

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
RECINTO UNIVERSITARIO RUBEN DARIO
FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERIA
DEPARTAMENTO DE QUIMICA

SEMINARIO DE GRADUACION PARA OPTAR AL TITULO DE
LICENCIADO EN QUIMICA FARMACEUTICA.



TEMA: REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS DE METFORMINA TABLETA 500 mg EN EL TRATAMIENTO DE SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS EN PACIENTES DE 15 A 30 AÑOS ATENDIDAS EN CONSULTA EXTERNA HOSPITAL "ALEMÁN NICARAGÜENSE", MANAGUA. ENERO - JULIO 2014.

Autores: Br(a). Nidia Melissa Obregón Bojorge.

Br(a). Yelca Mariam Sevilla Bravo.

Tutor: Lic. Félix Benito López Salgado.

Managua, Marzo 2015

DEDICATORIA

Querer dedicarle este gran logro a Dios, quien es mi creador, el centro de mi vida, dador de sabiduría e inteligencia, ya que gracias a él, pude alcanzar mis metas y propósitos.

De igual manera es dedicado al esfuerzo de mis padres (Lic. Luis Sevilla y Lic. Mabel Bravo), por el gran apoyo incondicional que me dieron a lo largo de mis estudios, de ser así no hubiese sido posible. A ustedes quienes han sido mis formadores, proveedores y protectores, les debo todo lo que soy y siempre les estaré infinitamente agradecida. Los quiero mucho son una bendición en mi vida; al resto de mi familia hermanos, abuelitos, tíos y primos por ser parte esencial en mi vida.

También está dedicado al amor de mi vida, mi prometido, un ser muy especial quien con su apoyo y motivación me ha impulsado a seguir mis sueños y a lograr mis metas.

Ayudándome a ser cada día una mejor persona tanto espiritual como profesionalmente.

“Todo lo puedo en Cristo que me Fortalece” Filipenses 4:13.

Yelca Mariam Sevilla Bravo

DEDICATORIA

A Dios mi Padre y amigo fiel, dador de la vida y de todo lo que existe, porque ha manifestado su inmenso amor y bondad al permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida, todo lo que tengo y lo que soy se lo debo a él.

A mis padres, en especial, a mi querida madre por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, por la motivación, pero más que nada por su amor incondicional; a quien ha sido como segundo padre a mi tío, gracias por el amor y apoyo que siempre me ha dado a lo largo de mi vida.

Al resto de mi familia que me dieron motivos para seguir y no rendirme hasta que alcanzara la meta.

"No temas, porque yo estoy contigo; no desmayes, porque yo soy tu Dios que te esfuerzo; siempre te ayudaré, siempre te sustentaré con la diestra de mi justicia." Isaías 41:10

Nidia Melissa Obregón Bojorge.

AGRADECIMIENTO

Primeramente darle infinitas gracias a Dios, nuestro Padre celestial, por habernos acompañado y guiado a lo largo de nuestra carrera, por ser nuestra fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarnos una vida llena de aprendizaje, de experiencias y de satisfacciones personales. Darle gracias también por ser el proveedor y dador de la sabiduría y del entendimiento para desarrollar de manera eficaz nuestro trabajo investigativo.

A nuestros padres, por darnos la mejor herencia que puede existir como es la educación, gracias a sus sacrificios y dedicación ahora están viendo los frutos de sus esfuerzos; por inculcarnos buenos valores además de darnos ánimo y apoyo incondicional, a no rendirse frente las dificultades sino a seguir adelante y por aconsejarnos, que todo proyecto debe colocarse en las manos del Señor para que todo nos salga bien

A nuestro tutor Lic. Félix Benito López, por la orientación que nos ha dado a lo largo del desarrollo del presente trabajo, por su buena labor como profesor, además de su dedicación permanente y continúa, por sus sugerencias y observaciones. Gracias de todo corazón.

A los profesores del Departamento de Química y a la Directora Msc. Rosa María Tapia, que durante estos cinco años nos han transmitido sus conocimientos, experiencias y valores éticos para concluir nuestros estudios satisfactoriamente y ser excelentes profesionales.

A la Ginecóloga Dra. Iris Rosales por su valioso apoyo a lo largo de nuestro trabajo, compartiendo sus conocimientos sobre el tema.

A todos muchas gracias por su apoyo.

Nidia Melissa Obregón Bojorge.

Yelca Mariam Sevilla Bravo.

Resumen

La presente investigación es un estudio de Farmacovigilancia, se realizó en el Hospital “Aleman Nicaragüense”, con el objetivo de analizar las reacciones adversas medicamentosas de Metformina tableta 500 mg en el tratamiento de Síndrome de Ovarios Poliquísticos en pacientes de 15 a 30 años atendidas en consulta externa.

En este estudio, se realizó un diseño metodológico de tipo documental porque se hizo recolección, selección, análisis, presentación de resultados y revisión de documentos; Descriptivo, el cual define los datos y características de la población o fenómeno en estudio. De corte transversal porque mide la prevalencia de la exposición y del efecto en una muestra poblacional en un solo momento temporal y Retrospectivo porque se analiza en el presente, pero con datos del pasado.

La información se obtuvo de diversas fuentes como expedientes clínicos, fichas de recolección de datos, encuesta y revisión literaria. Se analizaron variables de: Edad, Peso, Tratamiento de Síndrome de Ovarios Poliquísticos, Dosis de Metformina y Reacciones adversas medicamentosas.

En los resultados se encontró que dicho síndrome, tiene mayor prevalencia en las pacientes que se enfrentan a cambios en la pubertad, también existe una mayor incidencia en mujeres con sobrepeso; el tratamiento que más se prescribió fue Anticonceptivos Orales combinados más Metformina, porque se han observado mejorías entre ellas: regulación del ciclo menstrual.

