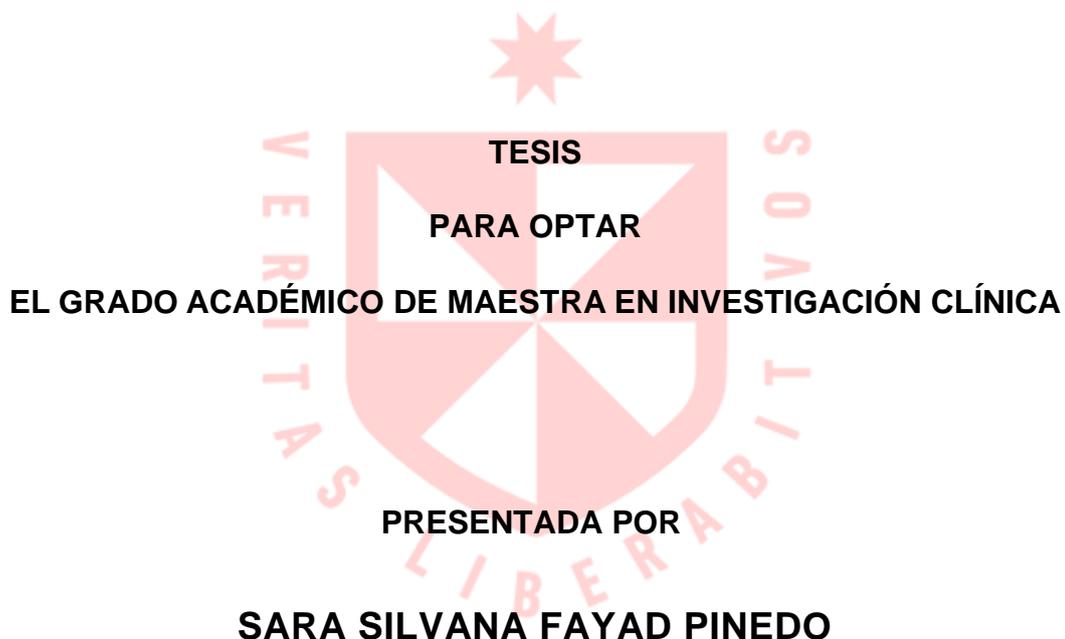


**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**PERFIL DE SEGURIDAD DEL SUSTITUTO DE SALIVA
SOLUCIÓN EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2020**



**ASESOR
TEODORO JULIO OSCANOVA ESPINOZA**

**LIMA - PERÚ
2023**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**PERFIL DE SEGURIDAD DEL SUSTITUTO DE SALIVA
SOLUCIÓN EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2020**

TESIS

**PARA OPTAR
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**PRESENTADA POR
SARA SILVANA FAYAD PINEDO**

**ASESOR
DR. TEODORO JULIO OSCANOVA ESPINOZA**

**LIMA, PERÚ
2023**

ÍNDICE

Portada	i
Jurado	vii
Dedicatoria	viii
Índice	
Resumen	ix
Abstract	xi
I. INTRODUCCIÓN	10
II. MARCO TEÓRICO	15
III. METODOLOGÍA	29
IV. RESULTADOS	38
V. DISCUSIÓN	47
VI. CONCLUSIONES	49
VII. RECOMENDACIONES	50
FUENTES DE INFORMACIÓN	51
ANEXOS	57

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características Socio- Demográficas de la muestra (n=106)	38
Tabla 2. Características Socio Demográficas de la muestra por sexo	39
Tabla 3. Indicación Terapéutica del producto	39
Tabla 4. Enfermedades concurrentes de los pacientes consumidores de Salival n%	40
Tabla 5. Antecedentes familiares de enfermedades n %	40
Tabla 6. Medicación concomitante	41
Tabla 7. Medicamentos Concomitantes	42
Tabla 8. Consumo de bebidas alcohólicas	43
Tabla 9. Consumo de tabaco	43
Tabla 10. Consumo de frutas y verduras	44
Tabla 11. Cantidad de aplicaciones y duración de tratamiento	45
Tabla 12. Incidencia acumulada de Reacciones Adversas Medicamentosas	45
Tabla 13. Valoración sintomática (Basal y post- tratamiento)	46

JURADO

Presidente: Johnny Francisco Casanova Saldarriaga, Doctor en medicina.

Miembros del Jurado: José Francisco Parodi García, Maestro en salud pública con mención en epidemiología. Alberto Alcibíades Salazar Granara, Doctor en medicina.

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado al incondicional amor, paciencia y apoyo de mi familia, su fe para terminar todos mis proyectos, sus motivaciones constantes. A mi futuro bebe que me da las fuerzas necesarias para finalizar mis metas.

RESUMEN

El objetivo principal del presente estudio de investigación fue determinar el perfil de seguridad del Sustituto de Saliva, con la finalidad de garantizar su consumo adecuado, así como determinar la incidencia acumulada de reacciones adversas e identificar factores predisponentes asociados con el Sustituto de Saliva en pacientes con xerostomía del servicio de radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2020. Metodología: Se obtuvo información a través de las encuestas aplicadas a los 106 participantes ambulatorios de igual o mayor a 18 años de edad que fueron asistidos en el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del INEN. Resultados: Se encontró que el sexo femenino fue el porcentaje más elevado en el enrolamiento con un 57.5% a comparación del sexo masculino y las edades entre ellos no difiere estadísticamente. Con relación a incidencia acumulada de reacciones adversas, no hubo cambio representativo siendo este el 0%, no se notificaron reportes de reacciones adversas medicamentosas. No se encontraron factores predisponentes solo los relacionados a la misma enfermedad del cáncer. Conclusión: El estudio realizado permite establecer que el perfil de seguridad del producto farmacéutico Salival se mantiene igual a lo declarado en su inserto y según lo aprobado por la Autoridad Nacional de Medicamentos de Perú (Digemid).

Palabras Clave: Reacciones adversas medicamentosas, farmacovigilancia, perfil de seguridad.

ABSTRACT

Objectives: The main objective of this research study was to determine the safety profile of the Saliva Substitute, in order to guarantee its adequate consumption, as well as determine the cumulative incidence of adverse reactions and identify predisposing factors associated with the Saliva Substitute in patients with xerostomia from the radiotherapy service of the National Institute of Neoplastic Diseases 2020. **Methodology:** Information was obtained through surveys applied to 106 outpatient participants aged 18 years or older who were treated at the INEN Head and Neck Surgery Service. **Results:** It was found that the female sex was the highest percentage at enrollment with 57.5% compared to the male sex and the ages between them do not differ statistically. Regarding the cumulative incidence of adverse reactions, there was no representative change, this being 0%; no reports of adverse drug reactions. No predisposing factors were found, only those related to the cancer disease itself. **Conclusion:** The study carried out allows us to establish that the safety profile of the SALIVAL pharmaceutical product remains the same as what is declared in its insert and as approved by the National Medicines Authority of Peru (DIGEMID).

Keywords: Adverse drug reactions, pharmacovigilance, safety profile.

SARA SILVANA FAYAD PINEDO

PERFIL DE SEGURIDAD DEL SUSTITUTO DE SALIVA SOLUCIÓN EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE EN...



My Files



My Files



Universidad de San Martín de Porres

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid::29427:409328078

Fecha de entrega

25 nov 2024, 10:17 a.m. GMT-5

Fecha de descarga

25 nov 2024, 11:00 a.m. GMT-5

Nombre de archivo

Tesis_SilvanaFayadPinedo.docx

Tamaño de archivo

763.7 KB

68 Páginas

13,903 Palabras

78,310 Caracteres

20% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Texto mencionado
- ▶ Coincidencias menores (menos de 10 palabras)
- ▶ Trabajos entregados

Exclusiones

- ▶ N.º de fuentes excluidas

Fuentes principales

- 20%  Fuentes de Internet
- 6%  Publicaciones
- 0%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alerta de integridad para revisión

-  **Texto oculto**
57 caracteres sospechosos en N.º de página
El texto es alterado para mezclarse con el fondo blanco del documento.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

I. INTRODUCCIÓN

Descripción de la situación problemática

En Perú, a pesar del establecimiento desde los años sesenta del interés en el mundo por parte de la Organización Mundial de Salud, a través de ensayos clínicos, farmacovigilancia, bioequivalencia, etc., del balance beneficio riesgo de las medicinas; no se ha podido establecer realmente el impacto del consumo de éstas en la población peruana. El perfil de seguridad se estudia mediante diferentes fases clínicas que corresponden a su desarrollo y se continúan luego de obtener su aprobación a través del registro sanitario, es decir durante todo su ciclo de vida (ver Figura 1) (1,2).

El perfil de seguridad de un fármaco no es completamente conocido, aun cuando se obtiene la autorización para la comercialización; debido a la pequeña cantidad de sujetos en los ensayos clínicos de fases I, II y III para detectar reacciones adversas medicamentosas (RAM) infrecuentes (Ver Ilustración 1). Poblaciones especiales, como niños, adultos mayores, mujeres gestantes o participantes con comorbilidades no están incluidos en programas de investigación clínicas por razones éticas, no obstante, ellos pueden recibir el fármaco en la etapa de postcomercialización por prescripción médica (3).

En el momento que el producto farmacéutico empieza a ser prescrito por médicos, las informaciones de interacciones, toxicidad por uso crónico o RAM raras no se encuentran en su totalidad, esto incluye la impresión en la transmisión por cambios genéticos. Por consiguiente, la vigilancia de los medicamentos con respecto a su seguridad es fundamental para lograr un amplio conocimiento sobre los mismos, establecer y dirigir riesgos, proteger la salud y ésta debe ser realizada a lo largo de todo su periodo de vida (3).

El titular del registro sanitario (RS) del fármaco en estudio, a fin de cumplir con las normatividades sobre eficacia y seguridad a nivel regulatorio, debe implementar un plan de farmacovigilancia activa; para esto el producto farmacéutico considerado un sustituto de saliva solución (Ver Ilustración 2.), con número de RS: EN06132, autorizado para su venta desde el 21/12/2001; debe

establecer la actualización de información de seguridad de su inserto o ficha técnica aprobada con su registro sanitario; este es un medicamento utilizado hace más de una década en el Perú y de acuerdo con las indicaciones señaladas en el prospecto aprobado por la Autoridad Nacional de Medicamentos (ANM) es utilizado para “los casos de sequedad de boca (xerostomía), garganta y otras mucosas en pacientes sometidos a radioterapia prolongada por cáncer de cabeza y cuello, y en casos de síndrome de Sjögren, acompañado especialmente de artritis reumatoide, esclerodermia, y lupus SLE y otros padecimientos que producen xerostomía. También está indicado en odontología, en cirugía dental y oral y además para aumentar la adherencia de la dentadura postiza, así mismo en infecciones de glándulas salivales, inflamación de la boca y garganta, para mejorar el drenaje de las secreciones nasales y combatir el mal sabor (2,4,5).

Problema de Investigación

¿Cuál es el perfil de seguridad del Sustituto de Saliva en pacientes con xerostomía del servicio de radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas noviembre 2019 a diciembre 2020?

Objetivos generales y específicos

1. Objetivo general

Determinar el perfil de seguridad del Sustituto de Saliva en pacientes con xerostomía del servicio de radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2020.

2. Objetivos específicos

Determinar la incidencia acumulada de Reacciones Adversas Medicamentosas afiliadas al sustituto de saliva en pacientes con xerostomía del servicio de radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas noviembre 2019 a diciembre 2020.

Identificar factores predisponentes de Reacciones Adversas Medicamentosas reportadas asociados con el Sustituto de Saliva en pacientes con xerostomía del servicio de radioterapia del Instituto Nacional

de Enfermedades Neoplásicas noviembre 2019 a diciembre 2020.

Evaluar la valoración sintomática (basal y postratamiento) de la xerostomía en pacientes del servicio de radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas noviembre 2019 a diciembre 2020.

Justificación: Importancia y viabilidad

Importancia de la investigación

1. Esta tesis de investigación permitió obtener un conocimiento actualizado sobre el perfil de seguridad del sustituto de saliva solución en su uso real en el ámbito de comercialización, es decir, según la práctica médica de rutina.
2. Debido a la posibilidad de existencia de infranotificación de RAM, asociadas al producto Sustituto de Saliva Solución, la ejecución de esta investigación fue de importancia para poder mejorar la falta de datos de seguridad conocidos y cubrir diferentes aspectos, tales como la presencia de reacciones adversas, sus frecuencias de notificación, factores predisponentes y los diferentes patrones de uso.
3. La radioterapia en el cuello, cara o cabeza provocaron falta de humedad en la boca al dañar las glándulas salivales. La quimioterapia provocó sequedad en la cavidad bucal al convertir el fluido más espeso. Cabe señalar que dicho síntoma por lo general es temporal y normalmente desaparece de dos a ocho semanas aproximadamente después de finalizado el tratamiento ya que hay una demora entre seis a más en empezar a producir saliva nuevamente. Sin embargo, muchos pacientes que recibieron radioterapia dirigida, continúan teniendo cierto nivel de sequedad a largo plazo.
4. Los sustitutos aliviaron los efectos secundarios como la dificultad para el habla, deglución, masticación, disgeusia, hipogeusia, caries dentales, sensación de ardor, infecciones de las personas que por motivos de cáncer se sometieron a radioterapia y quimioterapia. El uso de forma continua del producto, en personas con xerostomía, mejoraron la mayoría de los síntomas producidos e incluso aumentaron el flujo salivar.

5. Asimismo, para el mantenimiento del registro sanitario del Sustituto de Saliva Solución, fue necesario implementar el presente estudio, que responde a los datos del Plan de Farmacovigilancia Activa ejecutado, de acuerdo con los lineamientos de la normatividad vigente y de la ANM.
6. No se contó con información objetiva y temporal acerca de la prevalencia de xerostomía en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, y que hayan sido sometidos a radioterapia, sin embargo se consideró con ciertos datos acerca de la prevalencia en otros grupos poblacionales, por ejemplo Mungi-Casteñada y Aguilar-Gálvez en un estudio que determinó las manifestaciones orales en niños sometidos a tratamiento antineoplásico en el INEN de enero a marzo del 2013 se encontró una prevalencia de 19.1%. Así mismo en los indicadores de gestión hospitalaria en enero 2019 del INEN, el departamento de epidemiología y estadística del cáncer no llevó el control de casos como consecuencia de radioterapia o de cáncer. El dato que se tiene es del departamento de radioterapia que participó con 6.4% de atenciones del total de intervenciones del hospital (6,7).

