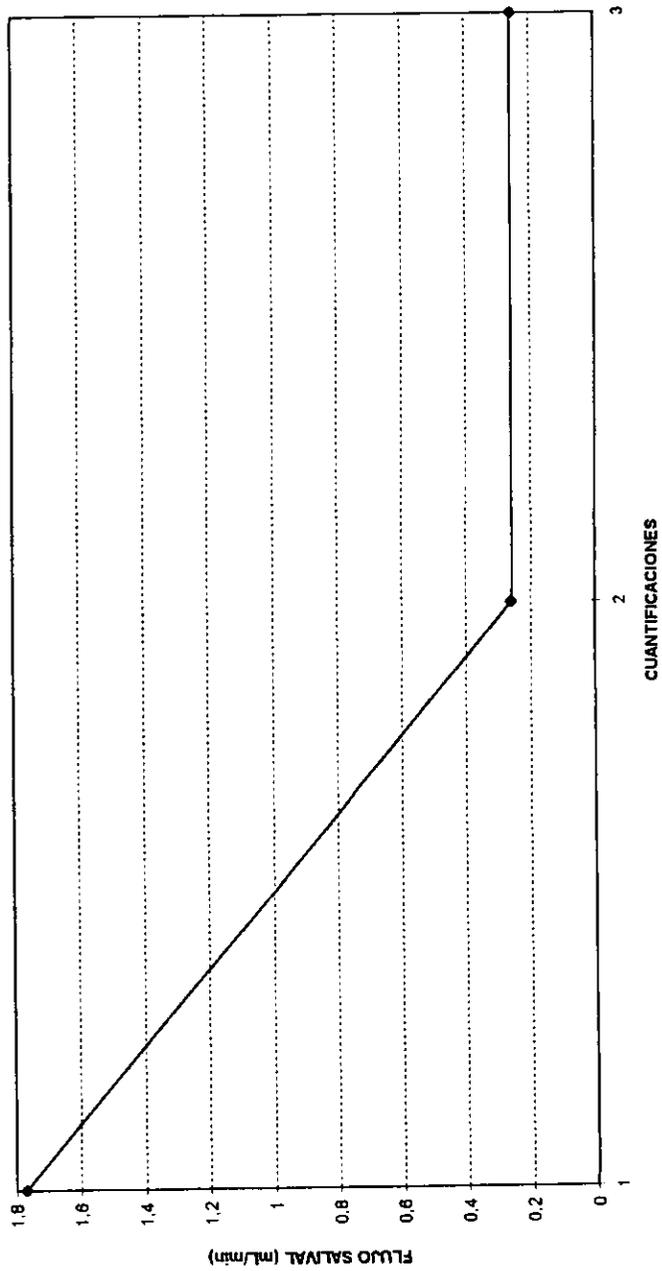
H.CH.L. (PLACEBO)



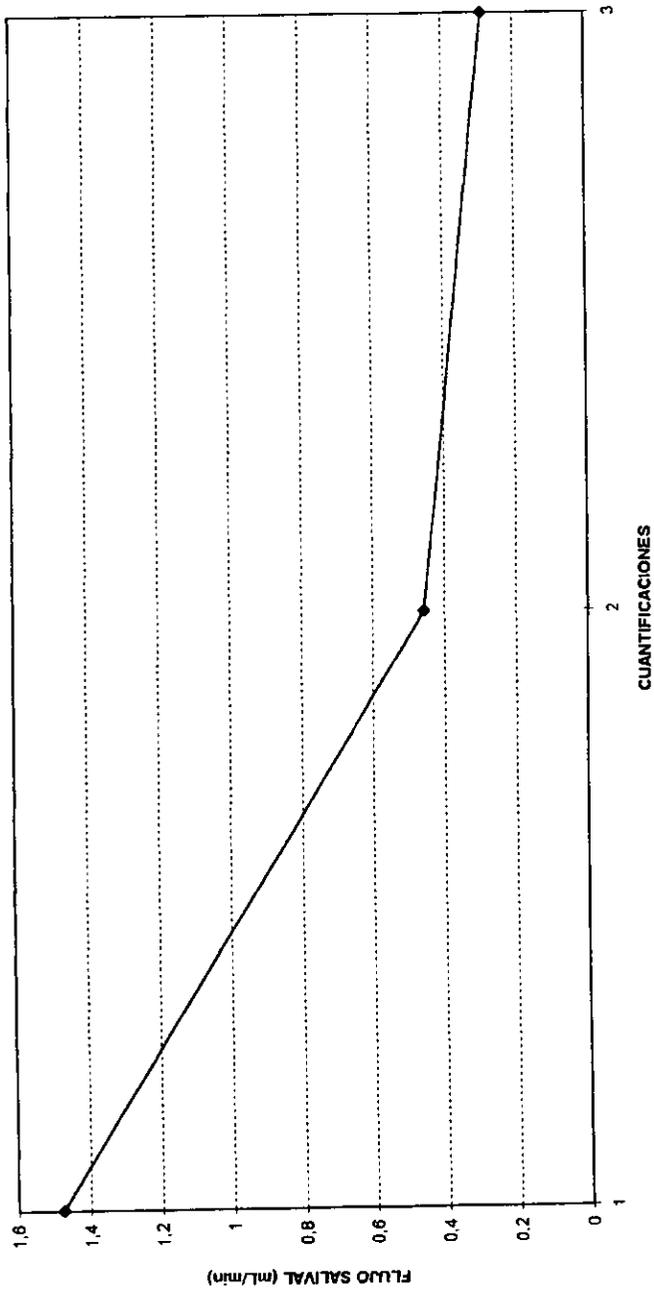
J.C.R. (PLACEBO)



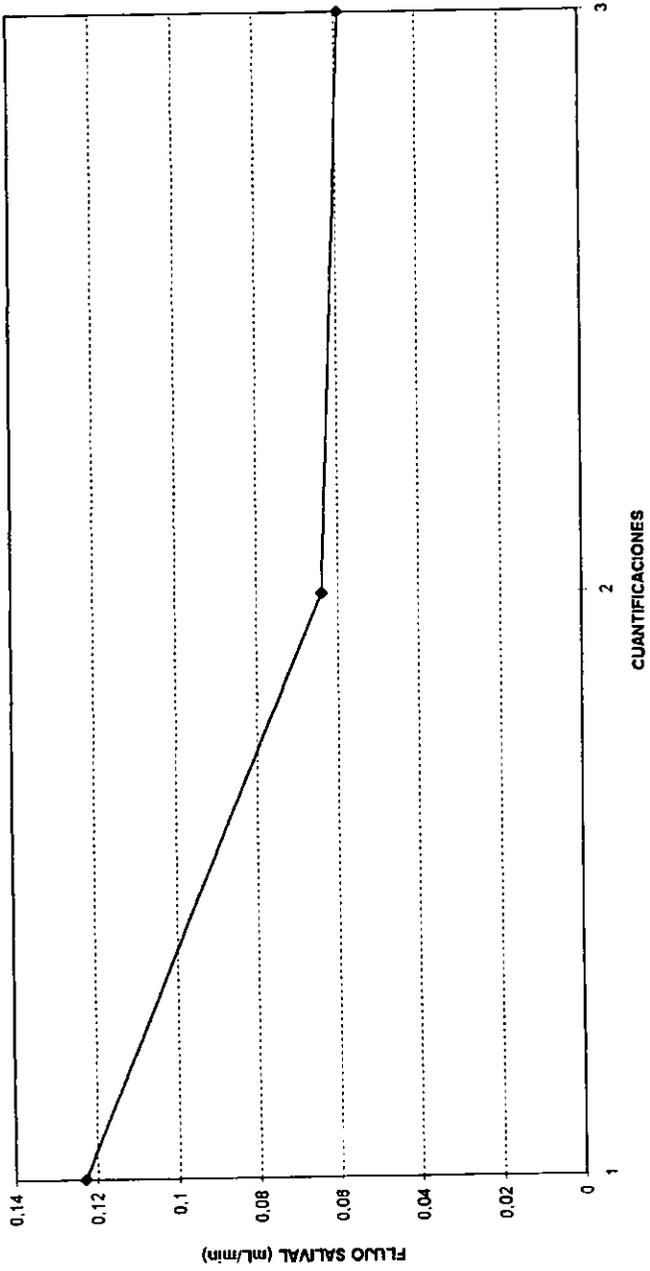
M.S.B. (PLACEBO)



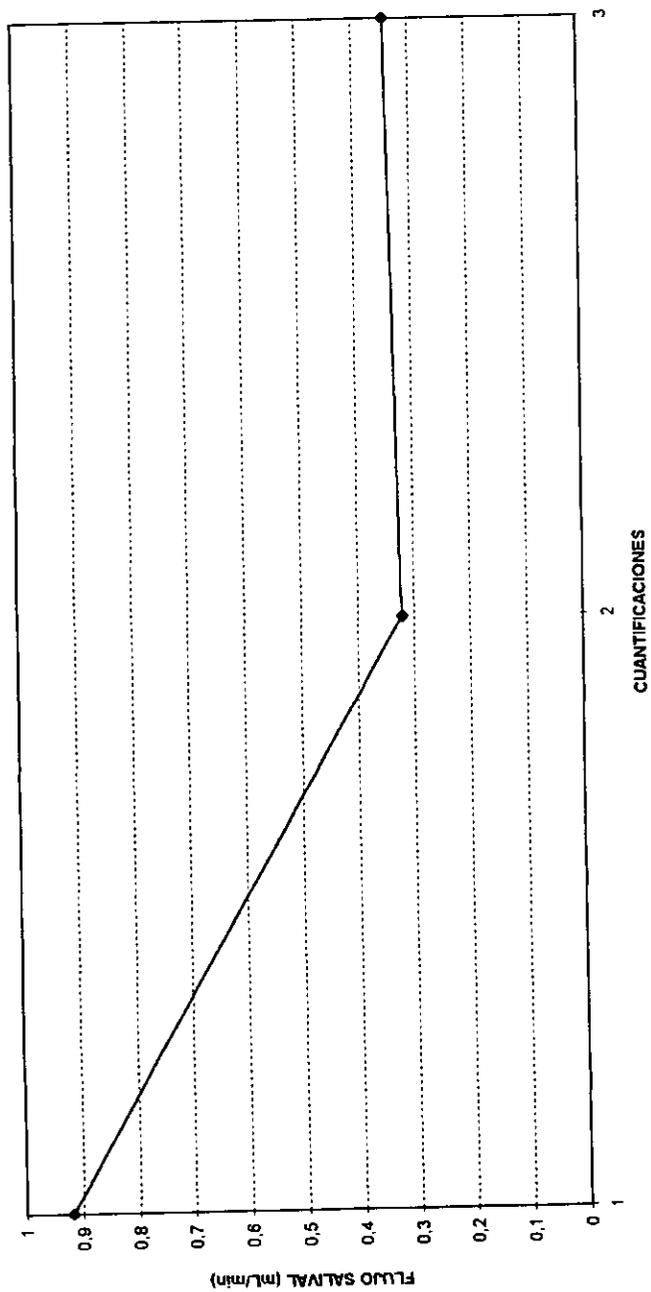
C.L.H. (PLACEBO)



