



**Universidad  
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER**

**Escuela académico Profesional de Farmacia y  
Bioquímica**

**TESIS**

**DETERMINACIÓN, CARACTERÍSTICAS Y ANÁLISIS DE  
SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A  
MEDICAMENTOS NO NOTIFICADAS DURANTE COVID-19**

**Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico**

**Br. MARENGO YARAME, TATIANA**

<https://orcid.org/0000-0003-4488-2757>

**Lima, PERÚ**

**2021**

**Determinación, características y análisis de sospechas de reacciones adversas a medicamentos no notificadas durante Covid-19**

**Línea de Investigación: Salud, Enfermedad y Ambiente**

**Asesor**

**Mg. CASTILLO SOTO, PEDRO FELIX**

<https://orcid.org/0000-0002-1259-9335>

## **DEDICATORIA**

Este trabajo está dedicado a Dios por darme la fuerza para seguir a pesar de todos los obstáculos que se presentaron durante la realización de este trabajo.

A mis padres Edwin y Marie Esther por su apoyo incondicional y por ser mi gran motivo de fuerza y constancia para concluir satisfactoriamente esta investigación.

Br. Tatiana Marengo Yarame

## **AGRADECIMIENTOS**

El presente trabajo de tesis primeramente me gustaría agradecerle a la Universidad Norbert Wiener por darme la oportunidad de estudiar y ser un buen profesional.

A mi profesor Q.F. Pedro Félix Castillo Soto, por sus conocimientos y experiencia profesional plasmados en mi trabajo de investigación.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional a las que les encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida.

Br. Tatiana Marengo Yarame

# Índice General:

<b>DEDICATORIA</b> .....	3
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	4
<b>Índice General:</b> .....	5
<b>Índice de Tablas:</b> .....	7
<b>Resumen:</b> .....	8
<b>Abstract:</b> .....	8
<b>Introducción:</b> .....	10
<b>CAPÍTULO I: EL PROBLEMA</b> .....	12
<b>1. Planteamiento del problema</b> .....	12
<b>2. Formulación del problema</b> .....	15
2.1. Problema general.....	15
2.2. Problemas específicos.....	15
<b>3. Objetivos de la investigación</b> .....	16
3.1. Objetivo general.....	16
3.2. Objetivos específicos.....	16
<b>4. Justificación de la Investigación</b> .....	17
4.1. Teórica.....	17
4.2. Metodológica.....	17
4.3. Practica.....	17
<b>5. Limitaciones de la investigación</b> .....	17
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....	19
<b>1. Antecedentes de la investigación</b> .....	19
1.1. Antecedentes Nacionales.....	19
1.2. Antecedentes internacionales.....	21
<b>2. Bases Teóricas</b> .....	23
2.1. Covid-19 y tratamientos farmacológicos.....	23
2.2. Farmacovigilancia y reacciones adversas a medicamentos:.....	25
<b>CAPÍTULO III: METODOLOGIA</b> .....	27
<b>3.1. Método de Investigación</b> .....	27
<b>3.2. Enfoque investigativo</b> .....	27
<b>3.3. Tipo de Investigación</b> .....	27
<b>3.4. Diseño de la investigación</b> .....	27
<b>3.5. Población y muestra</b> .....	27

3.5.1.	Tamaño de muestra .....	28
3.5.2.	Criterios de elegibilidad.....	29
3.5.3.	Estrategia de muestreo para producción de datos.....	30
<b>3.6.</b>	<b>Variables .....</b>	<b>35</b>
<b>3.7.</b>	<b>Técnica e instrumento de recolección de datos.....</b>	<b>38</b>
3.7.1.	Técnica.....	38
3.7.2.	Descripción.....	39
3.7.3.	Validación y Confiabilidad .....	39
<b>3.8.</b>	<b>Procesamiento y análisis de datos .....</b>	<b>40</b>
<b>3.9.</b>	<b>Aspectos éticos .....</b>	<b>41</b>
<b>CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....</b>		<b>43</b>
<b>4.1.</b>	<b>Análisis descriptivo de los resultados .....</b>	<b>43</b>
<b>4.2.</b>	<b>Discusión de los resultados .....</b>	<b>54</b>
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES.....</b>		<b>56</b>
<b>5.1.</b>	<b>Conclusiones .....</b>	<b>56</b>
<b>5.2.</b>	<b>Recomendaciones .....</b>	<b>58</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>		<b>59</b>
<b>Anexos .....</b>		<b>62</b>
Anexo 1:	Matriz de consistencia .....	62
Anexo 2:	Instrumento de captación de Información .....	62
Anexo 3:	Validez del Instrumento .....	62
Anexo 4:	Aprobación por Comité de ética en Investigación.....	62
Anexo 5:	Formato de Consentimiento Informado.....	62
Anexo 6:	Carta de aprobación de la institución para la recolección de datos .....	62
Anexo 7:	Informe de similitud por Turnitin del asesor de tesis .....	62

## Índice de Tablas:

Tabla 1: Operacionalización de las variables relevantes.....	37
Tabla 2: Características sociodemográficas de los pacientes para el estudio .....	43
Tabla 3: Diferencias de las características antropométricas según sexo .....	44
Tabla 4: Características del consumo de medicamentos y administración .....	45
Tabla 5: Patologías según clasificación MedDRA de las patologías prescritas o indicadas .....	46
Tabla 6: Condición médica concurrente según atención a pacientes.....	47
Tabla 7: Principales Subgrupos terapéuticos que los pacientes consumieron .....	47
Tabla 8: Principales medicamentos según ATC consumidos.....	48
Tabla 9: Estimación de incidencia acumulada de RAM .....	49
Tabla 10: Características principales de las sospechas de RAM en los pacientes.....	50
Tabla 11: Frecuencia de manifestación de RAM individualizadas .....	51
Tabla 12: Comparación de grupos según manifestación de RAM y ATC de productos consumidos .....	52
Tabla 13: Manifestación de RAM según medicamento consumido.....	53

## **Resumen:**

**Objetivo:** El presente estudio tiene como objetivo establecer una tasa de infra notificación de las reacciones adversas al consumo de medicamentos, durante el periodo de la pandemia Covid-19, **metodología:** para esto se diseñó un estudio observacional, descriptivo, analítico por cuestionario validado para captar información de primera fuente; es decir consumidores de medicamentos; se abordó a los pacientes en los establecimientos farmacéuticos, debidamente autorizados por la autoridad de salud y se tuvo la aprobación de un comité de ética independiente; **resultados:** entre los resultados principales se obtuvo una tasa del 28,2 % de reacciones adversas con un acumulado de 34 sospechas de RAM leves a moderadas que proporcionan una incidencia acumulada de 0.43 (IC<sub>95%</sub>: 0,330 – 0,538) que no fueron notificadas debidamente al sistema nacional de farmacovigilancia, correspondiendo esto al producto farmacéutico Ivermectina en solución oral gotas. **Conclusión:** se concluye que es necesario establecer una vigilancia adecuada y participativa entre los diferentes profesionales de salud, a fin de que la información permita tomar decisiones adecuadas en el suministro de medicamentos.

**Palabras claves (DECS):** Farmacovigilancia, Covid-19, Reacciones adversas

## **Abstract:**

**Objective:** The present study aims to establish a rate of underreporting of adverse reactions to drug consumption, during the period of the Covid-19 pandemic, **methodology:** for this, an observational, descriptive, analytical study was designed using a validated questionnaire to capture information from the first source; that is to say, drug consumers; The patients were approached in the pharmaceutical establishments, duly authorized by the health authority and the approval of an independent ethics committee was obtained; **Results:** among the main results, a 28.2% rate of adverse reactions was

obtained with a cumulative of 34 suspicions of mild to moderate ADR that provide a cumulative incidence of 0.43 (95% CI: 0.330 - 0.538) that were not duly reported to the national pharmacovigilance system, corresponding to the pharmaceutical product Ivermectin in oral solution drops. **Conclusion:** it is concluded that it is necessary to establish adequate and participatory surveillance among the different health professionals, so that the information allows making adequate decisions in the supply of medicines.

**Keywords (MESH):** Pharmacovigilance, Covid-19, Adverse reactions.

## **Introducción:**

En el presente estudio, dadas las condiciones establecidas por la presencia en el mundo del virus denominado Sars-Cov-2 (Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo) que desencadena la enfermedad Covid-19 (enfermedad de coronavirus-2019), la cual fue declarada como una “emergencia de salud pública de preocupación internacional” por la OMS (Organización Mundial de la Salud) el 30 de enero del 2020, para posteriormente el 11 de marzo del 2020 ser declarada como pandemia; en nuestro país las diferentes medidas que se tomaron a nivel del sistema sanitario con la finalidad de contener la diseminación de esta enfermedad, de una u otra forma establecieron condiciones para que la intervención farmacológica (uso de medicamentos) no sea ajena y además la presencia de enfermedades concomitantes y en algunos casos consideradas algunas de ellas como factores de riesgo para la complicación del estado de los pacientes se hacían necesarios así mismo la administración concomitante de sus medicaciones.

Así mismo, el consumo de medicamentos por parte de pacientes; que en estas circunstancias debieron alinearse a una práctica clínica habitual; siguió también una “costumbre” arraigada en la informalidad que nos caracteriza; es decir, la automedicación y la recomendación de productos farmacéuticos para el consumo de farmacéuticos y de personal técnico en farmacia, cuya actividad laboral se desarrolla en función a ventas.

A través del presente estudio se pretende establecer diferentes circunstancias que rodean el consumo de medicamentos, acarreando los denominados problemas relacionados con los medicamentos y dentro de ellos las sospechas de reacciones adversas por su consumo, este abordaje también nos permitirá determinar la frecuencia de infra notificación a través de las sospechas determinadas a través de una encuesta de tipo social que nos permita caracterizar estas circunstancias que acompañan el consumo de medicamentos.

Para ello, a través de los diferentes capítulos de este estudio, estructuraremos la presentación adecuada de los datos obtenidos, de esta forma preveremos que en el Capítulo I: abordaré la realidad problemática que caracterizan a las reacciones adversas de los medicamentos y por supuesto, la infra notificación de las sospechas de estas a través de los medios adecuados; para esto en el Capítulo II complementaré con antecedentes de tipo nacional e internacional el abordaje a estos problemas que afectan a la salud pública; en el Capítulo III detallaré los aspectos metodológicos que me permitieron realizar este proyecto, debidamente reconocido incluso por un comité de investigación y de ética independiente; los resultados y sus análisis estadísticos serán presentados en el Capítulo IV, en este capítulo a través de análisis estadístico descriptivo empleando tablas y gráficos adecuados presentaremos los diferentes abordajes para que con el Capítulo V pueda manifestar mis conclusiones y algunas recomendaciones a considerar por las personas interesadas.

# **CAPÍTULO I: EL PROBLEMA**

## **1. Planteamiento del problema**

En diciembre del 2019, en Wuhan (China) surge una enfermedad producida por SARS-Cov-2 (Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo) denominándosele Covid-19 (enfermedad de coronavirus-2019); la cual como es sabido fue declarada como una “emergencia de salud pública de preocupación internacional” por la OMS (Organización Mundial de la Salud) el 30 de enero del 2020, para posteriormente el 11 de marzo del 2020 ser declarada como pandemia;(1)(2) generando fisiopatológicamente una serie de manifestaciones, a modo de alarma como fiebre mayor a 38° C, dolor de pecho, sensación de falta de aire y cianosis; manteniendo otras como tos seca, pérdida de olfato y gusto, etc., pero así mismo se muestra circunstancias riesgosas por la presencia en los pacientes de enfermedades preexistentes como hipertensión arterial (HTA), diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades o tratamientos inmunodepresores, enfermedades renales y pulmonares de tipo crónicas y pacientes mayores de 60 años.(3)

En la formación profesional, conceptualizamos a los medicamentos como la integración de uno o más ingrediente farmacéutico activo (IFA) que al administrarse en el ser humano tiene fines preventivos, terapéuticos, diagnósticos e incluso de producir un cambio en la fisiología humana. En la lucha contra las enfermedades, estos productos destacan un amplio uso; desde las etapas de investigación y desarrollo, sobretodo la clínica en la que este es evaluado tanto en personas sanas como en pacientes con la enfermedad a tratar; para determinar su perfil de eficacia y seguridad con el que se presenta ante las autoridades regulatorias para obtener su debida autorización de comercialización y ser expuesto a la población requerida para su uso. Esto nos hace pensar que el panorama es idóneo, pues la evaluación del perfil de seguridad (sobre todo) debe permanecer en actualización contante.(4)

En situación en que la salud pública peruana se vio afectada, el uso de medicamentos no fue ajeno en la lucha que se mantiene contra la enfermedad covid-19; a pesar de que solamente a la fecha se tiene al remdesivir y a la dexametasona como los únicos productos con probada eficiencia respaldada por estudios y por autoridades como la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) para este caso; pero en general, no existen fármacos debidamente aprobados para tratamiento de covid-19; el uso de las terapias encontradas se hace por situaciones de investigación bajo la denominación de “uso compasivo” y en mayor demanda bajo la modalidad “off label” por circunstancias pre-clínicas en las cuales estas sustancias han mostrado ser eficaces; no obstante, la misma OMS sugería la evaluación a través de investigación del uso de estos productos en el control de la pandemia. (5)

La farmacovigilancia resulta ser primordial toda vez que está orientada a detectar, evaluar, entender y prevenir los efectos adversos o cualquier problema relacionado con medicamentos, a pesar que el término de reacción adversa, efecto indeseable, efectos adversos son definidos por la OMS misma como “cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas” (6); siendo estas reacciones frecuentemente causa de enfermedad, discapacidad y muerte, llegando a figurar en ciertos países dentro de las primeras 10 causas de mortalidad. (4)

Cada aspecto relacionado con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de las reacciones adversas involucra información que se refleja en datos, estos datos o el acceso a la información debe tener características adecuadas que permitan a los diferentes entes participantes del sistema nacional de farmacovigilancia; dentro de los cuales el sistema universitario no está incluido (7), pero como ciudadanos y futuros profesionales participar activamente como aportadores a la mejora de conocimiento de la seguridad de

los productos farmacéuticos, para prevenir y reducir el daño que los pacientes puedan sufrir por el uso de medicamentos. (8)(9)

Bajo la premisa de que no existe medicamento exento de riesgo de producir una reacción adversa, se tiene una clasificación por frecuencia de manifestación que forma parte de la información de eficacia y seguridad de los medicamentos a través de su ficha técnica o inserto, además de conocer que en nuestro país la prevalencia de automedicación 62,3 % según encuesta del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) y la Superintendencia de Salud (SUSALUD) así como la tasa de informalidad de nuestro país del 72,4 % a nivel nacional y del 56,8 % en Lima; ambos parámetros sumados al nivel de infra-notificación de reacciones adversas; cuya problemática mundial característica, plantean un escenario favorable para la realización del presente proyecto. (10)(11)(12)(13)

Como se puede apreciar, a pesar del establecimiento en nuestro país de la universalización de atención integral a pacientes con la enfermedad; el consumo de medicamentos tiene una participación activa en la contención de la enfermedad de covid-19, otorgadas desde diferentes perspectivas como la normatividad, evidencias científicas e investigación; por ello se plantea en el siguiente estudio a fin de aportar información adecuada sobre la seguridad de los tratamientos farmacológicos que de manera indistinta se evidencien en los establecimientos farmacéuticos a los que concurren los pacientes en forma personal o a través de un tercero; siendo preciso levantar información cualitativa respecto a los problemas relacionados con medicamentos, por las características de nuestro país en informalidad, automedicación y sobre todo de infra-notificación a fin de mantener actualizados los perfiles de seguridad de los medicamentos empleados, razón por la resulta relevante analizar y sentar bases para futuros estudios similares y mejor estructurados.(14)

## **2. Formulación del problema**

### **2.1. Problema general**

- ✓ ¿Cuál será la tasa de infra notificación y qué características tendrán las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en pacientes consumidores, en las circunstancias de covid-19 que no hayan sido notificadas?