Viabilidad de la investigación

Para los fines del presente estudio, se analizaron los datos recopilados del estudio de farmacovigilancia activa desarrollado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), sobre consumidores del producto farmacéutico; se tuvo presente los accesos y permisos debidos, autorización del comité de ética institucional del INEN, acceso a las Historias Clínicas (HC) de los pacientes enrolados dentro del estudio del Plan de Farmacovigilancia activa y base de datos.

Limitaciones del estudio

Son las siguientes:

- La información recopilada corresponde a la que obra en la HC de los pacientes de los servicios mencionados anteriormente, según el enrolamiento efectuado, por lo que se limitó a aquellos pacientes que fueron asistidos en el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de la ciudad de Lima y

recibieron indicación para el tratamiento con el Sustituto de Saliva Solución.

- Se empleó método de muestreo de tipo no probabilístico (ver sección 4.2).
- Limitación en la valoración de la xerostomía: la severidad de la xerostomía (y síntomas asociados) fueron valoradas mediante el cuestionario llamado Inventario de Xerostomía (8). Debido a que este cuestionario no ha sido formalmente validado en nuestro país, la utilización del mismo en este programa será solamente con fines exploratorios.

Por otro lado, el formato de Notificación de Sospechas contiene la información a extraer para fines de este estudio.

Las limitaciones mencionadas no afectaron la factibilidad de la investigación para establecer la actualización del perfil de seguridad.

Dado que no se ha descrito en la literatura científica la presencia de problemas de seguridad con el uso crónico de preparados de saliva artificial. El uso de otros medicamentos concomitantes por los pacientes no fue tomado en cuenta como limitación para el enrolamiento y seguimiento en el Programa de Farmacovigilancia Activa.

II. MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes de la Investigación

LUSA, en su actualización de información del 2022 del inserto aprobado del producto farmacéutico ante la autoridad reguladora, manifiesta como contraindicaciones del producto: no usarse en pacientes sensibles a los componentes del mismo, como precauciones: mantener alejado de los niños y como interacciones con otros medicamentos, incompatibilidades y reacciones adversas que a la fecha no se han reportado localmente alguna (4).

Zur Eyal publicó en el 2020, una investigación sobre el uso de pilocarpina en spray a baja dosis para el tratamiento tópico de xerostomía; teniendo como antecedente que el uso de pilocarpina en tabletas para administración oral se usa frecuentemente en el tratamiento de esta patología pero con muchos casos de efectos adversos reportados, por ello planteo formular un preparado para uso tópico en spray con dosis baja y administrar en la cavidad bucal, el autor encontró para analizar algunos ensayos clínicos que le permiten formular dos soluciones estables para uso tópico en la cavidad bucal mejorando la calidad de vida de los pacientes y con efectos adversos mínimos (9).

Wan H., en su estudio del 2020 sobre la mejora en el paciente con xerostomía empleando un mucoadhesivo, basado en la lubricación oral mediada por mucina y proteínas que contienen películas acondicionadoras salivales (SCF) que tienen una fuerte capacidad de retención de agua, propone con ello una nueva estrategia para restaurar la lubricación oral; los sustitutos de saliva existentes a menudo abruma a los SCF generando alivio inadecuado. El autor demuestra que se puede potenciar la función de los SCF en un paciente con síndrome de Sjögren, mediante el reclutamiento de mucina por un simple mucoadhesivo, quitosano-catecol (Chi-C). Chi-C con diferentes grados de conjugación (Chi-C7.6%, Chi-C14.5%, Chi-C22.4%), además de la lubricación, el S-SCF tratado con Chi-C reduce las profundidades de erosión dental de 125 a 70 μm . Chi-C muestra actividad antimicrobiana contra *Streptococcus mutans*. Esta investigación proporciona una nueva perspectiva clave para

restaurar la funcionalidad de la película acondicionadora en la articulación de tejidos en sistemas vivos (10).

Zainab Assy, una revisión sistemática relacionada a los efectos de la acupuntura en la xerostomía e hipo salivación, publicada en el 2018, para esto realizó una búsqueda bibliográfica en bases de datos PubMed y Web Science para identificar efectos adversos de las medicaciones prescritas; dos revisores evaluaron los estudios escogidos de acuerdo con los criterios de inclusión establecidos previamente y con la finalidad de determinar riesgos de sesgos, se logró incluir 10 ensayos clínicos aleatorizados y controlados; la evaluación de la validez interna señala que la calidad de estos es baja; pero existen publicaciones que destacan los beneficios de la acupuntura; los autores concluyen que no existe evidencia suficiente que les pueda permitir concluir que la acupuntura es un tratamiento basado en la evidencia y se requiere más estudios clínicos, bien diseñados y con muestras grandes (11).

Saragoza T., 2018, en su libro, describe la importancia y algunas características como la estimación del flujo diario de saliva que bordea los 500 a 700 mL, con un pH entre 5,7 a 6,2, destacan dependientes de los diferentes estímulos que promuevan su formación preparándola para cuidar los tejidos orales de alteraciones ácidas y así continuar condiciones normales; compuesta por 99 % de agua y de proteínas, contienen una serie de componentes entre los que destacan las IgM e IgG que previenen de infecciones bacterianas y virales; todas estas características hacen que las personas realicen de manera cómoda una función alimentaria así como de salud y contribución en la fonología. Por esta razón aparte de los factores fisiológicos y patológicos que alteran la composición o el flujo de producción no debemos dejar de lado los factores externos, como tabaquismo, alcohol y las radiaciones en pacientes con afecciones cancerígenas de cabeza y cuello (12).

Cancapa K., 2018, en su investigación realizada con el fin de determinar la acción de la Radioterapia y Quimioterapia en pacientes oncológicos del Hospital III Goyeneche Arequipa, mediante un estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico; enrolando una muestra de 100 pacientes con tratamiento de radioterapia con cáncer en cabeza y cuello

y 100 pacientes con tratamiento de quimioterapia, se les aplicó una evaluación clínica de la cavidad oral y una encuesta (percepción del sentido de gusto), postratamiento oncológico. La obtención de los resultados se evaluó mediante Chi cuadrado; encontrándose presencia de mucositis en la boca de los sujetos, en la radioterapia, la frecuencia más alta de mucositis fue grado 2 con un 47,0 % y en quimioterapia fue de grado 1 con un 45,0 %. Las modificaciones del flujo de saliva en la cavidad bucal fue de grado 2 con 68,0%; en comparación a la radioterapia y quimioterapia, la alteración del flujo de saliva fue de grado 2 con un 73,0% y 63,0%. Se presentó disgeusia en el 88,0% de los participantes oncológicos y en correlación al tipo de tratamiento en radioterapia fue del 92% y en quimioterapia del 84,0%. Concluye que los participantes sometidos a tratamientos oncológicos están dispuestos a exposiciones como el desarrollo de mucositis, alteraciones y disgeusia en la cavidad oral (13).

Gil-Montoya JA., et al. desarrollaron, en el 2016, una revisión sistemática sobre estrategias terapéuticas para xerostomía, discriminando etiología; realizando una búsqueda bibliográfica entre 2006-2015 en diferentes bases e inglés; analizaron así mismo la validez interna de los estudios según los criterios PRISMA, identificando de esta forma 26 estudios que cumplían con los criterios de selección y calidad establecidos; los autores concluyen que la pilocarpina es el sialogogo de mejor rendimiento en pacientes con xerostomía producida por radiación en el cáncer de cabeza y cuello, para la sequedad bucal medicamentosa se muestra muy beneficioso el empleo de ácido málico con otros componentes para evitar el daño del esmalte dental (14).

Ulloa J., 2016, con el objetivo de renovar el manejo de la xerostomía, que es la percepción de boca seca producto de una disfunción de las glándulas salivales, realizó una revisión, haciendo hincapié en la prevención de esta sintomatología en el paciente oncológico. No es una enfermedad propiamente tal, es una complicación frecuente de los pacientes oncológicos de cabeza y cuello que recibieron radiación y que alteraron considerablemente su calidad de vida, y que el otorrinolaringólogo tiene un rol importante en su manejo (15).

Mungi-Castañeda S., 2014, aplicando un estudio descriptivo, transversal de prevalencia en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de Enero a marzo del año 2013, a fin de establecer la asociación entre las manifestaciones orales y el cáncer infantil durante la terapia anticancerígena se incorporó una muestra donde fueron evaluados clínicamente 298 niños de 0 a 14 años. El tipo de tumor y las exposiciones bucales se evaluaron mediante observación estructural. Se analizaron datos con la prueba estadística Chi-cuadrado. Los resultados mostraron una asociación a la palidez de la mucosa bucal (19.8%), xerostomía (19.1%) y mucositis bucal (12.8%). No se encontró asociación significativa entre el tipo de cáncer y las manifestaciones orales según sexo y grupo de edad. Se concluyó que las manifestaciones orales más comunes en pacientes pediátricos oncológicos fueron palidez de la mucosa, xerostomía y mucositis bucal, y además no existe vinculación entre las exposiciones bucales y las de algún tipo de cáncer (6).

Mateo-Sidron A., 2014, en una revisión realizada con el fin de actualizar la situación actual del cáncer oral, así como de otros aspectos en general de esta enfermedad y del mecanismo genético y tumorigénesis. Se ha revisado estudios publicados de los diez años últimos sobre los aspectos generales de esta enfermedad, predominando, los relacionados a factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento. Los hallazgos más elementales de este estudio son que esta neoplasia, es un problema que va en ascenso con la edad, de 50 años a más, y que el 90% de los tumores presentes en la zona bucal son carcinomas mucoepidermoides de células escamosas. Como enfermedad multifactorial, pero entre los factores de riesgo destaca el papel del tabaco y el alcohol. La prevalencia del cáncer bucal sigue aumentando, es por ello que el papel del odontólogo es fundamental para la detección precoz de estos procesos, la anamnesis y exploración interna y externa precisas, y el manejo para disminuir la incidencia del cáncer bucal y la morbimortalidad (16).

Kaluzny J, en 2013 desarrolló una investigación sobre Xerostomía inducida por radioterapia: mecanismos, diagnóstico, prevención y tratamiento, Evidencia basada hasta 2013, donde se discute su prevalencia, la

radiosensibilidad de las glándulas salivales, el mecanismo, el diagnóstico y los posibles métodos de predicción de la intensidad en el período anterior a la radioterapia. En la prevención de la xerostomía: se citan la radioterapia con preservación de las glándulas salivales, agentes citoprotectores, preservación por estimulación con agonistas muscarínicos colinérgicos, transferencia quirúrgica de glándulas submandibulares de acuerdo con las guías ASCO. Refieren los enfoques terapéuticos del Oral Care Study Group (2010) para aliviar la sequedad bucal. Se menciona Cho y col. compararon tres grupos de pacientes que se quejaban de este síntoma: los que padecían el síndrome de Sjogren, los que habían recibido medicación y los pacientes postradioterapia; el último grupo reveló la sequedad más severa. Antes de la introducción de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), más del 80% de los supervivientes experimentaban un síndrome de boca seca sustancial (17).

Villavicencio E.,2008, en su trabajo realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, empleando una muestra de 24 participantes con un método descriptivo transversal orientado a investigar la región cognoscitiva del participante que recibirán radioterapia a la cabeza y el cuello en la unidad de Radioterapia del INEN, durante las 24 horas, distribuidos la mayor parte en el turno diurno. A esta muestra se le aplicó un cuestionario y los datos obtenidos se ubicaron en tablas previamente elaboradas, luego del análisis y la interpretación se obtuvo que: El 86% de los participantes que van a ser sometidos a radioterapia tiene un bajo nivel de información debido a la falta de personal de enfermería especializado y dedicado exclusivamente a brindar dicha información. El 14% tiene un nivel de información medio debido a la experiencia que tuvo a través de un familiar que anteriormente fue sometido a terapia de radiación y relacionó algunas probables complicaciones; y por la educación recibida en el postoperatorio mediato. Los resultados indicaron que existe un bajo nivel de información en los pacientes que realizaron tratamiento sobre las complicaciones orales por la radiación a la cabeza y el cuello, siendo necesario mejorar la información que se brinda al paciente antes de iniciar las sesiones y continuar brindándola durante las mismas, de esta manera

se prepara al paciente ante dichos sucesos que pueden ocurrir por efecto terapéutico (18).

2.2. Bases teóricas

Farmacovigilancia

La Organización Mundial de Salud (OMS) detalla «farmacovigilancia» como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

En el libro de Farmacovigilancia de Herrera R., menciona que la Farmacovigilancia incluye el control de la seguridad de especialidades medicinales, sangre y hemoderivados, medicamentos biológicos, hierbas, sustancias utilizadas con fines diagnósticos, como agentes de contraste y radiofármacos, vacunas y dispositivos médicos, tanto en la fase previa como posterior a la comercialización (3,19).

La farmacovigilancia ha respaldado el desarrollo temprano durante los treinta años últimos bajo los auspicios de la OMS. Más de 65 países tenían sus propios centros de farmacovigilancia en el 2002, la cual, el Centro Colaborador para el Monitoreo Internacional de Drogas de la OMS, Uppsala Monitoring Centre (UMC) está coordinada por el Programa para el Monitoreo Internacional de Drogas de la OMS (20,21).

Xerostomía

La xerostomía es un término usado para describir los síntomas de una boca con sequedad como consecuencia de la falta de saliva. El término cáncer de cabeza y cuello tiene como origen, neoplasias en las mucosas de labio, cavidad oral, faringe, laringe, esófago cervical, nariz y fosa nasal, senos paranasales, glándulas salivales, tiroides, paratiroides y piel. Más del 90% son de células escamosas (22,23).

Dentro de las etiologías se incluyen al tabaquismo, consumo de alcohol, mascar “betel nuts” (areca), exposición a luz ultravioleta, infección por virus Epstein Barr (carcinoma nasofaríngeo) o HPV-16 y la presencia de condiciones premalignas: leucoplaquia, papilomatosis, inflamación crónica (ej., dentadura postiza), hiperqueratosis (daño solar en labio inferior).

La cirugía es el tratamiento de elección para el cáncer de cabeza y cuello en los estadios I y II de la enfermedad, mientras que la radioterapia se considera en reemplazo de la cirugía en los tumores de la cavidad nasal, cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe, recomendándose en forma preferencial la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) e hiperfraccionada (24–26).