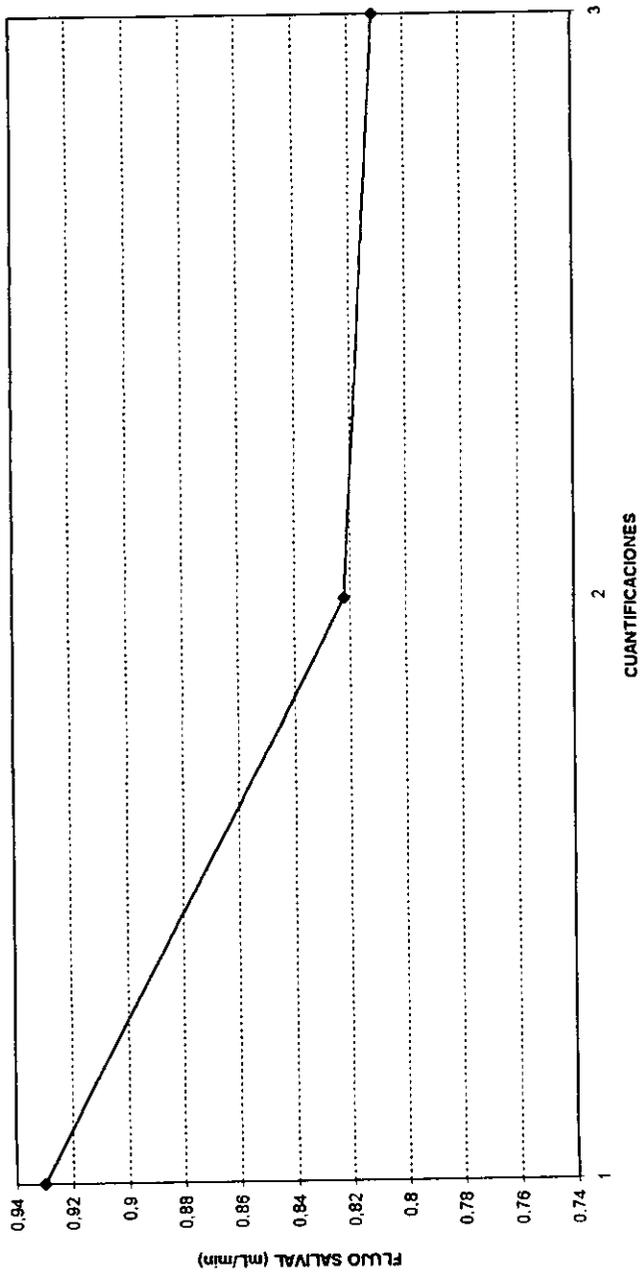
J.D.P. (PLACEBO)



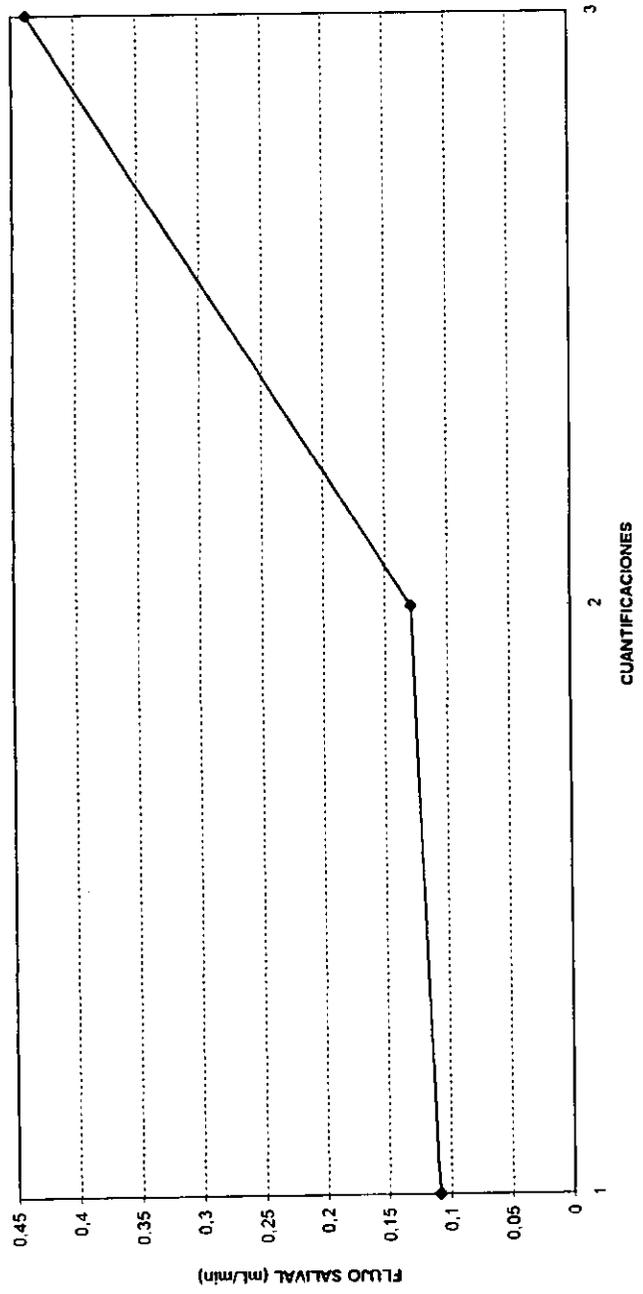
J.L.A.F. (PLACEBO)



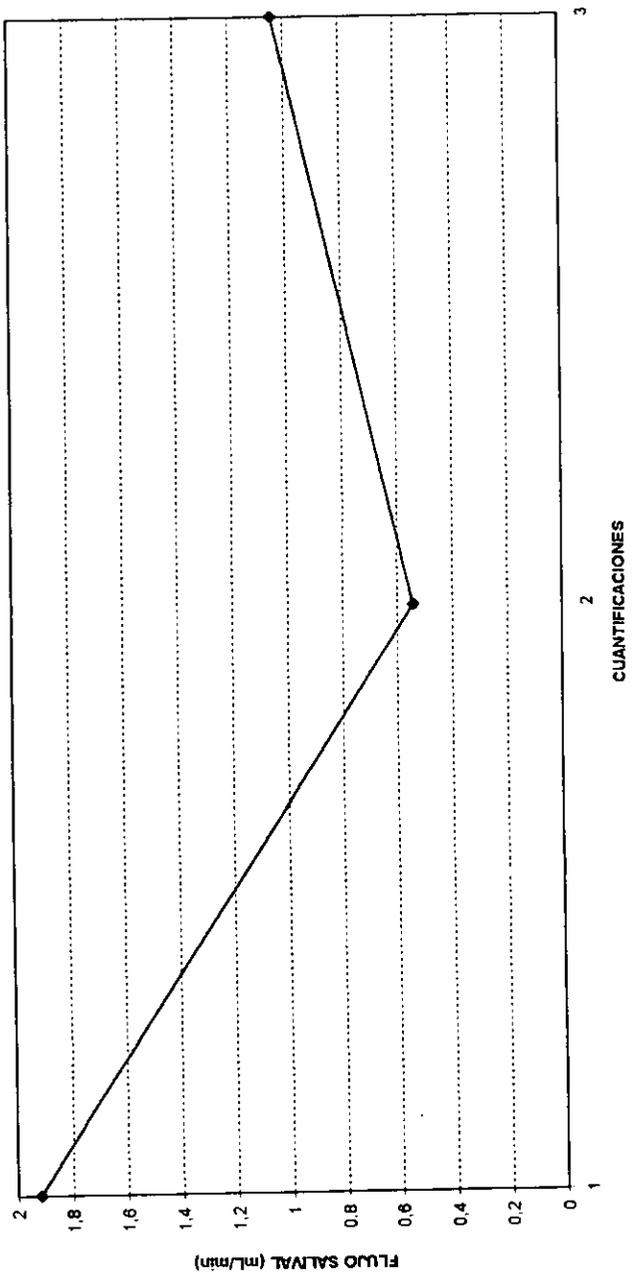
M.P.V. (PILOCARPINA)