### **2.2. Problemas específicos**

- ✓ ¿Qué características sociodemográficas tendrá la muestra seleccionada para el estudio?
- ✓ ¿Qué características tendrá el consumo de la medicación en la muestra seleccionada?
- ✓ ¿Qué características tendrán los medicamentos consumidos por los pacientes de la muestra seleccionada (Grupo terapéutico, ATC, etc.)?
- ✓ ¿Cuáles serán las características de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos encontradas y no notificadas debidamente en cuanto a paciente, codificación MedDRA, tipo y lugar?
- ✓ ¿Cuál será la tasa de infra notificación, sospechas de reacciones adversas a medicamentos no notificadas en la muestra seleccionada?
- ✓ ¿Cuál será la clase terapéutica y el fármaco que mayor asociación tendrá en estas sospechas de reacciones adversas no notificadas ante la autoridad de farmacovigilancia?

### **3. Objetivos de la investigación**

#### **3.1. Objetivo general**

- ✓ Establecer la tasa de infra notificación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en pacientes consumidores seleccionados, en las circunstancias de covid-19 que no hayan sido notificadas.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- ✓ Establecer las características sociodemográficas que tendrá la muestra seleccionada para el estudio.
- ✓ Determinar las características que tendrá el consumo de la medicación en la muestra seleccionada.
- ✓ Determinar las características que tendrán los medicamentos consumidos por los pacientes de la muestra seleccionada (Grupo terapéutico, ATC, etc.).
- ✓ Determinar las características de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos encontradas en cuanto a paciente, codificación MedDRA, tipo y análisis de causalidad respectivo.
- ✓ Determinar la tasa de infra notificación a través de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos no notificadas en la muestra seleccionada.
- ✓ Establecer la clase terapéutica y el fármaco que mayor asociación tendrá en estas sospechas de reacciones adversas no notificadas.

## **4. Justificación de la Investigación**

### **4.1. Teórica**

Debido a la posibilidad de existencia de infra notificación de RAM, errores de medicación y sospecha de interacciones asociadas al consumo de medicamentos, la ejecución de este proyecto de investigación será de importancia para poder mejorar la falta de datos de seguridad conocidos y cubrir diferentes aspectos, tales como la presencia de RAM, sus frecuencias de notificación, factores predisponentes y los diferentes patrones de uso.

### **4.2. Metodológica**

La forma en la que se procesará la información resulta objetiva, toda vez que permitirá reunir información de paciente, enfermedad y tratamiento; así como de diferentes circunstancias clínicas que quedaran registradas. Esto a través de la captura de información por CRF electrónico, permitiendo la mejora de las competencias profesionales otorgando mayor robustez a la validez interna del estudio.

### **4.3. Práctica**

Existe en clínica y epidemiología necesidad de información y ampliación de conocimiento que permita toma de decisiones en los aspectos que el profesional farmacéutico se permite de su actuación.

## **5. Limitaciones de la investigación**

Se han identificado las siguientes limitaciones:

Limitación en el alcance territorial: El reclutamiento se limitará a aquellos pacientes consumidores de medicamentos que por diferentes circunstancias clínicas los hacen,

además de que hayan adquirido estos en establecimientos farmacéuticos autorizados en la ciudad de Lima.

Limitación en el método de muestreo: Se aplicará un método de muestreo de tipo no probabilístico.

Si bien los insertos o fichas técnicas de los productos que se provean del enrolamiento describen la presencia de múltiples interacciones medicamentosas, el uso concomitante con otros medicamentos no será considerado como limitante para el reclutamiento de los pacientes y permitirá una actualización de los perfiles de seguridad de los productos en su “uso real”.

Se considera que las mencionadas limitaciones no afectarán de manera alguna la viabilidad de la investigación para determinar los objetivos que se persiguen con el presente estudio.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **1. Antecedentes de la investigación**

#### **1.1. Antecedentes Nacionales**

**Zavala y Salcedo. (2020)**, en una investigación llevada a cabo en el Hospital Cayetano Heredia de Lima se evaluó a pacientes que ingresaron a hospitalización bajo el diagnóstico de confirmado o sospechoso para covid-19, los cuales había previamente al diagnóstico consumido diferentes medicamentos bajo prescripción a sin ella, siendo considerados estos últimos como “auto medicados” es decir sin previa consulta médica para la mitigación del síntoma o enfermedad. Se incluyó a pacientes hospitalizados con diagnóstico de covid-19, mayores de 18 años, entre el 14 al 21 de junio del presente año, del total de pacientes incluidos el 80,3 % usaron fármacos antes de la hospitalización, de los cuales el 33,9 % se auto medicó; el 91,5 % de pacientes de este grupo usaron dos o más productos farmacéuticos; siendo el grupo antimicrobiano el más consumido (85,8 %) seguido por la Ivermectina (66,9 %).(15)

**Ramal, et. al., (2020)**, a través de un reporte de caso, encontrado en la ciudad de Requena del departamento de Loreto; se evidenciaron reacciones adversas cutáneas “ulceras dérmicas” asociadas a la administración subcutánea en el hombro de los pacientes de Ivermectina en una forma farmacéutica y vía de administración ajenas a las normalmente empleadas para humanos, situación no justificada pero merecedora de comunicarse, entre 5 a 8 días posteriores a la administración se notó un nódulo eritematoso que se tornó necrótico, dejando una ulceración redonda con signos de inflamación leves y con cicatrización lenta.(16)

**Flores, (2020)**, en su investigación sobre ivermectina dentro de su campo profesional, para pacientes gestantes que consumen el producto durante el periodo de enfermedad de

covid-19 y determinar su asociación a la seguridad o perfil de riesgo ante este grupo, concluye que no se cuenta con evidencia suficiente al respecto que permita aseverar su asociación frente a circunstancias de la gestación, solo se cuenta con una revisión sistemática que establecieron un OR de 1.15 con un intervalo de confianza al 95 % entre 0,75 – 1,78 de producir abortos espontáneos o muertes fetales como reacciones adversas. (17)

**Cuba, (2020)**, en su trabajo de investigación para obtener su título de médico cirujano, presentó en la ciudad de Trujillo una tesis sobre el daño hepático por covid-19, abordando la epidemiología, etiología y fisiopatología; así mismo indicaron que debido a la falla multiorganica se explica los mecanismos que generan la afección hepática que se complica con la administración de fármacos hepatotóxicos, concluyendo los autores que se deben realizar más estudios al respecto.(18)

**Huaroto, et. al., (2020)**, como parte del grupo de asesores que integran el comando covid-19 en Perú, encargo a tesista investigadores de la universidad San Marcos una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de los diferentes productos que se tenían en consigna poner como opciones, es así que los resultados que mostraron los tesista investigadores a esta solicitud da a conocer que se planteó poco tiempo para dar resultados a los decisores del Ministerio de Salud (MINSA) para que puedan aprobar la normatividad encausada, además de la falta de información y objetividad que debe tener este tipo de evaluaciones, por otro lado a pesar de usar GRADE para determinar la calidad de las investigaciones no se identificaron estudios que permitieran determinar la eficacia o la seguridad de los productos farmacológicos para covid-19. (19)

## 1.2. Antecedentes internacionales

**Gil, et. al., (2020)**, a través de un estudio basado en una revisión sobre los tratamientos que se vienen empleando para contener covid-19 en Cuba, sobre el empleo de fármacos se destaca que la vigilancia sobre la eficacia y seguridad de su uso debe evaluarse durante su aplicación clínica, no recomiendan el empleo de 2 o más antirretrovirales y si hay manifestación de reacciones adversas intolerables se debe suspender la medicación; Cuba cuenta con un sistema de farmacovigilancia con profesionales especializados en el tema, llegando incluso en forma anual a notificar entre 7,000 a 10,000 sospechas de reacciones adversas; situación que frente a la pandemia ha visto necesario reforzar por el reposicionamiento de muchos fármacos para tratar de contener la enfermedad; las reacciones adversas más frecuentemente notificadas estuvieron asociadas al sistema nervioso central y al gastrointestinal, variando según severidad como al mecanismo causal.(20)

**Mosqueda, et. al., (2020)**, a través de un estudio descriptivo-analítico de farmacovigilancia en Cuba, a partir de información de la base de datos del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras entre enero 2013 a diciembre 2019, caracterizo las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, encontrando 283 notificaciones de las cuales se encontró que el 74,9 % correspondían a pacientes menores de 65 años; 58,3 % pertenecían sexo femenino; 92,6 % pertenecían a una imputabilidad de severidad moderada; el grupo farmacológico más relacionado con reacciones adversas fue el antimicrobiano con 55,8 %; el 53,0 % correspondían a la característica que el órgano más afectado fue piel y tejidos; en el análisis de causalidad determino que 58,3 % se asoció a la condición de posible y la frecuencia de manifestación del 62,5 % fue frecuente; el estudio concluye que la información obtenida es congruente con la información que se cuenta de los productos a través de sus fichas técnicas en el país.(21)

**Herrera, et. al., (2020)**, en una revisión sobre reacciones adversas a fármacos usados en el tratamiento específico de la infección por SARS-Cov-2, realizado en España, se destaca que se emplean fármacos atendiendo a la experiencia y disponibilidad pues para la toma de decisiones no existe evidencia que demuestre objetivamente su eficacia y seguridad; se hace hincapié a tener en cuenta las reacciones adversas tipo inmunológicas o no; así señalan para lopinavir/ritonavir aunque con frecuencia menor alteraciones del periodo QT del electrocardiograma (EKG); rendesivir con un perfil de seguridad aún en determinación pero con uso durante la pandemia muy frecuentemente produce hipotensión y trastornos gastrointestinales; hidroxiclороquina además de las cardiovasculares produce severos efectos a nivel de hipersensibilidad; ivermectina asociada a fiebre y mialgias; azitromicina marcada asociación al periodo QT del EKG y a reacciones de hipersensibilidad inmediata; tocilizumab asociado a infecciones del tracto respiratorio superior; sarilumab asociado a la producción de neumonía; se mencionan asimismo otros medicamentos; pero las mencionadas son asociadas a la sintomatología covid-19 toda vez que la causa de muerte en si es por una respuesta considerada aberrante del sistema inmunológico favoreciendo una tormenta de citokinas, razón por la que este estudio tuvo sus limitaciones que responde a la proliferación de estudios que sobre estos mismos fármacos se vienen desarrollando en muchos países, concluyendo que se debe anteponer el beneficio supere el riesgo asociado al desarrollo de reacciones adversas; por lo que se recomienda una intervención farmacológica personalizada teniendo en cuenta la toxicidad y el riesgo-beneficio.(2)

**Montané y Santemas.** (2019), en una revisión analítica sobre las reacciones adversas a medicamentos, realizada en España, se destaca que una minoría de medicamentos observados por este problema relacionado con medicamento es retirado del mercado, siendo incluso la hepatotoxicidad la causa más frecuente; el método más empleado para

la actividad de farmacovigilancia es la notificación espontánea, por ser la más económica y sencilla, teniendo la infra notificación como su contraparte, siendo necesario que todas las partes involucradas tengan participación activa en esta actividad.(6)

**El Ministerio de Sanidad Español (2010)**; en un trabajo conjunto entre la OMS, Organización Panamericana de la Salud, Ministerio de Sanidad española y las dependencias de salud de Perú, Argentina, Colombia, Costa Rica y México; realizaron el primer estudio de naturaleza epidemiológica (IBEAS) para determinar la incidencia de reacciones adversas a nivel hospitalario; participando en Perú hospitales del MINSA y EsSalud; hecho realizado con el fin de conocer las características de esta problemática y poder tomar decisiones al respecto, disminuyendo la carga de la enfermedad por aumento de riesgos para estas manifestaciones; se encontró para Perú una incidencia de reacciones adversas; se llegó a analizar 11555 pacientes hospitalizados en 58 centros hospitalarios de los países mencionados, en este estudio de tipo observacional analítico y transversal complementado con seguimiento para determinar la incidencia de efectos adversos en un grupo de pacientes; la prevalencia resultante fue de 11,85 % mientras que la incidencia de eventos adversos fue de 28,9 %. (22)

## **2. Bases Teóricas**

### **2.1. Covid-19 y tratamientos farmacológicos**

El surgimiento de un nuevo coronavirus, se dio en diciembre del 2019 (SARS-CoV-2), transmitido aparentemente de una fuente animal al humano, logrando extenderse a todo el mundo y ocasionando una pandemia con la provocación de muchas muertes, a pesar de las medidas tomadas por cada país como el distanciamiento social; generando incluso impactos sobre la economía y en la vida misma al estar pendientes del efecto de este. Los coronavirus, como se conoce son capaces de generar brotes epidémicos, por lo que es

necesario comprender como emergen, mutan, replican y causan enfermedades; de esta forma el conocimiento permitirá lograr su control al poder desarrollar métodos de diagnóstico, vacunas y terapias antivirales para futuros brotes tanto en humanos como en animales. (23)

La enfermedad, Covid-19 que estamos enfrentando, tiene características variadas; su sintomatología empieza con fiebre junto a cefalea, mialgia y falta de aire; se considera que una semana posterior se presenta una tos no productiva y en los casos graves lleva a disnea; además se conoce que el 25,0 % de pacientes presenta diarrea. Su periodo de incubación es de 4 a 7 días, pero suele llegar de 10 a 14 días. El contagio se produce por contacto con un animal infectado o a través de las secreciones respiratorias (tos o estornudo) de un paciente infectado, al entrar en contacto con nariz, ojos o boca. Los coronavirus pertenecen al orden de los Nidovirales, virus de ARN monocatenario de sentido positivo, estos virus mutan y se recombinan con frecuencia. El método de diagnóstico de laboratorio sugerido es la detección del ARN mediante reacción en cadena de la polimerasa. Además, no existe ningún fármaco antiviral eficaz, solo existen fármacos para control sintomatológico que demuestran cierta mejoría. (24)

En el Perú; el 06 de marzo del 2020 se dio a conocer el primer caso, con un inicio declarado del brote epidémico “transmisión comunitaria” y con el registro del primer fallecido el 19 de marzo; con un notable aumento de caso el Perú se logró ubicar en el segundo lugar a nivel latinoamericano y el quinto a nivel mundial en número de casos; hacia fines de agosto obtuvimos el sitial de país con el mayor índice de mortalidad per cápita y noveno en el mundo con mayor cantidad de fallecidos.(25) El Ministerio de Salud a través de su rectoría y respaldado en todo el marco normativo debido, encamina los aspectos de control y vigilancia sanitaria afín de contener y erradicar la enfermedad; a través de normas pone a disposición diferentes aspectos para los componentes públicos y

privados en cuanto a diagnóstico, tratamiento, hospitalización, etc., desde entonces con o sin evidencia médico-científica se viene adaptando en el transcurso del tiempo. Los diferentes tratamientos que a la fecha se vienen empleando para los diferentes estadios o complicaciones de la enfermedad, de acuerdo a las características que las mismas normas mencionan en su parte de antecedentes; teniendo a partir de casos sospechosos la clasificación de casos leves, moderados o severos; estos a su vez pueden o no estar acompañados de patologías preexistentes que se refieren como “factores de riesgo para covid-19” como ser mayor de 60 años, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad, asma, enfermedad respiratoria crónica, insuficiencia renal crónica, enfermedad o tratamiento inmunosupresor. Para ello entre las alternativas se consideró la inclusión de intervenciones farmacológicas las cuales consistían en hidroxiclороquina, cloroquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir de manera inicial para luego con otras modificaciones de las normas ir incluyendo a la ivermectina, tocilizumab, corticoides y enoxoparina y otros más. (26)(27)(28)

