



Universidad
Norbert Wiener

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**Notificación e incidencias de sospechas de reacciones adversas
del enantato de noretisterona y valerato de estradiol en adultos
atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022**

Tesis para optar el Título profesional de Químico Farmacéutico

Presentado por:

Br. SALAZAR NÚÑEZ VERÓNICA MERCEDES


Código ORCID: 0000-0002-7826-0481

Br. SURICHAQUI TICSE, CARLOS EDUARDO

Código ORCID: 0000-0001-5982-5099

Lima – Perú

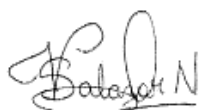
2022

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01

Yo, **Verónica Mercedes Salazar Núñez** egresada de la Facultad de Farmacia y Bioquímica y Escuela Académica Profesional de Farmacia y Bioquímica / Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“Notificación e incidencias de sospechas de reacciones adversas del enantato de noretisterona y valerato de estradiol en adultos atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022”** Asesorado por el docente: Pedro Felix Castillo Soto DNI: 16400865 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1259-9335> tiene un índice de similitud de 9 (nueve) % con código oid:14912:219232890 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Verónica Mercedes Salazar Núñez
 DNI: 42101081




.....
 Carlos Eduardo Surichaqui Ticse
 DNI: 73127982



.....
 Castillo S., Pedro/MSc. Q.F.
 Pedro Felix Castillo Soto
 DNI: 16400865

Lima, 26 de febrero de 2023

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01

Yo, **Carlos Eduardo Surichaqui Ticse** egresado de la Facultad de Farmacia y Biquímica y Escuela Académica Profesional de Farmacia y Bioquímica / Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“Notificación e incidencias de sospechas de reacciones adversas del enantato de noretisterona y valerato de estradiol en adultos atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022”** Asesorado por el docente: Pedro Felix Castillo Soto DNI: 16400865 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1259-9335> tiene un índice de similitud de 9 (nueve) % con código oid:14912:219232890 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Verónica Mercedes Salazar Núñez
 DNI: 42101081



.....
 Carlos Eduardo Surichaqui Ticse
 DNI: 73127982



.....
 Castillo S., Pedro / MSc. Q.F.
 Pedro Felix Castillo Soto
 DNI: 16400865

Lima, 26 de febrero de 2023

Tesis

**Notificación e incidencias de sospechas de reacciones adversas
del enantato de noretisterona y valerato de estradiol en adultos
atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022**

Línea de investigación

Salud y bienestar

Asesor:

Mg. Pedro Félix Castillo Soto

Código ORCID: 0000-0002-1259-9335

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mi madre que siempre estuvo apoyándome en todo momento y a los valores que me inculcó para ser un hombre de bien. Gracias a ella he logrado mi meta.

Carlos Eduardo Surichaqui Ticse

El presente trabajo de investigación está dedicado a Dios, mi familia, mis amistades y docentes quienes me acompañaron en este camino.

Verónica Mercedes Salazar Núñez

AGRADECIMIENTO

A Dios por darnos la oportunidad de concluir nuestra etapa universitaria y contribuir con el bienestar de la sociedad.

A la Universidad Norbert Wiener por permitirnos desarrollarnos profesionalmente en nuestra querida Facultad de Farmacia y Bioquímica.

A nuestro asesor de tesis el Mg. Pedro Castillo Soto, quien con sus conocimientos nos permitió desarrollar el presente estudio, permitiéndonos contribuir con la investigación en las Ciencias de Salud.

A nuestros docentes por sus aportes en nuestra formación académica.

Los autores

Índice general

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO	iii
Índice general	iv
Índice de tablas	vii
Resumen	viii
Abstract.....	ix
INTRODUCCIÓN.....	x
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	1
1.1. Planteamiento del problema.....	1
1.2. Formulación del problema	3
1.2.1. Problema general	3
1.2.2. Problemas específicos.....	3
1.3. Objetivos de la investigación.....	3
1.3.1. Objetivo general	3
1.3.2. Objetivos específicos.....	3
1.4. Justificación	4
1.4.1. Teórica.....	4
1.4.2. Metodológica.....	4
1.4.3. Práctica	4
1.5. Delimitaciones de la investigación	5
1.5.1. Temporal.....	5
1.5.2. Espacial.....	5
1.5.3. Recursos.....	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	6
2.1. Antecedentes	6
2.1.1. Antecedentes internacionales	6
2.1.2. Antecedentes Nacionales.....	11
2.2. Bases teóricas.....	14
2.2.1. Notificación espontánea	14

2.2.2.	Incidencia.....	14
2.2.4.	Clasificación de la RAM	15
2.2.5.1.	Evaluación de la causalidad	16
2.2.5.2.	Relacionadas a la gravedad.....	18
2.2.6.	Factores que predisponen la presencia de RAM	19
2.2.7.	Anticonceptivos hormonales inyectables mensuales.....	19
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....		22
3.1.	Método de la investigación	22
3.2.	Enfoque de la investigación.....	22
3.3.	Tipo de investigación.....	22
3.4.	Diseño de la investigación	22
3.5.	Variables y operacionalización	25
3.6.	Técnicas e instrumentos de recolección de datos	27
3.6.1.	Técnica:	27
3.6.2.	Descripción de instrumentos	27
3.6.3.	Validación:.....	32
3.6.4.	Confiabilidad	32
3.7.	Plan de procesamiento y análisis de datos:	32
3.8.	Aspectos éticos:	33
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....		34
4.1.	Resultados	34
4.1.1.	Análisis descriptivos de resultados.....	34
4.1.2.	Discusión de resultados	39
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		42
5.1.	Conclusiones	42
5.2.	Recomendaciones	43
REFERENCIAS		44
ANEXOS		51
	Anexo 1. Matriz de consistencia.....	51
	Anexo 2. Instrumento.....	53
	2. Entrevista de Seguimiento (CRF)	58

Anexo 3. Validez de instrumento.....	60
Anexo 4. Confiabilidad del instrumento.....	63
Anexo 5. Aprobación del Comité de ética.....	64
Anexo 6. Formato de consentimiento informado	65
Anexo 7. Carta de aprobación de la institución para la recolección de datos.....	67
Anexo 8. Testimonios fotográficos.....	69
Anexo 9. Informe del asesor de turnitin.....	70

Índice de tablas

1. Tabla 1: Datos generales de las características demográficas de los adultos consumidores de enantato de noretisterona y valerato de estradiol atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022 34
2. Tabla 2: Dato general de la recomendación de uso reportado del enantato de noretisterona y valerato en estradiol en adultos atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022 35
3. Tabla 3: Datos generales de las características de los medicamentos concomitantes de los últimos 3 meses, según código de clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC)..... 35
4. Tabla 4: Datos generales de las características de los medicamentos concomitantes de los últimos 3 meses, según Código ATC (detalle individual, en orden descendente). 36
5. Tabla 5: Datos generales de enfermedades preexistentes de los adultos que consumieron enantato de noretisterona y valerato de estradiol atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022..... 37
6. Tabla 6: Datos generales de la estimación de incidencia acumulada de RAM y error de medicación del enantato de noretisterona y valerato de estradiol 37
7. Tabla 7: Datos generales de las características de las reacciones adversas con la Imputación de causalidad de las sospechas de RAM reportadas del enantato de noretisterona y valerato de estradiol..... 38

Resumen

El presente estudio tuvo como **objetivo**: “determinar la incidencia de reacciones adversas del consumo del producto enantato de noretisterona y valerato de estradiol en adultos atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022”. **Método**: el estudio fue básico, no experimental, descriptivo y transversal. El instrumento utilizado fue una entrevista validada. La muestra seleccionada fue de 85 pacientes. Los datos del paciente se recolectaron en el Formulario Electrónico de Captura de Datos del sistema informático JAZZ CLINICAL y las sospechas de reacciones adversas fueron recolectadas en el Formato Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos para Profesionales de Salud y migrados a la base de datos JAZZ SAFETY. Los datos generales fueron procesados a través del programa estadístico SPSS versión 23. **Resultados**: las características demográficas fueron: la edad promedio fue de 24,95 años, el sexo femenino participó al 100% (n=85) a pesar que se consideró al sexo masculino (uso off label), el peso promedio fue de 67,5 Kg, la talla promedio fue de 159,2 cm y el índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 26,6 kg/m². La enfermedad preexistente más concurrente fue la hipertensión con 31,6% (n=6). Se notificaron ocho pacientes con sospechas de reacciones adversas (dolor de la zona de aplicación y eritema en la zona de inyección). **Conclusión**: se determinó la incidencia acumulada de 9,42% (IC_{95%}: 0,0481 – 0,1808) valor que hace prevalecer la frecuencia de manifestación de reacciones adversas según Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS).

Palabras clave: Farmacovigilancia, Reacciones adversas, Anticonceptivos inyectables

Abstract

The present study had as objective: "to determine the incidence of adverse reactions of the consumption of the product norethisterone enanthate and estradiol valerate in adults treated in a pharmacy in San Juan de Lurigancho, 2022". Method: the study was basic, non-experimental, descriptive and cross-sectional. The instrument used was a validated interview. The selected sample was 85 patients. The patient's data was collected in the Electronic Data Capture Form of the JAZZ CLINICAL computer system and the suspected adverse reactions were collected in the Notification Format of Suspected Adverse Drug Reactions for Health Professionals and migrated to the database JAZZ SAFETY. The general data were processed through the statistical program SPSS version 23. Results: the demographic characteristics were: the average age was 24,95 years, the female sex participated 100% (n=85) despite the fact that gender was considered. male (off label use), the average weight was 67,5 kg, the average height was 159,2 cm and the average body mass index (IMC) was 26,6 kg/m². The most concurrent pre-existing disease was hypertension with 31,6% (n=6). Eight patients with suspected adverse reactions (application site pain and injection site erythema) were reported. Conclusion: the cumulative incidence of 9,42% (95% CI: 0,0481 – 0,1808) was determined, a value that makes the frequency of manifestation of adverse reactions prevail according to the Council of International Organizations of Medical Sciences (CIOMS).

Keywords: Pharmacovigilance, Adverse reactions, Injectable contraceptives.

INTRODUCCIÓN

La notificación de sospechas de reacciones adversas es la comunicación de la detección de una reacción no esperada del medicamento. Al notificar las reacciones adversas del medicamento (RAM) se calcula la incidencia, que es el número de casos que se calcularon en este estudio.

El Registro Sanitario de la especialidad farmacéutica no garantiza su perfil de seguridad, por ello se debe monitorear las reacciones adversas presentadas durante su administración. Los factores que predisponen la aparición de una RAM pueden surgir del paciente, del medicamento o tratamiento, por ello es importante notificarlas, lo que permite actualizar la información en el inserto.

En el primer capítulo de esta investigación, se describen los siguientes puntos como el planteamiento del problema, la formulación del problema, los objetivos, la justificación y las delimitaciones. En el capítulo II se describen los antecedentes y las bases teóricas del tema de investigación, no se realizó hipótesis. La metodología, el tipo y el diseño del estudio, así como la población, la muestra, el instrumento, la estrategia de muestreo y la recolección de datos, se tratan con detalle en el Capítulo III. Los resultados y las discusiones se describen en el Capítulo IV. El Capítulo V finaliza con las conclusiones y sugerencias.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

La farmacovigilancia como gestión de las sospechas RAM trata de captar información de riesgos a todos los productos farmacéuticos, dentro de los cuales se encuentra enantato de noretisterona y valerato de estradiol, este producto a pesar de tener autorización de vida para su comercialización, no significa que su eficacia y seguridad estén plenamente establecidas (1).

En la fase IV los reportes de reacciones adversas son limitadas por lo que en su comercialización es importante notificar las RAM para sincerar la información de seguridad del medicamento. La raza es un factor que influye en la farmacocinética que conlleva a tener detección de reacciones adversas distinta a otra etnia (2).

A pesar de que la especialidad farmacéutica cuente con registro sanitario no significa que su perfil de seguridad sea conocido en su totalidad. Las fases de desarrollo (fase I, fase II y fase III) incorpora ciertos números de pacientes reducidos para poder identificar RAM infrecuentes, además se realizan en periodos limitados y con criterios predefinidos que restringen la generalización de estos resultados a los escenarios de uso en la práctica clínica común (3).

Los medicamentos deben ser vigilados para garantizar su seguridad y a la vez proteger la salud del paciente durante su tratamiento (4). Laboratorio Unidos S.A. es el titular

del registro sanitario de SEXSEG que contiene enantato de noretisterona y valerato de estradiol, solución inyectable, con número de registro sanitario: EN02073 (5).

Cuando se hizo la entrega del registro sanitario a asociaciones de fármacos en los años noventa, estos no cumplían con los requisitos que ahora se solicitan, por lo que se deduce que existía deficiencia en cuanto al aseguramiento de la calidad del producto farmacéutico (6). Actualmente el titular del registro sanitario debe implementar farmacovigilancia en sus especialidades farmacéuticas. SEXSEG será sometido a reinscripción, ya que su registro sanitario está por vencer (7).