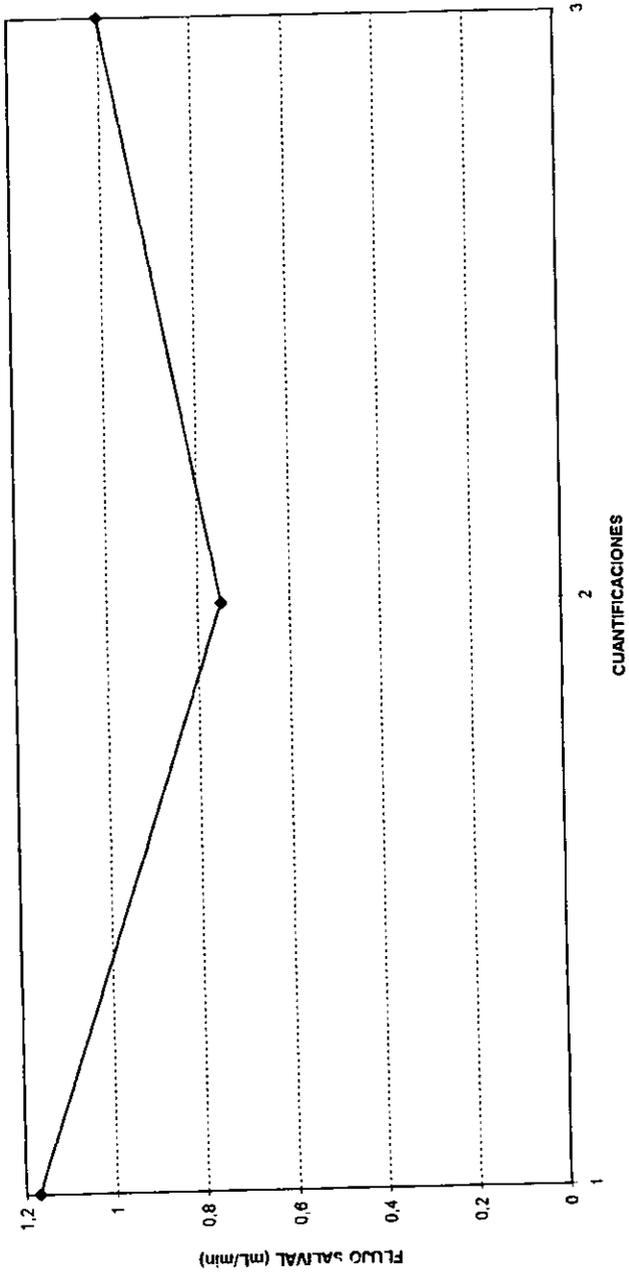
F.M.J. (PILOCARPINA)



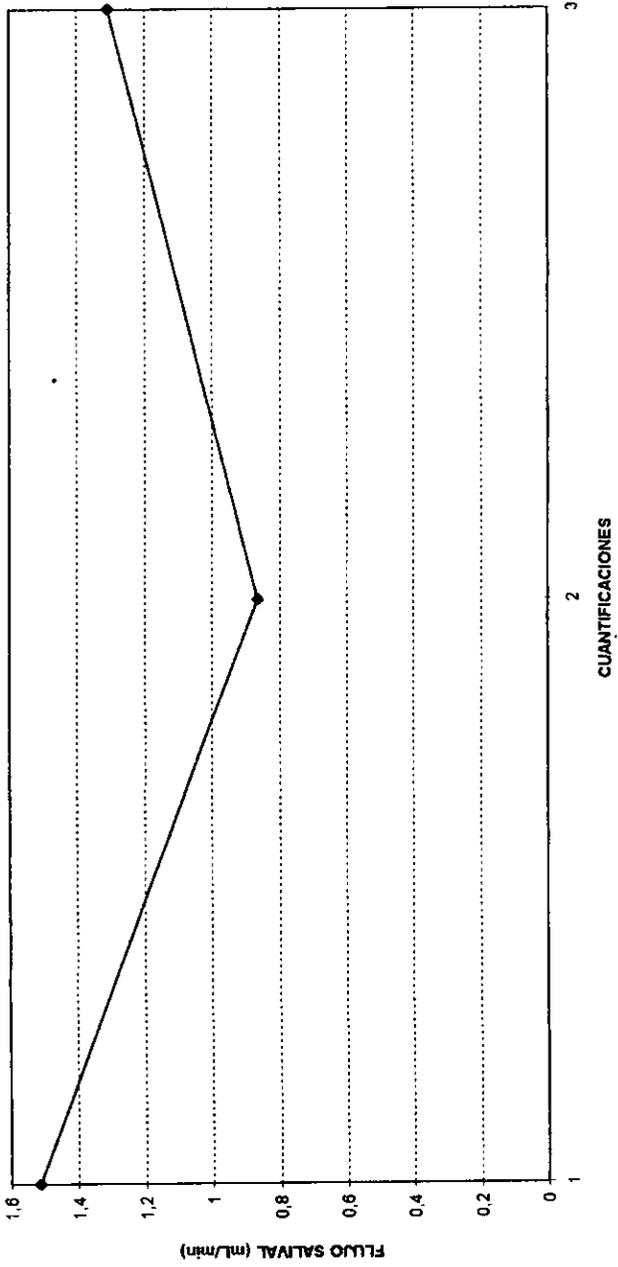
A.P.S. (PILOCARPINA)



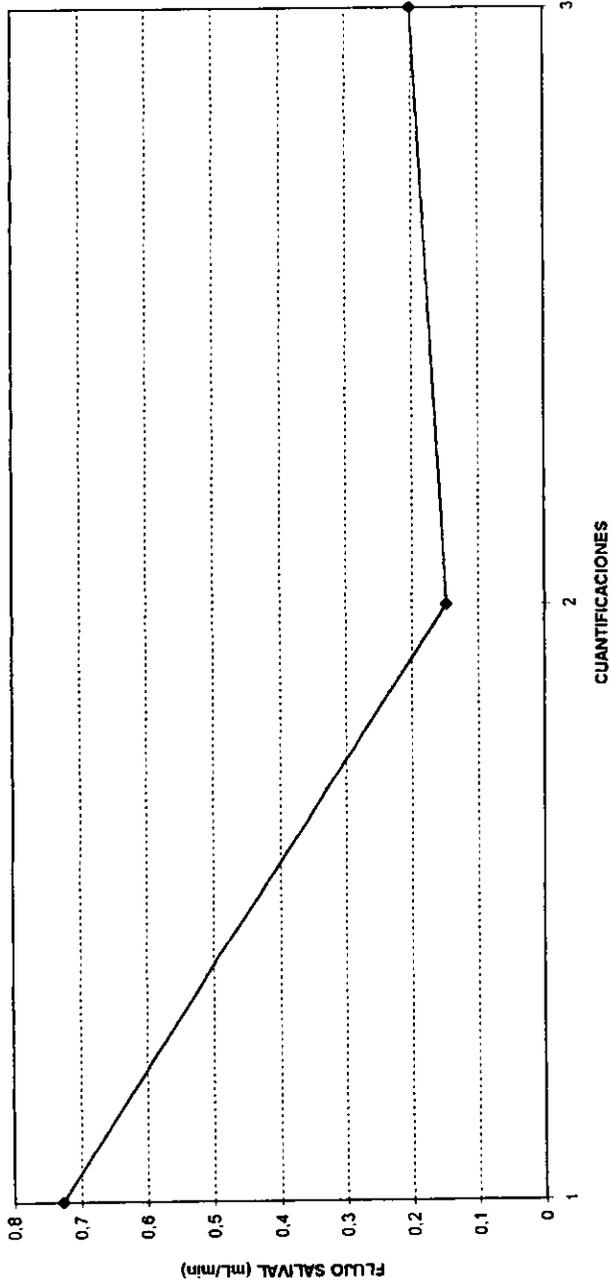
B.B.M. (PILOCARPINA)



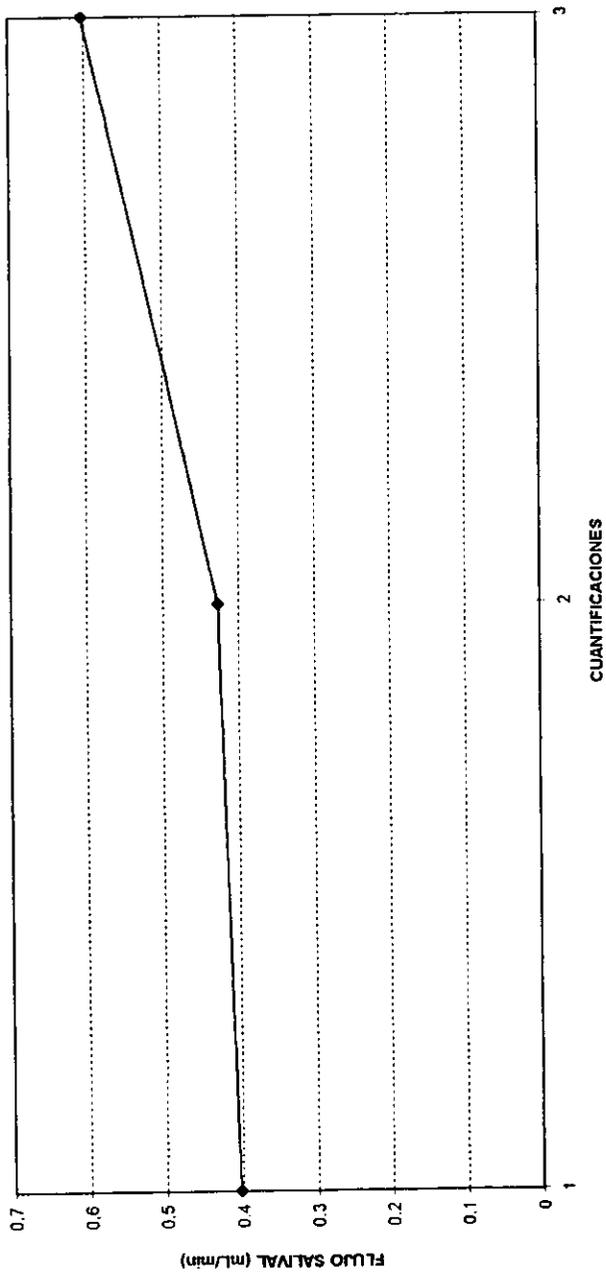
F.R.R. (PILOCARPINA)