## **2.2. Farmacovigilancia y reacciones adversas a medicamentos:**

Una de las opciones para mejorar las condiciones del uso de medicamentos es que el profesional prescriptor y los pacientes conozcan de los beneficios y los riesgos de la medicación; para ello este conocimiento debe comenzar recolectando datos sobre sospechas de reacciones adversas, procesando y analizando esta información con la finalidad de mantener actualizado el perfil de seguridad que tiene un medicamento. Una reacción adversa es cualquier manifestación clínica no deseada que se produce con asociación al consumo de un medicamento, siendo es además una razón para determinar estas manifestaciones y comprender los perfiles de seguridad de los medicamentos, productos biológicos, vacunas y otros.(4) (29)

La farmacovigilancia viene a ser la ciencia que en conjunto con las actividades relacionadas nos permite la detección, evaluación y comprensión de las reacciones adversas con la finalidad de minimizar estas u otros problemas relacionados con los medicamentos. Una de las circunstancias de aplicar farmacovigilancia es la de buscar nuevas señales de reacciones adversas, pero así mismo es necesario mantener las notificaciones de estas para no variar las frecuencias de las ya conocidas. Los datos pueden proceder de numerosas fuentes, entre los principales están los ensayos clínicos, las notificaciones espontaneas, publicaciones científicas, estudios observacionales o el registro de historias clínicas.(4) (29)

Para plantear soluciones a los aspectos que conlleva a casos como infra notificación, en países de alta vigilancia sanitaria que incluso son referentes para Perú, se permite la notificación de sospechas de reacciones adversas directamente de los pacientes, siendo así que la OMS(12) plantea “sistema de notificación para público general” siendo incluso reconocida la participación activa de los usuarios de medicamentos; pero no debemos olvidar que las reacciones adversas de inesperadas, poco frecuentes, raras y hasta con una gravedad no esperada se logran evidenciar en la conocida fase IV o post-autorización, es decir en el contexto real de su uso una vez autorizado por la respectiva autoridad reguladora; es digno de destacar el aporte que en este campo permiten profesionales de la salud como los médicos, farmacéuticos y enfermeras; pero de más sabido es que en nuestro país el sistema nacional de farmacovigilancia contempla quienes lo conforman y las condiciones bajo las cuales existe la obligatoriedad de notificar. (12)(30)

## **CAPÍTULO III: METODOLOGIA**

### **3.1. Método de Investigación**

Analítico

### **3.2. Enfoque investigativo**

Cualitativo – Cuantitativo

### **3.3. Tipo de Investigación**

Aplicada

### **3.4. Diseño de la investigación**

Observacional

### **3.5. Población y muestra**

La población del marco estará constituida por los personas naturales o pacientes ambulatorios con edad mayor o igual a 18 años y que hayan adquirido, en los últimos tres meses de la ejecución y fecha de abordaje algún medicamento, esta adquisición de manera directa o través de un tercero productos farmacéuticos según lista de bienes esenciales covid-19(31) o sin ella por tener otra patología de indicación, según su condición de práctica clínica habitual y previa presentación y explicación del estudio con el respectivo consentimiento informado, en las farmacias y boticas debidamente autorizadas en la ciudad de Lima metropolitana; es necesario señalar que los pacientes o terceros abordados se conocen como frecuentes concurrentes a estos establecimientos, teniendo registro de datos de consumo, de contacto y recetas médicas.

A estos pacientes, se les aborda con un cuestionario debidamente aprobado por el Comité de Ética e Investigación de INMENSA, reconocido como un abordaje social, por lo que no tiene mayor impacto en afectar o trasgredir de manera impropia a las personas abordadas.

La frecuencia de manifestación de reacciones adversas fue propuesta por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y desde los años 70 se viene empleando, incluso forma parte de la información de eficacia y seguridad de los medicamentos en sus fichas técnicas de países de alta vigilancia sanitaria y de algunos insertos de productos nacionales, esta tiene la siguiente disposición(32)(30):

**Muy frecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. Se expresa  $\geq 1/10$ )

**Frecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1/100 pero menor que 1/10. Se expresa ( $1/100$  y  $< 1/10$ )

**Infrecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/1.000 pero menor de 1/100. Se expresa ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ )

**Rara:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/10.000 pero menor que 1/1.000. Se expresa ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ )

**Muy rara** Se producen con una frecuencia menor de 1/10.000. Se expresa  $< 1/10.000$

### 3.5.1. Tamaño de muestra

Consideraremos la frecuencia de aparición de RAM asociadas al uso de medicamentos, además de la naturaleza de pacientes tipo ambulatorios y para el cálculo del tamaño muestral, asumiremos una probabilidad a priori de desarrollar una RAM del 10 %.

Método de cálculo: Se ha determinado que una muestra de 71 pacientes es suficiente para detectar una RAM con una probabilidad del 10%, asumiendo un nivel de significación ( $\alpha$ ) del 5%.

De todas maneras, el tamaño muestral final ha sido aumentado a **78 pacientes**, considerando una potencial pérdida de seguimiento del 10%.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el software Piface, versión 1.76. La fórmula para el cálculo del tamaño muestral, basado en el test para una proporción, es la siguiente:

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

En donde:

<b>Parámetro</b>	<b>Valor</b>	<b>Descripción</b>
$z_{\alpha/2}$	1,96	Nivel de confianza del 95 %
p	0,10	Probabilidad estimada de sospecha de una RAM
q	0,90	1-p
d	0,07	Precisión (margen de error $\pm 7,0$ %)

### **3.5.2. Criterios de elegibilidad**

#### **3.5.2.1. Criterios de Inclusión**

Las personas naturales y los pacientes ambulatorios elegibles para su participación en el presente estudio deberán cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión:

1. Sexo femenino o masculino, con edad igual o mayor a 18 años.
2. Personas naturales o pacientes ambulatorios que hayan consumido algún producto farmacéutico en los últimos tres meses.
3. Aceptación para el cumplimiento con los procedimientos del estudio por parte de la persona natural o del paciente ambulatorio.
4. Capacidad de entendimiento del consentimiento informado por parte de la persona natural o del paciente ambulatorio.
5. Aceptación libre por parte de la persona natural o del paciente ambulatorio, a través de la firma del consentimiento informado para su participación en el presente estudio.

### **3.5.2.2. Criterios de exclusión**

Las personas naturales y los pacientes ambulatorios que cumplan con al menos uno de los siguientes criterios no deberán ser incluidos en el presente estudio:

1. Personas naturales o pacientes ambulatorios con antecedentes de hipersensibilidad (alergia) conocida a algún medicamento.
2. Personas naturales o pacientes ambulatorios, que hayan estado hospitalizado debido a cualquier enfermedad o condición al momento del proceso de selección, incluso por covid-19.
3. Personas naturales o pacientes ambulatorios con antecedentes de función hepática o renal deteriorada.
4. Personas naturales o pacientes ambulatorios con antecedentes de diagnóstico ulceración gástrica.
5. Personas naturales o pacientes ambulatorios, de sexo femenino en estado de embarazo y/o estado de lactancia.

### **3.5.3. Estrategia de muestreo para producción de datos**

La muestra estuvo constituida por pacientes ambulatorios usuarios de productos farmacéuticos que los hayan adquirido en forma personal o a través de un tercero, en alguna de las boticas y farmacias debidamente autorizadas en la ciudad de Lima Metropolitana, durante el periodo de estudio. Los cuáles serán contactados en forma personal (manteniendo las reglas establecidas por MINSA para evitar contagio) o a través de la línea telefónica. Debido a que este estudio será conducido en el contexto del “uso real” de los productos, se incluirán tanto a los pacientes que se hayan administrado productos farmacéuticos por única vez como también a aquellos que los hayan recibido previamente. En todo caso, al consistir en un abordaje de tipo observacional durante el

periodo de pandemia, se asume que tanto la recomendación de uso como la dosis que utilizaron estaba bajo decisión exclusiva del médico de cabecera del paciente o en su defecto del profesional que indico el uso del producto.

Durante este estudio no habrá aleatorización de pacientes ni selección de grupo control.

El proyecto de investigación se desarrollará de acuerdo a la aceptación de los pacientes ambulatorios, a fin de contestar las preguntas del cuestionario planteado para este estudio.

El reclutamiento finalizará en el momento que se llegue al número total (n) esperado de personas naturales o pacientes ambulatorios, su participación en el estudio comenzará una vez que el consentimiento informado sea debidamente firmado y finalizará una vez que se le haya realizado el cuestionario de investigación.

El periodo de recolección de datos finalizará en la fecha en que la aplicación del cuestionario haya sido realizada a la última personas naturales o pacientes ambulatorios reclutado.

Se estima que el período entre el inicio y la finalización del reclutamiento de pacientes y recolección de datos tendrá una duración aproximada de 2 (dos) meses.

#### Etapas del Proyecto de investigación

##### ✓ Entrevista de Selección

La “Entrevista de Selección” ocurrirá en el Día 1 de la participación de las personas naturales o pacientes ambulatorios en el proyecto de investigación y será iniciada a través de la toma del consentimiento informado. Una vez finalizada la toma del consentimiento informado, el tesista investigador confirmará los criterios de elegibilidad para el estudio.

Con respecto a esta etapa:

1. Si cumple con los criterios de elegibilidad, los pacientes ambulatorios podrán continuar su participación y el tesista investigador le solicitará los datos basales (ej., datos demográficos, patrones de uso, factores de riesgo, etc.)
  2. Si no cumple con los criterios de elegibilidad, las personas naturales o pacientes ambulatorios serán categorizados como “falla de selección” y finalizará su participación.
- ✓ Entrevista o aplicación del cuestionario que consistirá en un contacto telefónico o virtual.
  - ✓ Si el paciente ambulatorio refiere haber presentado una sospecha de RAM y/o error de medicación, el tesista investigador solicitará la mayor cantidad posible de información sobre el caso, contemplará la información requerida en el “Formulario Electrónico de Reporte de RAM”
  - ✓ Si el paciente ambulatorio no presentó sospecha de RAM y/o error de medicación, el tesista investigador registrará así mismo la información sobre el producto consumido.

Una vez terminada esta entrevista, se considerará que el paciente ha finalizado su participación en el presente estudio.

- ✓ Registro de los Procedimientos

Para cada uno de los procedimientos anteriormente descritos, el tesista investigador ingresará las observaciones en las respectivas páginas del CRF del paciente. Las sospechas de RAM, dado el tiempo de transcurrido y ante la casuística de no haber sido informadas a algún profesional de salud para el procedimiento de notificación de sospechas de RAM y error de medicación, se toma como RAM no notificada de la cual se obtendrá la mayor información posible. Se acondicionará el empleo de la gestión de

formularios electrónicos a través de la plataforma de Epi Info® del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, el cual es de acceso libre y permite adecuadamente la gestión de datos clínicos.

✓ Ingreso de Datos en el CRF

El tesista investigador ingresará los datos recolectados sobre cada paciente reclutado en el Formulario Electrónico de Captura de Datos (CRF) del sistema informático, basado en la web y diseñado para la captura, almacenamiento, análisis y reporte electrónico de datos de estudios clínicos.

El CRF corresponde a la interfaz electrónica que será utilizada por el tesista investigador para capturar los datos de los pacientes en las diferentes etapas de este estudio y presenta la misma funcionalidad que un “cuestionario de recolección de datos”.

Durante el diseño de la Base de Datos y CRF: se incorporarán ciertas reglas de validación internas en los campos de datos, a fin de prevenir errores en el ingreso de los datos y promover la consistencia en los mismos (por ej., en el campo “Edad” solo se podrán agregar valores numéricos, sin decimales; utilización de campos con datos codificados, tales como las listas desplegables, etc.)

✓ Revisión de datos:

El responsable de estadística del proyecto (docente asesor) realizará una revisión de la calidad y “limpieza” de los datos, previo a la ejecución del análisis estadístico. Incluye la solicitud de corrección de valores incorrectos (por error de tipeo), valores lógicamente inconsistentes con otros valores en la base de datos y registro duplicado de pacientes.

✓ Datos faltantes:

El tesista investigador contactará al paciente para completar los datos faltantes en el CRF. No se planea realizar imputación de los mismos.

✓ Codificación de términos clínicos:

Previo a la ejecución del análisis estadístico, el tesista investigador junto a su asesor, realizará la codificación de los términos clínicos con el diccionario MedDRA para lograr una consistencia en la terminología médica ingresada y permitir su análisis estadístico posterior. Los términos clínicos incluyen: enfermedades concomitantes e indicación.

✓ Procesamiento de las Reacciones Adversas (RAM)

- .1. Generación de un caso: En caso de detectar una sospecha de RAM y/o EM, no notificada debidamente; el tesista investigador abrirá el “Formulario Electrónico de Reporte de RAM” de la misma plataforma y capturará toda la información relativa al caso. El tesista investigador procesará los datos de las RAM y/o EM detectados y con la revisión de datos, codificación de términos clínicos (ej., RAM) bajo el diccionario MedDRA, codificación de medicamentos (código ATC) y elaboración de la narrativa del caso. Luego de esto procede a realizar la imputación de causalidad y si fuera el caso de una RAM grave o rara, tendrá soporte médico a cargo de profesionales del equipo de investigación de la empresa Pharm & Bioch; el tesista investigador realizará la imputación de causalidad de todas las sospechas de RAM detectadas y las registrará en la base de datos preparada. La imputación de causalidad se realizará de acuerdo a la metodología aprobada por la Autoridad Nacional de Medicamentos, mediante el algoritmo de decisión de para la evaluación de la relación de causalidad de una RAM.(33) Además, para todas las sospechas de RAM categorizadas como graves, el tesista investigador ingresará la evaluación médica individual del mismo. Las siguientes

variables relevantes serán tenidas en cuenta para una adecuada evaluación médica del caso:

- .1.1. Imputación de causalidad: se determinará si la RAM presenta sospecha de relación causal con el producto consumido (puntaje  $\geq 4$  por el algoritmo de causalidad aprobado por la Autoridad Nacional de Medicamentos.
  - .1.2. Intensidad de la RAM (leve, moderada o grave).
  - .1.3. Tiempo a la RAM.
  - .1.4. Información vigente sobre la RAM: se determinará si la RAM es esperada de acuerdo a la información vigente del producto. La información de seguridad de referencia a utilizar será el inserto aprobado del producto.
- ✓ No existirá, notificación de RAM a la Autoridad Nacional de Medicamentos, toda vez que la misma norma señala tiempo para esta actividad según gravedad incluso. Para cada notificación de sospecha de RAM, los plazos de notificación, señalados en el ítem 6 del mencionado formato de notificación: “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”. (34)
  - ✓ Las sospechas de RAM detectadas, de acuerdo al tiempo contemplado de notificación, serán base para el cálculo de la tasa de infra notificación según objetivos.