En el Perú, la forma de abordar las perspectivas de viabilidad y seguridad de los medicamentos es un tema que, a pesar de los lineamientos establecidos, se ejecuta de manera desvinculada; puntos de vista como los preliminares clínicos, la farmacovigilancia dinámica, la bioequivalencia, entre otros (8).

La anticoncepción debe integrarse en la consideración llamativa y discreta de los jóvenes, fundamentalmente en el grado esencial de atención, con sugerencias de métodos anticonceptivos de una manera sencilla y rápida, manteniendo la información como un derecho (9).

El producto a investigar presenta según su información en el inserto, reacciones adversas que fueron estudiadas por Muñoz (10), el cual describe en su estudio, que debido a factores individuales de las usuarias encontró diferentes reacciones y por consiguiente diversos datos. Es importante monitorizar el medicamento, para evaluar el beneficio-riesgo del mismo (10).

1.2. Formulación del problema

1.2.1. Problema general

¿Cuál será la incidencia de reacciones adversas del consumo del producto enantato de noretisterona y valerato de estradiol en adultos atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022?

1.2.2. Problemas específicos

- 1- ¿Qué características demográficas tendrán los pacientes consumidores del producto enantato de noretisterona y valerato de estradiol?
- 2- ¿Qué características tendrán los medicamentos concomitantes de los últimos 3 meses según código ATC y enfermedades preexistentes del paciente?
- 3- ¿Qué características tendrán las sospechas de reacciones adversas a medicamentos encontradas en cuanto a paciente, codificación MedDRA y análisis de causalidad e información vigente de la RAM?

1.3. Objetivos de la investigación

1.3.1. Objetivo general

Determinar la incidencia de reacciones adversas del consumo del producto enantato de noretisterona y valerato de estradiol en adultos atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022

1.3.2. Objetivos específicos

- 1- Describir las características demográficas de los pacientes consumidores del producto enantato de noretisterona y valerato de estradiol.

- 2- Determinar las características de los medicamentos concomitantes de los últimos 3 meses según código de clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC) y enfermedades preexistentes del paciente.
- 3- Determinar las características de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos encontradas en cuanto a paciente, codificación MedDRA y análisis de causalidad e información vigente de la RAM.

1.4. Justificación

1.4.1. Teórica

La ejecución de las notificaciones es primordial en la gestión de farmacovigilancia, la cual se realiza con la finalidad de contribuir en la calidad de vida y bienestar del paciente. Este estudio permitirá actualizar la información del perfil de seguridad del enantato de noretisterona y valerato de estradiol (11).

1.4.2. Metodológica

El estudio ofrece un instrumento, tipo entrevista que fue diseñado según el “formato de notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos u otros productos farmacéuticos por los profesionales de la salud”, el cual fue validado y podrá ser usado para otras investigaciones que se realicen en el futuro.

1.4.3. Práctica

Los reportes de las notificaciones de reacciones adversas permitirán la obtención de la incidencia acumulada de RAM del enantato de noretisterona y valerato de estradiol. Estos datos permitirán conocer la frecuencia de las RAM y la posible actualización del inserto.

1.5. Delimitaciones de la investigación

1.5.1. Temporal

La investigación se desarrolló durante el mes mayo hasta el mes de noviembre del año 2022.

1.5.2. Espacial

Se entrevistaron 85 pacientes consumidores de enantato de noretisterona y valerato de estradiol que asistieron a la Botica SANAYFARMA, ubicada en la Av. Pirámide del Sol N° 417 Urb. Zarate en el distrito de San Juan de Lurigancho.

1.5.3. Recursos

Recurso humano: se contó con el apoyo del asesor, además del personal de salud que labora en la botica donde se realizó la investigación.

Recursos financieros: los recursos económicos fueron aportados por los investigadores.

Recursos tecnológicos: se contaron con el apoyo tecnológico, teléfono, internet y laptops.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

2.1.1. Antecedentes internacionales

Tarragó et al. (2018) en este estudio marcaron como objetivo “efectuar aquella revisión de estos conocimientos sobre el tema de Farmacovigilancia, la gestión de suministro de esta información sobre sospechas de RAM que es tanto un deber moral para el médico y otros profesionales de salud como un aspecto de la atención al paciente y la infranotificación de estos reportes”. **Metodología:** ejecutó una investigación de revisión sistemática, consultando bases de datos como LILACS, PAHO, Scielo, EMBASE, Google Scholar, PubMed e Informed, para la búsqueda de artículos únicos, teorías, otros artículos de encuesta y diarios que tengan un alto registro de referencias distribuidas desde 1937 hasta 2017, en español o en inglés. **Resultados:** se reconocieron un total de 100 artículos, de los cuales 30 fueron elegidos como útiles para refrescar las ideas relacionadas con las disciplinas de la Farmacovigilancia. **Conclusión:** en el desarrollo clínico, hay algunos factores que pueden impedir la identificación de las RAM y, por lo tanto, aportar a la subnotificación. El subregistro en la farmacovigilancia es una realidad generalizada, y la mayoría de las distribuciones desglosadas de Europa y las naciones latinoamericanas, por ejemplo, Colombia, perciben ritmos bajos de detalle (12).

Fresse et al. (2020) en la investigación realizaron como objetivo “caracterizar cualitativamente la cardiotoxicidad asociada con lopinavir/ritonavir en el contexto de COVID-19”. **Metodología:** cada RAM cardíaca transmitida fue revisada primero por un farmacovigilante para evaluar los datos faltantes necesarios para la experiencia y, en particular, los electrocardiogramas (ECG) antes, durante y después de la interrupción del tratamiento, cuando fue necesario. Síntomas, características del paciente (sexo, edad, comorbilidades), regímenes terapéuticos y fechas de prescripción, tiempo de aparición, resultado de la RAM, concentraciones del fármaco cuando estén disponibles, fármacos concomitantes (especialmente los que se sabe que inducen la prolongación del intervalo QT), potasemia, magnesemia, insuficiencia renal. **Resultados:** cuando estuvo disponible, se promedió la concentración plasmática residual de lopinavir y se comparó con los valores normales. Se informaron cinco arritmias ventriculares (17,9 %), Se informaron seis casos de trastornos de la conducción (21,4%), incluidos 5 bradicardias y un bloqueo de rama. Estas RAM retrocedieron con la interrupción de LPV/r y no requirieron ningún marcapasos temporal o permanente. De los 22 pacientes, 9 (40,9%) presentaban al menos 1 factor de riesgo de disminución de la reserva de repolarización cardíaca. En 8 casos (36,4%), fue una prescripción conjunta de COVID-19: 4 casos en asociación con hidroxiclороquina, 3 casos en asociación con azitromicina y 1 caso con eritromicina (indicación COVID-19), que son tres bloqueadores I Kr relevantes, De 22 informes, 15 (68,2%) estaban respaldados por ECG disponibles y los 7 restantes tenían suficiente información específica notificada para realizar un análisis concluyente. **Conclusión:** en cuanto a la hidroxiclороquina, informamos un aumento de RAM cardíacas asociadas con el uso empírico de LPV/r durante la pandemia de

COVID-19. Es probable que estas reacciones adversas reflejen propiedades de bloqueo multicanal de LPV/r de importancia clínica, incluido el bloqueo de hERG. El riesgo de prolongación del intervalo QT, sospechado desde el lanzamiento de LPV/r, ahora se evalúa con su variedad de reacciones adversas cardíacas "clásicas" informadas durante la pandemia de COVID-19. LPV/r SmPC debe implementarse y su uso de beneficio/riesgo, aún cuestionable en ausencia de efectividad, debe reevaluarse durante COVID-19 (13).

Chebané et al. (2015) esta investigación tiene como objetivo “identificar las principales clases farmacológicas que inducen pancreatitis utilizando notificaciones espontáneas registrados en la base de datos de farmacovigilancia francesa (FPVD)”.

Metodología: los casos de pancreatitis registrados en FPVD entre el 1 de enero de 1985 y el 31 de diciembre de 2013 fueron seleccionados utilizando los criterios de la conferencia de consenso de 2001 de la Alta Autoridad Sanitaria francesa. **Resultados:** durante este período se seleccionaron 2975 observaciones de las cuales 1151 cumplían criterios de pancreatitis inducida por fármacos (es decir, 0,22% del total de notificaciones en la FPVD). **Conclusión:** según la clasificación ATC, las clases farmacológicas encontradas con mayor frecuencia fueron antirretrovirales, analgésicos, hipolipemiantes, inmunosupresores y secretores de insulina. Para algunos medicamentos (metformina, omeprazol, etc.) la pancreatitis estaba "sin etiquetar" en el resumen de características del producto. Esta revisión permite identificar las principales clases de fármacos implicados actualmente en la notificación espontánea de pancreatitis en Francia (14).

Lopez et al. (2021) en esta investigación el objetivo realizado es “determinar las características de las RAM en pacientes pediátricos registrados en la base de datos del Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria de notificación espontánea durante un período de 11 años y compararlas entre diferentes subgrupos pediátricos de edades”. **Metodología:** el Programa de Farmacovigilancia Hospitalaria incluye el método de notificación espontánea, en el que las RAM son notificadas por enfermeras, médicos, estudiantes de medicina, farmacéuticos o farmacólogos clínicos del hospital. Las RAM provienen de cualquier paciente que visita el hospital, como pacientes que acuden a urgencias, pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios en seguimiento por especialistas del hospital. Un informe espontáneo de una RAM incluye la siguiente información: datos de identificación del paciente, nombre del fármaco sospechoso, descripción de la reacción adversa y datos de identificación del informador. Posteriormente, para cada caso notificado, los farmacólogos clínicos recopilan todos los datos detallados incluidos en la tarjeta amarilla para evaluar su atribución de causalidad. **Resultados:** el 44,7% (46 casos) fueron RAM tipo A y el 55,3% (57 casos) fueron RAM tipo B. El 40,8% (42 casos) de las RAM fueron intrahospitalarias, el 34% (35 casos) motivaron ingreso hospitalario y el resto se produjeron en consultas externas. Un total de 67 RAM pediátricas (65%) se consideraron de interés de farmacovigilancia. **Conclusión:** este estudio ha mostrado diferentes patrones en los fármacos involucrados y los tipos de RAM que ocurren según la edad de los pacientes pediátricos y destaca la necesidad de evaluar las RAM en la población pediátrica en el ámbito hospitalario. Estos resultados deben interpretarse con cautela debido a la notificación insuficiente y los sesgos en la notificación espontánea de RAM (15).

Gatti et al. (2020) este estudio tiene como objetivo “caracterizar el perfil de seguridad de los productos que contienen ácido alfa lipídico mediante el análisis de informes espontáneos de sospechas de reacciones adversas (RA)”. **Metodología:** la reacción adversa sospechosa de productos que contienen Ácido alfa lipídico se extrajeron del Sistema italiano de fitovigilancia (IPS) y se analizaron en términos de gravedad y causalidad (a través del sistema UMC de la OMS), con un enfoque específico en eventos médicos importantes (IME) y designados (DMEs). Para caracterizar el perfil de notificación desde una perspectiva internacional, también se consultó la OMS-VigiBase. **Resultados:** desde marzo de 2002 hasta febrero de 2020, de un total de 2147 informes, se recopilaron 116 informes relacionados con 212 reacciones adversas de productos que contienen Ácido alfa lipídico. Las mujeres estuvieron involucradas en el 68,1% de los casos. Los trastornos cutáneos (44,9%) y gastrointestinales (10,8%) fueron las reacciones adversas más frecuentemente representadas. La evaluación de la causalidad resultó definida (15), probable (35), posible (24), improbable (5) e inclasificable (37). En el 70% de los casos, los eventos ocurrieron dentro de los 30 días posteriores al uso de Ácido alfa lipídico. Cuarenta y cinco informes fueron graves (38,8%), siendo el síndrome autoinmune insulínico el informado con mayor frecuencia (N = 10). Se registraron IME en 20 casos, incluidos cuatro EMD (3 angioedema y un shock anafiláctico). Una distribución similar surgió de los informes 5641 en la OMS-VigiBase. **Conclusiones:** esta evaluación de seguridad en la vida real de los suplementos dietéticos que contienen Ácido alfa lipídico encontró una proporción sustancial de reacción adversa grave y no predecibles en el contexto italiano, respaldada por datos mundiales. La aparición temprana de trastornos cutáneos e inmunitarios, junto con la rara aparición de

hepatitis colestásica, exige una evaluación cuidadosa de los riesgos y los beneficios y un control continuo por parte de todas las partes interesadas, incluidos los prescriptores, los consumidores, los reguladores y los investigadores (16).