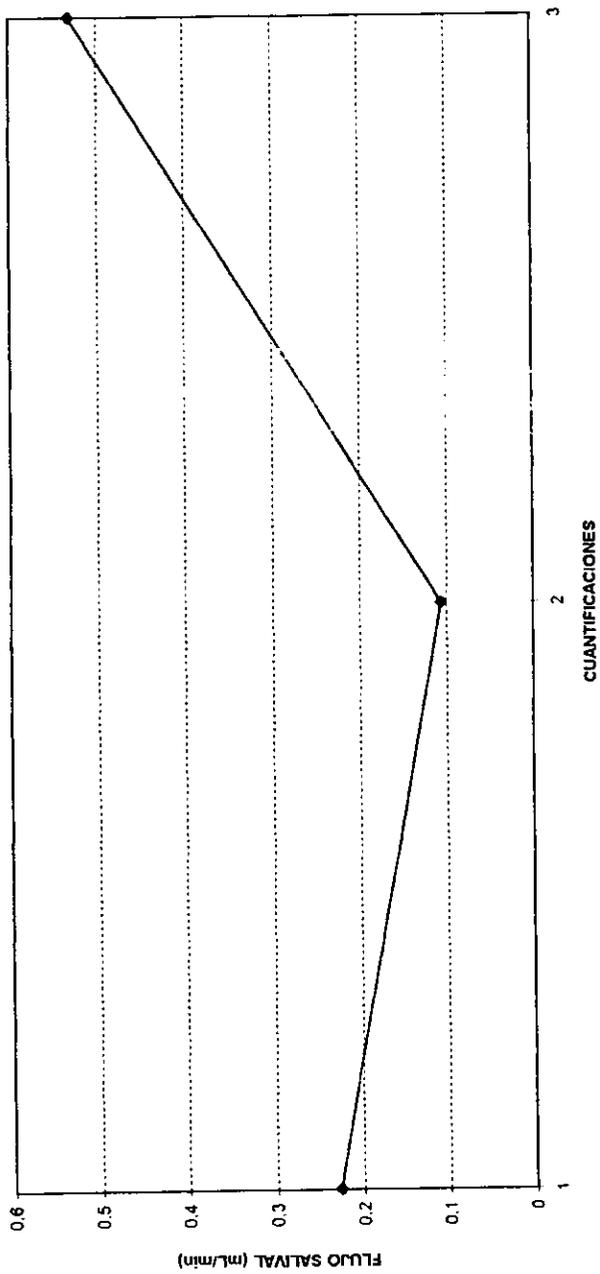
O.F.L. (PILOCARPINA)



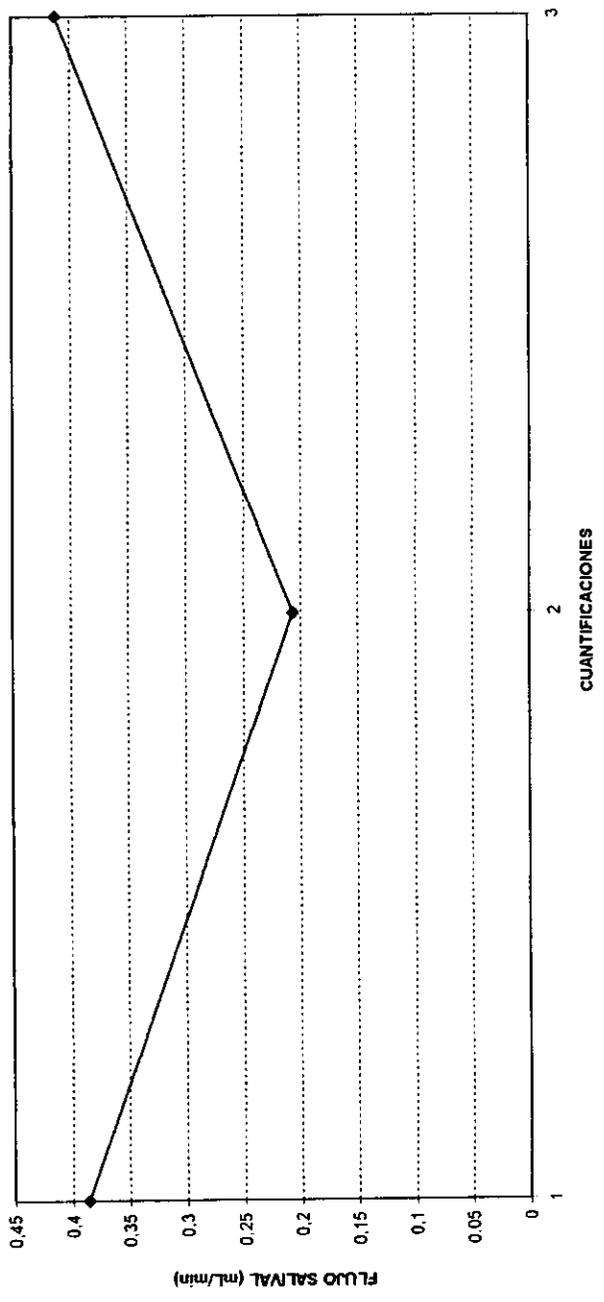
G.R.G. (PILOCARPINA)



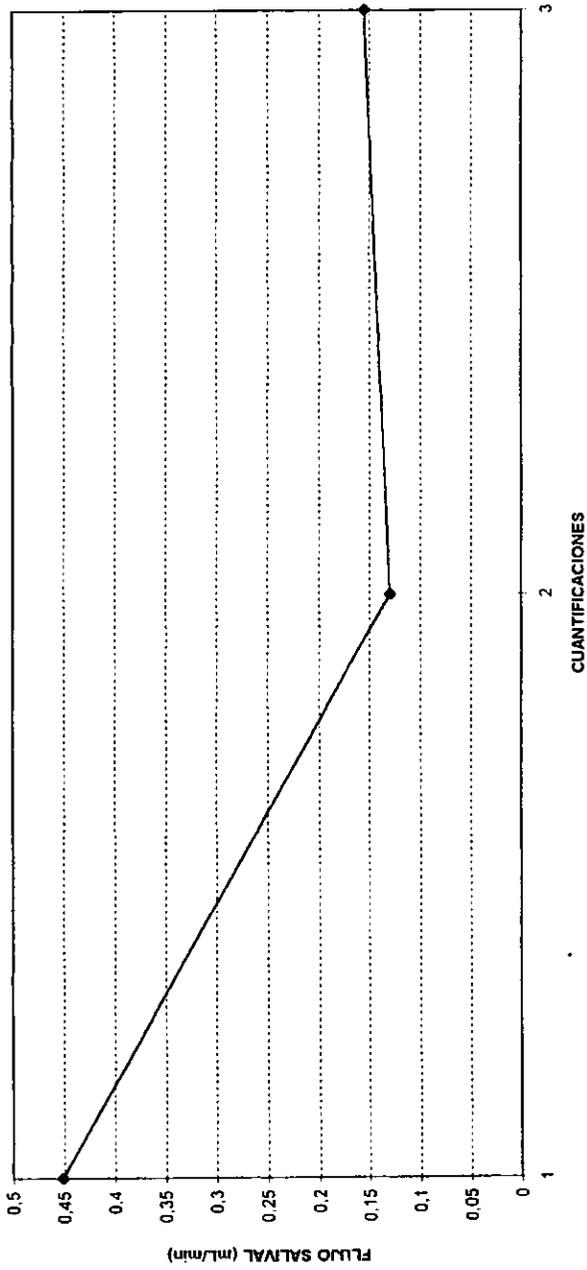
M.R.M.M. (PILOCARPINA)



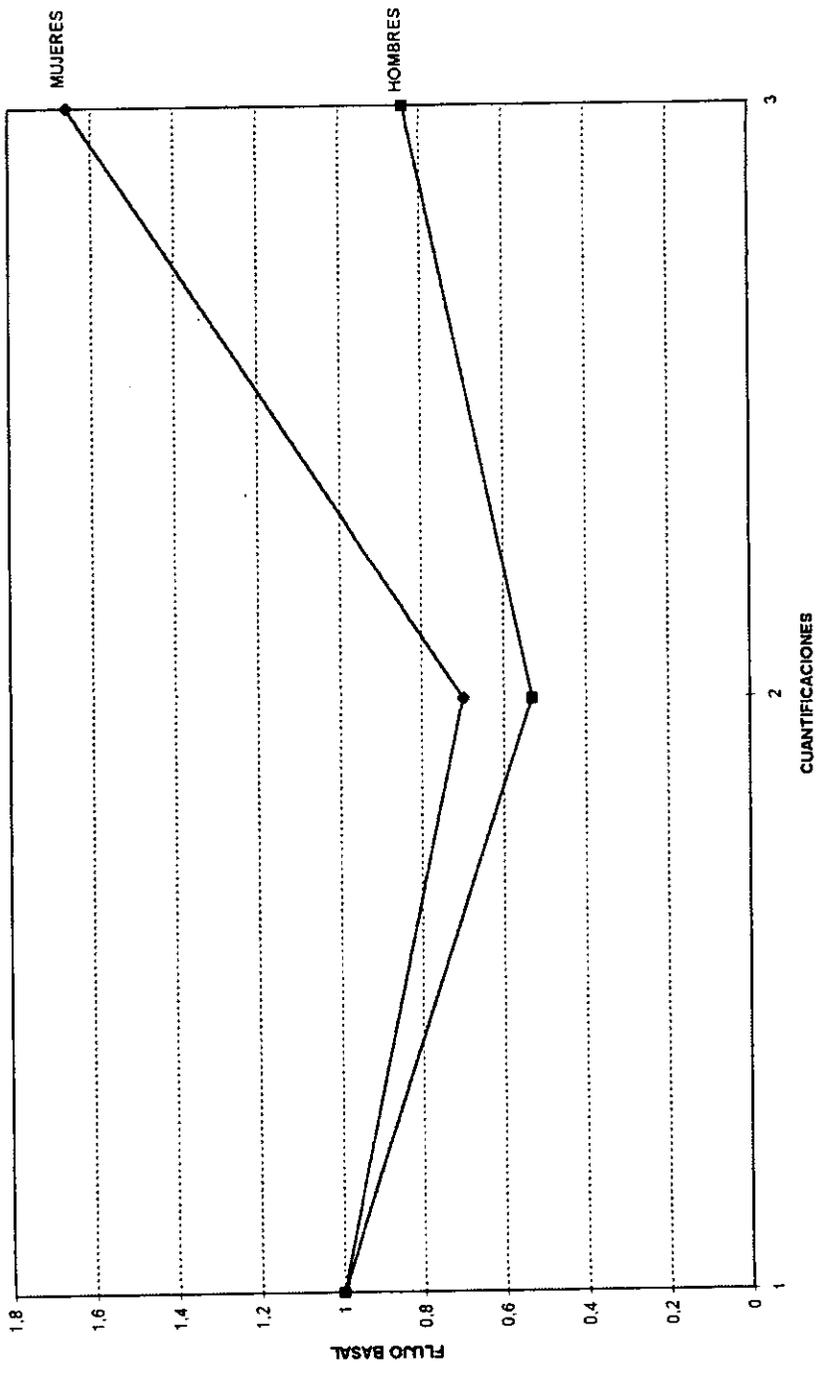
J.A.G.C. (PILOCARPINA)