### **3.6. Variables**

Las siguientes variables de respuesta corresponden a las valoraciones principales de seguridad que serán analizadas en el presente Plan de Farmacovigilancia Activa:

- ✓ Desarrollo de reacción adversa (RAM)

- ✓ Desarrollo de error de medicación (EM)

Las siguientes variables independientes serán aplicadas para el análisis de factores predisponentes de RAM, no notificadas:

- ✓ Edad
- ✓ Sexo
- ✓ Indicación
- ✓ Peso / Índice de masa corporal (IMC)
- ✓ Otras enfermedades
- ✓ Uso de otros medicamentos (durante los últimos 3 meses)
- ✓ Hábitos nocivos
- ✓ Ingesta de alcohol
- ✓ Tabaquismo
- ✓ Alimentación no balanceada
- ✓ Dosis de administración del medicamento

## Operacionalización de variables:

Tabla 1: Operacionalización de las variables relevantes

Variable	Definición Operacional	Dimensiones	Criterios de medición de las dimensiones	Tipo de dimensión de la variable	Escala de valorativa
<b>Características sociodemográficas</b>					
Edad	Media (y desviación estándar) de la edad en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	Edad del paciente	Edad del paciente (en años)	Cuantitativa	Razón
Sexo	Número (y %) de pacientes por sexo en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	Masculino; Femenino	Masculino; Femenino	Cualitativa	Nominal
Peso	Número (y %) de pacientes por sexo en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	Peso del paciente en Kg	Peso del paciente en Kg	Cuantitativa	Razón
Talla	Número (y %) de pacientes por sexo en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	Talla del paciente en cm	Talla del paciente en cm	Cuantitativa	Razón
IMC	Media (y desviación estándar) del IMC en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	IMC del paciente (en kg/m <sup>2</sup> )	-Bajo peso: < 18.5 -Peso normal: 18.5-24.9 -Sobrepeso: 25-29.9 -Obesidad: ≥ 30	Cuantitativa	Razón
<b>Patrones de Uso de la medicación</b>					
Motivo de uso o consumo	Número (y %) de pacientes según categoría	Motivo de uso o consumo	<input type="checkbox"/> Prescripción Médica <input type="checkbox"/> Recomendación Farmacéutica <input type="checkbox"/> Recomendación Técnico-farmacéutica <input type="checkbox"/> Recomendación de otro tipo (familia, amistades, etc.)	Cualitativa	Nominal
Formas de Consumo (según FF, oral)	Número (y %) de pacientes según categoría	Formas de Consumo (según FF, oral)	<input type="checkbox"/> Ayunas <input type="checkbox"/> Junto con alimentos <input type="checkbox"/> Otra: _____	Cualitativa	Nominal
Patología que señala el inserto o Ficha Técnica	Número (y %) de pacientes según categoría	MedDRA PT de la indicación	<input type="checkbox"/> Patología indicada <input type="checkbox"/> Otra Patología no indicada (uso off-label): _____	Cualitativa	Nominal
Dosis que consume	Número (y %) de pacientes según categoría	Dosis que consume	<input type="checkbox"/> Dosis indicada <input type="checkbox"/> Otra: _____	Cuantitativa	Razón
Frecuencia sugerida	Número (y %) de pacientes según categoría	Frecuencia sugerida	<input type="checkbox"/> Frecuencia de uso indicada <input type="checkbox"/> Otra: _____	Cualitativa	Nominal
Tiempo de tratamiento	Número (y %) de pacientes según categoría	Tiempo de tratamiento	<input type="checkbox"/> Periodo de tiempo indicado <input type="checkbox"/> Otro: _____	Cualitativa	Nominal
Otras enfermedades	Número (y %) de enfermedades preexistentes en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	MedDRA PT de la enfermedad	MedDRA PT de la enfermedad	Cualitativa	Nominal

Variable	Definición Operacional	Dimensiones	Criterios de medición de las dimensiones	Tipo de dimensión de la variable	Escala de valorativa
Uso de otros medicamentos	Número (y %) y tipo de medicamentos recibidos en los últimos 3 meses en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	ATC del medicamento	Código ATC del medicamento	Cualitativa	Nominal
*Ingesta de alcohol	Número (y %) de consumidores de alcohol de acuerdo al cuestionario de la OMS, en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	-No consumidor -Consumidor	-No consumidor: no bebe alcohol actualmente -Consumidor: bebe alcohol actualmente	Cualitativa	Nominal
*Tabaquismo	Número (y %) de fumadores de acuerdo al cuestionario de la OMS, en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	-No fumador -Fumador	-No fumador: El paciente ha respondido "No fuma" -Fumador: No cumple con el criterio anterior	Cualitativa	Nominal
*Sedentarismo	Número (y %) de sedentarios de acuerdo al cuestionario de la OMS, en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	-Si -No	-Si: realiza al menos 30 min de actividad física moderada durante, al menos, 5 días de la semana <sup>[18]</sup> -No: no cumple con el criterio anterior	Cualitativa	Nominal
*Alimentación no balanceada	Número (y %) de usuarios que practican alimentación no balanceada de acuerdo al cuestionario de la OMS, en los grupos de pacientes con y sin desarrollo de RAM	-Si -No	-Si: consume frutas y verduras -No: no consume frutas ni verduras	Cualitativa	Nominal
<b>Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento</b>					
**Desarrollo de RAM	-Incidencia acumulada de RAM (total) -Incidencia de RAM graves y no graves -Incidencia de RAM según MedDRA PT y sistema, órgano y clase -Incidencia de RAM que lleven a discontinuar el medicamento	Grave No grave	-Grave: la RAM cumple con, al menos, 1 criterio de gravedad ** -No grave: la RAM no cumple con ningún criterio de gravedad	Cualitativa	Nominal
**Imputación de causalidad de la RAM	Puntaje total obtenido por RAM **	Definida; Probable; Posible; Condicional; Improbable	-Definida: $\geq 8$ ; -Probable: 6 a 7; -Posible: 4 a 5; -Condicional: 1 a 3; -Improbable: $\leq 0$	Cualitativa	Ordinal

\* Según Guía Steps OMS

\*\* Según el Algoritmo de Causalidad dispuesto en la Resolución Directoral N° 813-2000-DG-DIGEMID

### 3.7. Técnica e instrumento de recolección de datos

#### 3.7.1. Técnica

Para la obtención de datos que me permite mostrar los resultados para los objetivos diversos se empleó un "cuestionario" con las diversas variables y sus dimensiones que sin afectar la integridad física de los pacientes consumidores de medicamentos se aplicó

según la aceptación de su participación a través de la firma de un consentimiento informado.

### **3.7.2. Descripción**

Se elaboro un cuestionario básico, acorde con las directivas impartidas en el “Manual de vigilancia STEPS de la OMS” (35), “Como investigar el uso de medicamentos por parte de los consumidores” de la OMS (14), “Manual de Buenas Prácticas de Oficina Farmacéutica” de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (36) y la “Encuesta Nacional de satisfacción de usuarios del aseguramiento universal en salud, 2014” del Instituto Nacional de Estadística e Informática (37); todos ellos con contenido objetivo dentro de lo que corresponde el objetivo del presente estudio, como se puede apreciar en el anexo 2 del presente; no obstante se procedió a solicitar la validez y confiabilidad de este instrumento creado a través de la opinión de expertos.

### **3.7.3. Validación y Confiabilidad**

Para el presente “cuestionario” aplicado a nuestra muestra de pacientes medicados durante el periodo de Covid-19, se recurrió a la evaluación mediante el juicio de expertos, que consistió en solicitar a 3 profesionales farmacéuticos con inclinación profesional y especialización en aspectos fármaco-clínicos la demanda de un juicio hacia el objetivo que se persigue con el instrumento de recolección de datos.

Esto nos permitió obtener una validez y fiabilidad en el contenido, como criterios de calidad que debe obtenerse a través de la ponderación de la pertenencia, relevancia y claridad de cada una de las variables para establecer la “suficiencia aplicable” de cada uno de los jueces expertos.

### 3.8. Procesamiento y análisis de datos

El análisis estadístico se llevará a cabo basado en la población modificada por “intención de tratar”, es decir, todos los pacientes reclutados que hayan recibido, como mínimo, una dosis de algún producto farmacéutico, previa firma del consentimiento informado. Por lo tanto, también se incluirán a aquellos pacientes que no hayan cumplido con un tratamiento en forma completa, según la condición de la práctica clínica habitual.

Los análisis para este estudio serán de naturaleza descriptiva y exploratoria. Además, se utilizarán test estadísticos para proveer un marco general de visualización y análisis de los resultados, pero no se realizará una inferencia estadística formal.

Para todas las pruebas se considerará un nivel de significación ( $\alpha$ ) del 5% y una potencia ( $1-\beta$ ) del 80%. Los análisis serán ejecutados usando el software SPSS 25.

Los datos serán resumidos de la siguiente manera:

- ✓ estadísticos descriptivos: medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar, mediana y rango Intercuartil) para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas.
- ✓ gráficos: histogramas y gráficos de cajas (*box-plot*) para variables continuas y gráficos de sectores para variables cualitativas.

Análisis de seguridad: Los datos de seguridad serán resumidos mediante los siguientes estimadores:

- ✓ Incidencia acumulada de RAM (total)
- ✓ Incidencia acumulada de RAM graves y no graves
- ✓ Incidencia acumulada de RAM según MedDRA PT y sistema, órgano y clase
- ✓ Incidencia acumulada de RAM que lleven a la discontinuación del producto

Las tasas de incidencia acumulada serán calculadas con intervalos de confianza del 95%.

Análisis de factores predisponentes: Se realizará comparación entre grupos (pacientes que “desarrollaron RAM” versus pacientes que “no desarrollaron RAM”).

- ✓ Las variables cuantitativas se analizarán mediante el test de Shapiro Wilks (para testeo de hipótesis de normalidad) y test de Levene (para testeo de hipótesis de homocedasticidad). En caso de demostrarse normalidad y homocedasticidad de las muestras, se aplicará el test t para muestras independientes para la comparación de ambos grupos. En caso de no cumplir los supuestos mencionados, se utilizarán test no paramétricos (test de Mann Whitney o test de la mediana, según corresponda).
- ✓ Las variables cualitativas y ordinales serán analizadas a través del test de chi-cuadrado, previo análisis del cumplimiento de supuestos para dicho test.

Para todos los test estadísticos a aplicar se considerará un nivel de significación ( $\alpha$ ) del 5% y una potencia ( $1-\beta$ ) del 80%.

### **3.9. Aspectos éticos**

Este estudio será conducido de acuerdo a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas (ICH E6) (30) (38) (39) y así mismo debidamente aprobado por el comité de ética en investigación INMENSA debidamente aprobado por el Instituto Nacional de Salud para este fin. Toda la información dada a conocer al tesista investigador será tratada de forma estrictamente confidencial. El tesista investigador sólo podrá utilizar dicha información con el propósito de llevar a cabo el presente estudio y se compromete a no revelar dicha información a ningún tercero, excepto a sus colaboradores que estén asistiendo en la realización del mismo y quienes estarán sujetos a las mismas obligaciones de confidencialidad.

Todos los datos del estudio serán almacenados de manera electrónica dentro de los servidores de Pharm & Bioch (como Base de Datos Clínica y Base de Datos de Farmacovigilancia) acondicionadas en la plataforma de Epi Info® y que corresponde por sus características a un sistema gestor de base de datos; desarrollado y testeado para asegurar incluso cálculos estadísticos.

Este proyecto de investigación estará orientado a una entrevista de individuos (con edad mayor o igual a 18 años) tratados con medicamentos durante su “uso real”, es decir, en el ámbito de comercialización, por lo cual sólo se reclutarán pacientes dentro de este rango etario sin distinción de raza, nivel socio-económico ni educativo de su persona o entorno familiar.

El proceso de toma del consentimiento informado será realizado en cumplimiento con los lineamientos de la normativa vigente: DS N° 021-2017-SA (Reglamento de Ensayos Clínicos del Perú), R.J. N° 157-2010-J-OPE/INS (Directiva para la presentación, aprobación, ejecución, seguimiento y finalización de proyectos de investigación observacional), Resolución N° 081-2020-R-UPNW (Esquema de proyecto, informe final y guía de elaboración de tesis con enfoque cuantitativo).

## CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

### 4.1. Análisis descriptivo de los resultados

Se ha incorporado un total de 78 pacientes. Todos los pacientes seleccionados cumplieron con los criterios de selección, por lo tanto, no hubo fallas de selección.

Se ha logrado un seguimiento completo de todos los pacientes seleccionados durante el periodo establecido en el protocolo, por lo cual no hubo discontinuación de pacientes debido a falta de adherencia a los procedimientos del protocolo ni tampoco pérdida de seguimiento. A continuación, se detallan las principales características demográficas de la muestra. No se observa predominio de pacientes de sexo alguno y una moderada asimetría positiva respecto a la distribución de la edad, peso y talla de los pacientes (en forma general y en ambos sexos). Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos en cuanto al peso y talla (mayor en el sexo masculino).

Tabla 2: Características sociodemográficas de los pacientes para el estudio

Característica	Descriptivo (N=78)
Edad (años), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	41,5 (1,55) 39 (22,5) 22,0 – 70,0 (48) 38,4 – 44,6
Sexo, n (%) femenino masculino	39 (50,0) 39 (50,0)
Nivel de educación, n (%) Secundaria completa Superior Técnica Superior Universitaria	46,0 (59,0) 20,0 (25,6) 12,0 (15,4)
Peso (kg), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	65,7 (0,8) 66,0 (10) 46 – 84 (38) 64,1 – 67,3

Talla (cm), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	162,8 (1,7) 162,5 (10,25) 150,0 – 176,0 (26) 161,3 – 164,2
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	24,8 (0,3) 24,7 (2,2) 19,2 – 34,2 (15,0) 24,3 – 25,4

En la presente tabla, se observa los valores medios de las principales características antropométricas de los diferentes pacientes abordados y que dieron su consentimiento para la toma de datos respectiva; se aprecia que los grupos poblacionales según sexo fueron similares en número y que la característica en cuanto al nivel de educación de los pacientes es mayor en función tener secundaria completa en 46,0 (59,0 %) de pacientes, mientras que en los parámetros de edad, peso, talla y por consiguiente IMC se encuentran en valores promedios standard.

*Tabla 3: Diferencias de las características antropométricas según sexo*

Característica	Descriptivo		p-valor
	Femenino (N=39)	Masculino (N=39)	
Edad (años), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	39,2 (2,2) 36,0 (25,0) 22,0 – 68,0 (46) 34,7 – 43,6	43,9 (2,2) 43,0 (22,0) 24,0 – 70,0 (46) 39,5 – 48,3	0,01
Peso (kg), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	62,6 (1,2) 63 (9) 46 – 80 (34) 60,2 – 65,0	68,8 (0,9) 68,0 (8) 59 – 84 (25) 67,0 – 70,6	0,06
Talla (cm), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	158,2 (0,9) 158 (7,0) 150 – 176 (26) 156,4 – 159,9	167,4 (0,7) 168 (6) 155 – 174 (19) 166,0 – 168,7	0,002
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ), media (DE) mediana (RIC)	25,0 (0,5) 25,0 (2,6)	24,6 (0,3) 24,1 (2,2)	0,003

min – max (rango)	19,2 – 34,2 (15,1)	21,9 – 31,6 (9,7)
IC 95%	24,1 – 26,0	24,0 – 25,2

Todas las características antropométricas tienen valores estadísticamente significativos a un 95,0 %, para el caso de los varones incluidos en el estudio, tienen un promedio de edad de 43,9 (D.E. de 2,2) años mientras que las mujeres 39,2 años con una desviación estándar similar; para el parámetro de IMC se observa así mismo que hay diferencia significativa en hombres y mujeres 25,0 y 24,6 respectivamente.

En la tabla 4, se aprecia los principales motivos de empleo de productos farmacéuticos se detallan a continuación, teniendo que el 57,7 % de la muestra de pacientes abordados consume medicamentos por automedicación a lo que se le puede sumar el 12,8 % de consumo de productos farmacéuticos por recomendación ya sea del profesional farmacéutico o del profesional técnico de farmacia; contra lo que vendría a ser una práctica clínica habitual o normal en función a una prescripción médica que tuvo el 29,3 % de pacientes.

Así mismo, podemos ver que el 87,2 % de pacientes consume al menos dos productos farmacéuticos (polifarmacia) y un 6,4 % al menos tres medicamentos; no teniéndose en cuenta probables interacciones o aumento de probabilidad de sufrir una RAM por esta práctica.

*Tabla 4: Características del consumo de medicamentos y administración*

<b>Patrones de Uso</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>% (*)</b>
Motivo de adquisición para la utilización del medicamento		
Automedicación	45	57,7
Prescripción Médica	23	29,5
Recomendación del Técnico de Farmacia	9	11,5
Recomendación del Q. Farmacéutico	1	1,3
Número de medicamentos consumidos, según recomendación,		
	68	87,2

Dos Medicamentos	5	6,4
Un Medicamento	5	6,4
Tres Medicamentos		

En la Tabla 5, se observa que el malestar general se presentó como circunstancia más frecuente entre las indicaciones otorgadas a los pacientes, este representa el 24,4 %, seguido de dolor de garganta con 10,3 %, gripe 7,7 %, diarrea 6,4 %.