2.1.2. Antecedentes Nacionales

Vergara (2020) planificó en su estudio el **objetivo** principal de “conocer la influencia de los efectos colaterales de métodos anticonceptivos hormonales orales e inyectables con el abandono del método en usuarias atendidas en el Hospital Regional de Loreto 2019”. **Metodología:** fue retrospectivo y no experimental, de carácter explicativo. Las 623 historias clínicas perteneciente a las usuarias de planificación familiar que acudían a la consulta externa del Hospital Regional de Loreto, conformaron la muestra. **Resultados:** revelaron que el aumento de peso (43,8%), las náuseas y/o vómitos (28,7%), el dolor de cabeza (4,8%), el acné (4,7%) y ningún efecto secundario (3,5%) se asociaron al uso de anticonceptivos hormonales. Al igual que con las técnicas inyectables, su uso se acompañó de efectos secundarios como náuseas y mareos (28,7%), mal humor (14,3%), acné (4,7%), otros (aumento de peso, dolores de cabeza) (48,6%), y un 3,5% no tuvo ningún efecto secundario. **Conclusión:** que, los efectos colaterales de los métodos anticonceptivos hormonales sí influyen en el abandono del método en usuarias atendidas en el Hospital Regional de Loreto 2019 (17).

Barrientos y Gonzalo (2021) el estudio de investigación presentado contiene como **objetivo** “determinar de qué manera las reacciones adversas se relacionan con el uso de anticonceptivos hormonales en usuarias que acuden a Boticas Arcángel Rafael, 2021”. **Metodología:** se utilizó una técnica cuantitativa, consistente en una

investigación de tipo aplicada, de nivel correlacional y de diseño no experimental transversal. La población estuvo constituida por usuarias que acudieron a Boticas Arcángel Rafael en el año 2021 a comprar anticonceptivos hormonales. Fue constituida por 100 usuarias, se elaboró mediante el método de muestreo no probabilístico de conveniencia. Para la recolección de datos se empleó el método de encuesta. Como métodos de investigación, se emplearon dos cuestionarios, uno para seguir la duración del tratamiento anticonceptivo hormonal y otro para medir la incidencia de las reacciones negativas. **Resultados:** el programa SPSS se usó para realizar análisis de datos tanto descriptivo como inferencial o de comprobación de hipótesis. La principal conclusión fue que existe una conexión significativa entre las dos variables a un nivel medio, como indica el coeficiente de correlación de Spearman (rho) de 0,220 y el nivel de significación bilateral de 0,028. **Conclusión:** se concluyó que existe relación significativa entre las reacciones adversas y el uso de anticonceptivos hormonales en usuarias que acuden a Boticas Arcángel Rafael, 2021 (18).

Jiménez (2021) en la investigación presente, cuenta con el **objetivo** “determinar la incidencia de reacciones adversas del consumo del producto DOLOFARMEDIC Forte en tabletas recubiertas”. **Metodología:** el estudio fue observacional, prospectivo, descriptivo y analítico. **Resultados:** se halló una incidencia de 10,26 % (IC_{95%} de 3,37 – 17,14), que manifiesta las frecuencias de RAM según CIOMS. Las características reportadas en pacientes, según la edad promedio fue de 41,74 años, el 61,5 % (p= sexo femenino), peso promedio brindado fue 67,35 Kg, la talla promedio fue de 159,59 cm, el IMC fue de 36,42. **Conclusión:** La incidencia fue de 10,26 %,

el valor que domina sobre la frecuencia de reportes de Reacciones Adversas Medicamentosas según CIOMS (19).

Castillo (2017) en este estudio se evaluó como **objetivo** “determinar el perfil de seguridad del producto Irricer® Plus Tabletas Recubiertas”. **Metodología:** el nivel del estudio fue longitudinal, descriptivo y prospectivo la cual contribuyó para el perfil de seguridad del producto, el diseño es observacional realizado en un contexto de uso real. **Resultados:** se seleccionó a 139 pacientes con los criterios requeridos, las características demográficas halladas en relación al sexo femenino fueron de 47,5% y 52,5% fue de sexo masculino, la edad fue de 61,1 (10,8) años; el peso fue de 73 (12,8) Kg, la talla fue de 164 (8,0) cm; el IMC fue de 27,0 (3,6) Kg/m². La incidencia acumulada de sospechas de reacciones adversas medicamentos (total) fue de 0,072% (IC de 95% (0,034 – 0,127)). **Conclusión:** se determina finalmente, que no hay necesidad de actualizar el inserto porque la seguridad declarada, sigue siendo exacta con la información aprobada. Se continuará la vigilancia de cualquier nueva información importante de seguridad que se suscite en otras fuentes (20).

Fayad (2019) se estableció en este estudio un **objetivo** “determinar el perfil de seguridad del producto NEO-BB® Solución Gotas Pediátricas, con la finalidad de garantizar su consumo adecuado, así como determinar la frecuencia de reacciones adversas reportadas”. **Metodología:** se alcanzó información de fuentes primordiales, mediante cuestionarios dirigidos a los padres o algún familiar responsable de los niños con edad entre 1 a 3 años, el estudio fue observacional, descriptivo, prospectivo (temporal). **Resultados:** se documentaron siete casos

distintos a lo largo del seguimiento de 186 pacientes registrados, lo que supone un total de 7 reacciones adversas no graves (3,76%). No hay indicios de sospecha de reacciones adversas graves, las respuestas notificadas figuran en la información sobre el producto, las sospechas de reacciones adversas se abordan suspendiendo la medicación (n = 4), disminuyendo la dosis diaria (0,54%) o continuando el tratamiento tal cual (nº de pacientes 2), y no se recomendó ningún tratamiento especial. **Conclusión:** la información recolectada, ayudó a determinar el perfil de seguridad del producto que está acorde con la información autorizada en el inserto, no fue necesario la actualización del inserto (21).

2.2. Bases teóricas

2.2.1. Notificación espontánea

La notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos son procedimientos fundamentales para producir y hacer notaria las señales en farmacovigilancia y es un método empleado frecuentemente para poder identificar los problemas de seguridad que se van suscitando en el transcurso del tiempo después de la comercialización del medicamento (22).

Cuando el profesional de la salud observa alguna reacción adversa medicamentosa en el paciente, debe notificar la RAM a la Autoridad Nacional de Medicamentos (22).

2.2.2. Incidencia

Es la cantidad de nuevos casos de una enfermedad, efecto secundario, fallecimiento o lesión que se producen durante un periodo de tiempo determinado.

La incidencia muestra la probabilidad de que un individuo de una población específica se vea afectado por esa enfermedad (23).

2.2.3. Reacciones adversas medicamentosas

La Organización Mundial de la Salud (OMS) caracteriza una Reacción Adversa a un Medicamento como cualquier impacto inapropiado y desafortunado que ocurre después de la administración, a dosis regularmente utilizadas en pacientes para la profilaxis, diagnosticar o el tratamiento de una enfermedad y cualquier origen de la dependencia, abuso y uso inadecuado de los medicamentos, por ejemplo, errores de medicación (22) (24).

2.2.4. Clasificación de la RAM

2.2.4.1. Clasificación según Rawlins & Thompson

2.2.4.2. Clasificación según Rawlins & Thompson

- Respuestas de tipo A: están sujetas al sistema de actividad de la medicación o potencialmente al intervalo de dosis, como regla general, son regulares y tienen una tasa de mortalidad extremadamente baja. Su objetivo está conectado con alguna desviación del impacto activo farmacológico (secuela) o relacionado con algún impacto farmacológico no principal (impacto de seguridad) (25).
- Respuestas de tipo B: este tipo de respuestas no están enlazadas con la Farmacodinámica del medicamento, en este sentido, son en su mayoría raras, pasajero y tienen una alta tasa de mortalidad. Los modelos son las respuestas excéntricas (conectadas con polimorfismos hereditarios) y además las respuestas de sensibilidad (provocadas por los sistemas inmunológicos) (26).

Respuestas de acompañamiento:

- Tipo C: relacionado con medicamentos de acción retardada, o adicionalmente conectado a la colección de tranquilizantes. Una explicación es la resistencia, que se produce cuando se intenta aumentar la administración de dosis en grupos continuos o redundantes para conseguir el mismo efecto (27).
- Respuestas de tipo D: aparecen o se traslucen periodo después de la aplicación del medicamento, una explicación de esto es la teratogénesis o carcinogénesis (28).
- Respuestas de tipo E: su aparición está relacionada con la retirada repentina del medicamento. Una disminución constante de la dosis de medicación hasta la retirada completa del tratamiento podría prevenir la aparición de este tipo de respuestas (28).
- Respuestas de tipo F: son respuestas o impactos relacionados con especialistas distintos de la medicación activa del fármaco administrado, que pueden ser, por ejemplo, excipientes, contaminaciones o contaminantes (28).

2.2.5. Método de causalidad (KARCH Y LASAGNA)

La hoja de notificación de RAM debe abordar los componentes que se demandan para la evaluación de causalidad (29).

2.2.5.1. Evaluación de la causalidad

Categorías del algoritmo de Karch y Lasagna modificado (30).

- Definida: Respuesta del efecto adverso que se presenta en un acontecimiento clínico, como cambios en los resultados de laboratorio, que se produce en un patrón temporal predecible en relación con la administración del medicamento y

que no puede explicarse por una enfermedad subyacente o por el uso de otros fármacos o sustancias. Los síntomas de abstinencia deben ser clínicamente plausibles. Desde una perspectiva farmacológica o fenomenológica, el incidente debe ser concluyente, utilizando, si es necesario, un proceso de reexposición concluyente (30).

- Probable: Reacción adversa que se introduce como acontecimiento clínico, como cambios en los resultados de laboratorio, que se produce en un plazo predecible tras la administración del medicamento, es poco probable que esté causado por una enfermedad subyacente o por el consumo de otros medicamentos o sustancias, y responde clínicamente de forma adecuada a la retirada del medicamento. Para asignar esta definición, no son necesarios datos de reexposición (30).

- Posible: Reacción adversa que se introduce como acontecimiento clínico, como cambios en los resultados de laboratorio, que aparece en un plazo predecible tras la administración del medicamento, pero que también puede explicarse por una enfermedad subyacente o por el uso de otros tratamientos o sustancias. Puede haber omisiones o ambigüedades en los datos sobre la retirada del fármaco. (30).

- Condicional: Se sabe que el cuadro que se presenta no es un efecto secundario desfavorable del medicamento en cuestión, pero la secuencia temporal es razonable y la reacción no podría explicarse por el estado clínico del paciente. Además, se trata de un acontecimiento clínico, como cambios en los resultados de laboratorio, que se notifica como respuesta adversa y para el que se está revisando

información adicional o es necesaria para proporcionar una evaluación precisa.
(30).

2.2.5.2.Relacionadas a la gravedad

- **Leve:** Generalmente relacionados con signos y efectos secundarios reconocidos con prontitud. No necesitan tratamiento farmacológico, además no incrementan la estancia en la clínica de urgencias y pueden requerir la finalización de la medicación. También se considera una respuesta de tipo no grave (31).

- **Moderada:** Se consideran así las respuestas que retrasan las actividades del paciente, pero que no son peligrosas. Por lo general, necesitan un tratamiento farmacológico o pueden requerir la interferencia o la supresión del tratamiento con el medicamento que causa este tipo de RAM. También se considera una respuesta no grave (31).

- **Grave:** Se considera así cualquier ocasión que se produzca tras la utilización de cualquier parte de un medicamento y que produzca al menos una de las ocasiones que se acompañan (31).

a) Abre la vida a riesgo o resulta en el fallecimiento del paciente (31).

b) Requiere hospitalización o retrasa la estancia en la clínica médica (31).

c) Produce minusvalía o insuficiencia fija o importante (31).

d) Produce problemas o anomalías en el embrión o lactante (31).

e) Aumenta directa o implícitamente el fallecimiento del paciente (31).

2.2.6. Factores que predisponen la presencia de RAM

2.2.6.1. Factores dependientes del paciente

Fisiológicos: edad, sexo, embarazo, desnutrición y patológicos: enfermedades concomitantes y farmacogenéticos (32).

2.2.6.2. Factores del medicamento y el tratamiento

Farmacocinética, Formulación, Dosis, Vías de administración, Velocidad de Administración y la Polifarmacia (32).

2.2.7. Anticonceptivos hormonales inyectables mensuales

Los inyectables mensuales contienen dos hormonas un progestágeno y un estrógeno como las hormonas naturales (progesterona y estrógenos) presentes en el cuerpo de la mujer (Los anticonceptivos orales combinados también tienen estos dos tipos de hormonas) (33).

Son aquellos capaces de interrumpir la menstruación, pero esto no es contraproducente. Los anticonceptivos inyectables no incitan a la infertilidad en la mujer, la menopausia, defectos congénitos, ni nacimientos múltiples, prurito (picor) y no alteran el comportamiento sexual de la mujer (33).

Una mujer puede comenzar a utilizar los inyectables cuando quiera, siempre que haya una certeza razonable de que no está embarazada (33).

Beneficios y riesgos conocidos para la salud: Los estudios a largo plazo sobre los inyectables mensuales son escasos, pero algunos investigadores creen que los beneficios y riesgos para la salud son similares a los de los AOC, No obstante, puede haber algunas diferencias en los efectos sobre el hígado (33).