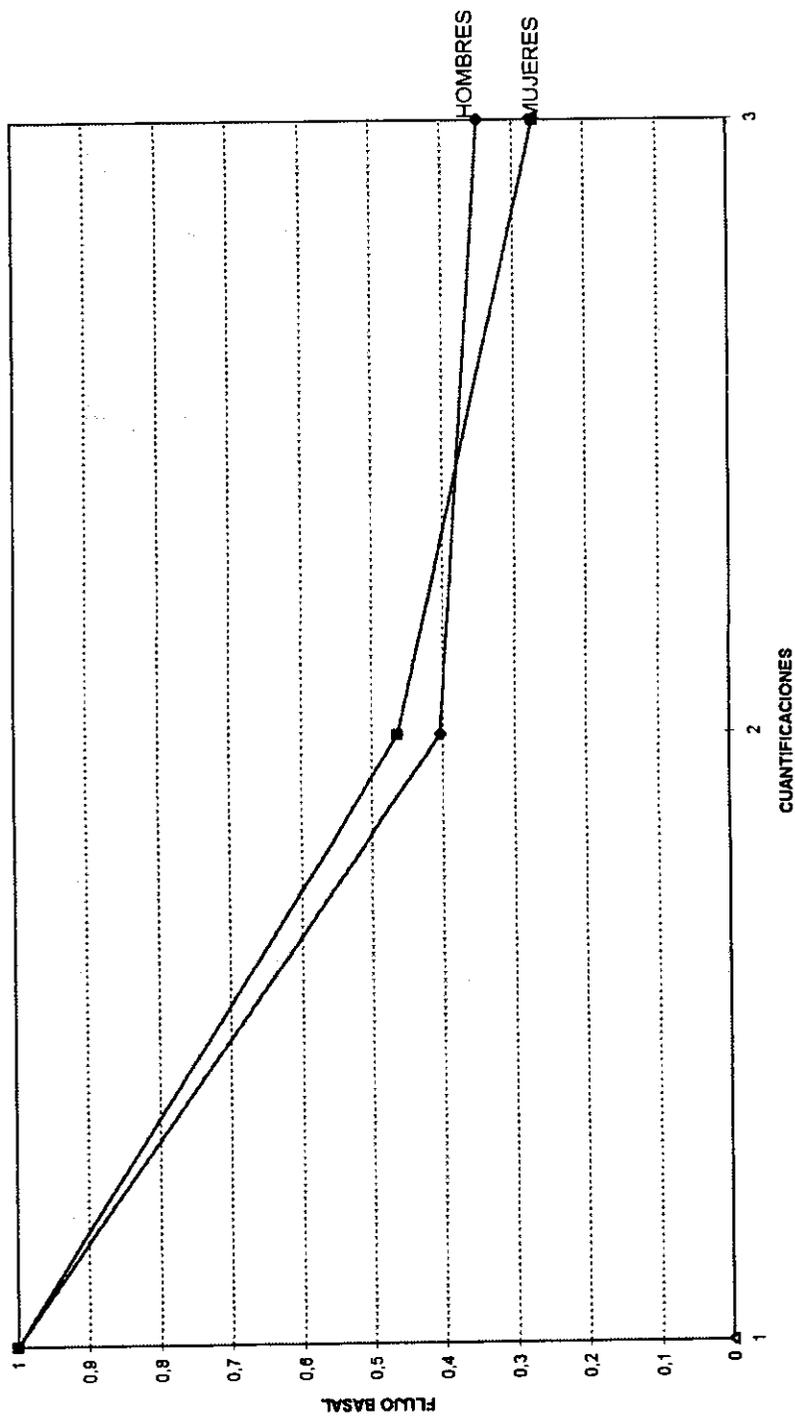
M.M.V. (PILOCARPINA)



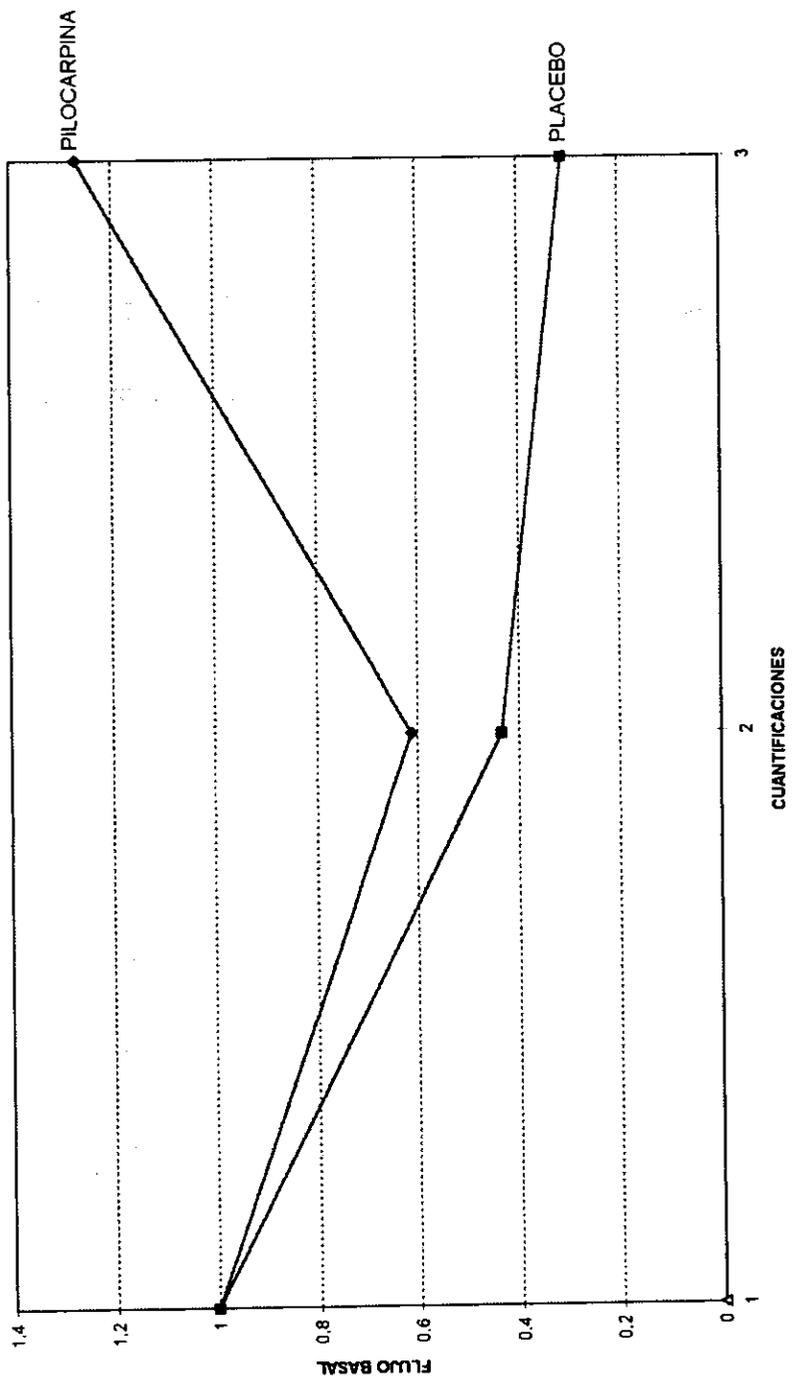
COMPARACION FLUJO SALIVAL BASAL HOMBRES VS MUJERES (PILOCARPINA)



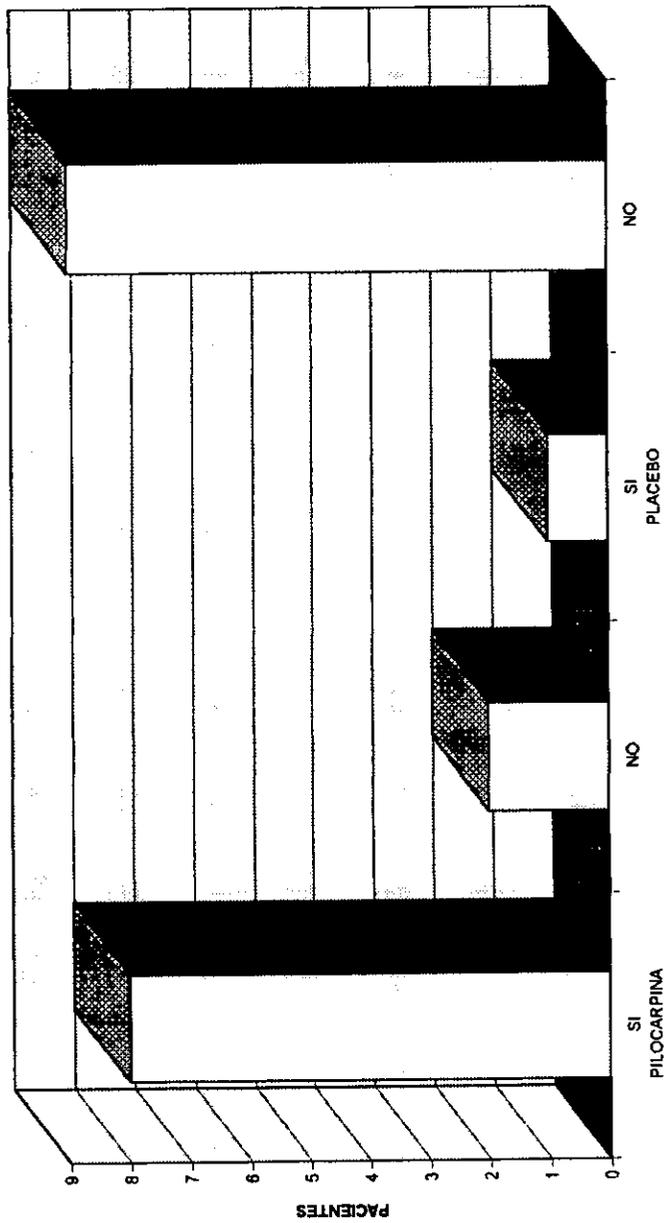
COMPARACION FLUJO SALIVAL BASAL HOMBRES VS MUJERES (PLACEBO)