*Tabla 5: Patologías según clasificación MedDRA de las patologías prescritas o indicadas*

<b>Indicación (MedDRA PT)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Malestar general	19	24.4
Dolor de garganta	8	10.3
Gripe	6	7.7
Diarrea	5	6.4
Infección urinaria	4	5.1
Cefalea	3	3.8
Dolor de huesos	3	3.8
Micosis vaginal	3	3.8
Cistitis	2	2.6
Espasmo abdominal	2	2.6
Hipercolesterolemia	2	2.6
Onicomycosis	2	2.6
Artrosis	1	1.3
Artrosis de rodilla	1	1.3
Diabetes	1	1.3
Diabetes II	1	1.3
Diarrea aguda	1	1.3
Estreñimiento	1	1.3
Fiebre	1	1.3
Gastritis	1	1.3
Herida en pierna	1	1.3
Hipertensión arterial	1	1.3
Indigestión	1	1.3
Infección Oftálmica	1	1.3
Infección Vaginal	1	1.3
Luxación	1	1.3
Nauseas	1	1.3
Otitis	1	1.3
Parasitosis	1	1.3
Rinitis alérgica	1	1.3
Vaginitis	1	1.3

Tabla 6: Condición médica concurrente según atención a pacientes

Enfermedad / Condición médica (MedDRA PT)	Frecuencia	% (*)
Fiebre	6	7.7
Dolor	4	5.1
Cefalea	3	3.8
Diabetes II	1	1.3
Gripe	1	1.3
Hipercolesterolemia	1	1.3
Hiperglicemia	1	1.3
Ojo seco	1	1.3
Prostatitis	1	1.3
Tos	1	1.3
Sin enfermedad concomitante	58	74.4

El 23,6 % de los pacientes reclutados (n=20) ha reportado, al menos, una enfermedad o condición médica concurrente relevante, se evaluaron algunas de las enfermedades de base que presentaban los pacientes; que, dadas las circunstancias de la pandemia, adquieren la condición de riesgo como la diabetes tipo II, hipercolesterolemia, Hiperglicemia con 1,3 % cada una.

Tabla 7: Principales Subgrupos terapéuticos que los pacientes consumieron

Subgrupo terapéutico (ATC)	Frecuencia	% (*)
J01 - Antibacterianos para uso sistémico	16	20.5
P02 - Antihelmínticos	15	19.2
N02 - Analgésicos	11	14.1
M01 - Productos Antiinflamatorios y Antirreumáticos	10	12.8
R06 - Antihistamínicos y combinaciones para uso sistémico	4	5.1
J02 - Antimicóticos para uso sistémico	3	3.8
A10 - Drogas usadas en diabetes	2	2.6
C10 - Agentes Modificadores de Lípidos	2	2.6
H02 - Corticosteroides para uso sistémico	2	2.6
A02 - Drogas para desordenes ocasionadas por ácido	1	1.3
C07 - Agentes Beta Bloqueadores	1	1.3
P01 - Antiprotozoarios	1	1.3
G04 - Urológicos	1	1.3
Sin Grupo Terapéutico	9	11.5

Se puede observar que los pacientes (n=78, 100,0 %) dada la naturaleza de su enrolamiento; consumieron durante el periodo de enero a marzo del 2021 productos

farmacéuticos antibacterianos 20,5 %, antihelmínticos 19,2 %, analgésicos 14,1 % y AINES en un 12,8 %, siendo los más frecuentes grupos terapéuticos según ATC.

Tabla 8: Principales medicamentos según ATC consumidos

ATC – Denominación Común Internacional (IFA)	Frecuencia	% (*)
P02CF01 - Ivermectina	14	17.9
J01FA10 - Azitromicina	5	6.4
N02BE01 - Paracetamol	5	6.4
J01EE01 - Sulfametoxazol + Trimetoprima	4	5.1
J01DD04 - Ceftriaxona	3	3.8
J02AC01 - Fluconazol	3	3.8
N02BE51 - Paracetamol + cafeína	3	3.8
R06AB54 - Clorfenamina + Dextrometorfano + fenilefrina + Paracetamol	3	3.8
A10BA02 - Metformina	2	2.6
C10AA05 - Atorvastatina	2	2.6
M01AB55 - Diclofenaco + fenazopiridina	2	2.6
Sin ATC - Diclofenaco + pridinol	2	2.6
Sin ATC - Lisina clonixinato + pargerverina	2	2.6
A02BC01 - Omeprazol	1	1.3
C07AB03 - Atenolol	1	1.3
G04BX06 - Fenazopiridina	1	1.3
H02AB02 - Dexametasona	1	1.3
H02AB07 - Prednisona	1	1.3
J01CA04 - Amoxicilina	1	1.3
J01CF01 - Dicloxacilina	1	1.3
J01CR02 - Amoxicilina + Ac. Clavulánico	1	1.3
J01MA02 - Ciprofloxacino	1	1.3
M01AB05 - Diclofenaco	1	1.3
M01AB55 - Diclofenaco + Orfenadrina + paracetamol	1	1.3
M01AB55 - Diclofenaco + pridinol	1	1.3
M01AC06 - Meloxicam	1	1.3
M01AE01 - Ibuprofeno	1	1.3
M01AE02 - Naproxeno	1	1.3
M01AE03 - Ketoprofeno	1	1.3
M01AH05 - Etoricoxib	1	1.3
N02AJ13 - Paracetamol + tramadol	1	1.3
N02AX02 - Tramadol	1	1.3
N02BA01 - Ácido Acetil salicílico	1	1.3
P01AB01 - Metronidazol	1	1.3
P02CA03 - Albendazol	1	1.3
R06AB54 - Clorfenamina + Bromhexina + Paracetamol + Pseudoefedrina	1	1.3
Sin ATC - Ciclopirox	1	1.3
Sin ATC - Loratadina + Dexametasona	1	1.3
Sin ATC - Metronidazol + otros	1	1.3

Sin ATC - Norfloxacin + fenazopiridina	1	1.3
Sin ATC - Silimarina + Vit. Complejo B	1	1.3

En esta tabla se puede apreciar que los medicamentos más consumidos en la muestra durante el periodo de estudio corresponden a Ivermectina 17,9 %, azitromicina 6,4 %, paracetamol 6,4 %, sulfametoxazol asociado a la trimetoprima 5,1 % y ceftriaxona 3,8 como los más destacados incluso dentro de la pandemia, empleados bajo la consigna de uso *off label*; al no existir tratamiento específico para la enfermedad de Covid-19.

Durante el seguimiento de los pacientes reclutados, se han obtenido 22 pacientes que reportan 34 sospechas en total de RAM no serias (graves). No se han reportado sospechas de RAM serias. Todas las sospechas de RAM notificadas corresponden a reacciones listadas (esperada) en el inserto de los diferentes productos reportados.

La incidencia acumulada de sospechas de RAM se detalla en la siguiente tabla:

Tabla 9: Estimación de incidencia acumulada de RAM

Estimador del parámetro	Incidencia acumulada	IC 95%	Frecuencia (*)
Incidencia acumulada de RAM (total)	0,2821	0,180 – 0,384	Frecuente
Incidencia acumulada de RAM no grave	0,2821	0,180 – 0,384	Frecuente
Incidencia acumulada de RAM graves (serias)	0,0	N/A	No clasificable
Incidencia acumulada de RAM según MedDRA SOC (Sistema – Órgano – Clase)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	0,4360	0,330 – 0,538	Frecuente

\*Frecuencia de RAM, según clasificación de CIOMS: [4]

- Muy frecuente: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. Se expresa como  $\geq 1/10$
- Frecuente: Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1/100 pero menor que 1/10. Se expresa como  $1/100$  y  $<1/10$
- Infrecuente: Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1/1000 pero menor que 1/100. Se expresa como  $1/1000$  y  $<1/100$
- Rara: Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1/10000 pero menor que 1/1000. Se expresa como  $1/10000$  y  $<1/1000$
- Muy rara: Se producen con una frecuencia menor que 1/10000. Se expresa como  $<1/10000$

\*\*Se agruparon ambos términos MedDRA PT debido a que refieren a un mismo concepto médico

\*\*\*Las RAM presentan una categoría de frecuencia "rara" de acuerdo con la información vigente del inserto del producto

Tabla 10: Características principales de las sospechas de RAM en los pacientes

Características Generales de RAM	Frecuencia	% (*)
Manifestación de RAM en pacientes		
Si	22	28,2
No	56	71,8
Número de RAM por paciente		
Una RAM	13	16,7
Dos RAM	6	7,7
Tres RAM	3	3,8
Frecuencia General de RAM según manifestación		
Dolor abdominal	5	6,4
Cefalea	3	3,8
Fiebre	2	2,6
Cefalea, fiebre	1	1,3
Cefalea, HTA	1	1,3
Diarrea, nauseas	1	1,3
Diarrea, vómitos, nauseas	1	1,3
Dolor abdominal, cefalea	1	1,3
Estreñimiento, nauseas	1	1,3
Estreñimiento, sequedad bucal, cefalea	1	1,3
Fatiga	1	1,3
Nauseas	1	1,3
Pérdida de apetito, vómitos	1	1,3
Vómitos	1	1,3
Vómitos, cefalea, nauseas	1	1,3

Se puede observar, que las sospechas de RAM encontradas corresponden a una tasa de infra notificación del 28,2 %, es decir que no fueron notificadas debidamente, al menos durante el tiempo de reporte según normatividad vigente según la gravedad de las mismas; entre ellas destaca dolor abdominal 6,4 %, cefalea 3,8 %, fiebre 2,6 principalmente; de manera general en los 22 pacientes que manifestaron esta información.

En la siguiente tabla vemos que las cefaleas tienen una frecuencia de 10,3 % y el dolor abdominal 7,7, náuseas 6,4 %, vómitos 5,1 %, fiebre 3,8 y diarrea y estreñimiento con 2,6 % principalmente.

*Tabla 11: Frecuencia de manifestación de RAM individualizadas*

<b>RAM manifestadas en forma total por pacientes</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>% (*)</b>
Frecuencia de RAM según manifestación		
Cefalea	8	10,3
Dolor abdominal	6	7,7
Náuseas	5	6,4
Vómitos	4	5,1
Fiebre	3	3,8
Diarrea	2	2,6
Estreñimiento	2	2,6
Fatiga	1	1,3
HTA	1	1,3
Pérdida de apetito	1	1,3
Sequedad bucal	1	1,3

Además, se ha observado en ambos grupos de pacientes (es decir, pacientes que han reportado sospecha de RAM y pacientes que no han reportado RAM) que los antihelmínticos conforman los medicamentos utilizados con mayor frecuencia, sea de manera concurrente.

En la siguiente tabla se describe la cantidad (número total) de medicamentos recibidos en ambos grupos y conforme a la clase terapéutica:

Tabla 12: Comparación de grupos según manifestación de RAM y ATC de productos consumidos

Subgrupo terapéutico (ATC)	No presentó RAM – N (%) (n=56)	Presentó RAM – N (%) (n=22)	Total (n=78)
A02 - Drogas para desordenes ocasionadas por ácido	1 (100,0)	0	1
A10 - Drogas usadas en diabetes	2 (100,0)	0	2
C07 - Agentes Beta Bloqueadores	1 (100,0)	0	1
C10 - Agentes Modificadores de Lípidos	2 (100,0)	0	2
G04 - Urológicos	1 (100,0)	0	1
H02 - Corticosteroides para uso sistémico	1 (50,0)	1 (50,0)	2
J01 - Antibacterianos para uso sistémico	14 (87,5)	2 (12,5)	16
J02 - Antimicóticos para uso sistémico	2 (66,7)	1 (33,3)	3
M01 - Productos Antiinflamatorios y Antirreumáticos	8 (80,0)	2 (20,0)	10
N02 - Analgésicos	10 (90,9)	1 (9,1)	11
P01 - Antiprotozoarios	1 (100,0)	0	1
P02 - Antihelmínticos	0	15 (100,0)	15
R06 - Antihistamínicos y combinaciones para uso sistémico	4 (100,0)	0	4
Sin Grupo Terapéutico	9 (100,0)	0	9

Al igual que la manifestación en mayor frecuencia de producción de RAM en el consumo de medicamentos este coincide con la siguiente table en la que se pone de manifiesto la producción o no de RAM según el tipo de medicamento consumido.

Tabla 13: Manifestación de RAM según medicamento consumido

Nombre (según nomenclatura ATC)	No presentó RAM – N (%) (n=56)	Presentó RAM – N (%) (n=22)	Total (n=78)
A02BC01 - Omeprazol	1 (1,8)	0	1 (1,3)
A10BA02 - Metformina	2 (3,6)	0	2 (2,6)
C07AB03 - Atenolol	1 (1,8)	0	1 (1,3)
C10AA05 - Atorvastatina	2 (3,6)	0	2 (2,6)
G04BX06 - Fenazopiridina	1 (1,8)	0	1 (1,3)
H02AB02 - Dexametasona	0	1 (4,5)	1 (1,3)
H02AB07 - Prednisona	1 (1,8)	0	1 (1,3)
J01CA04 - Amoxicilina	0	1 (4,5)	1 (1,3)
J01CF01 - Dicloxacilina	1 (1,8)	0	1 (1,3)
J01CR02 - Amoxicilina + Ac. Clavulánico	1 (1,8)	0	1 (1,3)
J01DD04 - Ceftriaxona	3 (5,4)	0	3 (3,8)
J01EE01 - Sulfametoxazol + Trimetoprima	4 (7,1)	0	4 (5,1)
J01FA10 - Azitromicina	4 (7,1)	1 (4,5)	5 (6,4)
J01MA02 - Ciprofloxacino	1 (1,8)	0	1 (1,3)
J02AC01 - Fluconazol	2 (3,6)	1 (4,5)	3 (3,8)
M01AB05 - Diclofenaco	1 (1,8)	0	1 (1,3)
M01AB55 - Diclofenaco + fenazopiridina	2 (3,6)	0	2 (2,6)
M01AB55 - Diclofenaco + Orfenadrina + paracetamol	1 (1,8)	0	1 (1,3)
M01AB55 - Diclofenaco + pridinol	1 (1,8)	0	1 (1,3)
M01AC06 - Meloxicam	0	1 (4,5)	1 (1,3)
M01AE01 - Ibuprofeno	1 (1,8)	0	1 (1,3)
M01AE02 - Naproxeno	1 (1,8)	0	1 (1,3)
M01AE03 - Ketoprofeno	0	1 (4,5)	1 (1,3)
M01AH05 - Etoricoxib	1 (1,8)	0	1 (1,3)
N02AJ13 - Paracetamol + tramadol	1 (1,8)	0	1 (1,3)
N02AX02 - Tramadol	0	1 (4,5)	1 (1,3)
N02BA01 - Ácido Acetil salicílico	1 (1,8)	0	1 (1,3)
N02BE01 - Paracetamol	5 (8,9)	0	5 (6,4)
N02BE51 - Paracetamol + cafeína	3 (5,4)	0	3 (3,8)
P01AB01 - Metronidazol	1 (1,8)	0	1 (1,3)
P02CA03 - Albendazol	0	1 (4,5)	1 (1,3)
P02CF01 - Ivermectina	0	14 (63,6)	14 (17,9)
R06AB54 - Clorfenamina + Bromhexina + Paracetamol + Pseudoefedrina	1 (1,8)	0	1 (1,3)
R06AB54 - Clorfenamina + Dextrometorfano + fenilefrina + Paracetamol	3 (5,4)	0	3 (3,8)
Sin ATC - Ciclopirox	1 (1,8)	0	1 (1,3)
Sin ATC - Diclofenaco + pridinol	2 (3,6)	0	2 (2,6)
Sin ATC - Lisina clonixinato + pargerverina	2 (3,6)	0	2 (2,6)
Sin ATC - Loratadina + Dexametasona	1 (1,8)	0	1 (1,3)
Sin ATC - Metronidazol + otros	1 (1,8)	0	1 (1,3)
Sin ATC - Norfloxacino + fenazopiridina	1 (1,8)	0	1 (1,3)
Sin ATC - Silimarina + Vit. Complejo B	1 (1,8)	0	1 (1,3)

## 4.2. Discusión de los resultados

Es necesario señalar, que las sospechas de RAM encontradas en el presente trabajo, hacen alusión a situaciones de “no notificación”, es decir estas no siguieron un proceso contemplado por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia para su notificación y formar parte como información de la base de datos mundial de Uppsala (OMS) denominada VigiBase.