Está adecuado para casi todas las mujeres. Pueden usar inyectables mensuales de manera segura y efectiva casi todas las mujeres en estas situaciones: hayan tenido hijos o no y estén casadas o no, cualquiera que sea su edad, incluidas las adolescentes y las mujeres mayores de 40 años, si recientemente se han sometido a un aborto provocado o han tenido un aborto espontáneo, si fuman, sin importar la cantidad de cigarrillos al día, son menores de 35 años, si fuman menos de 15 cigarrillos al día y tienen más de 35 años, si tienen anemia o la han tenido en el pasado, si tienen várices (venas varicosas) y si tienen infección por el VIH reciban o no tratamiento antirretroviral (33).

2.2.8. Enantato de noretisterona y valerato de estradiol

Mecanismo de acción

El enantato de noretisterona (NET-EN) y valerato de estradiol (E2-V) previenen el embarazo principalmente al inhibir la ovulación y ocasionan cambios en el moco cervical. El efecto que se ejerce sobre el endometrio es similar al de los anticonceptivos orales combinados. Con el empleo de NET-EN y E2-V se obtiene un patrón normal de hemorragia similar a la menstruación. El componente estrogénico contenido en NET-EN y E2-V es un estrógeno natural y los niveles circulantes de estrógenos alcanzan concentraciones máximas que están dentro del rango de la fase preovulatoria normal del ciclo menstrual. El componente progestágeno, el enantato de noretisterona, ejerce acciones características de los progestágenos en la mujer, tales como efectos antigonadotróficos, transformación secretora del endometrio y engrosamiento del moco cervical (34).

Beneficio

NET-EN y E2-V tiene efectos favorables en el metabolismo de los lípidos. Los anticonceptivos inyectables combinados como NET-EN y E2-V han mostrado ejercer solo un efecto mínimo en la función hepática en mujeres sanas y no tienen un efecto de primer paso hepático. Sin embargo, debido a que las hormonas esteroides que contienen los anticonceptivos inyectables combinados son metabolizadas en el hígado, ellas pueden en teoría ocasionar efectos adversos en mujeres cuya función hepática ya se encuentre comprometida (34).

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Método de la investigación

El método de la investigación fue deductivo, la cual se basa en teoría existente. Es definido como el procedimiento racional, sistemático y objetivo que se debe seguir para dar respuesta a los objetivos planteados (35).

3.2. Enfoque de la investigación

El enfoque cuantitativo presenta cuatro alcances: exploratorio, correlacional, descriptivo y explicativo (36). Esta investigación fue de enfoque cuantitativo de alcance descriptivo, cuya finalidad fue recoger información por lo cual no requirió de hipótesis (39).

3.3. Tipo de investigación

El tipo de investigación realizado fue básico, ya que su propósito es ampliar conocimientos teóricos en relación a la notificación e incidencia acumulada de las RAM del enantato de noretisterona y valerato de estradiol (37).

3.4. Diseño de la investigación

El presente estudio fue de diseño no experimental, ya que no se manipularon las variables y transversal debido a que se recolectaron los datos en un tiempo determinado (38).

Población: se define como población al conjunto de elementos que abarcan las mismas características (36). La población estuvo constituida por pacientes que adquirieron enantato de noretisterona y valerato de estradiol en la botica

SANAYFARMA, ubicada en la Av. Pirámide del Sol N° 417 Urb. Zarate en el distrito de San Juan de Lurigancho.

Muestra: se define como muestra al subconjunto de la población (36). La cantidad muestral fue de 80 pacientes, sin embargo, se incluyeron 5 pacientes a fin de evitar pérdidas, lo cual este último no se presentó durante la investigación, por ende, el tamaño muestral final fue de 85 pacientes que adquirieron enantato de noretisterona y valerato de estradiol en la botica SANAYFARMA, ubicada en la Av. Pirámide del Sol N° 417 Urb. Zarate en el distrito de San Juan de Lurigancho.

Fórmula:

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

En donde:

Parámetro	Valor	Descripción
$Z_{\alpha/2}$	1,96	Nivel de confianza del 95 %
p	0,50	50 probabilidad estimada de sospecha de una RAM
q	0,50	1-p
d	0,11	Precisión (margen de error \pm 11,0 %)

Muestreo: La selección es no probabilístico, porque no hay una población determinada y será hecho por muestreo intencional. Según este método, se extendió la invitación a todo usuario del enantato de noretisterona y valerato de estradiol que acudió a la botica SANAYFARMA, ubicada en la Av. Pirámide del Sol N° 417 Urb. Zarate en el distrito de San Juan de Lurigancho.

Criterios de inclusión y exclusión:**Criterios de inclusión:**

1. Pacientes de sexo femenino (bajo prescripción médica) mayor o igual a 18 años que recibirán tratamiento con enantato de noretisterona y valerato de estradiol y de sexo masculino (uso off label) mayor o igual a 18 años.
2. Aceptación voluntaria de participar del estudio (consentimiento informado y firmado).

Criterios de exclusión:

1. Paciente hipersensible a uno de los componentes del producto farmacéutico de enantato de noretisterona y valerato de estradiol.
2. Paciente con antecedentes de trombosis, tromboembolismo, angina de pecho, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.
3. Paciente con diagnóstico de trombofilia.
4. Paciente de embarazo sospechoso o en periodo de lactancia.
5. Paciente con diagnóstico de migraña (con síntomas neurológicos focales).
6. Paciente con antecedentes de cáncer ginecológico.
7. Paciente con antecedentes de tumor benigno o cáncer de hígado.
8. Paciente con sangrado vaginal o uterino, anormal o no diagnosticado.

3.5. Variables y operacionalización

Variable: notificación de sospechas de reacciones adversas

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN	ESCALA VALORATIVA
Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas	Comunicación de la detección de una reacción del medicamento que no se esperaba o deseaba.	Notificar las sospechas de reacciones adversas del enantato de noretisterona y valerato de estradiol en adultos atendidos en la botica SANAYFARMA de San Juan de Lurigancho	- Paciente	• Edad	Cuantitativa Razón	- Edad del paciente (en años)
				• Sexo	Cualitativa Nominal	- Femenino - Masculino
				• Peso	Cuantitativa Razón	- Peso del paciente en Kg
				• Talla	Cuantitativa Razón	- Talla del paciente en cm
				• IMC	Cuantitativa Razón	- Bajo peso: < 18,5 - Peso normal: 18,5 – 24,9 - Sobrepeso: 25 – 29,9 - Obesidad: >30
				• Otras enfermedades	Cualitativa Nominal	MedDRA PT de la enfermedad
			- Medicamento	• Indicación que señala el inserto o Ficha Técnica	Cualitativa Nominal	- Anticonceptivo - Otra indicación (uso off-label)
				• Uso de otro medicamento	Cualitativa Nominal	- Código ATC del medicamento
			- Reacciones Adversas	• Tiempo de la RAM	Cuantitativa/intervalo	- 2 meses
				• Imputación de causalidad de la RAM	Cualitativa Ordinal	- Definida: ≥ 8 - Probable: 6 a 7 - Posible: 4 a 5 - Condicional: 1 a 3 - Improbable: ≤ 0
				• Información vigente de la RAM	Cualitativa Nominal	- Esperada: la RAM es conocida para el producto - No esperada: la RAM no es conocida para el producto
				• Incidencia acumulada de RAM (total) • Incidencia de RAM grave y no grave • Incidencia de RAM según sistema, órgano y clase	Cualitativa nominal	- Grave: la RAM cumple, al menos, 1 criterio de gravedad - No grave: la RAM no cumple con ningún criterio de gravedad

3.6. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

3.6.1. Técnica:

La muestra que se seleccionó fue a través de la entrevista de selección, en la cual se verificó los criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionaron 85 pacientes, a quienes se les explicó sobre el consentimiento informado y de tres entrevistas de seguimiento, con el fin de conocer alguna sospecha de RAM. Los datos del paciente se recolectaron en el Formulario Electrónico de Captura de Datos del sistema informático JAZZ CLINICAL y las sospechas de reacciones adversas fueron recolectadas en el Formato Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos para Profesionales de Salud y migrados a la base de datos JAZZ SAFETY. Los datos generales fueron procesados a través del programa estadístico SPSS versión 23.

3.6.2. Descripción de instrumentos

Entrevista de Selección (Día 1)

La “Entrevista de Selección” se inició en el día uno de la participación del usuario mediante la toma del consentimiento informado. Luego los investigadores determinaron los criterios de inclusión / exclusión, por lo que se consideró lo siguiente:

- Si el usuario cumple con los criterios de inclusión podrá participar y los investigadores le requerirá sus datos demográficos (20).
- Si el usuario cumple con los criterios de exclusión se le considera como “falla de selección” y no podrá participar (20).

Entrevista de Seguimiento

Los siguientes procedimientos serán realizados en la “Entrevista de Seguimiento 1,2 y 3”

Entrevista de Seguimiento 1

En este período los investigadores realizaron una entrevista telefónica en el séptimo día de participación del paciente, en el que los investigadores verificaron si este presentó alguna sospecha RAM, por lo que procedió a lo siguiente:

- Si el usuario presenta una sospecha de reacción adversa, los investigadores llenaron el “Formato de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos u Otros Productos Farmacéuticos por los Profesionales de la Salud” (20).
- Si el usuario no presenta una sospecha de reacción adversa, los investigadores lo registraron en el “Formulario Electrónico de Captura de Datos (CRF)” (20).

Entrevista de Seguimiento 2

En este período los investigadores realizaron una entrevista telefónica en el trigésimo día de participación del paciente, en el que los investigadores verificaron si este presentó alguna sospecha RAM, por lo que se procedió a lo siguiente:

- Si el usuario presenta una sospecha de reacción adversa, los investigadores llenaron el “Formato de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos u Otros Productos Farmacéuticos por los Profesionales de la Salud” (20).
- Si el usuario no presenta una sospecha de reacción adversa, los investigadores lo registraron en el “Formulario Electrónico de Captura de Datos (CRF)” (20).

Entrevista de Seguimiento 3

En este período los investigadores realizaron una entrevista telefónica en el sexagésimo día de participación del paciente, en el que los investigadores verificaron si este presentó alguna sospecha RAM, por lo que se procedió a lo siguiente:

- Si el usuario presenta una sospecha de reacción adversa, los investigadores llenaron el “Formato de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos u Otros Productos Farmacéuticos por los Profesionales de la Salud” (20).
- Si el usuario no presenta una sospecha de reacción adversa, los investigadores lo registraron en el “Formulario Electrónico de Captura de Datos (CRF)” (20).

Terminada la “Entrevista de Seguimiento 3” la participación del paciente habrá culminado.

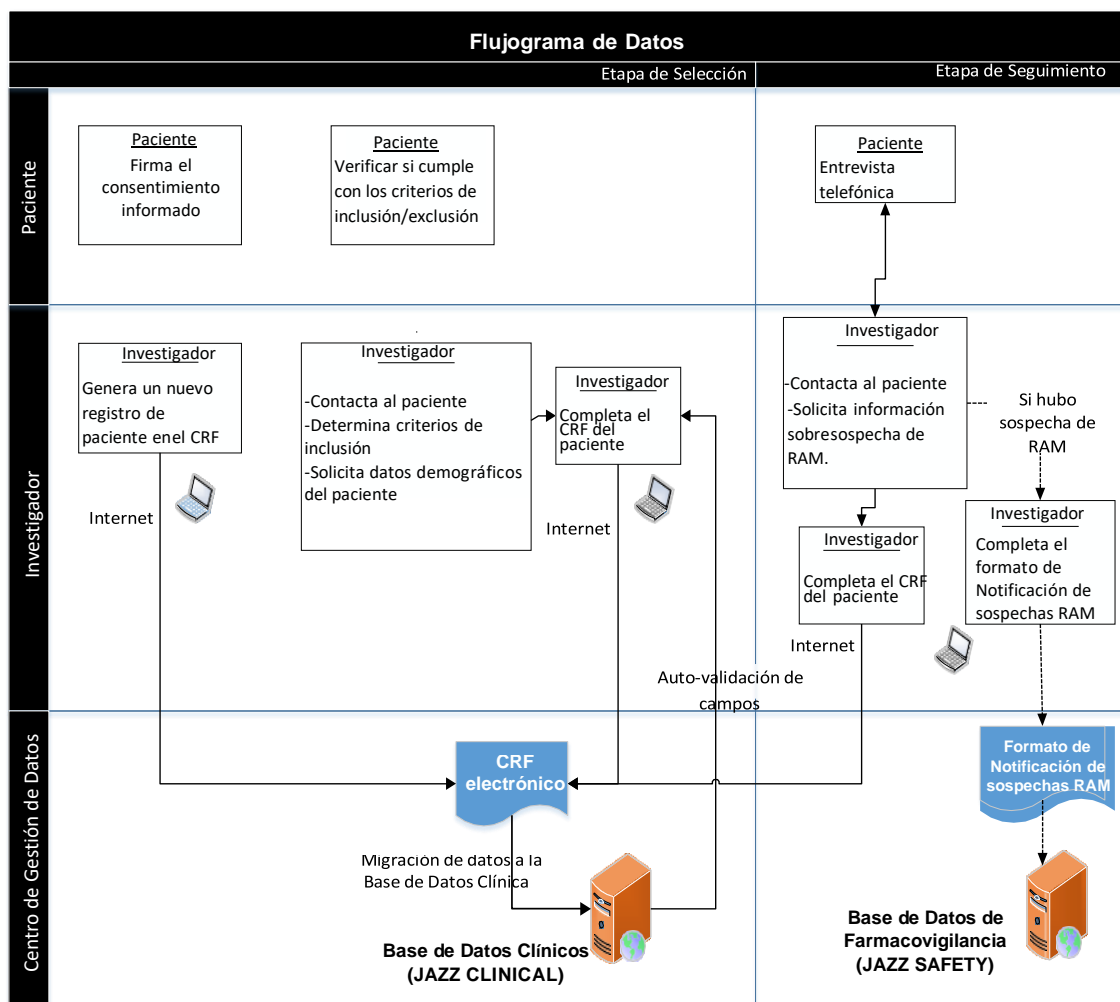
Registro de los Procedimientos

Los datos obtenidos durante los periodos de selección y seguimiento fueron registrados por los investigadores en la página CRF del paciente. En relación a una sospecha de reacción adversa los investigadores llenaron el “Formato de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos u Otros Productos Farmacéuticos por los Profesionales de la Salud” (21).