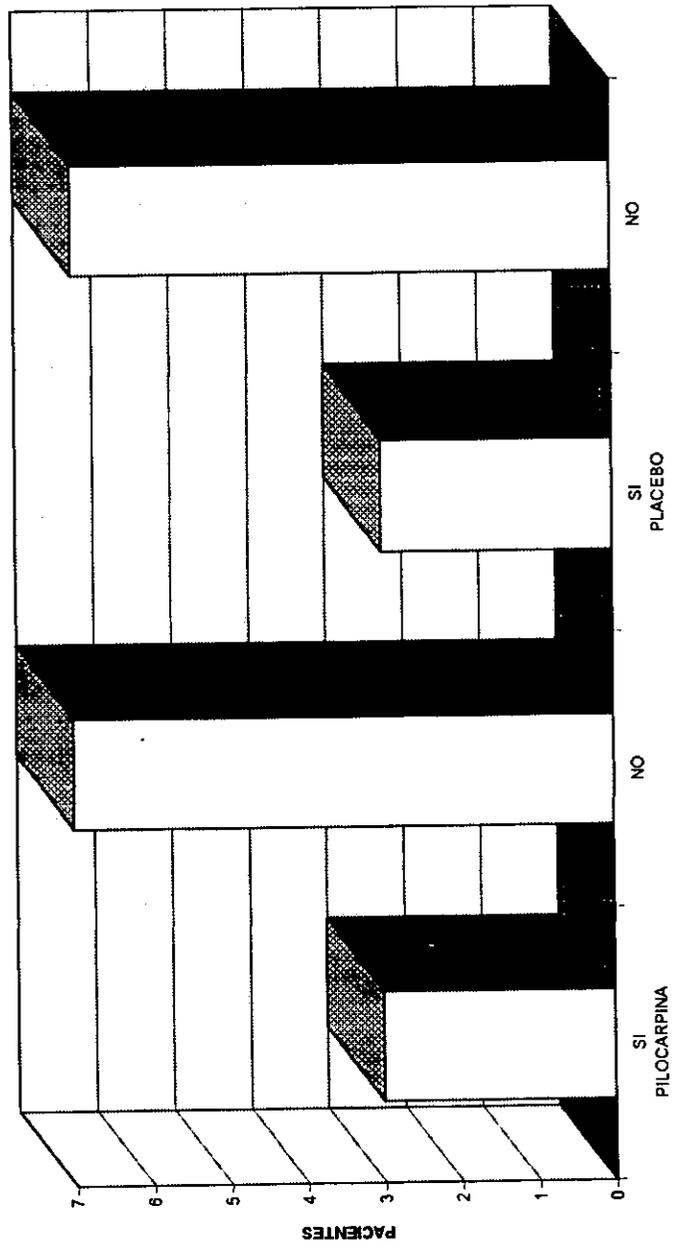
FLUJO SALIVAL PROMEDIO (GRUPO CONTROL VS GRUPO PILOCARPINA)



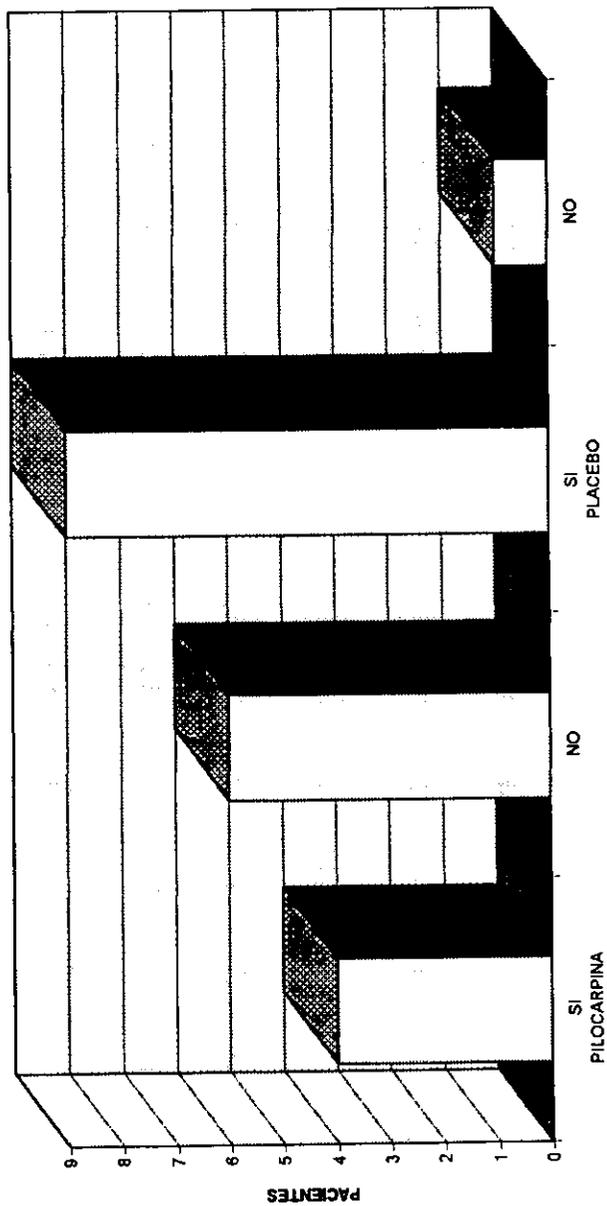
MEJORIA EN EL FLUJO SALIVAL (DESPUES DE LA RADIOTERAPIA)



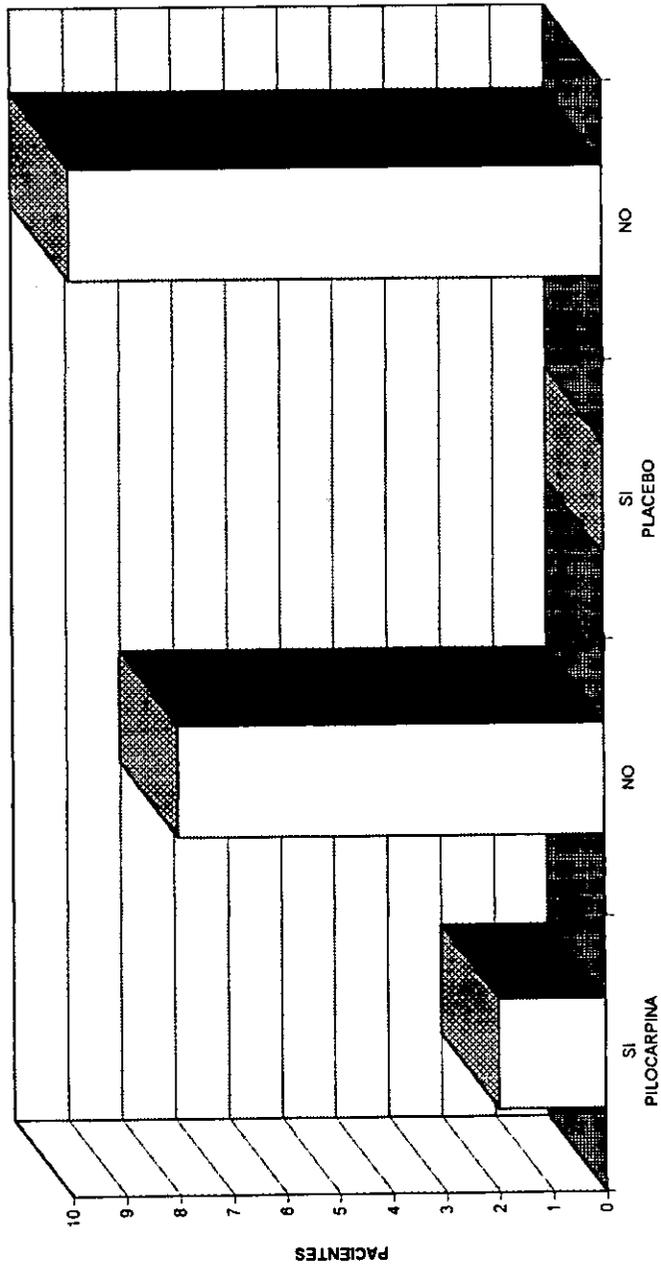
MOLESTIAS A LOS MOVIMIENTOS BUCALES (DESPUES DE LA RADIOTERAPIA)



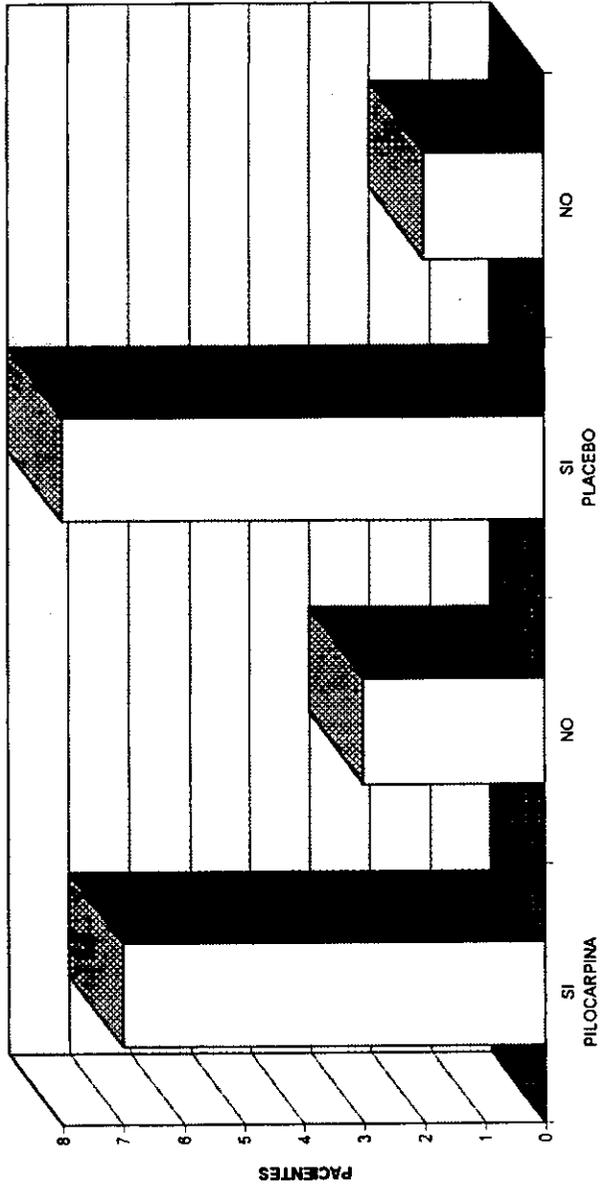
MOLESTIAS AL DEGLUTIR (DESPUES DE LA RADIOTERAPIA)