El estudio de Zavala (2020), señala que el consumo de medicamentos en pacientes antes de ser hospitalizados es de 85,8 % para antibióticos y 66,9 % para Ivermectina siendo que en nuestro estudio para estos grupos terapéuticos y fármacos el consumo fue en el 21,8 % para antibacterianos y el 17,9 % para la ivermectina, siendo probable esta gran diferencia a la cantidad de pacientes involucrados en la muestra de estudio; 106 pacientes versus 78 nuestros, pero de variabilidad de procedencia; pero al comparar el parámetro de automedicación (incluida recomendación farmacéutica) el 33,9 % de pacientes en el estudio de Zavala se automedico versus el 70,5 % encontrado en el presente estudio de automedicación.

Para detección de reacciones adversas graves como las encontradas por Ramal (2020), no existió casuística detectable en nuestro caso, debido a que el reporte de caso de ellos estable un uso fuera de vía de administración autorizada y de producto de origen veterinario, siendo el nuestro observable que 1 producto consumido fue en formulación de gotas orales.

Con el estudio de Flores (2020) sobre el uso de ivermectina en gestantes y su efecto no se pudo comparar directamente, pero nuestro estudio para el 50 % de pacientes que corresponden al sexo femenino el promedio de edad fue de 39,2 años con una desviación estándar de 2,2. Así mismo para Cuba (2020) que asocio manifestaciones de nivel

hepatotóxicas durante Covid-19 por consumo de medicamentos, no se pudieron evidenciar este tipo de reacciones adversas graves en nuestros pacientes.

Con el estudio de Huaroto (2020) relacionado con el establecimiento de la eficacia y seguridad de diferentes tratamientos en modalidad de “off-label”; en lo que concierne sobre todo al análisis de seguridad compartimos la posición de que es necesario el establecimiento de estudios que permitan aportar información clínica adecuada para la toma de decisiones en la lucha contra esta pandemia.

La clase terapéutica que tiene asociación a la manifestación de sospechas de reacciones adversas es la de P02: Antihelmínticos con consumo en 15 pacientes, representando el 19,23 % de estas, de las cuales la ivermectina representa por sí sola el 18,0 % (n=14).

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES

### 5.1. Conclusiones

En cuanto a las características sociodemográficas de la muestra de 78 pacientes que consumieron medicamentos durante el periodo Covid-19, podemos observar una edad promedio de 41,5 años, el sexo estuvo equiparado en la misma cantidad tanto en hombres como en mujeres, siendo la edad promedio en las mujeres de 39,2 años; el 46,0 % de la muestra contaba con educación secundaria, el 20,0 % educación superior técnica y el 12,0 % educación superior universitaria, el valor promedio del índice de masa corporal de los pacientes se mantuvo dentro de lo normal con un valor de 24,5 que caracteriza a personas con un peso adecuado; por otro lado dentro de algunas condiciones propias de los pacientes según su percepción el 32,1 % (n=25) de pacientes fuma cigarrillos, el 66,7 % (n=52) tiene un consumo alimenticio saludable manteniendo adecuados consumos de frutas y verduras, el 46,2 % (n=36) mantiene un tanto de vida sedentaria sin practica de ejercicios o actividades que demanden fuerza y el 38,5 % (n=30) consume con frecuencia regular alcohol; en cuanto a la dosis, frecuencia de administración estas cumplen en un 100,0 %.

Entre las características de consumo del medicamento por parte de los pacientes se puede apreciar que el 57,7 % consumió medicamentos por automedicación a lo que se suma la recomendación del personal de los establecimientos (farmacéutico y técnicos) que aumentan en 12,8 % más esta modalidad al haber sido productos de venta con receta médica los más dispensados; el 68,0 % de los pacientes consume 2 medicamentos diferentes y normalmente se administran los medicamentos junto con las comidas en un 53,8 % (n=42).

La indicación de consumo de los medicamentos fue por malestar general del cuerpo en un 24,4 %, dolor de garganta 10,3 %, gripe estacional 7,7 %, diarrea 6,4 % y otras que se

suman a sintomatología concurrente en los pacientes; como fiebre 7,7 %, dolor 5,1 %, cefalea 3,8 %, diabetes tipo 2 1,3 % y otras; todas estas condiciones en mayoría están indicadas en uso a los medicamentos empleados.

La clase terapéutica más empleada fue el grupo J01 de antibacterianos de uso sistémico con un 20,5 %, seguido del grupo P02 de los antihelmínticos con 19,2 %, luego los analgésicos del grupo N02 con 14,1 %, los productos antiinflamatorios y antirreumáticos del grupo M01 con 12,8 %, los del grupo R06 de antihistamínicos y combinaciones tuvieron una participación de consumo de 5,1 %.

Por su parte el medicamento Ivermectina (ATC: P02CF01) tuvo una participación de consumo del 17,9 %, seguido de la azitromicina (ATC: J01FA10) con 6,4 % igual que el paracetamol (ATC: N02BE01) y el sulfametoxazol + trimetoprima (ATC: J01EE01) con 5,1 %, la ceftriaxona (ATC: J01DD04) 3,8 % y otros en general.

En lo que corresponde a las características de las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos encontradas en la muestra de pacientes y que no fueron notificadas, encontramos 28,2 % de frecuencia, esto involucra la participación de 16,7 % (n=13) que manifestaron 1 RAM, 7,7 % (n=6) con 2 RAM y 3,8 % (n=3) con 3 RAM; siendo variadas estas pero dentro de la clasificación del Diccionario Médico para Asuntos Regulatorios de la ICH (MedDRA) estas corresponden al mismo SOC (Sistema de Órganos y Clases) denominado Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración y entre ellas denotadas en forma individual se aprecia cefalea 10,3 %, dolor abdominal con 7,7 %, náuseas 6,4 %, vómitos 5,1 %, fiebre 3,8 %, diarrea 2,6 %, estreñimiento 2,6 %, fatiga 1,3 % y otras sospechas de RAM.

## 5.2.Recomendaciones

Luego de la experiencia desbordada para la realización del presente estudio, como de la revisión de varios aspectos que involucran la gestión de la farmacovigilancia, siendo incluso esto lo que desde el registro de productos la autoridad reguladora debió establecer seguimiento de la efectividad y seguridad de los diferentes medicamentos; me queda sugerir:

- ✓ Desarrollar e implementar la participación del sistema universitario para que los estudios que puedan realizar los alumnos en los diferentes grados o niveles de formación (pregrado, postgrado, etc.) sirva para mantener actualizada la información que sobre eficacia y seguridad mantiene cada producto, sabiendo que no existe fármaco que no produzca un daño.
- ✓ La pronta aplicación de la normatividad en referencia a la farmacovigilancia, sobre todo en el ámbito de certificación de buenas prácticas, además de ser complementada con la adecuada implementación de seguimiento farmacoterapéutico.
- ✓ La universidad a través de sus alumnos debe crear un sistema de base de datos de farmacovigilancia, dirigida por docentes que realmente sean especialistas en el tema, permitiendo esto una proyección social objetiva y activa por el aporte de los alumnos.

## Referencias bibliográficas

1. OPS/OMS. Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 24]. Available from: <https://www.paho.org/es/tag/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
2. Herrera-Lasso Regás V, Dordal Culla MT, Lleonart Bellfill R. Adverse reactions of drugs specifically used for treatment of SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;(xx):6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.019>
3. MINSA. Conoce qué es el coronavirus COVID-19 | Gobierno del Perú [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 24]. Available from: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/campañas/699-conoce-que-es-el-coronavirus-covid-19>
4. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. *Perspect políticas la OMS sobre Medicam* [Internet]. 2004;(9):6. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>
5. OMS. Uso no indicado de medicamentos contra la COVID-19 [Internet]. Nota científica. 2020 [cited 2020 Oct 24]. p. 1. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>
6. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;154(5):178–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>
7. Ministerio de salud del Perú. Disposiciones referidas al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia [Internet]. Perú: SALUD; 2014 p. 3. Available from: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2014/DS\\_013-2014.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2014/DS_013-2014.pdf)
8. CAEME. ¿Qué es la ‘Farmacovigilancia’ y cómo ayuda a garantizar la seguridad de los medicamentos? | CAEME [Internet]. investigación. 2020 [cited 2020 Oct 24]. Available from: <https://www.caeme.org.ar/que-es-la-farmacovigilancia-y-como-ayuda-a-garantizar-la-seguridad-de-los-medicamentos/>
9. Gouverneur A. Efectos adversos medicamentosos y farmacovigilancia. *EMC - Tratado Med.* 2020 Jun 1;24(2):1–5.
10. SUSALUD. Superintendencia Nacional de Salud - SUSALUD | Gobierno del Perú [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 24]. Available from: <https://www.gob.pe/susalud>
11. INEI. PERÚ Instituto Nacional de Estadística e Informática [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 24]. Available from: <https://www.inei.gob.pe/>
12. OMS. VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD de los MEDICAMENTOS - Sistema de notificación para el público en general. Francia; 2012.
13. OMS. VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD de los MEDICAMENTOS - Guía para la instalación y puesta en funcionamiento de un Centro de Farmacovigilancia. 2001.
14. Organización Mundial de la Salud. Cómo investigar el uso de medicamentos por parte de los consumidores. Suiza; 2004. 105 p.
15. Zavala-flores E. Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú. *Acta Med Peru.* 2020;37(3):393–5.
16. Ramal-Asayag C, Espinoza-Venegas LA, Celis-Salinas JC, Maguiña-Vargas C. Úlcera dérmica por ivermectina subcutánea en el tratamiento de COVID-19. *Rev la Soc Peru Med Interna.* 2020;33(2):88.
17. Flores-Cortez D. SAFETY EVIDENCE IN THE USE OF IVERMECTIN IN PREGNANTS: A PURPOSE OF THE USE OF IVERMECTIN IN COVID-19. *Rev Int Salud Matern Fetal.* 2020;5(2):1–3.
18. Cuba L. CM. DAÑO HEPÁTICO POR COVID-19: EPIDEMIOLOGÍA, AGENTES

ETIOLÓGICOS Y FISIOPATOLOGÍA. Vol. 1, TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO. UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO; 2020.

19. Huaroto F, Reyes N, Huamán K, Bonilla C, Curisínche-Rojas M, Carmona G, et al. Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). *An la Fac Med.* 2020;81(1):71–9.
20. Gil L. REACCIONES ADVERSAS DE LOS FÁRMACOS PROPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA COVID-19 : UNA REVISIÓN. *BOLIPK.* 2020;30(30):233.
21. Mosqueda Gorina, C., Jiménez López, G., & Alfonso Orta I. Caracterización de reacciones adversas medicamentosas reportadas en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras (2013-2019) | Mosqueda Gorina | *Acta Médica* [Internet]. *Acta Médica.* 2020 [cited 2020 Oct 25]. Available from: <http://www.revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/95/html>
22. Ministerio de Sanidad. Estudio IBEAS. Prevalencia de efectos adversos en hospitales de Latinoamérica. Madrid - España; 2010.
23. Maier HJ, Bickerton E. *Coronaviruses Methods and Protocols Second Edition Methods in Molecular Biology 2203.* Second. Walker JM, editor. USA: Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2020; 2020. 273 p.
24. Elsevier Connect. El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y su enfermedad, Covid-19, ¿a qué nos enfrentamos? [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 27]. p. 2. Available from: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/coronavirus/sars-cov-2-y-su-enfermedad-covid-19-a-que-nos-enfrentamos>
25. OPS / OMS. Respuesta a la emergencia por COVID-19 en Perú [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 28]. Available from: <https://www.paho.org/es/respuesta-emergencia-por-covid-19-peru>
26. Ministerio de Salud del Perú. Documento Técnico: Prevención y Atención de personas afectadas por COVID-19 en el Perú [Internet]. Resolución Ministerial Lima, Perú: MINSa; 2020 p. 1–38. Available from: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/574295/resolucion-ministerial-139-2020-MINSA.PDF>
27. Taype-Rondan A, Herrera-Añazco P, Málaga G. Sobre la escasa transparencia en los documentos técnicos para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Perú. *Acta Medica Peru.* 2020;37(2).
28. Chirinos JA, Corrales-Medina VF, Heresi-Dávila G, Hernandez A V., Málaga G, Mallea JM, et al. Sobre las recomendaciones del Ministerio de Salud para el tratamiento farmacológico de la COVID-19 en el Perú. *Acta Medica Peru.* 2020;37(2):231–5.
29. Doan T, Lievano F. *Pharmacovigilance: A Practical Approach.* Primera. Elsevier, editor. Barcelona, España: Elsevier, Inc.; 2019. 519 p.
30. OPS / OMS - Red PARF. Señales en Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. 2016. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49596>
31. Ministerio de Salud del Perú. Listado de bienes esenciales para el manejo y tratamiento del Covid-19. Perú: MINSa; 2020 p. 4.
32. Red PARF. Señales en farmacovigilancia (Borrador) [Internet]. 2016. Available from: <https://www.invima.gov.co/component/content/article.html?id=2415:informacion-de-seguridad>
33. Dirección General de Medicamentos insumos y Drogas - MINSa. Algoritmo de decision para la evaluacion de la relacion de causalidad de una RAM. 2000;1–3.
34. Dirección General de Medicamentos insumos y Drogas - MINSa. FORMATO NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS U OTROS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS POR LOS PROFESIONALES DE LA SALUD [Internet]. Lima-Perú; 2016. Available from: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/Formatos/Formato\\_ProfesionalesSalud.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/Formatos/Formato_ProfesionalesSalud.pdf)
35. Organización Mundial de la Salud. Manual de vigilancia STEPS de la OMS. 2009.

36. Dirección General de Medicamentos insumos y Drogas - MINSA. Manual de Buenas Practicas de Oficina Farmacéutica. 2021 p. 52.
37. Instituto Nacional de Estadística e Informática - INEI. Encuesta nacional de satisfacción de usuarios del aseguramiento universal en salud 2014 [Internet]. Instituto Nacional de Estadística e Informática. 2014. Available from: [www.inei.gob.pe](http://www.inei.gob.pe)
38. Asociación Médica Mundial (AMM). DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA AMM – PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS. 2013.
39. Conferencia Internacional de Armonización (CIARM). Lineamientos de Buenas Practicas Clínicas. 1998.