Los tejidos orofaciales pueden estar influenciados por la radioterapia de cabeza y cuello, incluyendo las glándulas salivales, paladar, mucosas, huesos y dientes, articulación temporomandibular y musculatura relacionada. En general, las complicaciones de la terapia de radiación se clasifican en agudas y crónicas (tardías). Los efectos agudos por lo general se desarrollan en forma temprana y persisten 2-3 semanas después de la finalización del tratamiento, mientras que los efectos tardíos pueden llegar a ser evidentes a partir de la finalización del tratamiento, que van desde semanas hasta años. De hecho, en el 90-100% de los pacientes cuya radioterapia cubra la cavidad oral, cierto grado de complicación oral siempre desarrollará (27).

La xerostomía es, quizás, la secuela oral más comúnmente reportada en pacientes que son tratados por radioterapia para el cáncer de cabeza y cuello. La radiación ionizante puede causar daño irreversible al tejido glandular y pérdida de secreción de fluidos salivales; la arquitectura de la glándula es lentamente reemplazada por restos ductales y tejidos fibrosos con linfocitos e infiltración de células plasmáticas. La progresiva atrofia glandular, fibrosis y la reducción en el flujo de salida salival se producen poco después de la exposición inicial a la radiación y se intensifica a partir de entonces. Para los pacientes cuyas glándulas salivales mayores se encuentran en los campos de radiación, la prevalencia de xerostomía se encuentra en un rango entre 94% y 100% (28,29).

Las tasas de flujo salival son más severamente reducidas en pacientes con antecedentes de radioterapia en comparación con los pacientes con sequedad en la boca causada por otras enfermedades o medicamentos. En un estudio se compararon tres grupos de pacientes con xerostomía: aquellos que sufren de síndrome de Sjögren y los que tienen este síntoma

secundario a medicamentos y postradioterapia; el último grupo reveló la sequedad más severa.

La función de las glándulas salivales, tras la irradiación en cáncer de cabeza y cuello, se encuentra deteriorada en la mayoría de los pacientes y la sequedad es la causa más frecuente. La función glandular reducida y el descenso en la calidad de vida concerniente con la salud oral son típicas no sólo en la fase aguda (y reversible después del final de la terapia), sino también en la fase crónica y en ocasiones puede ser de por vida. El examen sobre la base de 121 pacientes seguidos durante 41-90 meses después de la radioterapia demostró que la xerostomía no cambió significativamente durante el período de 5 años; las dificultades con el habla mejoraron, mientras que empeoraron las dificultades para comer. La radiosensibilidad aparente de las glándulas salivales es todavía un enigma radiobiológico, ya que sus células son altamente diferenciadas, tienen bajo recambio y no deberían ser particularmente radiosensibles. Los estudios clínicos en donde se utilizó gammagrafía de glándulas salivales poco después de la radioterapia mostraron que la captura de tecnecio no se vio afectada, aunque la secreción se redujo en forma significativa. Este hallazgo indica que el volumen de la glándula permanece intacto, mientras que la función excretora se deteriora; también no hay pérdida de células, pero existe una pérdida de su función en su lugar. El daño selectivo de la membrana altera las vías de secreción de agua en la fase temprana; la muerte celular clásica de las células madre progenitoras inhibe la renovación apropiada y explica la insuficiencia tardía (7,22).

Sobre la base de experimentos con animales, el radio daño de las glándulas salivales observado en el modelo de rata se puede dividir en tres fases:

- (0-10 días): la excreción de agua se deteriora en el plazo de 3 días al 60% de su condición no irradiadas, sin pérdida celular, pero la secreción de amilasa no se ve afectada;
- (10-120 días): la membrana de las células acinares sufre daños con alteración en las vías de secreción de agua, pero no hay secreción de amilasa;
- (120-240 días): el daño tardío por radiación, incluida la muerte de células madre progenitoras, inhibe aún más la renovación celular y explica la

insuficiencia tardía. La regeneración de las células acinares tiene lugar, pero la velocidad de flujo y la producción de amilasa se deterioran aún más. La histología sugiere que las células acinares recién formadas no pueden funcionar adecuadamente debido al daño en el conducto y microvasculatura.

El flujo salival se reduce al 50-70% del basal después de 10-16 Gy de radiación y se convierte en indetectable después de 40-42 Gy (7,28).

El estudio PARSPORT (fase II, multicéntrico y aleatorizado) fue diseñado para comparar dos modalidades de radioterapia: convencional (CRT) e IMRT en el tratamiento del cáncer de orofaringe e hipofaringe. La dosis para la glándula parótida contralateral fue de 60 Gy y 26 Gy en el primario y de 57 Gy y 27 Gy en el tratamiento adyuvante, respectivamente. La sequedad de boca fue significativamente menor con IMRT (71%) respecto a CRT (91%). Este estudio confirmó los hallazgos de los estudios no aleatorizados previos que mostraron que con las técnicas de radiación (incluyendo IMRT) sólo el 25% de los supervivientes a 2 años presentaba xerostomía significativa valorada por el médico; IMRT fue significativamente mejor que CRT en términos de preservación parótida y mejoría en la calidad de vida y es enfoque clave de tratamiento de neoplasia de cabeza y cuello (10,30). Debido a que la sensación de sabor se asocia con funciones salivares, no es infrecuente la asociación de síntomas de pérdida de sabor con la xerostomía como resultado de la radioterapia. La disgeusia puede ocurrir a un ritmo rápido y ser exacerbada en una dosis acumulada de hasta 30 Gy, entonces el progreso de deterioro del sabor frenaría la percepción de los cuatro gustos (salado, dulce, agrio y amargo). Además, los daños provocados en las microvellosidades por la radiación pueden causar la pérdida del gusto secundaria. En la mayoría de los casos, se informó que la agudeza del sabor puede ser restaurada parcialmente y de manera completa en 20-60 días y 2-4 meses, respectivamente, después de la radioterapia. Sin embargo, ha habido informes de hipogeusia subjetiva residual (28).

Saliva residual

La saliva residual es definida como el film salival sobre la superficie de tejidos blandos y duros de la cavidad oral. Este film salival funciona como un retenedor de humedad, una barrera protectora, lubricante y un determinante para la colonización por microorganismos. El grado de humedad se correlaciona con el grosor de este film, el cual varía con la localización de los tejidos intraorales. La sensación de boca seca es percibida cuando existe una insuficiente humedad de mucosas, por ejemplo, ante una disminución del grosor del film. Se ha reportado una relación entre el grosor del film en la mucosa oral y la tasa de flujo de saliva no estimulada o la severidad de la sequedad bucal.

Debido a su localización, las secreciones por parte de las glándulas salivales menores pueden contribuir directamente a la humedad de la mucosa oral. Por lo tanto, a pesar de la pequeña cantidad de secreción producida por las glándulas salivales menores, estas pueden jugar un rol clave en la protección de la mucosa oral de la desecación.

Se ha observado un cambio en la composición de la saliva residual asociada con la reducción del volumen en hiposalivadores en comparación con normosalivadores. Tal como sucede con la saliva entera, las proteínas y glicoproteínas son componentes clave en la saliva residual (29).

Saliva

La saliva es un componente importante de la defensa de la cavidad oral del huésped. Las glándulas salivales mayores colaboran en la mayor fracción del contenido secretado y de volumen de electrolitos salivales (el 90% de la producción salival representa a las glándulas parótidas, submandibulares y sublinguales, entretanto las glándulas salivales menores contribuyen con menor capacidad de secreción) (25).

El promedio de tasa de flujo salival normal (estimulada) es de 1,5-2,0 ml/min, mientras que la tasa de flujo de saliva (no estimulada) es de aproximadamente 0,3-0,4 ml/min. Un diagnóstico de hiposalivación se hace cuando la tasa de flujo salival estimulada es $\leq 0,5-0,7$ ml/min y la tasa de flujo salival no estimulada es $\leq 0,1$ ml/min. La xerostomía en pacientes con hiposalivación objetiva se diagnostica cuando la tasa de flujo de saliva es

menor que la velocidad de absorción de fluido a través de la mucosa oral más la tasa de evaporación de líquido de la boca (31).

Las principales funciones de la saliva incluyen la preparación de alimentos para la deglución, modulación del gusto, y la digestión inicial por la amilasa salival y maltasa. Igualmente, importante es el papel de la saliva en el mantenimiento de pH oral en el rango 6.8 a 7.2; esto se logra mediante un sistema de buffering con carbonato de hidrógeno y fosfato. Otras funciones de la saliva incluyen la hidratación y dilución, los cuales facilitan el mantenimiento de la integridad de la mucosa. Por otra parte, la saliva protege el tracto alimentario superior, ya que amortigua el reflujo gástrico a nivel esofágico. El efecto antibacteriano de la saliva es también de vital importancia: la lactoferrina y lisozima causan la degradación de la pared celular del peptidoglicano de bacterias Gram positivas, por lo tanto, reducen el riesgo de caries y enfermedad periodontal (26).

Objetivamente, los pacientes afectados por xerostomía tienen una hipofunción de la producción de saliva, lo que conduce a trastornos orales funcionales, tales como dolor de garganta, alteración del gusto, caries dental, cambios en la calidad de la voz, alteración de la masticación y función deglutoria. Estos factores pueden provocar, en última instancia, la reducción de la ingesta de nutrientes, pérdida de peso y afectar significativamente la salud y calidad de vida de los sujetos implicados (25). La causa más frecuente de hiposalivación es el uso de ciertos medicamentos, seguido por la radioterapia en la cabeza y el cuello, y el síndrome de Sjögren. Otros factores incluyen: la depresión, ansiedad y estrés, o desnutrición (31).

La prevalencia de xerostomía en la población varía de 5,5% a 46%. Los estudios han demostrado diferencias en la prevalencia entre sexos y la xerostomía parece aumentar con la edad. Una posible explicación es que las personas mayores toman varios medicamentos que producen xerostomía para sus condiciones crónicas y esto puede conducir a una reducción general de la tasa de flujo de saliva no incitado (27,31).

El uso de medicamentos es una de las causas más comunes de xerostomía e hiposalivación. Muchos pacientes adultos reciben múltiples medicamentos (polifarmacia) e, incluso, los medicamentos con bajo efecto

anticolinérgico pueden actuar sinérgicamente en combinación para causar síntomas de sequedad bucal y malestar. En una revisión sistemática, se informó a la sequedad de la boca como uno de los efectos adversos orales más comunes asociados con más del 80% de los 100 medicamentos más prescritos en los EE.UU. Las clases de medicamentos más frecuentemente reportados son los antidepresivos, antipsicóticos, antihistamínicos, antagonistas de los receptores muscarínicos y los α -receptores, antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos, β -bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), broncodilatadores y relajantes del músculo esquelético. Otros medicamentos incluyen: agentes de quimioterapia, supresores del apetito, descongestivos, antimigrañosos, opioides, benzodiazepinas, hipnóticos, antagonistas H₂ e inhibidores de la bomba de protones, retinoides sistémicos, antirretrovirales y la terapia con citocinas. En un estudio de 601 pacientes se informó que las personas mayores eran casi tres veces más propensas de presentar xerostomía y los pacientes que toman uno o más medicamentos tienen una probabilidad > 2 de presentar este síntoma en comparación con los pacientes no medicados; esta prevalencia aumenta al aumentar el número de medicamentos utilizados (16,7% de los pacientes reportaron xerostomía con una medicación diaria vs. 33,3% con 2 o 3 medicamentos diarios vs 36,9% con > 3 medicamentos al día) (32–34).

Definición de términos básicos

Farmacovigilancia: Se considera la actividad relacionada con detectar, evaluar, comprender y prevenir sospechas de RAM.

Farmacovigilancia Activa: Actividad desarrollada de manera prospectiva con la finalidad de recabar información de sospechas de RAM en consumidores de productos farmacéuticos (monofármacos o polifármacos) específicos hacia una determinada indicación o patología en un tiempo determinado, permitiendo incluso determinar patrones de consumo de los medicamentos y factores predisponentes de las RAM, etc.

Reacción adversa leve: Síntomas y signos bien tolerados. Se considera una reacción leve porque no requieren atención médica, hospitalización o suspensión del fármaco.

Reacción adversa moderada: Reacción que amenaza directamente la vida del paciente e interfiere con sus actividades rutinarias, estas reacciones si necesitan tratamiento medicamentoso e incluso puede requerir o no suspensión del medicamento causante de la reacción, son consideradas reacciones no serias.

Reacción adversa grave: Es una reacción que se manifiesta ante la administración de un medicamento y en cualquier dosis, manifestando situaciones que van desde:

- a) Poner en peligro la vida o causar la muerte del paciente;
- b) Se necesita hospitalizar al paciente o prolongar la estadía de hospitalización;
- c) Puede causar invalidez o permanentemente incapacidad,
- d) Puede causar y manifestar cambios o malformaciones en el neonato;
- e) Contribuir directa o indirectamente al deceso del sujeto.

Perfil de seguridad: Balance clínico entre los beneficios que provee el medicamento frente a una determinada condición y la seguridad o riesgo que garantiza con su uso, esta información se mejora con la exposición del medicamento en su uso en la práctica clínica habitual.

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, Un producto basado en suscripción del Consejo Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos de Uso Humano (ICH), MedDRA o Diccionario Médico para Actividades Regulatorias es un diccionario-tesauro de terminología médica internacional clínicamente validado utilizado por las autoridades reguladoras y la industria biofarmacéutica durante la proceso reglamentario, desde la fase previa a la comercialización (fase de investigación clínica 0 a la fase 3) hasta las actividades posteriores a la comercialización (fase 4 de farmacovigilancia o investigación clínica) y para la introducción, recuperación, evaluación y presentación de datos de seguridad. Además, es el diccionario de clasificación de eventos adversos.

Estudio postautorización: Fase del estudio clínico o epidemiológico que puede ser de un ensayo clínico o un estudio observacional, que es realizado en el periodo

de la comercialización de un fármaco, dispositivo médico y productos sanitarios concorde a su ficha técnica autorizada.

2.3. Hipótesis de investigación

El perfil de seguridad del Sustituto de Saliva solución beneficia la sintomatología de los efectos secundarios de la radioterapia en pacientes con cáncer a nivel cabeza y cuello al no mostrar mayor riesgo en su consumo. El producto no tiene interacciones farmacológicas algunas por lo que los usos concomitantes con otras sustancias no intervienen en el beneficio de la sintomatología.