Ingreso de Datos en el CRF

Los investigadores registraron los datos obtenidos en el período de selección y seguimiento en el “Formulario Electrónico de Captura de Datos (CRF)” del sistema informático JAZZ CLINICAL. JAZZ CLINICAL es una base de datos validada y

diseñada para la recolección, monitoreo, almacén de información, donde se realizó el análisis y los datos reportados de los estudios clínicos (21).



El CRF tiene la misma función que un “cuestionario de recolección de datos”. Los datos registrados en el CRF fueron migrados a la Base de Datos Clínica que está protegida en un servidor (21).

Codificación de términos médicos: se utilizó el diccionario MedDRA y la clasificación ATC de la OMS, que están integrados en el CRF, para la codificación de términos médicos (20).

Procesamiento de las reacciones adversas medicamentosas (RAM)

Generación de un caso: si se detectaba una sospecha de reacción adversa, los investigadores llenaban el “Formato de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos u Otros Productos Farmacéuticos por los Profesionales de la Salud”. Los datos registrados en el formato antes mencionado eran migrados a la Base de Datos de Farmacovigilancia (JAZZ SAFETY) que está protegida en un servidor (20).

Procesamiento de datos: Los investigadores ingresaron los datos de las sospechas de reacciones adversas en la Base de Datos JAZZ SAFETY, que comprende: análisis de datos, codificación de términos médicos (MedDRA) y medicamentos (ATC), finalmente la narrativa del caso (20).

Imputación de causalidad: los investigadores realizaron la imputación de causalidad, aprobada por la Autoridad Nacional de Medicamentos, a las reacciones adversas registradas en la Base de Datos JAZZ SAFETY (20).

Las sospechas de reacciones adversas consideradas como graves se ingresaron también en JAZZ SAFETY. Los siguientes indicadores fueron tenidos en cuenta para una evaluación médica:

- Imputación de causalidad: se estableció si la reacción adversa tiene relación causal con el enantato de noretisterona y valerato de estradiol (“puntaje ≥ 4 por el algoritmo de causalidad aprobado por el ANM”) (20).
- Intensidad de la RAM (leve, moderada o grave) (20).
- Tiempo de la reacción adversa medicamentosa (20).

- Información vigente sobre la reacción adversa medicamentosa: se estableció si la reacción adversa medicamentosa se espera según la información vigente contenida en el inserto (20).

3.6.3. Validación:

El instrumento se validó mediante un juicio de expertos. El instrumento ha sido validado tanto por un estadista, un metodólogo y un temático.

3.6.4. Confiabilidad

Para la prueba de confiabilidad se llegó a usar el programa de SPSS donde se obtuvo la muestra alta de fiabilidad. Se consignaron datos confiables.

3.7. **Plan de procesamiento y análisis de datos:**

Análisis estadístico: para el análisis estadístico se tomó en cuenta a los pacientes usuarios de enantato de noretisterona y valerato de estradiol, que firmaron el consentimiento informado. El análisis fue descriptiva y exploratoria. Se llegó a tomar en cuenta todas estas pruebas con el nivel de significación (α) del 5% y la potencia ($1-\beta$) de 80%. Los análisis se realizaron utilizando el software SPSS versión 23 (19).

Análisis de seguridad: serán abreviadas mediante los siguientes indicadores:

- Incidencia acumulada de RAM (total) (20).
- Incidencia acumulada de RAM grave y no grave (20).
- Incidencia de RAM según MedDRA PT y sistema, órgano y clase (20).

Las tasas de incidencia acumulada serán calculadas con intervalos de confianza del 95% (20).

3.8. Aspectos éticos:

Consideraciones éticas

La investigación se siguió de acuerdo a los lineamientos y reglamentos de la Universidad Norbert Wiener.

El uso y difusión de la información adquirida se realizó en base a los criterios de prudencia y transparencia, garantizando la confidencialidad de los datos de la Botica.

Se respetaron a las personas involucradas en la investigación, es decir solo los investigadores tienen la información recogida de las encuestas la cual se realizó en la botica SANAYFARMA del distrito de San Juan de Lurigancho.

El comportamiento ético de los investigadores será objetivo es decir evitará una inclinación específica.

La investigación pasará por el programa turnitin el cual nos mostrará un porcentaje de similitud menor al 20%.

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1. Resultados

4.1.1. Análisis descriptivos de resultados

Tabla 1: Datos generales de las características demográficas de los adultos consumidores de enantato de noretisterona y valerato de estradiol atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022

Características demográficas	Descriptivo (N=85)
Edad (años), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	24,95 (0,73) 22,00 (9) 18 – 46 (28) 23,5 – 26,41
Sexo, n (%) femenino	85 (100,0)
Peso (kg), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	67,5 (11,9) 65,5 (17) 47 – 104 (57) 65,8 – 69,2
Índice de masa corporal (kg/m ²), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	26,6 (4,0) 26,3 (5,6) 17,5 – 39,3 (21,8) 26,0 – 27,2
Talla (cm), media (DE) mediana (RIC) min – max (rango) IC 95%	159,2 (9,1) 158 (12) 140 – 200 (60) 157,9 – 160,6

Ref.: DE: desviación estándar, IC: intervalo de confianza, RIC: rango intercuartil

Fuente de elaboración propia

En la tabla 1, se observa las características demográficas de la muestra. En relación a la edad: el promedio fue de 24,95 años con una desviación estándar de 0,73, el mínimo de edad fue de 18 años y el máximo fue de 46 años. Con referente al sexo, los 85 pacientes

que participaron fueron de sexo femenino, a pesar de considerar el sexo masculino (uso off label). Con respecto al peso: el promedio fue de 67,5 Kg (Desviación estándar 11,9), el mínimo fue de 47 Kg y el máximo de 104 Kg. En relación al IMC: el promedio fue de 26,6 kg/m², el mínimo fue de 17,5 kg/m² y el máximo de 39,3 kg/m². Por último, con respecto a la talla: el promedio fue de 162,8 cm, el mínimo de 150 cm y el máximo de 176 cm.

Tabla 2: Dato general de la recomendación de uso reportado del enantato de noretisterona y valerato en estradiol en adultos atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022

Indicación (MedDRA PT)	Frecuencia	%
Anticonceptivo	85	100,0

Fuente: elaboración propia

En la tabla 2 sobre recomendaciones de uso reportado, el producto enantato de noretisterona y valerato de estradiol fue de indicación anticonceptiva (100%), no reportándose algún uso off-label.

Tabla 3: Datos generales de las características de los medicamentos concomitantes de los últimos 3 meses, según código de clasificación anatómica-terapéutica-química (ATC).

Subgrupo terapéutico (ATC)	Cód. ATC	Frecuencia	%
Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	C09	5	17,2
Drogas usadas en diabetes	A10	4	13,8
Agentes modificadores de los lípidos	C10	4	13,8
Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital	G03	3	10,3
Relajantes musculares	M03	3	10,3
Suplementos minerales	A12	2	6,9
Diuréticos	C03	2	6,9
Antibacterianos para uso sistémico	J01	2	6,9
Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	M01	2	6,9
Antiprotozoarios	P01	1	3,5
Analgésicos	N02	1	3,5

Fuente: elaboración propia

En la tabla 3. Se observa que aproximadamente un tercio de los pacientes (n=29) (34,1%) han recibido otro medicamento de modo frecuente o dentro de los últimos 3 meses antes del inicio del tratamiento con el producto farmacéutico del estudio.

Tabla 4: Datos generales de las características de los medicamentos concomitantes de los últimos 3 meses, según Código ATC (detalle individual, en orden descendente).

Nombre (según nomenclatura ATC)	Cod. ATC	Frecuencia	% (*)
Metformina	A10BA02	4	13,8
Atorvastatina	C10AA05	4	13,8
Orfenadrina, combinaciones	M03BC51	3	10,3
Losartán	C09CA01	3	10,3
Valsartán	C09CA03	2	6,9
Ciproterona - Etinilestradiol	G03HB01	2	6,9
Hidroclorotiazida	C03AA03	2	6,9
Fenoximetilpenicilina	J01CE02	2	6,9
Etinilestradiol - Desogestrel	G03AA09	1	3,5
Vitaminas con minerales	A11JB	1	3,5
Calcio, combinaciones con Vitamina D y/u otros medicamentos	A12AX	1	3,5
Diclofenaco	M01AB05	1	3,5
Naproxeno	M01AE02	1	3,5
Cloroquina	P01BA01	1	3,5
Paracetamol, combinaciones excl. psicolépticos	N02BE51	1	3,5

(*) Corresponde al porcentaje en relación con todos los medicamentos reportados

En la tabla 4. Se dio a conocer, en orden descendente, aquellos nombres de todos estos medicamentos concomitantes consumidos dentro de los 3 últimos meses, antes de iniciar el tratamiento con enantato de noretisterona y valerato de estradiol.

Tabla 5: Datos generales de enfermedades preexistentes de los adultos que consumieron enantato de noretisterona y valerato de estradiol atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022.

Enfermedad (MedDRA PT)	Frecuencia	% (*)
Hipertensión	6	31,6
Hipercolesterolemia	4	21,0
Diabetes mellitus	4	21,0
Asma	2	10,5
Cirrosis hepática	1	5,3
Mialgia	1	5,3
Osteomalacia	1	5,3

(*) Corresponde al porcentaje en relación con todas las enfermedades preexistentes

En la tabla 5. Se observa que el 22,4% de los pacientes seleccionados a participar (n=19) ha manifestado, aunque sea una patología o condición médica preexistente desde un punto de vista médico.

Tabla 6: Datos generales de la estimación de incidencia acumulada de RAM y error de medicación del enantato de noretisterona y valerato de estradiol

Estimador del parámetro	Incidencia acumulada	IC 95%	Frecuencia (*)
Incidencia acumulada de RAM (total)	0,0941	0,0481 – 0,1808	Frecuente
Incidencia acumulada de RAM no graves	0,0941	0,0481 – 0,1808	Frecuente
Incidencia acumulada de RAM graves (serias)	0,0	N/A	No clasificable
Incidencia acumulada de RAM según MedDRA PT			
Dolor en la zona de inyección / Dolor en el lugar de aplicación (**)	0,0824	0,0421 – 0,1582	Frecuente (***)
Eritema en la zona de inyección	0,0117	0,0060 – 0,0226	Infrecuente (***)
Incidencia acumulada de RAM según MedDRA SOC (Sistema – Órgano – Clase)			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	0,0824	0,0421 – 0,1582	Frecuente
Incidencia acumulada de RAM que lleven a la discontinuación del medicamento	0,0117	0,0060 – 0,0226	Infrecuente
Incidencia acumulada de error de medicación	0,0	N/A	No clasificable

*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

Fuente de elaboración propia

En la tabla 6 sobre Incidencia acumulada de RAM, se notificaron ocho pacientes con sospechas de reacciones adversas no graves. Nunca se presentaron características que pudieran aumentar significativamente la probabilidad de reacciones de hipersensibilidad al uso de enantato de noretisterona y valerato de estradiol. Estas características podrían haber precedido a alergias medicamentosas y/o alimentarias.

Tabla 7: Datos generales de las características de las reacciones adversas con la Imputación de causalidad de las sospechas de RAM reportadas del enantato de noretisterona y valerato de estradiol

ID Paciente	RAM (MedDRA)	Parámetros de Evaluación del Algoritmo de Causalidad							Puntaje Total (*)	Categoría de Causalidad	Gravedad
		Secuencia temporal (cronología)	Conocimiento previo (bibliografía)	Efecto tras retirada del medicamento	Reexposición al medicamento	Existencia de causas alternativas al medicamento	Factores contribuyentes	Exploraciones complementarias			
SXS-004	Dolor en la zona de inyección	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Leve
SXS-008	Dolor en lugar de aplicación	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Moderado
SXS-009	Dolor de la zona de aplicación	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Moderado
SXS-012	Dolor en la zona de inyección	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Moderado
SXS-026	Dolor en la zona de inyección	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Moderado
SXS-029	Eritema en la zona de inyección	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Leve
SXS-069	Dolor de la zona de aplicación	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Moderado
SXS-078	Dolor de la zona de aplicación	2	2	2	0	0	0	0	6	Probable	Moderado

*La relación causal fue imputada según el algoritmo de causalidad autorizado por DIGEMID [2]

Fuente de elaboración propia

En la tabla 7. Se observa que notificaron a ocho pacientes con sospechas de reacciones adversas no serias: dolor en la zona de aplicación y eritema en la zona de inyección, siendo codificados según MedDRA como Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Con categoría de causalidad probable.