## **Anexos**

Anexo 1: Matriz de consistencia

Anexo 2: Instrumento de captación de Información

Anexo 3: Validez del Instrumento

Anexo 4: Aprobación por Comité de ética en Investigación

Anexo 5: Formato de Consentimiento Informado

Anexo 6: Carta de aprobación de la institución para la recolección de datos

Anexo 7: Informe de similitud por Turnitin del asesor de tesis

## Anexo 1: Matriz de Consistencia

Formulación del Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño Metodológico
<p><b>Problema General</b> ¿Cuál será la tasa de infra notificación y qué características tendrán las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en pacientes consumidores, en las circunstancias de covid-19 que no hayan sido notificadas?</p> <p><b>Problemas específicos</b> ¿Qué características sociodemográficas tendrá la muestra seleccionada para el estudio? ¿Qué características tendrá el consumo de la medicación en la muestra seleccionada? ¿Qué características tendrán los medicamentos consumidos por los pacientes de la muestra seleccionada (Grupo terapéutico, ATC, etc.)? ¿Cuáles serán las características de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos encontradas y no notificadas debidamente en cuanto a paciente, codificación MedDRA, tipo y lugar? ¿Cuál será la tasa de infra notificación, sospechas de reacciones adversas a medicamentos no notificadas en la muestra seleccionada? ¿Cuál será la clase terapéutica y el fármaco que mayor asociación tendrá en estas sospechas de reacciones adversas no notificadas ante la autoridad de farmacovigilancia?</p>	<p><b>Objetivo general</b> Establecer la tasa de infra notificación de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos en pacientes consumidores seleccionados, en las circunstancias de covid-19 que no hayan sido notificadas.</p> <p><b>Objetivos específicos</b> Establecer las características sociodemográficas que tendrá la muestra seleccionada para el estudio Determinar las características que tendrá el consumo de la medicación en la muestra seleccionada Determinar las características que tendrán los medicamentos consumidos por los pacientes de la muestra seleccionada (Grupo terapéutico, ATC, etc.) Determinar las características de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos encontradas en cuanto a paciente, codificación MedDRA, tipo y análisis de causalidad respectivo Determinar la tasa de infra notificación a través de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos no notificadas en la muestra seleccionada Establecer la clase terapéutica y el fármaco que mayor asociación tendrá en estas sospechas de reacciones adversas no notificadas</p>	<p>No se efectuará teste de hipótesis, debido a que el presente estudio es de carácter descriptivo.</p>	<p><b>Variable 1: PACIENTE</b> Dimensión 1: Características Socio-demográficas del Paciente Sexo Edad Peso Talla</p> <p><b>Variable 2: CONSUMO DE MEDICAMENTO</b> Dimensión 1: Patrones de Uso o consumo Motivo de uso o consumo Formas de Consumo (según FF, oral) Tipo de bebida con que consume la FF Cantidad de Bebida con que consume la FF Patología que señala el inserto o Ficha Técnica Dosis que consume Frecuencia sugerida Tiempo de tratamiento Otras enfermedades Uso de otros medicamentos *Ingesta de alcohol *Tabaquismo *Sedentarismo *Alimentación no balanceada</p> <p><b>Variable 3: REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO</b> Dimensión 1: Detección de Sospecha de RAM **Desarrollo de RAM **Imputación de causalidad de la RAM</p>	<p><b>Método de Investigación, Enfoque investigativo, Tipo de Investigación, Diseño de la investigación</b> Analítico, Cualitativo – Cuantitativo, Aplicada, Observacional</p> <p><b>Población y muestra</b> La población del marco estará constituida por los personas naturales o pacientes ambulatorios con edad mayor o igual a 18 años y que hayan adquirido, en los últimos tres meses de la ejecución y fecha de abordaje algún medicamento, esta adquisición de manera directa o través de un tercero productos farmacéuticos según lista de bienes esenciales covid-19(31) o sin ella por tener otra patología de indicación, según su condición de práctica clínica habitual y previa presentación y explicación del estudio con el respectivo consentimiento informado, en las farmacias y boticas debidamente autorizadas en la ciudad de Lima metropolitana; es necesario señalar que los pacientes o terceros abordados se conocen como frecuentes concurrentes a estos establecimientos, teniendo registro de datos de consumo, de contacto y recetas médicas.</p> <p><b>Tamaño de muestra</b> Se ha determinado que una muestra de 71 pacientes es suficiente para detectar una RAM con una probabilidad del 10%, asumiendo un nivel de significación (<math>\alpha</math>) del 5%. De todas maneras, el tamaño muestral final ha sido aumentado a 78 pacientes, considerando una potencial pérdida de seguimiento del 10%.</p>

## **Anexo 2: Instrumento de captación de Información**

### **1. Entrevista de Selección (CRF)**

**Nota:** El formato de la interfaz electrónica del CRF en el sistema puede variar respecto a lo mostrado en este Anexo, aunque no habrá variaciones en el contenido.

“DETERMINACIÓN, CARACTERÍSTICAS Y ANÁLISIS DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS NO NOTIFICADAS DURANTE COVID-19”

#### **FORMULARIO ELECTRÓNICO DE CAPTURA DE DATOS (CRF)**

**ENTREVISTA DE SELECCIÓN**

Código de ID: <asignado P&Bxxx>

<b>Página N° 1 - CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	
¿Acepta el paciente la participación en el presente estudio?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Fecha de firma del consentimiento informado (DD/MM/AAAA)	___ / ___ / ___
Nombre del establecimiento farmacéutico (en donde fue adquirido el producto)	_____

<b>Página N° 2 - CRITERIOS DE INCLUSION / EXCLUSION</b>	
Los pacientes elegibles para su participación en el presente estudio deberán cumplir con <u>todos</u> los siguientes criterios de inclusión:	
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	<b>¿CUMPLE?</b>
1. Paciente (de sexo femenino o masculino) con edad igual o mayor a 18 años.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2. Pacientes que hayan adquirido productos farmacéuticos en forma directa o a través de un tercero en los establecimientos farmacéuticos de enrolamiento.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
3. Aceptación para el cumplimiento con los procedimientos del estudio por parte del paciente.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
4. Capacidad de entendimiento del consentimiento informado por parte del paciente.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
5. Aceptación libre por parte del paciente, a través de la firma del consentimiento informado para su participación en el presente estudio.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Los pacientes que cumplan con al menos uno de los siguientes criterios <u>no</u> deberán ser incluidos en el presente estudio:	
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	<b>¿CUMPLE?</b>
1. Paciente con antecedentes de hipersensibilidad (alergia) conocida a algún medicamento.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2. Paciente hospitalizado debido a cualquier enfermedad o condición al momento del proceso de selección, incluso por covid-19.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
3. Paciente con antecedentes de función hepática o renal deteriorada.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
4. Paciente con antecedentes de diagnóstico ulceración gástrica.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
5. Pacientes embarazadas y/o estado de lactancia.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

Página N° 3 – DATOS DEMOGRÁFICOS	
Fecha de nacimiento del paciente (DD/MM/AAAA)	___ / ___ / ___
Edad	_____ años
Sexo	<input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/> Masculino
Peso	_____ kg
Talla	_____ cm

Página N° 4 – HÁBITOS	
<b>Consumo de alcohol</b>	
¿Ha consumido alguna bebida que contenga alcohol, como cerveza, vino, aguardiente, sidra, pisco u otra bebida alcohólica en este periodo?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿con que frecuencia ha tomado, al menos, una bebida alcohólica?	<input type="checkbox"/> A diario <input type="checkbox"/> Semanal <input type="checkbox"/> Mensual <input type="checkbox"/> 1-3 veces al mes
<b>Tabaquismo</b>	
¿Fuma usted algún producto de tabaco, como cigarrillos, puros o pipas?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Si la respuesta a la pregunta anterior es “Sí”: ¿Fuma usted a diario?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿A qué edad comenzó usted a fumar a diario?	_____ años
<b>Alimentación no balanceada</b>	
En una semana típica, ¿Cuántos días come usted frutas?	_____ días
¿Cuántas porciones de frutas come en uno de esos días?	_____ porciones
En una semana típica, ¿Cuántos días come usted verduras?	_____ días
¿Cuántas porciones de verduras come en uno de esos días?	_____ porciones
<b>Sedentarismo</b>	
¿Su modalidad de trabajo cambio en este tiempo?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿Antes de la pandemia, su actividad era más activa?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿Exige su trabajo una actividad física intensa que implica una aceleración importante de la respiración o del ritmo cardíaco, como [levantar pesos] durante al menos 10 minutos consecutivos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿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] durante al menos 10 minutos consecutivos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿Camina usted o usa una bicicleta al menos 10 minutos consecutivos en sus desplazamientos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
¿En su tiempo libre, practica usted deportes/fitness intensos que implican una aceleración importante de la respiración o del ritmo cardíaco como [correr, jugar al fútbol] durante al menos 10 minutos consecutivos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

¿En su tiempo libre practica usted alguna actividad de intensidad moderada que implica una ligera aceleración de la respiración o del ritmo cardíaco, como caminar deprisa, [ir en bicicleta, nadar, jugar al volleyball] durante al menos 10 minutos consecutivos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
---	---

**Página N° 5 – USO DE MEDICAMENTOS**

**Medicamento 1**

Nombre del producto farmacéutico:	_____
¿Cuál es el motivo de uso (indicación)?	_____
El producto lo consume por:	<input type="checkbox"/> Prescripción médica <input type="checkbox"/> Recomendación farmacéutica <input type="checkbox"/> Recomendación del profesional técnico <input type="checkbox"/> Automedicación
Fecha de comienzo del tratamiento (DD/MM/AAAA)	___ / ___ / ___
Fecha de comienzo de los síntomas (o del diagnóstico, en caso de no recordar)	___ / ___ / ___
¿Por cuánto tiempo lo uso?	<input type="checkbox"/> 1 día <input type="checkbox"/> 2 días <input type="checkbox"/> 3 días <input type="checkbox"/> 1 semana <input type="checkbox"/> Otro (especificar): _____
¿Cuál fue la dosis indicada en su tratamiento?	_____

**Medicamento 2**

Nombre del producto farmacéutico:	_____
¿Cuál es el motivo de uso (indicación)?	_____
El producto lo consume por:	<input type="checkbox"/> Prescripción médica <input type="checkbox"/> Recomendación farmacéutica <input type="checkbox"/> Recomendación del profesional técnico <input type="checkbox"/> Automedicación
Fecha de comienzo del tratamiento (DD/MM/AAAA)	___ / ___ / ___
Fecha de comienzo de los síntomas (o del diagnóstico, en caso de no recordar)	___ / ___ / ___
¿Por cuánto tiempo lo uso?	<input type="checkbox"/> 1 día <input type="checkbox"/> 2 días <input type="checkbox"/> 3 días <input type="checkbox"/> 1 semana <input type="checkbox"/> Otro (especificar): _____
¿Cuál fue la dosis indicada en su tratamiento?	_____

**Nota:** SEGÚN SEA EL CASO SE AGREGARÁN LA CANTIDAD DE CAMPOS NECESARIOS DE CONSUMO DE MÁS MEDICAMENTOS

**Página N° 6 – HISTORIAL MÉDICO**

El paciente, ¿presenta algunas enfermedades o condiciones médicas?  Sí  No

En caso afirmativo, listar abajo las enfermedades concurrentes o pasadas relevantes

Enfermedad *	Fecha de Inicio **	¿Continua?
	__ / __ / __	<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

\* Incluir también antecedentes de alergias a medicamentos y/o alimentos

\*\* Fechas parciales (ej., MM/AAAA o AAAA) son aceptadas

**IMPORTANTE:** Preguntar al paciente acerca de la presencia de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo cardiovascular no solicitados anteriormente, tales como colesterol elevado, diabetes e hipertensión arterial.

El familiar directo (padre y/o madre), ¿presenta antecedentes médicos relevantes?  Sí  No

En caso afirmativo, listar abajo las enfermedades familiares relevantes

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

**IMPORTANTE:** Preguntar específicamente acerca de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular.

**Página N° 7 – OTROS MEDICAMENTOS**

El paciente, ¿recibe otros productos farmacéuticos?  Sí  No

En caso afirmativo, listar abajo todos los medicamentos *recibidos dentro de los últimos 3 meses*

Medicamento	Fecha de Inicio *	Fecha de Término *	Indicación	¿Continua?
	__ / __ / __	__ / __ / __		<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 (ej., MM/AAAA o AAAA) son aceptadas

**IMPORTANTE:** Obtener el historial completo de medicamentos recibidos por el paciente. Por favor, hacer especial hincapié sobre AINEs, corticoides, anticoagulantes, antiagregantes (ej., Aspirina), antidepresivos, litio, digoxina, antihipertensivos y antidiabéticos.

Página N° 8 – DATOS DE CONTACTO	
Nombre	_____
Teléfono (casa)	_____
Teléfono (celular)	_____
e-mail	_____
Vía de comunicación elegidas (seleccionar una o más opciones):	<input type="checkbox"/> Llamada telefónica al teléfono fijo <input type="checkbox"/> Llamada telefónica al celular <input type="checkbox"/> e-mail <input type="checkbox"/> SMS
Agenda de próximas entrevistas:	
<b>ENTREVISTA</b>	<b>FECHA</b>
Entrevista de Selección	__ / __ / __
Entrevista de Detección de Sospecha de RAM	__ / __ / __

Página N° 9 – FALLO DE SELECCIÓN / PERDIDA DE SEGUIMIENTO	
Indique la(s) causa(s)	<input type="checkbox"/> El paciente no cumple con los criterios de elegibilidad <input type="checkbox"/> El paciente no desea seguir siendo contactado <input type="checkbox"/> El tesista investigador ha intentado contactar al paciente en repetidas oportunidades sin éxito <input type="checkbox"/> Otra (especificar): _____

Página N° 10 – DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO	
Fecha de la entrevista (DD/MM/AAAA)	__ / __ / __
¿Ha dado respuesta al seguimiento?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>Adherencia a tratamiento</b>	
¿Cumplió con las indicaciones de su tratamiento?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

Página N° 11 – RAM	
¿Presentó sospecha de RAM?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>IMPORTANTE:</b> En caso afirmativo, completar el “Formulario Electrónico de Reporte de RAM”	
Podría manifestar cual fue, según lo explicado de reacción adversa a medicamento cual fue (fueron), los síntomas no acordes al tratamiento recibido	_____ _____ _____



## CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS:

**Título de Investigación:** "Determinación, características y análisis de las Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos no notificadas durante Covid-19"

Ítem	Dimensión	Pertinencia <sup>1</sup>		Relevancia <sup>2</sup>		Claridad <sup>3</sup>		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
1.	Variable 1: PACIENTE							
1.1.	Dimensión 1: Características Socio-demográficas del Paciente							
1.1.1.	Sexo	X		X		X		
1.1.2.	Edad	X		X		X		
1.1.3.	Peso	X		X		X		
1.1.4.	Talla	X		X		X		
2.	Variable 2: CONSUMO DE MEDICAMENTO							
2.1.	Dimensión 1: Patrones de Uso o consumo							
2.1.1.	Motivo de uso o consumo	X		X		X		
2.1.2.	Formas de Consumo (según FF, oral)	X		X		X		
2.1.3.	Tipo de bebida con que consume la FF	X		X		X		
2.1.4.	Cantidad de Bebida con que consume la FF	X		X		X		
2.1.5.	Patología que señala el inserto o Ficha Técnica	X		X		X		
2.1.6.	Dosis que consume	X		X		X		
2.1.7.	Frecuencia sugerida	X		X		X		
2.1.8.	Tiempo de tratamiento	X		X		X		
2.1.9.	Otras enfermedades	X			X		X	Comorbilidad
2.1.10.	Uso de otros medicamentos	X		X		X		
2.1.11.	*Ingesta de alcohol	X		X		X		
2.1.12.	*Tabaquismo	X		X		X		
2.1.13.	*Sedentismo	X		X		X		
2.1.14.	*Alimentación no balanceada	X		X		X		
3.	Variable 3: REACCION ADVERSA A MEDICAMENTO							
3.1.	Dimensión 1: Detección de Sospecha de RAM							
3.1.1.	**Desarrollo de RAM	X		X		X		
3.1.2.	**Imputación de causalidad de la RAM	X		X		X		
3.1.3.	Tiempo a la RAM	X		X		X		
3.1.4.	Información vigente sobre la RAM	X			X		X	Especificar

Fuente: Elaboración propia\*\*\*

\* La determinación de hábitos nocivos, que influyen se baso en la Guía STEPS para Factores de Riesgos de la OMS.

\*\* El Desarrollo de RAM e Imputación, se basan en los documentos de DIGEMID sobre Notificación de Sospechas RAM para profesionales de salud y el algoritmo aprobado para establecer Causalidad de Karl y Lasagna modificado.

\*\*\* Adaptado de García Milán, Ana Julia, Alonso Carbonell, Liuba, López Puig, Pedro, León Cabrera, Pablo, Definición de consumo de medicamentos y su patrón. Horizonte Sanitario [Internet]. 2013;12(3):79-83. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457845145002>

Observaciones (precisar si hay suficiencia): Existe suficiencia para la recolección de datos

Opinión de aplicabilidad:      Aplicable [ X ]                      Aplicable después de corregir [ ]                      No aplicable [ ]

Apellidos y nombres del juez validador. Mg: Adela Marlene Collantes Llacza.