III. METODOLOGÍA

3.1 Diseño metodológico

Este proyecto se adecua a

Según la intervención del investigador: Observacional

Según el alcance: Descriptivo

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: Cohorte transversal

Según el momento de la recolección de datos: retrospectivo

En el que se determinará un perfil de seguridad actualizado del Sustituto de Saliva Solución. La muestra incluyo la información que sobre el tema de investigación obra en las historias clínicas de pacientes que fueron enrolados en el estudio debidamente aprobado de farmacovigilancia activa del producto farmacéutico y que fueron asistidos en el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del INEN y que recibieron indicaciones según el protocolo de investigación aprobado INEN 018-39 (Anexo 3) Plan de Farmacovigilancia activa para el producto farmacéutico Salival® Solución el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, este estudio aprobado para monitorizar pacientes consumidores del producto farmacéutico consta de:

1. Protocolo de Investigación
2. Consentimiento Informado
3. Ficha técnica del producto farmacéutico aprobada por DIGEMID.

Es necesario señalar, que los pacientes recibieron indicación para iniciar tratamiento con el Sustituto de Saliva Solución debido a xerostomía postradioterapia. Siendo que este Plan de Farmacovigilancia Activa consistió en una vigilancia de tipo observacional, el médico tratante decidió la recomendación de uso y la dosis a utilizar. El estudio se desarrolló en 2 etapas, siendo la primera la etapa en que se enrolo a los pacientes participantes y la segunda al monitoreo de vigilancia o seguimiento realizado.

3.2 Diseño muestral

Población universo: Historia Clínicas de pacientes con Cáncer de cabeza y Cuello

Población de estudio: La población del marco estará constituida por la información de las historias clínicas de los participantes ambulatorios (individuos con edad mayor o igual a 18 años) que fueron asistidos en el Servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del INEN, y que recibieron indicación para iniciar tratamiento con el Sustituto de Saliva Solución debido a xerostomía postradioterapia.

Los criterios de selección que tuvieron los pacientes participantes en el estudio de farmacovigilancia activa, fueron:

Criterios de elegibilidad

Inclusión

- Participante de sexo femenino o masculino con edad mayor o igual a 18 años.
- Sujeto que comenzó tratamiento de la xerostomía secundaria a radioterapia con el Sustituto de Saliva Solución, adquirido mediante receta médica, que entendió debidamente el consentimiento informado.
- Paciente que acepto participar en el estudio por medio de la firma del consentimiento informado.

Exclusión

- Participantes con antecedentes de alergia a uno de los elementos del producto farmacéutico Sustituto de Saliva Solución.
- Sujeto internado en el hospital por motivo de enfermedad.
- Paciente embarazada o en periodo de lactancia

Tamaño de muestra

No se han encontrado evidencias científicas sobre la frecuencia de RAM vinculados al uso de sustituto de saliva. De acuerdo con esto, los cálculos del tamaño de la muestra, se aplicará previamente una probabilidad a una RAM del 50%.

Método de cálculo: La muestra de 96 Historias clínicas de pacientes participantes en el estudio de farmacovigilancia activa fueron consideradas para identificar una RAM con una probabilidad del 50%, con un nivel de

significancia (α) del 5%. Este tamaño muestra se incrementó a 106 pacientes por la posibilidad de mala calidad de datos en las historias clínicas en un 10%. Se utilizó el software Epi Info TM versión 7.2 para determinar el tamaño de la muestra (35).

La fórmula para el cálculo del tamaño muestral, basado en el test para una proporción, es la siguiente:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 * p * q}{d^2}$$

Dónde:

El parámetro $z_{\alpha/2}$ con un Coeficiente de confianza de 1.96, el parámetro p con Probabilidad estimada de 0.50 con, el valor de q ($1-p$) con valor de 0,50 y con una precisión d de 0,075 (margen de error $\pm 10,0\%$).

Muestreo

El muestreo de toma de datos de las historias clínicas de los pacientes participantes fue de tipo consecutivo, no probabilístico y consistió en tomar datos según el formato de notificación de sospechas de reacciones adversas para profesionales de salud (36), de pacientes que participaron en el estudio aprobado por el comité de ética e investigación del INEN.

3.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

El presente estudio, se basa en el análisis de datos recopilados a través de un estudio previo de farmacovigilancia activa aprobado para monitorear consumidores del producto farmacéutico sustituto de saliva en solución, tuvo un flujo de trabajo como se describe en la Figura 2. Esquema de recolección de datos. Estos datos, permitieron establecer el perfil de seguridad en uso del producto farmacéutico identificado como un sustituto de saliva en solución., la recolección de datos según formato de notificación de sospechas de reacciones adversas para profesionales de salud (36), permitió extraer datos como:

- Aspectos sociodemográficos de los pacientes.
- Sospechas de RAM que se pudieron haber manifestado.
- Medicamento sospechoso de manifestar RAM.
- Medicación concomitante.

- Enfermedades concurrentes.

3.4 Procesamiento y análisis de datos

Para conseguir los objetivos trazados en el presente estudio, se extrajo los datos de las historias clínicas de pacientes que participaron en el estudio de farmacovigilancia activa debidamente aprobado por el CIEI del INEN; para ello se hizo uso de un Excel que permitió recabar y ordenar por HC de los pacientes participantes los datos.

Los datos que forman parte de la hoja de cálculo, se basan en el formato de notificación de sospechas de reacciones adversas para profesionales de salud (36) que contiene una serie de información estructurada con la finalidad de comunicar a la autoridad nacional de farmacovigilancia las sospechas de RAM debidamente y en los tiempo que según gravedad se corresponden, así se tiene:

1. Datos del paciente
 - 1.1. Iniciales
 - 1.2. Edad
 - 1.3. Sexo
 - 1.4. Peso
 - 1.5. DNI o Historia Clínica
 - 1.6. Establecimiento de Salud
 - 1.7. Diagnóstico
2. Reacción Adversa Sospechosa
 - 2.1. Tipo de problema relacionado con el medicamento (RAM, error de medicación, problema de calidad, etc.)
 - 2.2. Descripción
 - 2.3. Fecha de inicio y fin de RAM
 - 2.4. Gravedad de RAM
 - 2.5. Desenlace
 - 2.6. Resultados de laboratorio
 - 2.7. Otros datos (enfermedades preexistentes, concomitantes, alergias, etc.
3. Medicamentos sospechosos
 - 3.1. Denominación común internacional (genérico)

- 3.2. Laboratorio
- 3.3. Lote
- 3.4. Dosis / frecuencia
- 3.5. Vía de administración
- 3.6. Fecha de inicio y fin de tratamiento o administración del medicamento
- 3.7. Indicación o motivo de prescripción o CIE 10
- 3.8. Suspensión de administración de medicamento o reexposición
- 3.9. Acción de tratamiento de RAM
- 3.10. Fecha de vencimiento del producto farmacéutico
4. Medicación concomitante
 - 4.1. Nombre comercial o genérico
 - 4.2. Dosis / frecuencia
 - 4.3. Vía de administración
 - 4.4. Fecha de inicio y fin de la administración
 - 4.5. Motivo de prescripción
5. Datos de notificador

Frente a esta información, el estudio tiene la codificación de términos médicos; por lo que en el presente estudio se aprecia información del Diccionario médico para actividades regulatorias (MedDRA), se utilizó para codificar los términos médicos antes de realizar el análisis estadístico. Esto asegura la consistencia en la terminología médica ingresada y luego permitirá su análisis estadístico. También se utilizan los siguientes términos médicos: comorbilidades, medicación previa e indicación.

De haberse encontrado alguna sospecha de RAM relacionada al consumo del sustituto salival se realizó durante la farmacovigilancia activa:

Generación de un caso

Proceso de los datos

Imputación de causalidad y evaluación médica: Se desarrolló conforme a la imputación de causalidad, método que la ANM ha aprobado. Ver Anexo 3 (37).

Así mismo, se destaca que el estudio de farmacovigilancia conto con la participación de un equipo de profesionales multidisciplinario y de especialidades médica referentes al tipo de patología y objetivos del mismo.

En este se dio tratamiento a las sospechas de RAM según corresponde en tiempo oportuno de notificación y análisis de causalidad debida. En la que, para una apropiada evaluación médica, se tuvo en cuenta las siguientes variables relevantes:

- Imputación de causalidad: se describe si la RAM muestra sospecha de relación causal con el Sustituto de Saliva Solución (puntaje ≥ 4 , algoritmo de causalidad de la ANM, (ver Anexo 4).
- Intensidad de la Reacción Adversa (leve, moderada o grave), ver sección Definición de términos
- Tiempo a la RAM.
- Información vigente sobre la Reacción Adversa: se dispuso si la RAM es esperada según lo declarado en el inserto aprobado del medicamento.

Seguimiento de las sospechas de RAM: Todas las sospechas de RAM fueron seguidas durante el estudio de farmacovigilancia activa hasta su resolución, estabilidad o retorno inicial del estado del participante.

Notificación de RAM a la Autoridad Nacional de Medicamentos

Cada notificación de sospecha de RAM, tuvo, tanta información como sea posible en el formato oficial. Se garantizo el cumplimiento de los plazos de notificación, indicados en el ítem 6: Las sospechas de reacciones adversas graves deben ser notificadas dentro de las veinticuatro (24) horas de conocido el caso, y si son leves o moderadas, deben ser notificadas en un plazo no mayor de veinte (20) días calendario.

Análisis Estadísticos

El análisis estadístico se realizó basado en la información de las historias clínicas de la población modificada por “intención de tratar”, es decir, pacientes que recibieron, una dosis del Sustituto de Saliva Solución como mínimo luego de la firma del consentimiento informado del estudio de farmacovigilancia.

Los resultados obtenidos de este análisis serán de aplicación de estadística descriptiva y exploratoria, como también se usó pruebas estadísticas que facilitarán estos resultados, con un enfoque general y analítico; no se realizó inferencia de tipo estadística para contrastes de hipótesis.

Las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de significancia del 95 % ($\alpha=5\%$) y una potencia ($1-\beta$) de 80 %.

Se usó el programa estadístico SPSS 25.

Los datos son presentados como sigue:

- Resultados descriptivos: se menciona las tendencias centrales de las medidas, así mismo la difusión de los datos, la media \pm desviación estándar y la mediana con su rango intercuartílico esto para las variables que son de tipo cuantitativas y frecuencias (porcentajes) para las cualitativas.
- Gráficos: se empleó para variables continuas histogramas y gráficos de cajas (box-plot), y para variables cualitativas gráficos de sectores.

Análisis de Seguridad

Los resultados de seguridad (RAM) seguridad serán simplificados como sigue

- Incidencia acumulada de RAM (totales)
- Incidencia acumulada de RAM graves y no graves
- Incidencia acumulada de RAM según MedDRA PT y SOC (sistema, órgano y clase)
- Incidencia acumulada de RAM que determine que el producto debe retirarse del mercado.
- Con intervalos de confianza del 95% serán calculadas las tasas de incidencia acumulada

Análisis de factores predisponentes

Se desarrolla comparación de grupos (participantes que “desarrollaron RAM” frente a participantes que “no desarrollaron RAM”).

Se examina por medio del test de Shapiro Wilks, (para testeo de hipótesis de normalidad) y test de Levene (para testeo de hipótesis de homocedasticidad), las variables cuantitativas. Si se demostrase normalidad y homocedasticidad de las muestras, se utilizará el test t independiente para comparar dos grupos. Si no coincide con los anteriores, se usará test no paramétricos (test de Mann Whitney o test de la mediana, según compete).

Se utiliza la prueba de chi-cuadrado para analizar las variables cualitativas y ordinales.

Además, se aplica modelos de regresión logística para apoyar la identificación de factores predisponentes para las RAM notificadas con una incidencia mayor al 10%.

Para los test estadísticos se considerará un nivel de significancia (α) del 5% y una potencia ($1-\beta$) del 80%.

Al final del estudio se elabora una tabla para explicar y cotejar variables relevantes en los grupos de pacientes. La tabla presentará el siguiente diseño: (Ver Ilustración 3)

Análisis exploratorio de variables secundarias

Se realizará estadística descriptiva para las características de los pacientes y patrones de uso del Sustituto de Saliva Solución

Adicionalmente, se analizará la variación en la severidad de la xerostomía luego del tratamiento con el Sustituto de Saliva Solución. Dicha severidad será valorada mediante el cuestionario Inventario de Xerostomía en la Entrevista de Selección (basal) y Entrevista de Seguimiento N° 2. Se sumará el puntaje total valorado en cada paciente y la diferencia de medias (pre y postratamiento) será analizada mediante el test t para muestras apareadas.

3.5 Aspectos éticos

Esta tesis consiste en el análisis de la información que obra en las historias clínicas de los pacientes participantes del estudio de farmacovigilancia activa debidamente aprobado por el comité institucional de ética e investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y que fue orientado conforme a los principios de la Declaración de Helsinki y a Guía de Buenas Prácticas Clínicas (ICH E6) (38)(39).

- En cuanto a beneficios:

Este estudio mejorará el entendimiento del perfil de seguridad del Sustituto de Saliva Solución y, contribuirá al uso razonable del fármaco y al cuidado de la salud pública.

Permite adoptar acciones regulatorias si en el trabajo encuentra nueva información de seguridad como por ejemplo se actualizará el inserto del medicamento con esta nueva información.

- En cuanto a afecciones:

No se pronostica ningún daño o afección al participante debido a que este estudio solo radica en revisión de Historias Clínicas.

Confidencialidad de datos

La información obtenida se mantendrá en forma estrictamente confidencial y solo se puede usar dicha información con fines de cumplimiento, se compromete a no divulgar la información antes mencionada a ningún tercero.

IV. RESULTADOS

El análisis de la información recopilada en la muestra (n=106) según los objetivos trazados se muestran a continuación.

Tabla 1. Características Sociodemográficas de la muestra (n=106)

Característica	Descriptivo
Edad (años), media (DE)	61,30 (15.1)
min-max (rango)	21 – 90 (20.50)
IC 95%	58.35 – 64.16
Sexo, N (%)	
Femenino, N (%)	61 (57.5)
Masculino, N (%)	45 (42.5)
Peso (kg), media (DE)	59.4 (11.2)
IC 95%	57.2 – 61.5
Talla (cm), media (DE)	157,5 (9,01)
IC 95%	155.7 – 159.2

Como se aprecia en la tabla 1, las características socio demográficas de los pacientes participantes en el estudio se resume con una edad promedio de 61.30 años con una desviación estándar de 15.1, datos obtenidos con un 95% de confianza (IC_{95%}: 58.35 – 64.16); el sexo femenino fue el más frecuente con 57.5% (n=61), la muestra también proporciona un valor promedio para el peso en Kg de los pacientes que corresponde a 59.4 (DE:11.2) y para la talla en centímetros (cm) que corresponde a 157.5 (DE: 9.01).