4.1.2. Discusión de resultados

En relación a la incidencia de reacciones adversas del consumo del producto enantato de noretisterona y valerato de estradiol, se obtuvo una incidencia acumulada de RAM de 9,41 % con una población de 85 pacientes. En comparación con el valor obtenido de Fayad (21) que obtuvo una incidencia de 3,76% pero con una población de 186 pacientes consumidores de la especialidad farmacéutica Neo BB, también tenemos a Castillo (20) con una incidencia acumulada de RAM de 7,2% con una población de 139 pacientes consumidores de Irricer Plus.

Con respecto a las características demográficas se obtuvo los siguientes resultados. En relación a la edad: el promedio fue de 24,95 años. Con respecto al sexo si bien se consideraron ambos sexos, en el momento de la selección de los pacientes, solo el de sexo femenino adquirieron el producto en la Botica SANAYFARMA, no se presentó ningún caso en donde el sexo masculino adquirió el producto (uso off label). En relación al peso: el promedio fue de 67,5 Kg. Con respecto al IMC: el promedio fue de 26,6 kg/m². Por último, en relación a la talla: el promedio fue de 162,8 cm. En comparación con las características demográficas obtenidas en el estudio de Jiménez (19) difiere de nuestro estudio en relación a edad y sexo, sin embargo, existe una similitud entre peso, IMC y talla. Teniendo los siguientes datos: En relación a la edad:

el promedio fue de 41,74 años. Con referente al sexo, de los 78 pacientes que participaron 48 fueron de sexo femenino y 30 de sexo masculino. Con respecto al peso: el promedio fue de 67,35 Kg. En relación al IMC: el promedio fue de 26,42 kg/m². Por último, con respecto a la talla: el promedio fue de 159,59 cm.

En relación a los medicamentos concurrentes o recibidos en los 3 últimos meses según subgrupo terapéutico (ATC), tenemos a: Los agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (17,2 %), Drogas usadas en diabetes y Agentes modificadores de los lípidos con 13,8%, Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital y Relajantes musculares con 10,3%, Suplementos Minerales, Diuréticos, Antibacterianos para uso sistémico, Productos Antiinflamatorios y Antirreumáticos con 6,9 %. Mientras que en otro estudio como el de Fayad (21) indica que los medicamentos concurrentes coinciden con nuestro estudio, pero difiere en el porcentaje, como es en el caso de los Antibacterianos para uso sistémico (21,5%), productos antiinflamatorios y antirreumáticos con 1,5%.

En cuanto a las enfermedades concurrentes en nuestro trabajo de investigación tuvo los siguientes resultados: Hipertensión (31,6%), Hipercolesterolemia y Diabetes Mellitus (21%), Asma (10,5%), Cirrosis Hepática, Mialgia y Osteomalacia con 5.3%. Sin embargo, Jiménez (19) difiere con nuestro estudio, en relación a las siguientes enfermedades concurrentes: Hipertensión (6,4 %), Hipercolesterolemia (3,8 %) y Osteomalacia (1,3 %).

Se notificaron ocho pacientes con sospechas de reacciones adversas no serias: dolor en la zona de aplicación y eritema en la zona de inyección, lo cual no coinciden con los resultados de Vergara (17) que obtuvo como resultados de reacciones adversas del

anticonceptivo inyectable mareos y náuseas (28,7%), acné (48.8%), entre otros (48,6%). Barrientos y Gonzalo (18) señalan que no conlleva relación significativa entre las RAM y los anticonceptivos inyectables.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

1. Se determinó la incidencia de reacciones adversas del enantato de noretisterona y valerato de estradiol. Obteniendo como incidencia acumulada de RAM (total) de 9,41 % (IC95% de 4,81 – 18,08), valor que hace prevalecer la frecuencia de manifestación de RAM según CIOMS.
2. Se determinó las características demográficas de los pacientes que consumieron enantato de noretisterona y valerato de estradiol. Obteniendo los siguientes resultados: la edad promedio fue de 24,95 años. A pesar que se consideró ambos sexos, solo adquirieron el producto, el sexo femenino, siendo 85 pacientes (100 %). El peso promedio fue de 67,5 Kg. La talla en promedio fue de 159,2 cm y el IMC promedio fue de 26,6 kg/m².
3. Se determinó las características de los medicamentos concomitantes según código ATC y las enfermedades preexistentes del paciente. Obteniendo los siguientes resultados: los agentes que actúan sobre el sistema de renina-angiotensina fueron los más frecuentes con 17,2% (n=5) y la enfermedad preexistente más concurrente fue la hipertensión con 31,6% (n=6).
4. Se determinó las características de la RAM en cuanto a paciente, codificación MedDRA, análisis de causalidad e información vigente de la RAM. Obteniendo los siguientes resultados: se notificaron ocho pacientes con sospechas de reacciones adversas no serias: dolor en la zona de aplicación y eritema en la zona de inyección,

siendo codificados según MedDRA como Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Con categoría de causalidad probable.

5.2. Recomendaciones

- 1.** Se recomienda realizar estudios científicos del producto para evaluar su eficacia y seguridad.
- 2.** La educación universitaria en el rubro de la salud tiene que brindar a través de la Facultad de Farmacia y Bioquímica conocimiento, para que el estudiante tenga las capacidades competentes para evaluar los riesgos relacionados a los medicamentos.
- 3.** El nivel universitario debe formar parte del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.
- 4.** La facultad de Farmacia de la Universidad de Wiener debería colaborar con la Facultad de Medicina y otras Ciencias de la Salud para establecer un Centro de Investigación Terapéutica con el fin de contribuir a los estudios en sus diferentes modos de acción clínica.

REFERENCIAS

1. Zurita-Cruz, Barbosa-Cortés, Villasís-Keever MÁ, Zurita-Cruz, Barbosa-Cortés, Villasís-Keever MÁ. De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos. Rev Alerg México. junio de 2019;66(2):246-53.
2. Smith D. Reacciones adversas a los fármacos - Farmacología clínica [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2021 [citado 25 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos/reacciones-adversas-a-los-f%C3%A1rmacos>.
3. Rang y Dale. Fases de desarrollo de un nuevo fármaco [Internet]. Elsevier, 2020 [citado 25 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/educacion/fases-de-desarrollo-de-un-nuevo-farmaco>
4. Papale R, Schiaffino S, Garcia M. Manual de buenas prácticas de Farmacovigilancia [Internet]. Edición Latinoamericana; 2018 [revisado 2018, consultado 2022 julio 25]. Disponible en: https://isoponline.org/wp-content/uploads/2018/10/FVG_II_digital_con-Hipervinculos.pdf.
5. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Lima [citado 25 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

6. Vásquez J. Estudio de procesos regulatorios documentarios de tipo acelerado para la aprobación de registros sanitarios en Estados Unidos, Unión Europea, Canadá y Perú. [Tesis para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Políticas y Regulación farmacéutica con Dirección General de Estudios de Posgrado Facultad de Farmacia y Bioquímica Unidad de Posgrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2021. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/17385/Vasquez_gj.pdf?sequence=1.
7. LUSA. Ficha Técnica para Profesionales - SEXSEG Solución Inyectable. [Internet]. DIGEMID [citado 25 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/ArchivosFichasTecnicas/2020/EN02073_FT_V01.pdf.
8. Tito M. Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. [Internet]. DIGEMID; 2018 [revisado 2018, consultado 2022 julio 25]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Farmacovigilancia/reunionesEventos/SISTEMA_NACIONAL_DE_FARMACOVIGILANCIA_Q.F._Magaly_Tito.pdf
9. Montero A. Anticoncepción en la adolescencia. Rev. Med. Clin. Condes [Internet]. 2011; 22(1): 59 – 67. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864011703935>
10. Muñoz L, Sequera R. Método anticonceptivo utilizando el Enantato de Noretisterona en mujeres de IV y V curso carrera de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas UNAN-

- LEÓN Enero-agosto 2013. [Tesis para optar el Título de Licenciado Químico Farmacéutico con la mención a la Facultad de Ciencias Químicas. León: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León; 2021. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/retrieve/1312>
11. Viera LB, Pavón LAB. La notificación espontánea de las reacciones adversas a medicamentos. *Rev Cuba Med Mil* [Internet]. 30 de diciembre de 2021;51(1):02201561. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mil/v51n1/1561-3046-mil-51-01-e1561.pdf>
 12. Tarragó-Portelles SS, Gravier-Hernandez R, Gil-del-Valle L. La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. *Horiz Sanit* [Internet]. 22 de agosto de 2018;18(1). Disponible en: <http://revistas.ujat.mx/index.php/horizonte/article/view/2514>
 13. Fresse A, Viard D, Romani S, Gérard A, Lepelley M, Rocher F, et al. Spontaneous reported cardiotoxicity induced by lopinavir/ritonavir in COVID-19. An alleged past-resolved problem. *Int J Cardiol*. 1 de febrero de 2021; 324:255-60.
 14. Chebane L, Bagheri H, Hillaire-Buys D, Géniaux H, Yahoui N, Laroche ML, et al. Pancréatites d'origine médicamenteuse. *Revue des notifications spontanées en France. Rev Médecine*. 1 de septiembre de 2015;36(9):573-8.
 15. López-Valverde L, Domènech È, Roguera M, Gich I, Farré M, Rodrigo C, et al. Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in a Pediatric Population in a Tertiary Hospital. *J Clin Med*. enero de 2021;10(23):5531.

16. Gatti M, Ippoliti I, Poluzzi E, Antonazzo IC, Moro PA, Moretti U, et al. Assessment of adverse reactions to α -lipoic acid containing dietary supplements through spontaneous reporting systems. Clin Nutr. 1 de marzo de 2021;40(3):1176-85.
17. Vergara E. Efectos colaterales de métodos anticonceptivos hormonales y abandono del método en usuarias atendidas en el hospital regional de loreto, 2019. [Tesis para optar al grado de obstetra con mención al Programa Académico de Obstetricia]. Iquitos: Universidad Científica del Perú; 2020. Disponible en: <http://repositorio.ucp.edu.pe/bitstream/handle/UCP/1109/VERGARA%20TAPULLIMA%20%20EMILIA%20ANSHERIDA%20-%20TESIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
18. Barrientos-Gonzalo, Reacciones adversas asociadas al uso de anticonceptivos hormonales en usuarias que acuden a boticas arcángel Rafael, 2021.pdf [Internet]. [citado 23 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://repositorio.uwiener.edu.pe/bitstream/handle/20.500.13053/6148/T061_41069107_41702559_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y
19. Jiménez E, Farmacovigilancia activa del producto farmacéutico Dolo-Farmedic Forte tabletas recubiertas en establecimientos farmacéuticos de lima metropolitana, [Tesis para optar al grado de Químico Farmacéutico con mención Escuela Académico. Profesional de Farmacia y Bioquímica]. Lima: Universidad Norbert Wiener; 2021.
20. Castillo P. Farmacovigilancia Activa del Producto Farmacéutico Irricer ® Plus (nimodipino + citicolina) Tabletadas Recubiertas, Lima Metropolitana. [Tesis para optar al grado de Maestro en Farmacia y Bioquímica en Farmacia Clínica a la Escuela de Posgrado de Farmacia y Bioquímica]. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo; 2017. Disponible

en:

<https://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/12453/Castillo%20Soto%20Pedro%20Felix.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

21. Fayad S. Farmacovigilancia Activa del Producto Farmacéutico Neo BB ® solución gotas pediátricas en establecimientos farmacéuticos de Lima Metropolitana. [Tesis para optar al grado de Título Profesional de Químico Farmacéutico a la Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica]. Lima: Universidad Norbert Wiener; 2019. Disponible en: https://repositorio.uwiener.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/20.500.13053/3661/T061_40059545_T.pdf?sequence=1&isAllowed=y
22. Martín AV, Sendra MV. Reacciones adversas medicamentosas (RAM). An Real Acad Med Cir Valladolid. 2018;(55):243-67.
23. Arceo J - Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación [Internet]. [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20_ra_medicamentos_generalidades.pdf
24. Avedillo A. Reacciones Adversas a Medicamentos y la importancia de notificarlas [Internet]. Colegio Oficial Farmacéuticos de Zaragoza. 2018 [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-a-medicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas/>
25. CIMA. Notificaciones de sospechas de reacciones adversas. [Internet]. España. [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/NRA-SEFV-H/docs/notificaSospechas-RAM-profSanitarios.pdf>