DNI: 44607852

Especialidad del Validador: Maestro en Farmacia y Bioquímica con mención en Farmacología.

Fecha: 02 de diciembre 2021

Firma:

  
 Adela Marlene Collantes Llacza  
 O.M.E. Farmacología  
 C.O.P. 1018

<sup>1</sup> Pertinencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

<sup>2</sup> Relevancia: ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

<sup>3</sup> Claridad: Se entiende sin dificultad alguna el enunciado del ítem, es conciso, exacto y directo

Nota: Suficiencia, se dice suficiencia cuando los ítems planteados son suficientes para medir la dimensión

## CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DE LOS INSTRUMENTOS:

**Título de Investigación:** "Determinación, características y análisis de las Sospechas de Reacciones Adversas a

**Medicamentos no notificadas durante Covid-19"**

Ítem	Dimensión	Pertenencia <sup>I</sup>		Relevancia <sup>II</sup>		Claridad <sup>III</sup>		Sugerencias
		Si	No	Si	No	Si	No	
1.	Variable 1: PACIENTE							
1.1.	Dimensión 1: Características Socio-demográficas del Paciente							
1.1.1.	Sexo	✓		✓		✓		
1.1.2.	Edad	✓		✓		✓		
1.1.3.	Peso	✓		✓		✓		
1.1.4.	Talla	✓		✓		✓		
2.	Variable 2: CONSUMO DE MEDICAMENTO							
2.1.	Dimensión 1: Patrones de Uso o consumo							
2.1.1.	Motivo de uso o consumo	✓		✓		✓		
2.1.2.	Formas de Consumo (según FF, oral)	✓		✓		✓		
2.1.3.	Tipo de bebida con que consume la FF	✓		✓		✓		
2.1.4.	Cantidad de Bebida con que consume la FF	✓		✓		✓		
2.1.5.	Patología que señala el inserto o Ficha Técnica	✓		✓		✓		
2.1.6.	Dosis que consume	✓		✓		✓		
2.1.7.	Frecuencia sugerida	✓		✓		✓		
2.1.8.	Tiempo de tratamiento	✓		✓		✓		
2.1.9.	Otras enfermedades	✓		✓		✓		
2.1.10.	Uso de otros medicamentos	✓		✓		✓		
2.1.11.	*Ingesta de alcohol	✓		✓		✓		
2.1.12.	*Tabaquismo	✓		✓		✓		
2.1.13.	*Sedentarismo	✓		✓		✓		
2.1.14.	*Alimentación no balanceada	✓		✓		✓		
3.	Variable 3: REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTO							
3.1.	Dimensión 1: Detección de Sospecha de RAM							
3.1.1.	**Desarrollo de RAM	✓		✓		✓		
3.1.2.	**Imputación de causalidad de la RAM	✓		✓		✓		
3.1.3.	Tiempo a la RAM	✓		✓		✓		
3.1.4.	Información vigente sobre la RAM	✓		✓		✓		

Fuente: Elaboración propia\*\*\*

\* La determinación de hábitos nocivos, que influyen se basó en la Guía STEPS para Factores de Riesgos de la OMS.

\*\* El Desarrollo de RAM e Imputación, se basan en los documentos de DIGEMID sobre Notificación de Sospechas RAM para profesionales de salud y el algoritmo aprobado para establecer Causalidad de Kart y Lasagna modificado.

\*\*\* Adaptado de García Milian, Ana Julia, Alonso Carbonell, Liuba, López Puig, Pedro, León Cabrera, Pablo, Definición de consumo de medicamentos y su patrón. Horizonte Sanitario [Internet]. 2013;12(3):79-83. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457845145002>

Observaciones (precisar si hay suficiencia): HAY SUFICIENCIA

**APELLIDOS Y NOMBRES DEL VALIDADOR:** HORNA SANDOVAL CONSUELO BERTA

Opinión de aplicabilidad:      Aplicable [X]                      Aplicable después de corregir [ ]                      No aplicable [ ]

Apellidos y nombres del juez validador. Dr/ Mg: Dra. Horna Sandoval Consuelo Berta

DNI: 10560738

Especialidad del Validador: ...Químico Farmacéutico

Fecha: ...1 de diciembre del 2021

Firma: 

Dra. QF. HORNA SANDOVAL CONSUELO BERTA

CQFP. 04121

<sup>I</sup> Pertenencia: El ítem corresponde al concepto teórico formulado.

<sup>II</sup> Relevancia: ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo

## Anexo 4: Aprobación por Comité de Ética en Investigación



Comite de Etica E Investigacion

para yennybellidofuentes, mí ▾

sáb, 11 dic, 23:31 (hace 4 días) ☆ ↶

Estimado Dr. Pedro Castillo

De acuerdo a los estándares éticos nacionales e internacionales, *si la propuesta de investigación ya cuenta con una aprobación por un Comité de Ética (INMENZA, INS, PRISA), no se exige la aprobación adicional por otro comité. De solicitar la aprobación adicional por parte de otro Comité de ética, corresponde netamente a la decisión de la tesista/investigadora y de los requisitos/ indicaciones brindadas por las escuelas.*

Por otro lado, el Comité de ética brinda revisión a los protocolos de estudio previo al inicio de su ejecución, con el fin de salvaguardar la integridad de los sujetos de estudio y disminuir los riesgos presentes en la investigación.

De contar con alguna duda y/o consulta adicional, sírvase dejar su número de contacto. Para poder comunicarnos a la brevedad.

Un gusto saludarle, muy atentamente.

--

Yenny M. Bellido Fuentes |

Presidenta CIEI-UNW



### **CERTIFICADO DE APROBACIÓN N°0035-2020 CIEI**

Por el presente, el presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de Investigaciones Médicas en Salud, certifica que, mediante revisión del 15 de setiembre del 2020, se aprobaron los siguientes documentos del estudio "Determinación, características y análisis de sospechas de reacciones adversas a medicamentos no notificadas durante Covid-19".

- Protocolo del estudio, versión 3.0 de fecha 31/08/2020
- Formulario de Consentimiento informado para pacientes con edad mayor o igual a 18 años, versión 3.0 de fecha 31/08/2020
- Formulario Electrónico de Captura de Datos (CRF) – Entrevista de selección, versión 3.0 de fecha 31/08/2020

La aprobación por este Comité es válida para Pharm & Bioch E.I.R.L. siendo el Dr. Pedro Félix Castillo Soto su investigador principal.

La presente aprobación tiene vigencia del 15 de setiembre del 2020 al 14 de setiembre del 2021.

Lima, 15 de setiembre del 2020.

Aldo Javier Luchetti Rodríguez  
PRESIDENTE  
Comité Institucional de Ética en Investigación  
Investigaciones Médicas en Salud

## **Anexo 5: Formato de Consentimiento Informado**

“DETERMINACIÓN, CARACTERÍSTICAS Y ANÁLISIS DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS NO NOTIFICADAS DURANTE COVID-19”

### **FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

MAYORES DE 18 AÑOS DE EDAD

Versión: 03 (31.08.2020)

**Tesista Investigador:** Br. Tatiana Marengo Yaramé

Estas hojas del Formulario de Consentimiento Informado pueden contener palabras que Usted no entienda. Por favor pregunte al investigador principal, para que le explique cualquier palabra o información que Usted no entienda claramente. Usted puede llevarse a su casa una copia de este consentimiento para pensar sobre este estudio para discutir con su familia y/o personas cercanas antes de tomar su decisión.

#### **DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR**

Estamos solicitando su participación como voluntario/a en un estudio de investigación. Este formato brinda información que ayudará a que Usted decida si desea participar en el estudio o no. Usted puede preguntar acerca del por qué estoy haciendo este estudio. Usted es libre de preguntar sobre posibles riesgos y beneficio, sus derechos como voluntario/a, y sobre cualquier aspecto de este estudio que no esté claro. Cuando todas sus preguntas hayan sido contestadas, Usted puede decidir si desea participar en el estudio o no. Este proceso se llama “consentimiento informado”. A Usted, si así lo deseara se le dará una copia de este documento.

#### **INTRODUCCION**

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que Usted decida participar en el estudio por favor lea este consentimiento cuidadosamente. Haga todas las preguntas que Usted tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios.

#### **PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

El propósito de este estudio es conocer las reacciones adversas de los medicamentos variados que se han consumido durante este periodo de pandemia de covid-19. Estamos haciendo este estudio porque es de interés para la salud pública conocer sobre la seguridad postcomercialización de los medicamentos en nuestro país.

#### **PARTICIPANTES DEL ESTUDIO**

El estudio es completamente voluntario. Usted puede participar o abandonar el estudio en cualquier momento sin ser penalizado ni perder los beneficios.

#### **PROCEDIMIENTOS**

Si Usted acepta participar en este estudio, le haremos una encuesta donde preguntaremos acerca de sus datos personales y sobre algunos aspectos demográficos (“*por ejemplo, su edad, peso y altura*”) y forma de uso de los medicamentos. Adicionalmente lo llamaremos por teléfono o estaremos en contacto de acuerdo al medio de comunicación que Usted determine (y con el debido cuidado de evitar contagio), para preguntarle si usted ha tenido alguna experiencia desagradable con medicamentos (náuseas, vómitos, ardor estomacal, mareos, dolor de cabeza, etc.), es decir tuvo un efecto no deseado o alguna molestia. Si cuando tuvo estas sensaciones desagradables en la farmacia, botica u otro centro alguien le pidió información, que hizo, suspendió tratamiento.

Usted no tiene que responder a ninguna pregunta que Usted no desee contestar, y puede continuar con el resto de las encuestas sin ningún problema. Sus respuestas serán totalmente confidenciales. El reporte de este estudio no detallará ninguna información que pudiera identificarlo.

## **RIESGOS, TENSIÓN O MOLESTIAS**

Algunas personas pueden sentirse incómodas al ser entrevistadas. Por favor, trate de responder de la manera más honesta posible. Trataré que Usted se sienta cómodo(a). Respetaré su derecho de no hablar de cosas que Usted no desea hablar. Usted puede no contestar alguna de las preguntas sin que esto afecte su participación en el estudio.

## **BENEFICIO DE ESTE ESTUDIO**

Debe quedar claro que Usted no recibirá ningún beneficio económico o de otro tipo por participar en este estudio. Su participación es un aporte para la información sobre el uso de medicamentos y el conocimiento de la seguridad de este.

## **INFORMACIÓN ADICIONAL**

Usted es libre de solicitar información en cualquier momento y de rehusarse a responder cualquier pregunta o de participar durante el estudio. Tiene el derecho de recibir respuesta que satisfagan sus inquietudes. Si tiene alguna pregunta respecto al estudio, puede preguntar al tesista investigador, llamando a la persona señalada como contacto en la siguiente página.

## **PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD**

La información personal que Usted dará en este estudio permanecerá en secreto y no será proporcionada a ninguna persona diferente a Usted bajo ninguna circunstancia. Como paciente se le asignará un código de tal forma que no se conocerá su identidad.

Los resultados de esta investigación serán de uso en mi tesis de pregrado y pueden ser publicados en revistas científicas o ser presentados en las reuniones científicas, pero la identidad suya no será divulgada.

La información puede ser revisada por el Comité de Ética Institucional de Investigación de INMENSA, conformada por un grupo de personas quienes realizarán la revisión independiente de la investigación según los requisitos que regulan la investigación.

Solo el tesista investigador, la empresa de investigación Pharm & Bioch y su asesor tendrán acceso a esta investigación y mantendrá la información en absoluta confidencialidad indefinidamente sobre este estudio. Todos los documentos físicos serán guardados en archivos lacrados y cerrados o en servidor de Pharm & Bioch con claves o contraseñas.

## **DERECHO A RETIRARSE DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento. Sin embargo, los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte del estudio a menos que Usted solicite expresamente que su identificación y los datos sobre el paciente sean borrados de nuestra base de datos. Al retirar su participación Usted deberá informar al tesista investigador si desea que sus respuestas sean eliminadas, los resultados de la evaluación serán incinerados y eliminados de la base de datos.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Es su decisión participar en este estudio o no. No hay ningún costo involucrado en este estudio.

## **DECLARACIÓN DEL PARTICIPANTE**

Se me ha explicado todo lo que necesitaba saber del presente estudio de investigación. Por lo que, voluntariamente acepto participar en este estudio. Sé que puedo retirarme en cualquier momento. He tenido la oportunidad de hacer preguntas. Si tuviera otra pregunta acerca del estudio o acerca de mis derechos como participante en un proyecto de investigación serán respondidas por el tesista investigador. Si tengo preguntas acerca de mis derechos como participante en un proyecto de investigación puedo comunicarme con el Comité de Ética Institucional de INMENSA.

“Si usted tiene cualquier pregunta sobre sus derechos como participante o aspectos éticos del estudio, puede comunicarse con el Comité de Ética Institucional de Investigación de INMENSA, teléfono 613-6161 o al correo electrónico [comite.etica@inmensa.org](mailto:comite.etica@inmensa.org). Un Comité de Ética está conformado por un grupo de personas de ámbitos científicos y no científicos que realizan la revisión inicial y permanente del estudio de investigación para mantener la seguridad y proteger los derechos de los pacientes.”

Datos de contacto del tesista Investigador:

Llamar a *Tatiana Marengo Yarame*, teléfono 991528461

-----	-----	-----	-----
Nombre del Paciente	D.N.I.	Fecha	Firma

-----	-----	-----	-----
Nombre del testigo	D.N.I.	Fecha	Firma

-----	-----	-----	-----
Nombre del Investigador	D.N.I.	Fecha	Firma

Cc -Participante

-Archivo del investigador

## Anexo 6: Carta de aprobación de la Institución para recolección de datos

Calle 2 de mayo # 516 (Of. 201) Ed. Icono II  
Miraflores - Lima - Perú  
informes@pharmbioch.com.pe  
www.pharmbioch.com.pe



01 DE SEPTIEMBRE DE 2020

A quien corresponda:

**Asunto:** CONVENIO DE COLABORACIÓN DE INVESTIGACIÓN PARA DATOS DE PACIENTES EN ESTUDIO

El que suscribe, Representante Legal de la empresa PHARM & BIOCH E.I.R.L., con RUC: 20600868676,

**HACE CONSTAR:**

Que, la señorita **TATIANA MARENGO YARAME**, identificada con D.N.I. N° 46447745, bachiller de la carrera profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Privada Norbert Wiener;

Cuenta con el soporte integral de colaboración en investigación por parte de la empresa Pharm & Bioch, dedicada a estudios de eficacia y seguridad de medicamentos, según obra en la partida registral N° 13529252 y el título registral N° 2015-01098110.

Por tanto, la alumna contribuye con nosotros a aportar captación de pacientes en establecimientos farmacéuticos que tienen convenio con nosotros y se le proporcionara los resultados que su muestra de estudio necesite, para el mismo tenor de investigación que tenemos en "seguimiento farmacoterapéutico".

Le hacemos entrega de la presente, para los fines que estime por conveniente.

Sin otro particular,

**PHARM & BIOCH**  
Pedro Castillo B. MSc QF  
REPRESENTANTE LEGAL PRINCIPAL

## Anexo 7: Informe de Similitud de Turnitin

### Revisión\_Asesor

#### INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>20%</b>	<b>19%</b>	<b>5%</b>	<b>10%</b>
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

#### FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>www.cofepris.gob.mx</b> Fuente de Internet	<b>1 %</b>
<b>2</b>	<b>Submitted to Universidad de Huanuco</b> Trabajo del estudiante	<b>1 %</b>
<b>3</b>	<b>revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1 %</b>
<b>4</b>	<b>buleria.unileon.es</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1 %</b>
<b>5</b>	<b>www.uandina.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1 %</b>
<b>6</b>	<b>www.repositorio.uancv.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1 %</b>
<b>7</b>	<b>prisa.ins.gob.pe</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1 %</b>
<b>8</b>	<b>marymountschool.imolko.com</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1 %</b>
<b>9</b>	<b>www.bdigital.unal.edu.co</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1 %</b>