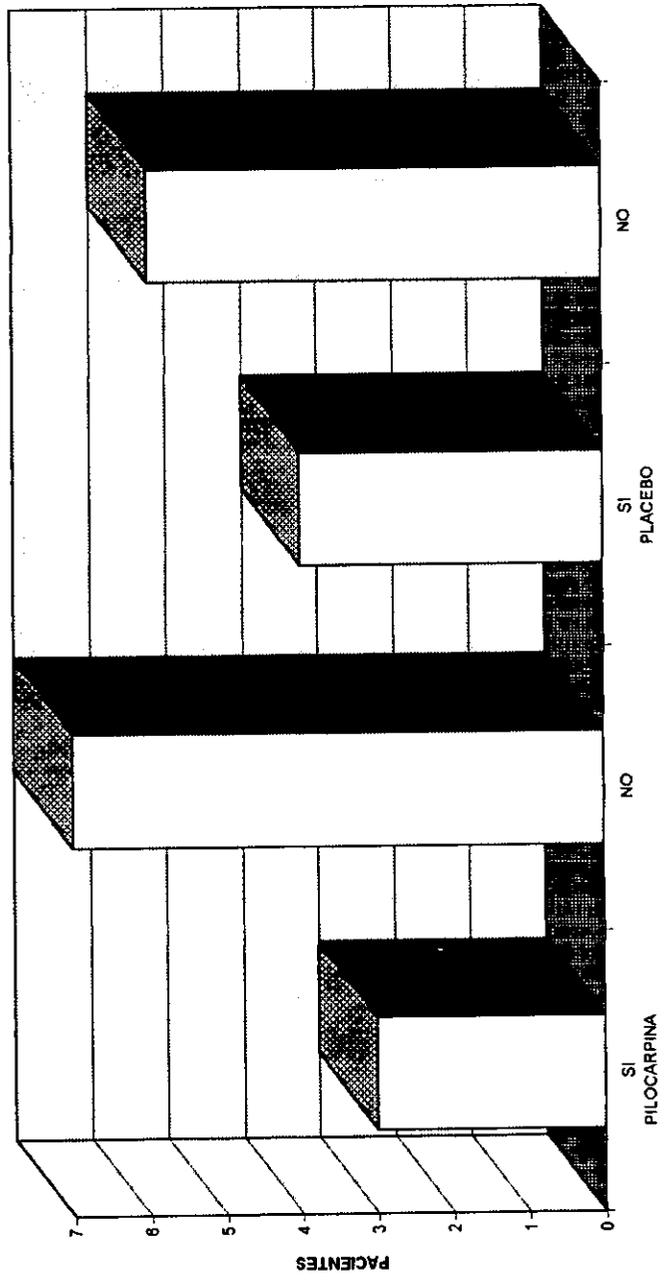
PERCIBE SABORES.
(DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA)



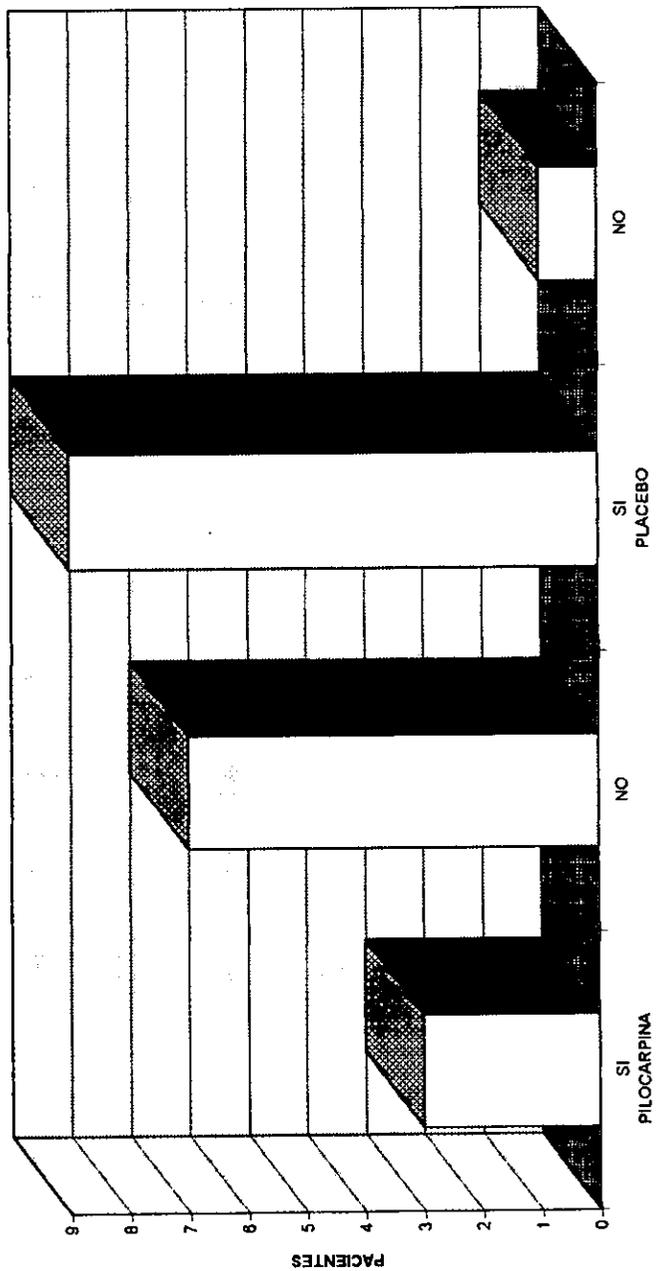
SED FRECUENTE (DESPUES DE LA RADIOTERAPIA)



DOLOR EN ATM.
(DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA)



PROBLEMAS ESTOMACALES.
(DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA)



ANÁLISIS DE RESULTADOS.

- ♦ La dosis de pilocarpina de 5 mg/día empleada, fue segura ya que ningún paciente presentó efectos secundarios.
- ♦ El flujo salival de los pacientes del grupo pilocarpina fue mayor que el flujo salival de los pacientes del grupo control, lo que demuestra una estimulación glandular debida a la pilocarpina.
- ♦ Al comparar los resultados de la Tabla III con la IV, se observó en la evaluación clínica que hubo una mejor calidad de vida al tener más salivación los pacientes a los cuales se les administró la pilocarpina que los que no la recibieron.
- ♦ Al respecto, en el primer rubro, encontramos que en el grupo que recibió pilocarpina, 8 de los 10 pacientes presentaron una mejoría en la cantidad de su salivación, lo que ellos mismos refirieron en su evaluación subjetiva, la cual se realizó mediante una escala del 0 al 10 en la cual cada paciente asignaba una calificación de acuerdo a la mejoría de su sintomatología.
- ♦ Con respecto a las molestias al deglutir, se observó que en el grupo control 9 de los 10 pacientes presentaban este síntoma, mientras que en el grupo con pilocarpina, solamente 4 pacientes lo presentaron. Esto representa un resultado de gran importancia, ya que al mejorar la salivación de los pacientes a los cuales se les administró la pilocarpina, su digestión mejoró la formación del bolo alimenticio.

- ♦ Con respecto a las molestias de movimientos bucales, en ambos grupos se obtuvieron resultados idénticos, esto se debe a que no existe lubricación de mucosas bucales y entonces cualquier movimiento mecánico se traduce en fricción y molestias en general. Adicionalmente, estos pacientes presentan ulceraciones y otros signos que hacen que las molestias sean aún mayores.

- ♦ En cuanto a la percepción de sabores, tenemos que en general solo 2 de los 20 pacientes percibieron sabores ligeramente. Esto se debió al efecto de la radiación de que fueron objeto, y la pilocarpina no ayudó a restablecer la percepción de los sabores.

- ♦ El dolor en la articulación (ATM) fue similar en ambos grupos, y ajeno a la administración de la pilocarpina, ya que esta sustancia no tiene efecto analgésico y su función es la de estimular a las glándulas salivales funcionales, produciendo saliva.

- ♦ Los problemas gastrointestinales fueron muy frecuentes en el grupo control, en donde 9 de los 10 pacientes presentaron éstos síntomas, mientras que en el grupo pilocarpina, solamente 4 lo presentaron, esto se debe a que al tener una salivación más adecuada, se obtiene una mejor digestión desde que la saliva entra en contacto con el alimento, y así se evita una digestión deficiente, que se traduciría en molestias y trastornos gastrointestinales.

CONCLUSIONES.