26. Toquero de la Torre F, Zarco J. Manual de buenas prácticas de Farmacovigilancia.pdf [Internet]. OMC; 2005 [revisado 2017, consultado 2022 agosto 06]. Disponible en:
https://www.cgcom.es/sites/main/files/mig/guia_anticoncepcion.pdf
27. OPS. Planificación Familiar [Internet]. 2019 [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en:
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51918/9780999203729_spa.pdf?sequence=6&isAllowed=y
28. IETSI. Manual de Actividades de los Comités de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia [Internet] Lima: ESSALUD; 2022. [citado 11 de noviembre de 2022]. Disponible en:
<https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2022/04/Manual-2022-comites-de-FV-y-TV.pdf>
29. Organización Mundial de la Salud. OMS - Indicadores de farmacovigilancia un manual. [Internet]. 2019 [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325851/9789243508252-spa.pdf?ua=1>
30. IETSI. Instructivo para la Evaluación de la Causalidad usando el Algoritmo Karch y Lasagna. [Internet]. ESSALUD. [citado 11 de noviembre de 2022]. Disponible en:
http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/farmacoyteco/4_Formato_Evaluac_de_Causalidad_Algoritmo.pdf
31. Documento Técnico: Manual de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Publicado en el diario oficial El Peruano, Resolución Ministerial N° 1053-2020-MINSA (19 de diciembre de 2020).
32. Guillén J. Manual de Registro y Codificación de la Atención en la Consulta Externa [Internet]. DIGEMID [citado 11 de noviembre de 2022]. Disponible en:

- https://www.diresatumbes.gob.pe/phocadownload/Manual%20HIS_Registros%20de%20Planificacion%20Familiar_2019.pdf
33. DIGEMID. Informe técnico noretisterona + estradiol 50 mg + 5 mg inyectable. [Internet]. ALICIA [citado 11 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/DIGE_dac321f8eb4ea2833ff9d4d67761c84b
34. Vallejo-Maldonado M. Anticonceptivo inyectables combinados. Ginecol Obstet Mex. [Internet].2020;88(1): S32-S41.Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2020/goms201e.pdf>
35. Quintero L. La importancia del uso de ejemplos hipotético-Deductivos en la enseñanza de las ciencias. [Internet]. Universidad Distrital Francisco José de Caldas [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://comunidad.udistrital.edu.co/geaf/files/2012/09/2007Vol2No1-003.pdf>
36. Sampieri R, Collado C, Lucio P. El proceso de la investigación y los enfoques cuantitativo y cualitativo: hacia un modelo integral. [Internet]. [citado 6 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://metodos-comunicacion.sociales.uba.ar/wp-content/uploads/sites/219/2014/04/Hernandez-Sampieri-Cap-1.pdf>
37. Esteban N. Tipos de investigación. [Internet]. CORE. [citado 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/250080756.pdf>
38. Manterola C, Quiroz G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. Rev Médica Clínica Las Condes. 1 de enero de 2019;30(1)
39. Icart M, Canela J. El uso de hipótesis en la investigación científica. Elsevier. 1998; 21 (3).

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de consistencia

Formulación del Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Diseño metodológico
<p>Problema General</p> <p>¿Cuál será la incidencia de reacciones adversas del consumo del producto enantato de noretisterona y valerato de estradiol en adultos atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022?</p> <p>Problemas específicos</p> <p>1. ¿Qué características demográficas tendrán los pacientes consumidores del producto enantato de noretisterona y valerato de estradiol?</p> <p>2. ¿Qué características tendrán los medicamentos</p>	<p>Objetivo General</p> <p>Determinar la incidencia de reacciones adversas del consumo del producto enantato de noretisterona y valerato de estradiol en adultos atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>1. Describir las características demográficas de los pacientes consumidores del producto enantato de noretisterona y valerato de estradiol.</p> <p>2. Determinar las características de los medicamentos</p>	<p>Hipótesis General</p> <p>No aplica</p>	<p>Variable:</p> <p>Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas</p> <p>Dimensiones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paciente - Medicamento - Reacciones adversas 	<p>Enfoque: Cuantitativo de alcance descriptivo</p> <p>Tipo de Investigación: Básico</p> <p>Diseño: No experimental, transversal</p> <p>Método de investigación: deductivo no hipotético</p> <p>Población: Pacientes que adquirieron enantato de noretisterona y valerato de estradiol en una botica de San Juan de Lurigancho.</p> <p>Muestra: 85 pacientes que adquirieron enantato de noretisterona y valerato</p>

<p>concomitantes de los últimos 3 meses según código ATC y enfermedades preexistentes del paciente?</p> <p>3. ¿Qué características tendrán las sospechas de reacciones adversas a medicamentos encontradas en cuanto a paciente, codificación MedDRA y análisis de causalidad e información vigente de la RAM?</p>	<p>concomitantes de los últimos 3 meses según código ATC y enfermedades preexistentes del paciente.</p> <p>3. Determinar las características de las sospechas de reacciones adversas a medicamentos encontradas en cuanto a paciente, codificación MedDRA y análisis de causalidad e información vigente de la RAM.</p>			<p>de estradiol en una botica de San Juan de Lurigancho.</p> <p>Muestreo: La selección es no probabilístico, porque no hay una población determinada y será hecho con muestreo intencional.</p> <p>Técnica e instrumento de recolección de datos: - Entrevista</p>
--	---	--	--	--

Anexo 2. Instrumento

INSTRUMENTO DE CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN

1. Entrevista de Selección (CRF)

NOTIFICACIÓN E INCIDENCIAS DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DEL ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL EN ADULTOS ATENDIDOS EN UNA BOTICA DE SAN JUAN DE LURIGANCHO, 2022

FORMULARIO ELECTRÓNICO DE CAPTURA DE DATOS (CRF)

ENTREVISTA DE SELECCIÓN

Código de ID: <asignado xxx>

Página N° 1 - CONSENTIMIENTO INFORMADO	
¿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)	_____

Página N° 2 - CRITERIOS DE INCLUSION / EXCLUSION		
Los pacientes elegibles para su participación en el presente estudio deberán cumplir con <u>todos</u> los siguientes criterios de inclusión:		
CRITERIOS DE INCLUSION		¿CUMPLE?
1.	Pacientes de sexo femenino (bajo prescripción médica) mayor o igual a 18 años que recibirán tratamiento con enantato de noretisterona y valerato de estradiol y de sexo masculino (uso off label) mayor o igual a 18 años.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2.	Aceptación voluntaria de participar del estudio (consentimiento informado y firmado).	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

Los pacientes que cumplan con al menos uno de los siguientes criterios no deberán ser incluidos en el presente estudio:

CRITERIOS DE EXCLUSION		¿CUMPLE?
1.	Paciente hipersensible a uno de los componentes del producto farmacéutico de enantato de noretisterona y valerato de estradiol.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
2.	Paciente con antecedentes de trombosis, tromboembolismo, angina de pecho, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
3.	Paciente con diagnóstico de trombofilia.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
4.	Paciente de embarazo sospechoso o en periodo de lactancia.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
5.	Paciente con diagnóstico de migraña (con síntomas neurológicos focales).	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
6.	Paciente con antecedentes de cáncer ginecológico.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
7.	Paciente con antecedentes de tumor benigno o cáncer de hígado.	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
8.	Paciente con sangrado vaginal o uterino, anormal o no diagnosticado.	<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
IMC	_____ kg/m ²

Página N° 4 – USO DEL ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL	
Fecha de administración del producto (DD/MM/AAAA)	___/___/___
¿Ha recibido previamente al producto SEXSEG® Solución Inyectable?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
En caso afirmativo, ¿durante cuánto tiempo ha recibido el producto?	Duración: _____ Unidad: <input type="checkbox"/> días <input type="checkbox"/> semanas <input type="checkbox"/> meses <input type="checkbox"/> años

Página N° 5 – HISTORIAL MÉDICO																
El paciente, ¿presenta algunas enfermedades o condiciones médicas?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No															
En caso afirmativo, listar abajo las enfermedades concurrentes o pasadas relevantes																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Enfermedad *</th> <th>Fecha de Inicio **</th> <th>¿Continúa?</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>___/___/___</td> <td><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <td></td> <td>___/___/___</td> <td><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <td></td> <td>___/___/___</td> <td><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <td></td> <td>___/___/___</td> <td><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</td> </tr> </tbody> </table>	Enfermedad *	Fecha de Inicio **	¿Continúa?		___/___/___	<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	
Enfermedad *	Fecha de Inicio **	¿Continúa?														
	___/___/___	<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?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No															
En caso afirmativo, listar abajo las enfermedades familiares relevantes																
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Enfermedad</th> <th>Familiar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Madre <input type="checkbox"/> Padre</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Madre <input type="checkbox"/> Padre</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Madre <input type="checkbox"/> Padre</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Madre <input type="checkbox"/> Padre</td> </tr> </tbody> </table>	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						
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 Nº 6 – OTROS MEDICAMENTOS																										
El paciente, ¿recibe otros productos farmacéuticos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No																									
En caso afirmativo, listar abajo todos los medicamentos <i>recibidos dentro de los últimos 3 meses</i>																										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Medicamento</th> <th style="width: 15%;">Fecha de Inicio *</th> <th style="width: 15%;">Fecha de Término *</th> <th style="width: 20%;">Indicación</th> <th style="width: 15%;">¿Continua?</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> <td> </td> <td style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <td> </td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> <td> </td> <td style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <td> </td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> <td> </td> <td style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <td> </td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> <td style="text-align: center;">_/_/___</td> <td> </td> <td style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</td> </tr> </tbody> </table>	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	
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 Nº 7 – 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:	

	ENTREVISTA	FECHA
	Entrevista de Seguimiento 1	__ / __ / __
	Entrevista de Seguimiento 2	__ / __ / __
	Entrevista de Seguimiento 3	__ / __ / __

Página N° 8 – 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° 09 – RAM	
¿Presentó sospecha de RAM?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
IMPORTANTE: 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	<hr/> <hr/> <hr/>

2. Entrevista de Seguimiento (CRF)

FORMULARIO ELECTRÓNICO DE CAPTURA DE DATOS (CRF)

ENTREVISTA DE SEGUIMIENTO 1

Código de ID: "asignado automáticamente"

Página N° 9.1 – DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO	
Fecha de la entrevista (DD/MM/AAAA)	___/___/___
¿Ha dado respuesta al seguimiento?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Ingrese en el CRF todos los datos registrados por el paciente.	
¿Agregó otro medicamento a su tratamiento con enantato de noretisterona y valerato de estradiol? En caso afirmativo, agregar los datos del medicamento en la sección "Otros Medicamentos".	
¿Notificó una RAM? En caso afirmativo, complete el "Formato de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos u Otros Productos Farmacéuticos por los Profesionales de la Salud"	

ENTREVISTA DE SEGUIMIENTO 2


Página N° 9.2 – DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO	
Fecha de la entrevista (DD/MM/AAAA)	___/___/___
¿Ha dado respuesta al seguimiento?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Ingrese en el CRF todos los datos registrados por el paciente.	
¿Agregó otro medicamento a su tratamiento con enantato de noretisterona y valerato de estradiol? En caso afirmativo, agregar los datos del medicamento en la sección "Otros Medicamentos".	
¿Notificó una RAM? En caso afirmativo, complete el "Formato de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos u Otros Productos Farmacéuticos por los Profesionales de la Salud"	

ENTREVISTA DE SEGUIMIENTO 3

Página N° 9.3 – DATOS SOBRE EL TRATAMIENTO	
Fecha de la entrevista (DD/MM/AAAA)	___ / ___ / ___
¿Ha dado respuesta al seguimiento?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
Ingrese en el CRF todos los datos registrados por el paciente.	
¿Agregó otro medicamento a su tratamiento con enantato de noretisterona y valerato de estradiol? En caso afirmativo, agregar los datos del medicamento en la sección “Otros Medicamentos”.	
¿Notificó una RAM? En caso afirmativo, complete el “Formato de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos u Otros Productos Farmacéuticos por los Profesionales de la Salud”	

Página N° 10 – RAM	
¿Presentó sospecha de RAM?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
IMPORTANTE: En caso afirmativo, completar el “Formato de Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos u Otros Productos Farmacéuticos por los Profesionales de la Salud”	
Podría manifestar cual fue, según lo explicado de reacción adversa a medicamento cual fue (fueron), los síntomas no acordes al tratamiento recibido.	_____ _____ _____

Anexo 3. Validez de instrumento


TÍTULO DE LA TESIS
Notificación e incidencias de sospechas de reacciones adversas del Equipo de Noretisterona y Valerato de Estradiol en adultos atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, Lima, Perú. 2022*