Tabla 2. Características Socio Demográficas de la muestra por sexo

Característica	Descriptivo		p-valor
	Femenino (N=61)	Masculino (N=45)	
Edad (años),			0.11
media (DE)	58.6 (17.2)	62,9 (18.5)	
min – máx. (rango)	21 – 82 (61)	24 – 90 (66)	
IC 95%	56.3 – 60.8	60.6 – 64.1	
Peso (kg),			<.0001
media (DE)	55.7 (10.5)	62.2 (11.6)	
IC 95%	54.7 – 56.7	60.5 – 65.8	
Talla (cm),			<.0001
media (DE)	154,9 (6,0)	165,8 (9,3)	
IC 95%	153.8 – 156.0	163.6 – 167.9	

La tabla 2 discierne las características socio demográficas de los pacientes enrolados para el estudio en el que, habiéndose destacado mayor frecuencia de mujeres, estas tuvieron una edad promedio en años de 58.6 (DE:17.2); la muestra del sexo femenino también proporciona un valor promedio para el peso en Kg que corresponde a 55.7 (DE:10.5) y para la talla en centímetros (cm) que corresponde a 154.9 (DE: 6.0), cabe señalar que las diferencias por sexo para estas características socio demográficas se observa que la edad entre mujeres y hombres no resulta ser estadísticamente significativa ($p>0.05$)

Tabla 3. Indicación Terapéutica del producto

Indicación	Frecuencia (N° de pacientes)	% del total de pacientes
Xerostomía	106	100.00
Total	106	100.00

La tabla 3 se compone de la indicación terapéutica por el médico tratante del área de radioterapia, todos los participantes (106) fueron tratados por xerostomía

Tabla 4. Enfermedades concurrentes de los pacientes consumidores de Salival n%

Enfermedad / Condición médica (MedDRA PT)	Frecuencia	% (*)
Artritis	15	14.2
Hipertensión	6	5.7
Osteoporosis	4	3.8
Hipercolesterolemia	3	2.8
Osteoartritis	3	1.8
Accidente cerebrovascular	1	0.94
Afasia	1	0.94
Asma	1	0.94
Cirrosis hepática	1	0.94
Cirugía prostática	1	0.94
Diabetes mellitus	1	0.94
Epilepsia	1	0.94
Gastritis	1	0.94
Hemiparesia	1	0.94
Mialgia	1	0.94
Osteomalacia	1	0.94
Ovarios poliquísticos	1	0.94
Quiste ovárico	1	0.94

La tabla 4 está formado por la cantidad de participantes que tienen una condición médica pre existente al cáncer, observándose que la artritis es la enfermedad con mayor número de participantes siendo el 14.2%

Tabla 5. Antecedentes familiares de enfermedades n %

Enfermedad / Condición médica (según MedDRA PT)	Frecuencia (N° de Enfermedades)
Hipertensión	3 (2.8%)
Diabetes mellitus	2 (1.9%)
Artritis reumatoide	1 (0.94%)
Asma	1 (0.94%)

En la tabla 5 sobre los antecedentes familiares se observa que el 2.8% tiene como antecedente la hipertensión.

Tabla 6. Medicación concomitante

Subgrupo terapéutico (ATC)	Cód. ATC	Frecuencia	% (*)
Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	M01	34	32,1
Analgésicos	N02	13	12,3
Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	C09	5	4,7
Preparados de uso nasal	R01	5	4,7
Vitaminas	A11	2	1,9
Agentes modificadores de los lípidos	C10	2	1,9
Otros preparados dermatológicos	D11	2	1,9
Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital	G03	2	1,9
Relajantes musculares	M03	2	1,9
Preparados estomatológicos	A01	1	0,94
Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos	A02	1	0,94
Agentes contra padecimientos funcionales del estómago e intestino	A03	1	0,94
Drogas usadas en diabetes	A10	1	0,94
Suplementos minerales	A12	1	0,94
Diuréticos	C03	1	0,94
Antibacterianos para uso sistémico	J01	1	0,94
Inmunosupresores	L04	1	0,94
Antiepilépticos	N03	1	0,94
Psicoanalépticos	N06	1	0,94
Antiprotozoarios	P01	1	0,94
Preparados para la tos y el resfrío	R05	1	0,94

Tabla 7. Medicamentos concomitantes

Nombre (según nomenclatura ATC)	Cod. ATC	Frecuencia	% (*)
Diclofenaco	M01AB05	11	10.4
Paracetamol	N02BE01	11	10.4
Naproxeno	M01AE02	10	9.4
Celecoxib	M01AH01	5	4.7
Fenilefrina, combinaciones	R01BA53	5	4.7
Ibuprofeno	M01AE01	4	3.8
Losartán	C09CA01	3	2.8
Valsartán	C09CA03	2	1.9
Atorvastatina	C10AA05	2	1.9
Meloxicam, combinaciones	M01AC56	2	1.9
Orfenadrina, combinaciones	M03BC51	2	1.9
Dexametasona	A01AC02	1	0.94
Omeprazol	A02BC01	1	0.94
Simeticona	A03AX13	1	0.94
Metformina	A10BA02	1	0.94
Vitamina D y análogos	A11CC	1	0.94
Vitaminas con minerales	A11JB	1	0.94
Calcio, combinaciones con Vitamina D y/u otros medicamentos	A12AX	1	0.94
Hidroclorotiazida	C03AA03	1	0.94
Diclofenaco (uso dermatológico)	D11AX18	1	0.94
Colágeno, combinaciones	D11AX57	1	0.94
Etinilestradiol - Desogestrel	G03AA09	1	0.94
Ciproterona - Etinilestradiol	G03HB01	1	0.94
Fenoximetilpenicilina	J01CE02	1	0.94
Metotrexato (uso inmunosupresor)	L04AX03	1	0.94
Diclofenaco, combinaciones	M01AB55	1	0.94
Meloxicam	M01AC06	1	0.94
Ácido acetilsalicílico	N02BA01	1	0.94
Paracetamol, combinaciones excl. psicodélicos	N02BE51	1	0.94
Carbamazepina	N03AF01	1	0.94
Citicolina	N06BX06	1	0.94
Cloroquina	P01BA01	1	0.94
Ambroxol	R05CB06	1	0.94

Tabla 7 representa medicación que el paciente se administra como tratamiento relacionado al cáncer o para tratar enfermedad medica pre existente, siendo el medicamento diclofenaco de mayor consumo con un 10.4% por parte de los pacientes que se administran el sustituto de saliva.

Hábitos Nocivos (Factores Predisponentes)

Tabla 8. Consumo de bebidas alcohólicas

Propiedades	Frecuencia	% (*)
En los últimos 12 meses , Consumo de alguna bebida alcohólica, Ej. cerveza, vino, aguardiente, sidra, pisco, etc.	12	11.32
Frecuencia de consumo de, al menos, una bebida alcohólica durante los últimos 12 meses		
Menos de 1 vez al mes	10	9.4
1-3 días al mes	2	1.9
En los últimos 30 días , Consumo de alguna bebida alcohólica, Ej. cerveza, vino, aguardiente, sidra, pisco, etc.	12	100.0

Tabla 9. Consumo de tabaco

Propiedades	Frecuencia	% (*)
Consumo actual de tabaco (en cualquier cantidad y tipo)	0	0.0%
Consumo diario de tabaco	0	0.0%

Tabla 10. Consumo de frutas y verduras

Propiedades	Frecuencia	%
En la semana, cantidad de días que consume frutas.		
7 d	28	26,4
6 d	13	12,3
5 d	12	9,5
4 d	7	5,6
3 d	5	4,7
2 d	1	0,94
1 d	0	0,0%
En esos días, cantidad de porciones de frutas que consume		
3 porciones	50	47,2
2 porciones	10	9,4
1 porción	6	5,7
En la semana, cantidad de días que consume verduras.		
7 d	8	7,5
6 d	5	4,7
5 d	2	1,9
4 d	2	1,9
3 d	2	1,9
2 d	2	1,9
1 d	2	1,9
En esos días, cantidad de porciones de verduras que consume		
3 porciones	16	15,1
2 porciones	5	4,7
1 porción	2	1,9

Las tablas 8, 9 y 10 que refiere a hábitos nocivos, con respecto al consumo de bebidas alcohólicas que el 11.32% ingirió algún tipo de bebida alcohólica dentro del periodo de los 12 meses. No se manifestó consumo de algún tipo de tabaco, siendo representado por 0%. Así mismo para el consumo de frutas y verduras se registró que los pacientes ingirieron frutas todos los días con 26.4% y 3 porciones diarias de éstas representando el 47.2%; a comparación del consumo de verduras se registró que el 7.5% ingería diariamente y el 15.1 consumía 3 porciones de verdura cada día.

Uso del sustituto de saliva

Tabla 11. Cantidad de aplicaciones y duración de tratamiento

Patrones de Uso	Frecuencia	% (*)
Cantidad de aplicaciones diarias,		
A demanda	86	81,1
1 aplicación	12	11,3
2 aplicaciones	8	7,5
Duración de tratamiento indicado (recomendado),		
Siempre	94	88,7
30 días	3	2,8
15 días	3	2,8
Otro (entre 7 y 10 días)	6	5,7

En la tabla 11 se explica la cantidad de aplicaciones diarias que el participante se administraba el producto de sustituto de saliva, siendo el mayor porcentaje de 81. % la aplicación a criterio o demanda del paciente y la frecuencia que uso el producto fue continuamente con 88.7%.

Tabla 12: Incidencia acumulada de Reacciones Adversas Medicamentosas

Estimador del parámetro	Incidencia acumulada	IC 95%	Frecuencia (*)
Incidencia acumulada de RAM (total)	0,0	N/A	N/A
Incidencia acumulada de RAM no graves	0,0	N/A	N/A
Incidencia acumulada de RAM graves (serias)	0,0	N/A	N/A
Incidencia acumulada de RAM según MedDRA PT		N/A	N/A
Dolor en la zona de inyección / Dolor en el lugar de aplicación	0,0		
Eritema en la zona de inyección	0,0		
Incidencia acumulada de RAM según MedDRA SOC (Sistema – Órgano – Clase)		N/A	N/A
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	0,0		
Incidencia acumulada de RAM que lleven a la discontinuación del medicamento	0,0	N/A	N/A

En la información analizada se observa que no se presentó incidencia acumulada de RAM siendo ésta representada en 0%

Tabla 13. Valoración sintomática (Basal y postratamiento)

Valoración sintomática	Basal	Postratamiento
Valor medio	23.73	40.79

Bajo la premisa de comprobar si existe mejora sintomatológica; partimos utilizando el inventario sintomatológico; para lo cual sometemos a los pacientes a este partiendo de un basal (antes) y posterior al tratamiento indicado con el sustituto de saliva solución (después), esto nos permite plantear hipótesis para establecer mediante la t-student si existe diferencia valorativa antes y después del tratamiento; habiendo comprobado que la diferencia tiene una distribución normal.

Ho = Valoración sintomatológica después es igual que la valoración sintomatológica antes

H1 = Valoración sintomatológica después es diferente que la valoración sintomatológica antes

La diferencia de medias 17.07 representa con un valor de t-student de 17.35 y con un p-valor < 0.05, que la mejora a favor de la sintomatología es mejor empleando el producto sustituto de saliva solución, mejorando incluso la calidad de vida de los pacientes.

V. DISCUSIÓN

En los diferentes estudios referidos se observa una variabilidad de productos que tienen la finalidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes con xerostomía producto de la radiación a la que someten en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, es evidente que el producto referencial a ser empleado (Gold Standard) es la pilocarpina, no obstante en Perú solamente existe en solución oftálmica, no existiendo en forma farmacéutica adecuada para la zona fisiológica requerida en el presente estudio, esta consulta se obtiene a partir de la página de internet de Digemid. Por otro lado, es necesario así mismo discutir acerca de la información de eficacia y seguridad que tiene aprobación por parte de la autoridad reguladora Digemid, esta señala que no se han reportado sospechas de RAM por consumo del producto farmacéutico, no obstante en la base de datos mundial de la OMS a través de Uppsala Monitoring Center, se tiene datos de un sustituto salival aparentemente con la misma composición del producto en estudio, sin embargo, tendríamos que ver si se trata del mismo fármaco, teniendo en cuenta que las 81 sospechas de reacciones adversas señaladas en esta base datan acumuladamente desde 1983, así mismo corresponde a los 3 continentes (América, Asia y Europa) y se muestran algunas reacciones graves con desenlace fatal.

El estudio realizado por Gil- Montoya JA del 2016 concluye que la pilocarpina es un mejor estimulante de la secreción de las glándulas salivales en pacientes que han recibió tratamiento por radiación, de esta forma es un referente para el producto de este estudio donde se observa que los resultados encontrados mejora la calidad de vida a través de evitar la sequedad bucal y aliviar la deglución.

La revisión sistemática de Zainab Assy que identifica los efectos adversos de 10 ensayos clínicos aleatorizados y controlados relacionados a los efectos de la acupuntura en la xerostomía, no hay evidencia suficiente que la acupuntura demuestre un beneficio a comparación de un medicamento que actúa directamente a la zona afectada como se demuestra en los resultados de la presente tesis.

En la investigación de Zur Eyal del 2020, sobre el uso de pilocarpina en tabletas y solución en spray, donde este último tiene menores efectos adversos reportados que el de presentación en tabletas, esto se ve reflejado también en los resultados de la presente tesis donde muestra que no hubo reacciones adversas por sustituto de saliva solución.

La publicación de Austin J del 2020, sobre comparación del uso de acupuntura y la estimulación eléctrica transcutánea no hubo eventos adversos, así como los resultados del producto donde no se vio eventos adversos, y ser seguros para el paciente.

En el trabajo de investigación de Wan H de 2020, sobre restaurar la funcionalidad y lubricación oral empleando un mucoadhesivo, se demostró que el producto de estudio al ser un sustituto de saliva contiene las mismas cualidades. Como también se menciona en el estudio de Saragota T del 2018 donde los factores externos a parte de los patológicos que pueden alterar la composición de la saliva, y que podría afectar la función alimentaria aumentando así otras infecciones.

En la investigación realizada por Canapa K del 2018 se presentan disgeusia en pacientes que recibieron radioterapia por cáncer en cabeza y cuello, síntomas que se encontraron en los pacientes que recibieron terapia de radiación del área de cabeza y cuello del INS.

El estudio descriptivo de Mungi-Castañeda del 2014, no se encontró asociación entre el tipo de cáncer, y la aparición de xerostomía, a diferencia de esta tesis es que el autor lo realizó en niños de 0 a 14 años mientras que el estudio de sustituto de saliva se realizó a pacientes mayores de 18 años, ambas poblaciones se hicieron en INEN.