- ◆ La pilocarpina presenta un efecto estimulante sobre las glándulas salivales que son funcionales.
- ◆ A dosis de 5 mg/día, la pilocarpina, es segura y no representa peligro potencial a la salud, ni se presentan efectos secundarios.
- ◆ La pilocarpina representa una terapia alternativa excelente, viable, económica y accesible a los pacientes que son sometidos a radioterapia de cabeza y cuello, que cursan con xerostomía.
- ◆ Finalmente, esta terapia innovadora representa ventajas considerables al ofrecer una mejor calidad de vida a este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFIA:

1. - Alcántara, C. R. "INTRODUCCION A LA RADIOLOGIA" Ed. Interamericana. 5ª Edición. México. 1976.
2. - Bowman W.C. "FARMACOLOGIA, BASES BIOQUIMICAS Y PATOLOGICAS EN APLICACIONES CLINICAS" Ed. Interamericana. 2ª Edición. México. 1984.
3. - Braskar, S. N. "PATOLOGIA BUCAL." Ed. Ateneo. 6ª Edición. México 1984.
4. - Cecil. "TRATADO DE MEDICINA INTERNA" Ed. Interamericana. 18ª Edición. México. 1986.
5. - De Lara S. "MANUAL DE TECNICAS DE DISECCION" Ed. Harla. España. 1987.
6. - Davis, W.L. "HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA BUCAL" Ed. Interamericana. 1ª Edición. México. 1988.
7. - Eugene P. L. "BIOQUIMICA DENTAL" Edit. Interamericana. 2ª Edición. México. 1981.
8. - Gaitán A. G. "TEXTO DE PATOLOGIA ORAL" Edit. Ateneo. 1ª Edición. México. 1989.
9. - Ganong, W.F. "FISIOLOGIA MEDICA" Ed. El Manual Moderno. 13ª Edición. México. 1992.
- 10.- Goodman., Gilman. "LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA" Ed. Panamericana. 7ª Edición. México. 1980.

- 11.- Guyton "TRATADO DE FISIOLOGIA MEDICA" Ed. Interamericana. 7ª Edición. México. 1989.
- 12.- Ham. C. "TRATADO DE HISTOLOGIA" Ed. Interamericana. 8ª Edición. México. 1983.
- 13.- Hodges J. F. "MANUAL DE RADIOLOGIA" Edit. Prensa médica mexicana. 2ª Edición. México. 1970.
- 14.- Junqueira. L.C. "HISTOLOGIA BASICA" Ed. Salvat. 3ª Edición. México. 1988.
- 15.- Laguna. P. "BIOQUIMICA" Ed. Salvat. 4ª Edición. México. 1990.
- 16.- Litter "FARMACOLOGIA EXPERIMENTAL CLINICA" Ed. Interamericana. 7ª Edición. México. 1988.
- 17.- Murray K.R. "BIOQUIMICA DE HARPER" Ed. El Manual Moderno. 11ª Edición. México. 1988.
- 18.- Quiroz G. F. "ANATOMIA HUMANA" Ed. Porrúa. 29ª Edición. México. 1989.
- 19.- Rouviere. "ANATOMIA HUMANA" 9ª Edición. Ed. Masson. España. 1991.
- 20.- Shafer. "TRATADO DE PATOLOGIA BUCAL" Ed. Interamericana. 4ª Edición. México. 1986.
- 21.- Van Der Plaats "TECNICA DE RADIOLOGIA MEDICA" Edit. Paranifo. 3ª Edición. Uruguay. 1985.
- 22.- Velazquez. I. "FARMACOLOGIA Y SU PROYECCION A LA CLINICA" Ed. Oteo. 15ª Edición. España. 1989.

- 23.- William Moos. "RADIOTERAPIA CLINICA" Edit. Barcelona. 3ª Edición. España. 1973.
24. Biete. A. , EFECTOS DE LA SOBREDOSIS POR IRRADIACIÓN , Medicina Clínica, Vol. 98, NO. 2, 1992, p.p.55-57.
25. Davies A. N. , Singer J.M.R.C.P., E.R. C.R. , A COMPARISON OF ARTIFICIAL SALIVA AN Pilocarpine IN RADIATION INDUCED XEROSTOMÍA., The Journal of Laryngology and Otology, Vol. 108, August 1994. p.p. 663-65.
26. Dreizen Samuel, DDS, MD, Brown Lee R., PHD, Handler Sandra, BS, M, Barnett, Levy, DDS, RADIATION INDUCED XEROSTOMÍA IN CANCER PATIENTS., Cancer, Vol. 38, 1976, p.p. 273-78.
27. W. M. Dudds, Hsieh S. C., Johnson D. A. , THE EFFECT OF INCREASED MASTICATION BY DAILY GUM-CHEWING ON SALIVARY GLANDS OUTPUT AND DENTAL PLAQUE ACIDOGENICITY. , J. Dent Res , Vol. 70 NO. 12 . 1991, p.p. 1474-78.
28. Jansa Johan, D.D.S. , D.P.H. Vissin K. Arjan , et Al. , A SURVEY OF PREVENTION AND TREATMENT REGIMENES FOR ORAL SEQUELAE RESULTING FROM HEAD AND NECK RADIOTHERAPY USED IN DUTCH RADIOTHERAPY INSTITUTES. , Int. J. Radiation Oncology Biol Phys, Vol. 24, 1992 , p.p. 359- 67.

29. Jones R. Lee, D.M.D., Toth B. Bela, dds, ms, Keene J. Harris, DDS. EFFECTS OF TOTAL BODY IRRADIATION ON SALIVARY GLANDS FUNCTION AND CARIES- ASSOCIATED ORAL MICROFLORA IN BONE MARROW TRANSPLANT PATIENTS. *oral medicine*, Vol. 73, 1992, p.p.670-76.
30. Keene H. J., Daly T., Brown L.R., Dreizen S., Drane J.B., Morton I.M., Handler S.F., Perkins D.H., DENTAL CARIES AND STREPTOCOCCUS MUTANS PREVALENCE IN CANCER PATIENTS WITH IRRADIATION INDUCED XEROSTOMÍA: 1-13 Years after radiotherapy., *Caries Res*, Vol. 15, 1981 p.p. 416-27.
31. Mark J. Rufus, M.D., W. Jeffry, Bailet, M.D., Poen Joseph, H.D., M. Luu., M.D., Calcaterra C. Thomas, M.D., Abemagor Elliot, M.D., D. PH. .POSTIRRADIATION SARCOMA OF THE HEAD AN NECK, *Cancer*, Vol.72 NO. 3., 1993, p.p 887-93.
32. Markitziu, D.M.D., Zafiropoulos Gregory, DDS, Tsalikis Lazaros, DDS, Chohen Levana., GINGIVAL HEALTH AND SALIVARY FUNCTION IN HEAD AND NECK - IRRADIATED PATIENTS. *oral Surg Oral Med oral pathol.*, Vol. 73, 1992, p.p. 427-33.
33. L. Rhodus, DMD, MPH, and M. J. Schuh, EFFECTS OF PILOCARPINE ON SALIVARY FLOW IN PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME. *oral surgery Oral medicine Oral pathology.*, Vol 72, 1991, p.p. 545-9.

34. Olmos Valdes A. Renato , M.D. , et al. , SCINTIGRAPHIC ASSESSMENT OF SALIVARY FUNCTION AND EXCRETION RESPONSE IN RADIATION INDUCED INJURY OF MAJOR SALIVARY GLANDS., *Cancer*, Vol.73. NO. 12 , 1994. p.p.2886-92.
35. Pyyöner Heikki, Malmström Maria, J. Valle Okariemen., Salmo Matti, Wehkalahti Mira., LATE EFFECTS OF RADIATION TREATMENT OF TONGUE AND FLOOR-OF MOUTH CANCER ON THE DENTITION, SALIVA SECRETION , MUCOUS MEMBRANES AND THE LOWER JAW. , *J Orol Maxillofac Surg.*, Vol 15 1988 , p.p. 401-09.
36. Lee Brown, Dreizen Samuel, Handler Sandra, A. Dennis Johnson . EFFECT OF RADIATION - INDUCED XEROSTOMIA ON HUMAN ORAL MICROFLORA, *J Dent Res* , Vol. 54 NO. 4 1975, p.p. 740-50.
37. Rubin Philip, MD, W. H. George Cassarett, PHD. , CLINICAL RADIATION PATHOLOGY AS APPLIED TO CURATIVE RADIOTHERAPY. , *Cancer* , Vol 22 , 1968. , p.p. 767-75.
38. Marga Laupa, DDS, Toth B. Bela, J. Harris, D.D.S., V. Rena, Sellin, MD. , EFFECT OF RADIOACTIVE IODINE THERAPY ON SALIVARY FLOW RATES AND ORAL STREPTOCOCCUS MUTANS PREVALENCE IN PATIENTS WITH THYROID CANCER. *oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, Vol. 75, 1993 p.p. 312-17.

39. Shingaki Susumuotake Katzuya, Nomura Tsutomu, Nakajima Tamio., THE ROLLE OF RADIOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF SALIVARY GLANDS CARCINOMAS . , Jurnal of cranio- Maxillo- facial Surgery, Vol. 20 1992, p.p. 220-24.
40. Tay. L. H. ,E. R. C. S. , Reilly p.g. , Akosa A. B. , M. R. C. , Path., SALIVARY TERMINAL DUCT CARCINOMA., The Journal of Larongology an otology. , Vol. 106, 1992, p.p. 649-651.
41. Valdez. H. Ingrid, D.M.D. Wolff Andy, Atkinson. C. Janc. D.D.S., Macynsk A. Alice, R.N., Fox C. Philip, D.D.S. , USE OF PILOCARPINE DURING HEAD AND NECK RADIATION THERAPY TO REDUCE XEROSTOMÍA AND SALIVARY DYSFUNTION., Cancer, Vol. 71 No. 5, 1993 , p.p. 1848-51.
42. Thomas, Griffin, M.D., OPTIMAL TREATAMENT FOR SALIVARY GLANDS TUMORS . , Int. J. Radiation Oncology Biol, phys., Vol. 21, 1991 , p.p. 8547-58.
43. Wiesenfeld D. , M.D.S., F.D.S.R.C.P.S., Wesber G., D.D.S., Cameron F. , M.B. , Ferguson M.M., Macfaducen E.E. , Macferlene T.W. Glason , Scotannd., SALIVARY GLAND DYSFUNTION FOLLOWING RADIOACTIVE IODINE THERAPY.oral surgery Oral Medicine Oral Pathology., Vol. 55 NO. 2 , 1993 p.p. 138-41.