N°	DIMENSIONES / ítem (VARIABLE INDEPENDIENTE): Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas	Pertinencia		Relevancia		Claridad		Inserción
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
DIMENSION 1: Medicamento								
1	Uso	X	X	X	X	X	X	Ninguno
2	Motivo de consulta	X	X	X	X	X	X	Ninguno
3	Consumo de una medicación	X	X	X	X	X	X	Ninguno
DIMENSION 2: Reacciones Adversas								
4	Gravedad	X	X	X	X	X	X	Ninguno
5	Duración	X	X	X	X	X	X	Ninguno
6	Resultado de la consulta de la RAM	X	X	X	X	X	X	Ninguno
7	Ejecución de la información: informe de la RAM	X	X	X	X	X	X	Ninguno
DIMENSION 3: Notificación								
8	Profesión	X	X	X	X	X	X	Ninguno
DIMENSIONES / ítem (VARIABLE DEPENDIENTE): Incidencias de Sospechas de Reacciones Adversas								
DIMENSION 1: Incidencias de RAM graves								
9	RAM leve	X	X	X	X	X	X	Ninguno
DIMENSION 2: Incidencias de RAM no graves								
10	RAM leve	X	X	X	X	X	X	Ninguno
DIMENSION 3: Incidencias de RAM según Sistema y Órgano								
11	Alteraciones de la reproducción	X	X	X	X	X	X	Ninguno
12	Alteraciones del metabolismo	X	X	X	X	X	X	Ninguno
13	Alteraciones del sistema límbico y ídolo	X	X	X	X	X	X	Ninguno
14	Alteraciones neuromusculares	X	X	X	X	X	X	Ninguno
15	Alteraciones psiquiátricas	X	X	X	X	X	X	Ninguno

16	Alteraciones de la piel	X	X	X	X	X	X	Ninguno
17	Alteraciones del sistema respiratorio	X	X	X	X	X	X	Ninguno
18	Alteraciones zoonóticas	X	X	X	X	X	X	Ninguno

Opinión de aplicabilidad: Aplicable No aplicable Aplicable después de corregir

Apellidos y nombres del juez validador. Dr.: OYARCE ALVARADO ELMER
DNI: 411451965
Especialidad del validador: Químico Farmacéutico, Magister en Docencia Universitaria, Doctor en Administración
***Primaria:** El ítem corresponde al concepto tal como está redactado. ***Relevancia:** El ítem es apropiado para representar al componente o dimensión específica del constructo
***Claridad:** Se concorda en dificultad alguna el enunciado del ítem, es preciso, exacto y directo

Nota: Suficiente, se dio suficiencia cuando los ítem planteados son suficientes para medir la dimensión
07 de Agosto de 2022


DR. ELMER OYARCE ALVARADO

TÍTULO DE LA TESIS

N°	DIMENSIONES / ítems (VARIABLE INDEPENDIENTE): Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
DIMENSION 1: Medicamento								
1	Uso	x	x	x	x	x	x	
2	Motivo de consumo	x	x	x	x	x	x	
3	Consumo de otro medicamento	x	x	x	x	x	x	
DIMENSION 2: Reacciones Adversas								
4	Gravedad	x	x	x	x	x	x	
5	Duración	x	x	x	x	x	x	
6	Resultado de la causalidad de la RAM	x	x	x	x	x	x	
7	Revisión de la información vigente de la RAM	x	x	x	x	x	x	Quien realizó la revisión: _____
DIMENSION 3: Notificador								
8	Profesión	x	x	x	x	x	x	
DIMENSIONES / ítems (VARIABLE DEPENDIENTE): Incidencias de Sospechas de Reacciones Adversas								



N°	DIMENSIONES / ítems (VARIABLE INDEPENDIENTE): Incidencias de RAM	Pertinencia ¹		Relevancia ²		Claridad ³		Sugerencias
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
DIMENSION 1: Incidencias de RAM grave								
9	RAM seria	x	x	x	x	x	x	Ser más específico a que se refiere con RAM seria
DIMENSION 2: Incidencias de RAM no grave								
10	RAM no seria	x	x	x	x	x	x	Ser más específico a que se refiere con RAM no seria
DIMENSION 3: Incidencias de RAM según Sistemas y Órganos								
11	Alteraciones en la reproducción	x	x	x	x	x	x	
12	Alteraciones del metabolismo	x	x	x	x	x	x	
13	Alteraciones del sistema hepático y biliar	x	x	x	x	x	x	
14	Alteraciones gastrointestinales	x	x	x	x	x	x	
15	Alteraciones psiquiátricas	x	x	x	x	x	x	
16	Alteraciones de la piel	x	x	x	x	x	x	
17	Alteraciones del sistema nervioso	x	x	x	x	x	x	
18	Alteraciones generales	x	x	x	x	x	x	

Observaciones: Recomienda indicar la botica, y No usar siglas en el instrumento (RAM), preguntas con respecto a datos personales (edad, profesión, sexo etc)

Opinión de aplicabilidad: Aplicable () Aplicable después de corregir (x) No aplicable ()

Apellidos y Nombres del juez validador: Mg Dr. Ruben Eduardo Cueva Mestanza DNI: 41232655

Especialidad del validador: Industria Farmacéutica


08 de Agosto del 2022

Firma del experto Informante

TÍTULO DE LA TESIS


N°	DIMENSIONES / ítems (VARIABLE INDEPENDIENTE): Notificación de Sospechas de Reacciones Adversas	Feriencia*		Relevancia*		Claridad*		Seguimiento
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	
DIMENSIÓN 1: Medicamento								
1	Indicación Terapéutica							
2	Motivo de Uso							
3	Otro medicamento							
DIMENSIÓN 2: Reacciones Adversas								
4	Gravedad							
5	Duración							
6	Imputación Causalidad de la RAM							
7	Información Vigente sobre la RAM							
DIMENSIÓN 3: Notificador								
8	Profesión							
DIMENSIONES / ítems (VARIABLE DEPENDIENTE): Incidencia de Sospechas de Reacciones Adversas								
DIMENSIÓN 1: Incidencia de RAM grave								

unimer.edu.pe info@unimer.edu.pe / 708 6000 - 708 5000 Av. República 640, Lima
 Av. Lombardi y Urubamba 90, Lima Av. Pardo Trousseau 2520, Lima Av. República y Cruz 402, Arequipa



9	RAM seria							
DIMENSIÓN 2: Incidencia de RAM no grave								
10	RAM no seria							
DIMENSIÓN 3: Incidencia de RAM según Sistemas y Órganos								
11	Tratamiento en la reproducción							
12	Tratamiento del metabolismo							
13	Tratamiento del sistema hepático y biliar							
14	Tratamiento gastrointestinal							
15	Tratamiento psiquiátrico							
16	Tratamiento de la piel							
17	Tratamiento del sistema nervioso							
18	Tratamientos generales							

Observaciones: _____
 Opinión de aplicabilidad: Aplicable (X) Aplicable después de corregir () No aplicable ()
 Apellidos y Nombres del juez validador: **Mg/Dr. Daniel Nájera del Pino** DNI: 23528875
 Especialidad del validador: Maestro en Gestión Ambiental
 30 de julio del 2022


 Firma del experto Informante

Anexo 4. Confiabilidad del instrumento

Resumen de procesamiento de casos

		N	%
Casos	Válido	85	100,0
	Excluido ^a	0	,0
	Total	85	100,0

a. La eliminación por lista se basa en todas las variables del procedimiento.

Estadísticas de fiabilidad

Alfa de Cronbach	N de elementos
,888	15

Anexo 5. Aprobación del Comité de ética



RESOLUCIÓN N° 263-2022-DFFB/UPNW

Lima, 08 de septiembre de 2022

VISTO:

El Acta N° 239 donde la Unidad Revisora de Asuntos Éticos de la FFYB aprueba la no necesidad de ser evaluado el proyecto por el Comité de Ética de la Universidad que presenta el/la tesista SURICHAQUITICSE, CARLOS EDUARDO y SALAZAR NUÑEZ VERONICA MERCEDES egresado (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

CONSIDERANDO:

Que es necesario proseguir con la ejecución del proyecto de tesis, presentado a la facultad de farmacia y bioquímica.

En uso de sus atribuciones, el decano de la facultad de farmacia y bioquímica;

RESUELVE:

ARTÍCULO ÚNICO: Aprobar el proyecto de tesis titulado "NOTIFICACIÓN E INCIDENCIAS DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS DEL ENANTATO DE NORETISTERONA Y VALERATO DE ESTRADIOL EN ADULTOS ATENDIDOS EN UNA BOTICA DE SAN JUAN DE LURIGANCHO, 2022" presentado por el/la tesista SURICHAQUITICSE, CARLOS EDUARDO y SALAZAR NUÑEZ VERONICA MERCEDES autorizándose su ejecución.

Regístrese, comuníquese y archívese.



Dr. Rubén Eduardo Cueva Mestanza
Decano (e) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica

Anexo 6. Formato de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

MAYORES DE 18 AÑOS DE EDAD

Tesistas Investigadores: Br. Verónica Mercedes Salazar Núñez
Br. Carlos Eduardo Surichaqui Ticse

Estas hojas del Formulario de Consentimiento Informado pueden contener palabras que Usted no entienda. Por favor pregunte a los investigadores, 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 del enantato de noretisterona y valerato de estradiol. Estamos haciendo este estudio porque es de interés para la salud pública conocer sobre la seguridad postcomercialización de la especialidad farmacéutica 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*”). 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 el producto farmacéutico (variaciones en el periodo menstrual, en el peso o estado de ánimo, etc.), es decir tuvo un efecto no deseado o alguna molestia. Si cuando tuvo estas sensaciones desagradables 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 nuestra 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 conformada por un grupo de personas quienes realizarán la revisión independiente de la investigación según los requisitos que regulan la investigación.

Solo los tesistas investigadore y su asesor tendrán acceso a esta investigación y mantendrá la información en absoluta confidencialidad indefinidamente sobre este estudio.

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 a los tesistas investigadores 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 estudio de investigación serán respondidas por los tesistas investigadores.

Datos de contacto de los tesistas Investigadores:

Llamar: Verónica Mercedes Salazar Núñez, teléfono 945758932
 Carlos Eduardo Surichaqui Ticse, teléfono: 944 678 047

-----	-----	-----	-----
Nombre del Paciente	D.N.I.	Fecha	Firma
-----	-----	-----	-----
Verónica Salazar Núñez	D.N.I.	Fecha	Firma
-----	-----	-----	-----
Carlos Surichaqui Ticse	D.N.I.	Fecha	Firma

Anexo 7. Carta de aprobación de la institución para la recolección de datos



Universidad
Norbert Wiener

Lima, 31 de agosto de 2022

SRA
CASTAÑEDA PIÑARES BETSY ANGELA
REPRESENTANTE LEGAL
BOTICA SANAYFARMA

Presente.-

De mi mayor consideración:

Es grato dirigirme a Ud., en mi calidad de decano de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Privada Norbert Wiener, para saludarla muy cordialmente y presentar a nuestros siguientes tesis egresados de la EAP de Farmacia y Bioquímica:

Nro.	Apellidos y nombres	Código de alumna
01	SALAZAR NÚÑEZ, VERÓNICA MERCEDES	2020100786
02	SURICHAQUI TICSE, CARLOS EDUARDO	2020100276

Pueda desarrollar su proyecto de tesis titulado: "Notificación e incidencias de sospechas de reacciones adversas del enantato de noretisterona y valerato de estradiol en adultos atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022" en su distinguida institución.

Esperando contar con su apoyo hago propicia la ocasión para expresar mi consideración y estima personal.

Atentamente,

Dr. Rubén Eduardo Cueva Mestanza
Decano (e) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica

**CARTA DE APROBACIÓN PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS EN LA
BOTICA SANAYFARMA**

01 agosto de 2022

BOTICA SANAYFARMA

Yo, Betsy Angela Castañeda Piñares identificada con DNI N° 76439379 en mi condición de representante legal de la BOTICA SANAYFARMA en el distrito de San Juan de Lurigancho - Lima

Hago Constar que:

Doña Verónica Mercedes Salazar Núñez identificada con DNI N° 42101081 y Don Carlos Eduardo Surichaqui Ticse identificado con DNI N° 73127982, ambos bachilleres de la Carrera Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Norbert Wiener, cuentan con mi autorización para la recolección de datos de la tesis titulada "Notificación e incidencias de sospechas de reacciones adversas del enantato de noretisterona y valerato de estradiol en adultos atendidos en una botica de San Juan de Lurigancho, 2022".

Se extiende la presente carta a solicitud de los interesados para los fines que estimen convenientes.

Atentamente,



CASTAÑEDA PIÑARES BETSY ANGELA

DNI: 76439379

Anexo 8. Testimonios fotográficos



Anexo 9. Informe del asesor de turnitin

Reporte de similitud

NOMBRE DEL TRABAJO

**TURNITIN-13- Informe Final Salazar-Suri
chaqui.pdf**

AUTOR

Veronica Salazar - Carlos Suri

RECuento DE PALABRAS

12015 Words

RECuento DE CARACTERES

68153 Characters

RECuento DE PÁGINAS

81 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

1.9MB

FECHA DE ENTREGA

Feb 26, 2023 9:16 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Feb 26, 2023 9:17 AM GMT-5

● 9% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 9% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 4% Base de datos de trabajos entregados
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● Excluir del Reporte de Similitud

- Material bibliográfico
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)