La xerostomía inducida por radioterapia, investigación realizada por Kaluzny, se observa la prevención de la xerostomía con agentes citoprotectores, agonistas muscarínicos colinérgicos, a diferencia del producto sustituto de saliva en solución que se usa para tratamiento postradiación para alivio de este sintoma.

VI. CONCLUSIONES

1. El perfil de seguridad del sustituto de saliva solución en el INEN resulta estar armonizado con la información de seguridad que provee la ficha del producto farmacéutico.
2. No se detectó reacciones adversas medicamentosa asociadas al consumo de sustituto de saliva solución, por lo que su incidencia acumulada resulta ser cero.
3. Entre los factores predisponentes se evaluó el tabaquismo, el consumo de alcohol, alimentación, sedentarismo, tipo de administración del producto, encontrando que todos los resultados no tienen una significancia estadística que establezca su injerencia. Es de resaltar que la sintomatología del cáncer resulta ser más drástica que las posibles RAMs del producto farmacéutico.

VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda seguimiento o monitoreo de tratamiento a los diferentes tipos de pacientes con la finalidad de cuan efectivos y seguros los medicamentos
2. Incorporar la actividad de farmacovigilancia a todas las carreras de salud con una participación activa del sistema universitarios tal como se hace en otros países.
3. Los profesionales farmacéuticos deberían tomar más iniciativa con respecto a la farmacovigilancia siendo así, un soporte para el área médica.
4. La autoridad debería capacitar en farmacovigilancia a todos los interesados, sobre todo una cultura adecuada de notificación de sospechas de reacciones adversas medicamentosas.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Organización mundial de la salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre Medicamentos [Internet]. 2004;(9):6. [cited 2022 Feb 1] Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>
2. Ministerio de salud. Decreto supremo 016-2011-SA: Aprueban Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. 2011. [cited 2022 Feb 1]
3. Doan T, Lievano F. Pharmacovigilance: A Practical Approach. Primera. Elsevier, editor. Barcelona, España: Elsevier, Inc.; 2019. 519 p. [cited 2022 Feb 1]
4. Laboratorios Unidos S.A. Ficha Técnica / Inserto aprobado por DIGEMID del Producto Farmacéutico SALIVAL. 2022. p. 4. [cited 2022 Feb 1]
5. Ministerio de Salud. Decreto Supremo 016-2013-SA: Modifica artículos del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios. Perú; 2013 p. 10. [cited 2022 Feb 1]
6. Mungi-Castañeda S, Aguilar- Gálvez D. Manifestaciones orales en niños sometidos a tratamiento antineoplásico en el INEN de Enero a Marzo del 2013. Rev Científica Odontológica [Internet]. 2014;2:102–10. [cited 2022 Feb 1] Available from: <http://www.dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/7746>
7. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Indicadores de Gestión Hospitalaria Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas [Internet]. INEN - Perú. 2022 [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://portal.inen.sld.pe/indicadores-de-gestion-hospitalaria/>
8. Salazar-Díaz O. Validación en Chile del cuestionario GOHAI y Xerostomía Inventory (XI) en adultos mayores. UNIVERSIDAD DE CHILE; 2010. [cited

2022 Feb 1]

9. Zur Eya. Low-dose Pilocarpine Spray to Treat Xerostomia - PubMed [Internet]. IJPC. 2020 [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196472/>
10. Wan H, Vissink A, Sharma PK. Enhancement in Xerostomia Patient Salivary Lubrication Using a Mucoadhesive. J Dent Res [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Feb 1];99(8):914–21. [cited 2022 Feb 1] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374711/>
11. Assy Z, Brand HS. A systematic review of the effects of acupuncture on xerostomia and hyposalivation. BMC Complement Altern Med [Internet]. 2018 Feb 13 [cited 2022 Feb 1];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29439690/>
12. Zaragoza-Meneses T. LA SALIVA-Auxiliar de diagnóstico. 2018. 114 p. [cited 2022 Feb 1]
13. Cancapa-Caceres K. Efectos de la radioterapia y quimioterapia en la cavidad oral de pacientes del departamento de Oncología en el Hospital III Goyeneche Arequipa – 2018 [Internet]. Red de Repositorios Latinoamericanos. 2020 [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/3277634?show=full>
14. Gil-Montoya JA, Silvestre FJ, Barrios R, Silvestre-Rangil J. Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Feb 1];21(3):e355–66. [cited 2022 Feb 1] Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27031061/>
15. Ulloa-B P, Felipe F-C. Manejo actual de la xerostomía. Rev Otorrinolaringol y cirugía cabeza y cuello [Internet]. 2016 Aug [cited 2022 Feb 1];76(2):243–8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162016000200017&lng=es&nrm=iso&tlng=es

16. Mateo-Sidrón A, Somacarrera-Perez M. Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura. Av Odontoestomatol [Internet]. 2015 [cited 2022 Feb 1];31(4):247–59. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5186357&info=resumen&idioma=SPA>
17. Kałużny J, Wierzbicka M, Nogala H, Milecki P, Kopec T. Radiotherapy induced xerostomia: Mechanisms, diagnostics, prevention and treatment – Evidence based up to 2013. Polish J Otolaryngol [Internet]. 2014 Feb 28 [cited 2022 Feb 1];68(1):1–14. Available from: <https://otolaryngologypl.com/ucid/1119007>
18. Villavicencio E. Nivel de información que tienen los pacientes que van a ser sometidos a radioterapia sobre las complicaciones orales por la radiación a la cabeza y el cuello en la Unidad de Radioterapia del INEN [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2008. [cited 2022 Feb 1] Available from: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/14026>
19. Herrera-Comoglio R, Alesso L. Farmacovigilancia - Hacia una mayor seguridad en el uso de los medicamentos. Uppsala Monitoring Centre, editor. 2012. 329 p. [cited 2022 Feb 1]
20. Dra. Rosa María Papale, Dr. Santiago Schiaffino FMGD. Manual de Buenas Practicas de Farmacovigilancia [Internet]. Primera. Ediciones Farmacológicas BA, editor. Buenos Aires: Editorial Wiley; 2018. 790 p. [cited 2022 Feb 1] Available from: http://www.ghbook.ir/index.php?name=مجموعه مقالات دومین هم اندیشی سراسری و رسانه تلویزیون و رساله و option=com_dbook&task=readonline&book_id=13629&page=108&chckhashk=03C706812F&Itemid=218&lang=fa&tmpl=component
21. World Health Organization. The IMPORTANCE of PHARMACOVIGILANCE - Safety Monitoring of medicinal products. 2002. [cited 2022 Feb 1]

22. Carpenter G. Dry Mouth: A Clinical Guide on Causes, Effects and Treatments. 2014. 119–132 p. [cited 2022 Feb 1]
23. Baeza-Figueroa I, Buré-Luna M, Cancino-Quezada G. Evaluación de la saliva como medida terapéutica para la xerostomia. 2013. [cited 2022 Feb 1]
24. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Guías de Práctica Clínica de carcinoma de cabeza y Cuello. [Internet]. 2013. [cited 2022 Feb 1] Available from: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/08072017_GUÍAS_DE_PRÁCTICA_CLÍNICA_DE_CARCINOMA_DE_CABEZA_Y_CUELLO.pdf
25. Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. Ther Clin Risk Manag [Internet]. 2015 Feb 4 [cited 2022 Feb 1];11:171–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691810/>
26. Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. Adv Clin Exp Med [Internet]. 2016 [cited 2022 Feb 1];25(1):199–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26935515/>
27. Seunghee-Cha. Salivary Gland Development and Regeneration. Springer International Publishing Switzerland. 2017. 45–71 p. [cited 2022 Feb 1]
28. Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. Sci World J [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 1];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24511293/>
29. Łysik D, Niemirowicz-Laskowska K, Bucki R, Tokajuk G, Mystkowska J. Artificial Saliva: Challenges and Future Perspectives for the Treatment of Xerostomia. Int J Mol Sci [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Feb 1];20(13). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31261876/>
30. Nutting CM, Van Herpen CML, Miah AB, Bhide SA, Machiels JP, Buter J,

- et al. Phase II study of 3-AP Triapine in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Feb 1];20(7):1275–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19246715/>
31. Villa A, Connell CL, Abati S. Therapeutics and Clinical Risk Management Dovepress Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2015 [cited 2022 Feb 1];11–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S76282>
 32. Yuan A, Woo S Bin. Adverse Drug Events in the Oral Cavity. *Dermatol Clin* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Feb 1];38(4):523–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32892860/>
 33. Moratalla CMP, Cáceres BAB, Martínez MR, Díaz MV, Corral FJB. Protocolo diagnóstico y terapéutico del síndrome seco. *Med* [Internet]. 2021;13(30):1730–4. [cited 2022 Feb 1] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.med.2021.03.034>
 34. Cubides-Villamil L. Comparación de la eficacia de dos tratamientos salivales en el tratamiento de la xerostomía por ingesta de medicamentos en pacientes con lesión medular. 2022. [cited 2022 Feb 1]
 35. CDC - Centro de Control de Enfermedades (USA). Epi Info™ | CDC [Internet]. HHS.Gov – Departamento de Salud y Servicios Humanos. 2023 [cited 2022 Feb 1]. Available from: https://www.cdc.gov/epiinfo/esp/es_index.html
 36. Dirección General de Medicamentos insumos y Drogas - MINSA. Resolución Directoral N°144-2016-Digemid-DG-MINSA - Aprobación de Formato de notificación de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos por titulares de registro y profesionales de la salud [Internet]. 2016 p. 11. [cited 2022 Feb 1] Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RD354-99-DG.pdf>
 37. Ministerio de Salud. Algoritmo de Decisión para la Evaluación de la

Relación de Cusalidad de una RAM. 2000. [cited 2022 Feb 1]

38. ICH - International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). 2016. [cited 2022 Feb 1]
39. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association [Internet]. [cited 2022 Feb 1]. Available from: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>

ANEXOS

Anexo 1: Instrumento de recolección de datos

Página N° 1 - CRITERIOS DE INCLUSION / EXCLUSION		
Participantes que cumplan los siguientes criterios:		
	CRITERIOS DE INCLUSION	¿CUMPLE?
1.	Participante de sexo femenino o masculino ≥ a 18 años de edad	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2.	Paciente iniciará tratamiento de la xerostomía secundaria a radioterapia con Sustituto de Saliva Solución, adquirido mediante receta médica	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
3.	Entendimiento del consentimiento informado.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
4.	Aceptación de participar en el estudio por medio de la firma del consentimiento informado.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Los futuros participantes no tendrán que cumplir con los siguientes criterios para ser incluidos en el estudio.		
	CRITERIOS DE EXCLUSION	¿CUMPLE?
1.	Participantes con antecedentes de alergia a uno de los elementos del Sustito de Saliva Solución	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2.	Participante internado en el hospital por motivo de enfermedad.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
3.	Mujer embarazada o en periodo de lactancia	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

Página N° 2 – DATOS SOCIO-DEMOGRÁFICOS	
Fecha de nacimiento del paciente (DD/MM/AAAA)/...../.....
Edad años
Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino
PesoKg
Talla cm

Página N° 3 – Hábitos Nocivos	
Consumo de bebidas alcohólicas	
¿Ha consumido alguna bebida alcohólica en los últimos 12 meses, Ej. cerveza, vino, aguardiente, sidra, pisco, etc.?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Continuidad de tomar una bebida alcohólica en los últimos 12 meses,	<input type="checkbox"/> Todos los días <input type="checkbox"/> 5-6 días a la semana <input type="checkbox"/> 1-4 días a la semana <input type="checkbox"/> 1-3 días al mes <input type="checkbox"/> Menor de 1 vez al mes
¿Cuántos vasos de bebida alcohólica tomar en un día?	
¿En los últimos 30 días bebió alguna bebida alcohólica, ej. cerveza, vino, aguardiente, sidra, pisco?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
En la última semana, ¿Cuántos vasos tomo al día?	L: M: M: J: V:

	S: D:
Tabaquismo	
¿Fuma cigarrillos, puros o algún producto que contenga tabaco, actualmente?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Si la respuesta es “ Si ”: ¿Fuma diariamente?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿A qué edad empezó a fumar diariamente?	_____ años
¿Hace cuánto tiempo que usted fuma diariamente?	_____ años _____ meses _____ semanas
¿Qué cantidad los siguientes productos fuma al día?	_____ cigarrillos _____ tabaco de liar _____ pipas _____ puros _____ otro (especificar)
Alimentación	
¿Cuántos días a la semana ingiere frutas?	_____ días
¿Cuántas porciones de frutas ingiere en esos días?	_____ porciones
¿Cuántos días a la semana ingiere verduras?	_____ días
¿Cuántas porciones de verduras ingiere en esos días?	_____ porciones
Sedentarismo	
¿Su trabajo requiere que participe en una actividad física intensa que eleve significativamente su ritmo cardíaco o su respiración, como levantar pesas durante al menos diez minutos continuos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿Cuántos días a la semana realiza actividades físicas intensas en su trabajo?	
¿Cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades físicas intensas?	(HH)_____ : (MM)_____
¿Exige su trabajo una actividad de intensidad moderada que implica una ligera aceleración de la respiración o del ritmo cardíaco, como caminar deprisa [o transportar pesos ligeros] por lo menos 10 minutos sucesivos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿Cuántos días a la semana realiza actividades de intensidad moderada en su trabajo?	_____ días
¿Qué cantidad de tiempo permanece sentado o recostado en un día?	(HH)_____ : (MM)_____

Página N° 4 – ENFERMEDAD DE BASE	
Fecha de diagnóstico del cáncer (DD/MM/AAAA)	___/___/_____
Localización del cáncer	<input type="checkbox"/> Labio <input type="checkbox"/> Cavidad oral <input type="checkbox"/> Faringe <input type="checkbox"/> Laringe <input type="checkbox"/> Esófago cervical <input type="checkbox"/> Nariz y fosa nasal <input type="checkbox"/> Senos paranasales <input type="checkbox"/> Glándulas salivales <input type="checkbox"/> Tiroides Paratiroides <input type="checkbox"/> Piel <input type="checkbox"/> Otro (especificar): _____

Tipo de Cáncer	<input type="checkbox"/> Carcinoma epidermoide <input type="checkbox"/> Carcinoma mucoepidermoide <input type="checkbox"/> Carcinoma adenoides quístico <input type="checkbox"/> Carcinoma indiferenciado de células pequeñas con características neuroendocrinas <input type="checkbox"/> Estesioneuroblastoma <input type="checkbox"/> Linfoma <input type="checkbox"/> Otro (especificar): _____
Estadio del cáncer	<input type="checkbox"/> I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV
¿Recibió tratamiento quirúrgico pre-radioterapia?	<input type="checkbox"/> Local <input type="checkbox"/> Local + Regional <input type="checkbox"/> No recibió tratamiento quirúrgico

Página N° 5 - USO DEL SUSTITUTO DE SALIVA	
Fecha de comienzo del tratamiento con el Sustituto de Saliva Solución (DD/MM/AAAA)	___/___/_____
Fecha de inicio de la sequedad de boca	___/___/_____
Fecha de inicio de los síntomas	___/___/_____
¿Presenta alteración en el gusto asociada?	<input type="checkbox"/> Disgeusia <input type="checkbox"/> Hipogeusia <input type="checkbox"/> No presenta alteración en el gusto asociada
Dosis indicada de Sustituto de Saliva solución	Dosis: _____(N°) gotas por día Otro (especificar): _____
¿Recibe otra terapia medicamentosa para la xerostomía? (especificar en la página "Otros Medicamentos")	
	<input type="checkbox"/> Lubricante de mucosas <input type="checkbox"/> Estimulantes de la salivación <input type="checkbox"/> No recibe

Página N° 6 – HISTORIAL MÉDICO		
¿Tiene otras enfermedades o condiciones médicas?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Si es "Sí", indicar enfermedades actuales o pasadas significativas. Considerar los antecedentes de alergias a fármacos y/o alimentos		
Enfermedad	Fecha de Inicio*	¿Persiste?
	___/___/_____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	___/___/_____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	___/___/_____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	___/___/_____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
	___/___/_____	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
*Fechas parciales son consideradas (ej., MM/AAAA o AAAA)		

IMPORTANTE: Preguntar al paciente acerca de la presencia de trastornos en la función del hígado, riñón y sobre enfermedades cardiovasculares, tales como arritmias, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, etc.

¿Su padre y/o madre tiene antecedentes médicos significativos?		<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Si es "Sí", indicar enfermedades familiares significativas			
Enfermedad		Familiar	
		<input type="checkbox"/> Madre	<input type="checkbox"/> Padre
		<input type="checkbox"/> Madre	<input type="checkbox"/> Padre
		<input type="checkbox"/> Madre	<input type="checkbox"/> Padre
		<input type="checkbox"/> Madre	<input type="checkbox"/> Padre

Página N° 7 – MEDICAMENTOS ADICIONALES

¿Ingiere otros medicamentos?				<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Si es "Sí", indicar los medicamentos que tomo en los últimos 3 meses					
Medicamento	Fecha Inicial *	Fecha final *	Indicación	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	

Página N° 8 – VALORACION DE SINTOMAS

Continuidad en el último mes...	Valoración *				
	No	Casi Nunca	Ocasionalmente	A veces	Muy Frecuente
Siento la boca seca					
Me dificulta ingerir alimentos secos					
Me despierto en la noche con la necesidad de beber agua u otros líquidos					
Siento la boca seca cuando ingiero cualquier alimento					
Siento la necesidad de tomar líquidos cuando estoy ingiriendo alimentos					
Me dificulta ingerir cualquier alimento					
Siento sequedad en la cara.					

Siento la necesidad de ingerir dulces para aliviar la sensación seca de mi boca					
Siento mis ojos secos					
Siento mis labios resecos					
Siento el interior de mi nariz resequedad					
Puntaje Total					
* Según el "intervalo de xerostomía" (8)					

Anexo 2: Formulario Electrónico de Reporte de RAM

FORMULARIO ELECTRÓNICO DE REPORTE DE REACCIONES ADVERSAS

NOTIFICADOR	
Persona que notifica:	
Nombre	
País	
PARTICIPANTE	
Fecha de nacimiento (DD/MM/AAAA)/...../.....
Edadaños
Sexo	<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
PesoKg
Tallacm
HISTORIA MEDICA (módulo de datos repetible)	
Nombre de la enfermedadaños
Fecha inicial (DD/MM/AAAA)/...../.....
Fecha final (DD/MM/AAAA)/...../.....
¿Prosigue?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
MEDICAMENTOS PASADOS (módulo de datos repetible)	
Nombre del fármaco (comercial o genérico)	
Indicación principal	
Fecha inicial (DD/MM/AAAA)/...../.....
Fecha final (DD/MM/AAAA)/...../.....
¿Tuvo evento adverso?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
DATOS DEL FALLECIMIENTO	
Fecha de fallecimiento (DD/MM/AAAA)/...../.....
¿Se realizó una autopsia?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Causa de la muerte
MEDICAMENTO ADMINISTRADO (módulo de datos repetible)	
Categoría del fármaco	<input type="checkbox"/> Sospechoso

	<input type="checkbox"/> Concomitante
Nombre del fármaco (comercial o genérico)
Acción tomada	<input type="checkbox"/> Droga suspendida <input type="checkbox"/> Dosis reducida <input type="checkbox"/> Dosis incrementada <input type="checkbox"/> No informado <input type="checkbox"/> Dosis no modificada <input type="checkbox"/> Desconocido
Indicación
Dosis	___ Unidad: _____
Vía de administración
Forma farmacéutica
Periodo de tiempo entre dosis	_____ Unidad: _____
Fecha inicial (DD/MM/AAAA)/...../.....
Fecha final (DD/MM/AAAA)/...../.....
N° de lote
Fecha de vencimiento (DD/MM/AAAA)/...../.....
REACCIÓN ADVERSA (módulo de datos repetible)	
Especificar
Fecha inicial (DD/MM/AAAA)/...../.....
Fecha final (DD/MM/AAAA)/...../.....
Desenlace	<input type="checkbox"/> Fatal <input type="checkbox"/> Recuperado / resuelto <input type="checkbox"/> No recuperado / en recuperación <input type="checkbox"/> No informado <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas
Categoría de seriedad (gravedad)	<input type="checkbox"/> Fallecimiento <input type="checkbox"/> Amenaza de vida <input type="checkbox"/> Hospitalización o prolongamiento de hospitalización pre existente <input type="checkbox"/> Discapacidad / incapacidad persistente o significativa <input type="checkbox"/> Anomalía congénita o defecto de nacimiento <input type="checkbox"/> Otros
COMENTARIOS	
Comentarios adicionales	_____

Anexo 3:Aprobación del Estudio INEN 018-39

AÑO DEL DIÁLOGO Y LA RECONCILIACIÓN NACIONAL

Surquillo, 12 de Junio del 2018

CARTA N° 195 – 2018 –CIE/INEN

M.C.
ABRAHAM SALAS HURTADO
Investigador principal
Presente.-

REFERENCIA : PROTOCOLO: "PLAN DE FARMACOVIGILANCIA ACTIVA PARA EL PRODUCTO FARMACÉUTICO SALIVAL® SOLUCIÓN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS". INEN 18- 39.

ASUNTO: REVISION Y APROBACION

Mediante el presente, tengo a bien dirigirme a usted para informarle que los Miembros del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) del INEN, **REVISAN Y APRUEBAN** la siguiente documentación remitida del protocolo en referencia:

- Proyecto de Investigación
- Consentimiento Informado
- Ficha técnica del producto farmacéutico SALIVAL®, aprobado por DIGEMID

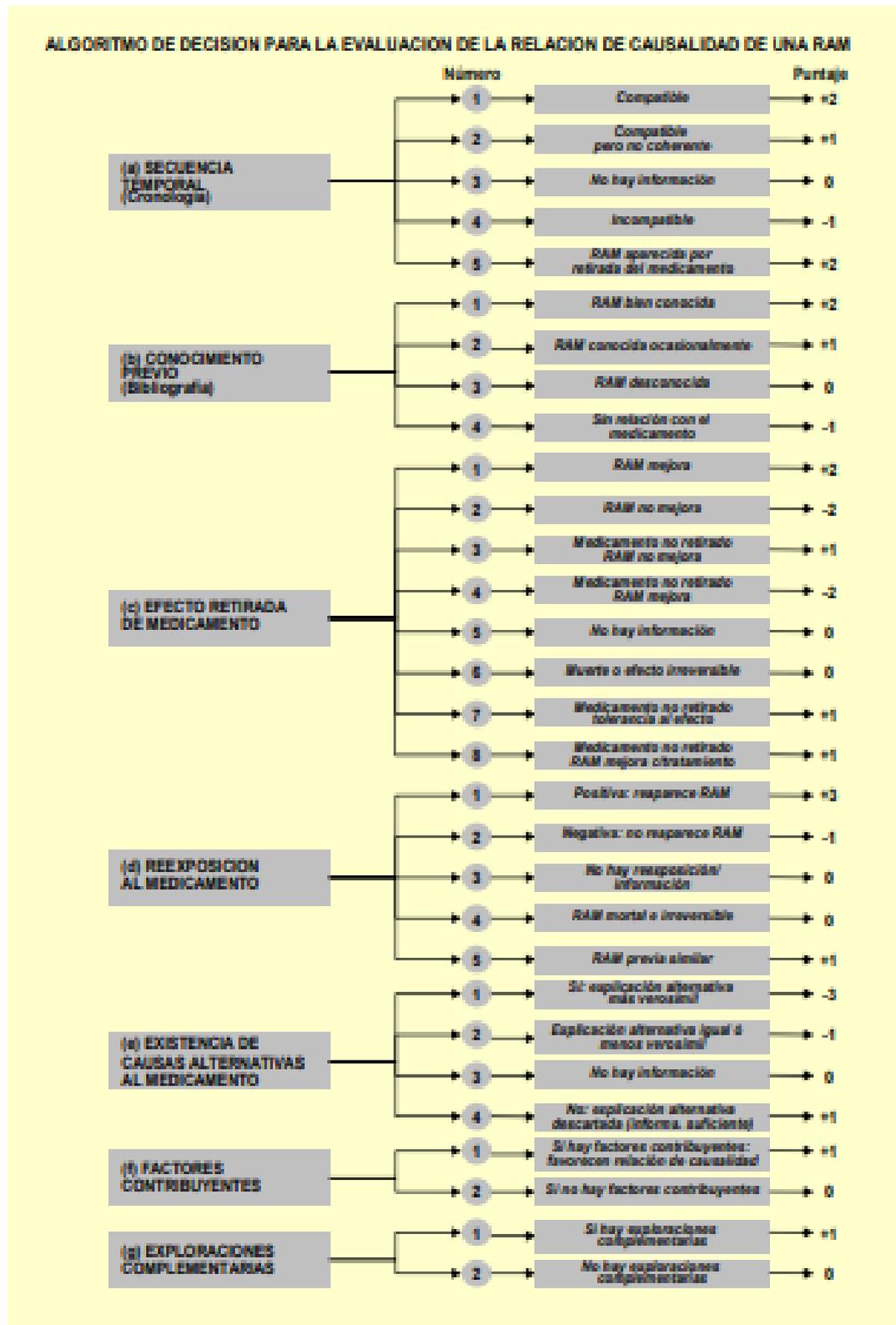
Sin otro particular, quedo de usted.

Atentamente,


ARISTIDES SUVINAL SANCHEZ LINARES
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

c.c.: Archivo
L.C.

Anexo 4: Algoritmo de decisión para la Evaluación de la Relación de causalidad de una RAM (ANM)



INSTRUCTIVO PARA EL ALGORITMO DE DECISION PARA LA EVALUACION DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA RAM

RESOLUCION DIRECTORAL N° 013-2000-DG-DIGEMID (Lima, 27 Setiembre del 2000)

Resumen:

1° Aprobar el documento "ALGORITMO DE DECISION PARA LA EVALUACION DE LA RELACION DE CAUSALIDAD DE UNA REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS", que consta de 5 folios y que forma parte de la presente Resolución.

2° El mencionado Algoritmo será de aplicación por el Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas del Ministerio de Salud y los Centros de referencia Regionales de Salud a nivel nacional, integrantes del Sistema Peruano de Farmacovigilancia.

Los factores considerados para determinar la relación de causalidad en las notificaciones de casos o de series de casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos son : Secuencia temporal adecuada, conocimiento previo, efecto del retiro del medicamento, efecto de reexposición al medicamento sospechoso, existencia de causas alternativas, factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias, requiriéndose para completar la evaluación, determinar la gravedad de la reacción adversa presentada.

A. Criterios de Evaluación**a) SECUENCIA TEMPORAL.**

Valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de la reacción. Se codifica relacionando la siguiente puntuación según los casos:

Num	Descripción	Puntaje
1	Administración del medicamento antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y/o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa. COMPATIBLE	(+2)
2	Administración del medicamento anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej: apilata medular que aparece 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparece después de un tratamiento crónico sin que se haya producido un cambio en la dosis. COMPATIBLE PERO NO COHERENTE	(+1)
3	No hay suficiente información en la tarjeta amarilla para discernir la secuencia temporal. NO HAY INFORMACION	(0)
4	Según los datos que aparezcan en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del medicamento y la aparición del acontecimiento descrito, o bien ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Ej, una neoplasia o una cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento. INCOMPATIBLE	(-1)
5	La reacción aparece como consecuencia del retiro del medicamento (síndrome de abstinencia, disinesias tardías, etc.). En estos casos, los ítems del algoritmo de causalidad «retirada» y «reexposición» se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como readministración del medicamento y la reexposición como retirada tras la readministración. RAM APARECIDA POR RETIRADA DEL MEDICAMENTO	(+2)

b) CONOCIMIENTO PREVIO

Num	Descripción	Puntaje
1	Relación causal conocida a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y/o a partir del perfil farmacológico del medicamento sospechoso, siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecida y sea compatible con el mecanismo de acción del medicamento. A título orientativo, sería conocida una reacción que fuera reseñada como tal en una de las siguientes fuentes: Martindale, Meyer's SED y SEDAS posteriores, Ficha Técnica y prospecto dirigido al médico, sin perjuicio de otras fuentes que libremente se puedan considerar. RAM BIEN CONOCIDA	(+2)
2	Relación causal conocida a partir de observaciones ocasionales o esporádicas y sin conexión aparente o compatible con el mecanismo de acción del medicamento. RAM CONOCIDA EN REFERENCIAS OCASIONALES	(+1)
3	Relación medicamento-reacción no conocida. RAM DESCONOCIDA	(0)
4	Existe suficiente información farmacológica en contra de la relación medicamento-reacción. EXISTE INFORMACION EN CONTRA DE LA RELACION	(-1)

c) EFECTO DEL RETIRO DEL FARMACO

Num	Descripción	Puntaje
1	El acontecimiento mejora con el retiro del medicamento, independientemente del tratamiento recibido, y/o ha habido una administración única. LA RAM MEJORA	(+2)
2	La reacción no mejora con el retiro del medicamento, excepto en reacciones adversas mortales o inevitables (ver puntuación 6). LA RAM NO MEJORA	(-2)
3	El medicamento sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y LA RAM NO MEJORA	(+1)
4	No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción mejora. Si se conoce la posibilidad de desarrollar tolerancia ver puntuación 7. NO SE RETIRA EL MEDICAMENTO Y RAM MEJORA	(-2)

5	En la tarjeta de notificación no hay información respecto al retiro del medicamento. NO HAY INFORMACION	(0)
6	El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible. En este apartado se incluirían las malformaciones congénitas relacionadas con el uso de los medicamentos durante la gestación. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	(0)
7	A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de tolerancia. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TOLERANCIA	(+1)
8	A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido al tratamiento de la misma. EL MEDICAMENTO NO SE RETIRA, RAM MEJORA POR TRATAMIENTO	(+1)

d) EFECTO DE REEXPOSICIÓN AL MEDICAMENTO SOSPECHOSO

Num	Descripción	Puntaje
1	Positiva, es decir, la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso. POSITIVA: APARECE LA RAM	(+3)
2	Negativa, cuando no reaparece el efecto indeseable. NEGATIVA: NO APARECE LA RAM	(-1)
3	No ha habido reexposición o la notificación no contiene información al respecto. NO HAY REEXPOSICIÓN O INFORMACION INSUFICIENTE	(0)
4	El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluiría los casos de muerte, malformaciones congénitas y secuelas permanentes. RAM MORTAL O IRREVERSIBLE	(0)
5	Existe una reacción previa similar con especialidades distintas pero que contienen el mismo principio activo que el medicamento considerado. REACCION PREVIA SIMILAR	(+1)

e) EXISTENCIA DE CAUSAS ALTERNATIVAS

Num	Descripción	Puntaje
1	La explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado. EXPLICACION ALTERNATIVA MAS VEROSIMIL	(-3)
2	La posible relación causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y medicamento. EXPLICACION ALTERNATIVA IGUAL O MENOS VEROSIMIL	(-1)
3	No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación causal, aunque ésta se pueda sospechar. NO HAY INFORMACION PARA ESTABLECER UNA EXPLICACION ALTERNATIVA	(0)
4	Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa. HAY INFORMACION SUFICIENTE PARA DESCARTAR UNA EXPLICACION ALTERNATIVA	(+1)

f) FACTORES CONTRIBUYENTES QUE FAVORECEN LA RELACION DE CAUSALIDAD

Num	Descripción	Puntaje
1	Si hay factores contribuyentes	(+1)
2	No hay, o se desconoce	(0)

g) EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (Niveles séricos del medicamento, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas alérgicas, etc.)

Num	Descripción	Puntaje
1	Si hay exploraciones complementarias	(+1)
2	No hay, o se desconoce	(0)

B. Categorías del Algoritmo de Causalidad

NO CLASIFICADA	FALTA DATOS
IMPROBABLE	n = 0
CONDICIONAL	1 - 3
POSIBLE	4 - 5
PROBABLE	6 - 7
DEFINIDA	n = 8

C. Gravedad Evaluada

1. **LEVE:** Reacción que se presenta con signos y síntomas fácilmente tolerados. No necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del producto farmacológico. Se considera una reacción no seria.

2. **MODERADO:** Reacción que interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del producto farmacológico causante de la reacción adversa. Se considera una reacción no seria.

3. **GRAVE:** Cualquier ocurrencia médica que se presenta con la administración de cualquier dosis de un producto farmacológico, que ocasione uno o más de los siguientes supuestos:

a) Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente; b) Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria; c) Es causa de invalidez o de incapacidad permanente o significativa; d) Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido; e) Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.

Anexo 5: Notificación de sospecha de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos

SISTEMA PERUANO DE FARMACOVIGILANCIA Y TECNIVIGILANCIA

FORMATO
NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS U OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS POR LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

CONFIDENCIAL

A. DATOS DEL PACIENTE											
Nombre o iniciales(*):											
Edad (*):		Sexo (*): <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M		Peso(Kg):		Historia Clínica y/o DNI:					
Establecimiento(*):											
Diagnóstico Principal o CIE 10:											
B. REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS:											
Marcar con 'X' si la notificación corresponde a:											
<input type="checkbox"/> Reacción adversa <input type="checkbox"/> Error de medicación <input type="checkbox"/> Problema de calidad <input type="checkbox"/> Otro(Especifique) _____											
Describir la reacción adversa (*)						Fecha de inicio de RAM (*): ____/____/____					
						Fecha final de RAM: ____/____/____					
						Gravedad de la RAM(Marcar con X) <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Grave					
						Solo para RAM grave (Marcar con X) <input type="checkbox"/> Muerte. Fecha ____/____/____ <input type="checkbox"/> Puso en grave riesgo la vida del paciente <input type="checkbox"/> Produjo o prolongó su hospitalización <input type="checkbox"/> Produjo discapacidad/incapacidad <input type="checkbox"/> Produjo anomalía congénita					
Resultados relevantes de exámenes de laboratorio (incluir fechas):						Desenlace(Marcar con X) <input type="checkbox"/> Recuperado <input type="checkbox"/> Recuperado con secuela <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/> Mortal <input type="checkbox"/> Desconocido					
Otros datos importantes de la historia clínica, incluyendo condiciones médicas preexistentes, patologías concomitantes (ejemplo: Alergias, embarazo, consumo de alcohol, tabaco, disfunción renal/hepática, etc.)											
C. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) SOSPECHADO(S) (En el caso de productos biológicos es necesario registrar el nombre comercial, laboratorio fabricante, número de registro sanitario y número de lote)											
Nombre comercial y genérico(*)		Laboratorio	Lote	Dosis/ Frecuencia(*)	Vía de Adm. (*)	Fecha inicio(*)	Fecha final(*)	Motivo de prescripción o CIE 10			
Suspensión(Marcar con X)			Si	No	No aplica	Reposición(Marcar con X)			Si	No	No aplica
(1) ¿Desapareció la reacción adversa al suspender el medicamento u otro producto farmacéutico?						(1) ¿Reapareció la reacción adversa al administrar nuevamente al medicamento u otro producto farmacéutico?					
(2) ¿Desapareció la reacción adversa al disminuir la dosis?						(2) ¿El paciente ha presentado anteriormente la reacción adversa al medicamento u otro producto farmacéutico?					
El paciente recibió tratamiento para la reacción adversa <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Especificar: _____											
En caso de sospecha de problemas de calidad indicar: N° Registro Sanitario:					Fecha de vencimiento ____/____/____.						
D. MEDICAMENTO(S) U OTRO(S) PRODUCTO(S) FARMACÉUTICO(S) CONCOMITANTE(S) UTILIZADO(S) EN LOS 3 ÚLTIMOS MESES (excluir medicamento(s) u otro(s) producto(s) farmacéutico(s) para tratar la reacción adversa)											
Nombre comercial y genérico		Dosis/ frecuencia	Vía de Adm.	Fecha inicio	Fecha final	Motivo de prescripción					
E. DATOS DEL NOTIFICADOR											
Nombre y apellidos(*):											
Teléfono o Correo electrónico(*):					Profesión(*):						
Fecha de notificación ____/____/____					N° Notificación:						

Los campos (*) son obligatorios

ILUSTRACIONES

	Ensayos clínicos	Postcomercialización
N° de participantes comprometido al medicamento	Reducido (menor a 5.000 participantes)	Muy alto
Permanencia de la manifestación	Corto plazo	Largo plazo
Tipo de participantes	Adultos; Niños (casos particulares)	Adultos, niños, adultos mayores, gestantes
Usos	Definida	Fuera de indicación (<i>off-label</i>)
Enfermedades concomitantes	Ausentes o presencia de enfermedades de grado leve	Distintas enfermedades concomitantes de diferente severidad
Posibilidad de interacciones	Limitada	Ilimitada, polifarmacia y/o auto-medicación
Posología	Estandarizada (según protocolo)	Variable
Cumplimiento terapéutico	Control a los participantes sobre la toma del fármaco	No controlado

Ilustración 1: Discrepancias del uso de medicamentos a lo largo de las etapas de pre y postcomercialización

Sustancia	Concentración
Cloruro de Sodio	0.084 g
Cloruro de Potasio	0.120 g
Cloruro de calcio dehidratado	0.015 g
Cloruro de magnesio hexahidratado	0.005 g
Carboximetilcelulosa sódica	0.375 g
Propilenglicol	4.000 g
Metil parabeno	0.100 g
Propil parabeno	0.010 g
Agua purificado c.s.p	100.00 mL

Ilustración 2: Composición del producto Salival Solución spray

FIGURAS

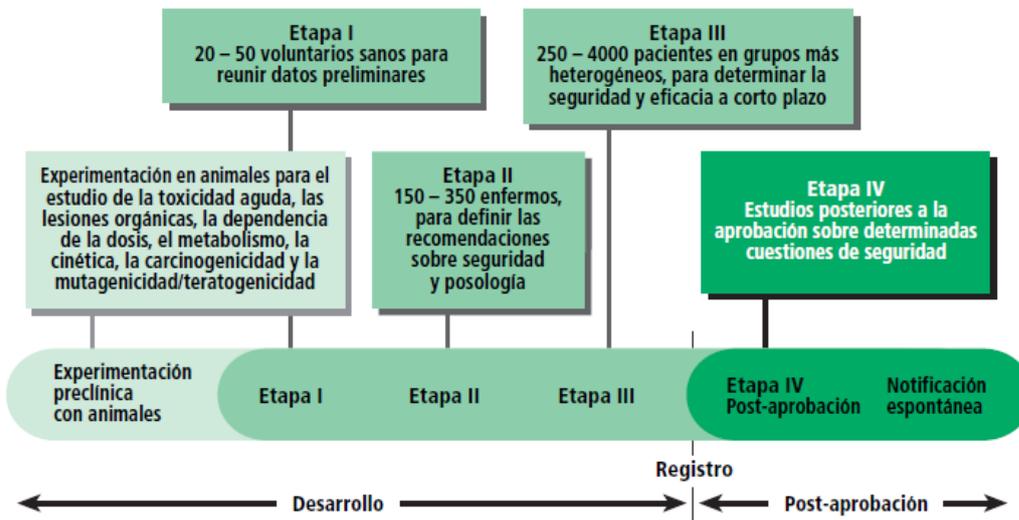


Figura 1: Etapas preclínicas y clínicas del desarrollo de medicamentos

*Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, No. 9; octubre de 2004.

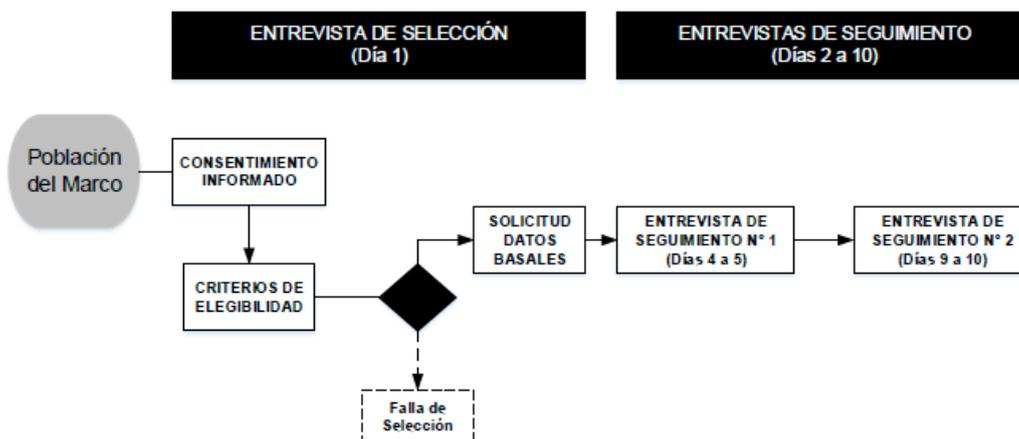


Figura 2: Esquema de recolección de Datos

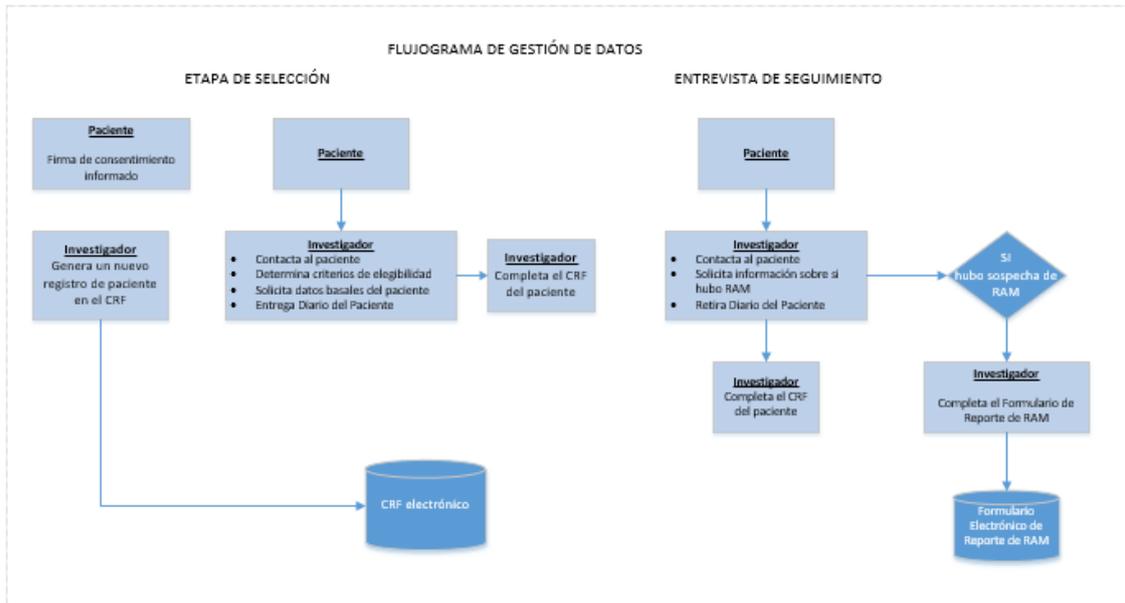


Figura 3: Esquema de Procesamiento de datos del estudio de farmacovigilancia aprobado