La reacción adversa medicamentosa que causa Metformina a largo plazo y que se presentó con mayor prevalencia es anemia mientras, que a corto plazo provoca molestias gastrointestinales como: diarrea, náuseas y anorexia.

La muestra de estudio fue de 40 pacientes, tomada intencionalmente de una población de 160 pacientes entre los 15 a 30 años, a las cuales se les prescribió Metformina tableta 500 mg.

Palabras claves: Síndrome de Ovarios Poliquísticos, Metformina, Reacciones Adversas Medicamentosas.

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE SIGLAS

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

APARTADO I	pág.
GENERALES	
1.1 Introducción	1
1.2 Antecedentes	2
1.3 Justificación	3
1.4 Planteamiento del problema	4
1.5 Objetivos	5
1.6 Preguntas Directrices	6
APARTADO II MARCO DE REFERENCIA	
2.1 Farmacovigilancia	7
2.2 Reacciones Adversas Medicamentosas	12
2.3 Ovario	17
2.4 Tratamiento del Síndrome Ovario Poliquísticos	31
APARTADO III DISEÑO METODOLOGICO	
3.1 Tipo de estudio	37

3.2 Descripción del ámbito de estudio	37
3.3 Población y Muestra	38
3.3.1 Criterios de Inclusión	38
3.3.2 Criterios de Exclusión	38
3.4 Variables	39
3.4.1 Enumeración de variables	39
3.4.2 Operacionalización de variables	40
3.5 Materiales	41
3.5.1 Materiales para recolectar información	41
3.5.2 Materiales para procesar información	41
3.5.3 Métodos	41

APARTADO IV RESULTADOS

4.1 Resultados	42
4.2 Análisis y Discusión de resultados	43

APARTADO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones	47
5.2 Recomendaciones	48
Bibliografía	49

Anexos

Glosario

ÍNDICE DE SIGLAS

APROFAM: Asociación Pro Bienestar de la Familia.

ASRM: American Society for Reproductive Medicine. (Sociedad Americana de fertilidad)

ESHRE: European Society Human Reproductive and Embryology. (Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología)

MINSA: Ministerio de Salud.

NICHD: National Institute Child Health and Human Development. (Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano)

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A: Androstenodiona

DHEA: Dehidroepiandrosterona

DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfato

DM: Diabetes mellitus

FSH: Hormona folículo estimulante

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas

HDL: Colesterol de alta densidad

HTA: Hipertensión arterial

IMC: Índice de masa corporal

LDL: Colesterol de baja densidad

LH: Hormona luteinizante

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

SHBG: Síntesis hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales

SM: Síndrome metabólico

SOP: Síndrome de ovarios poliquísticos

T: Testosterona

APARTADO I

GENERALIDADES

1.1 INTRODUCCION

Todos los medicamentos pueden generar reacciones adversas e indeseables en las personas con efectos que van desde una simple reacción alérgica hasta lo más grave, la muerte. El amplio uso de los medicamentos es el que establece el alcance de los riesgos (reacciones adversas) y la eficacia terapéutica (beneficios) de cada indicación posible. De ahí radica la importancia de la farmacovigilancia.

El Síndrome de ovario poliquísticos, es una entidad clínica caracterizada por anovulación crónica e hiperandrogenismo ovárico funcional e insulino dependiente. Constituye un desorden heterogéneo endocrino-metabólico y representa la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria y de pérdida precoz de embarazos.

La Metformina es un medicamento indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II con una función renal normal. Ha sido usada, sin la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de los EEUU, en pacientes con el síndrome del ovario poliquístico, como regulador del trastorno menstrual, tratamiento del hirsutismo e inductor de ovulación. Estudios han evidenciado que dicho medicamento puede usarse para el tratamiento de ciertos rasgos del Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes observadas con la Metformina tableta 500 mg son de naturaleza gastrointestinal. La diarrea es el síntoma más frecuente a corto plazo, seguida de anorexia, náuseas y sabor metálico. El tratamiento crónico puede alterar la absorción gastrointestinal de vitamina B₁₂ y ácido fólico, ocasionando anemia.

Esta investigación está basada en la disciplina de fármaco-vigilancia y tiene por objetivo evaluar las reacciones adversas medicamentosas por el uso de metformina tableta 500 mg en pacientes de 15 a 30 años atendidas en el Hospital “Alemán Nicaragüense”, en el periodo de Enero a Julio del 2014.

1.2 ANTECEDENTES

En revisiones bibliográficas, a nivel internacional como nacional de Reacciones Adversas Medicamentosas de Metformina tableta 500 mg en Síndrome de Ovarios Poliquísticos no se encontró información o registros de investigaciones con variables similares, que sirvieran como referencia de antecedentes, por tanto, este trabajo será útil para futuras investigación.

1.3 JUSTIFICACIÓN

En Nicaragua el desarrollo del programa de Farmacovigilancia es una actividad pendiente por desarrollar que tiene las autoridades del Ministerio de Salud, ya que las notificaciones y las evaluaciones de las reacciones adversas de los medicamentos no se realizan, lo cual conlleva a la práctica sin evidencias claras del uso de los medicamentos y así desconocer los factores de riesgo que presentan la manifestación de estas.

En este trabajo investigativo que se presenta, se realizó la valoración de las reacciones adversas medicamentosas de Metformina tableta 500 mg en pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos de 15 a 30 años atendidas en consulta externa del Hospital “Alemán Nicaragüense”, Managua.

Los efectos de la Metformina en la disminución de la glucosa son consecuencia de una reducción en la producción de glucosa hepática y un aumento en su empleo. Este medicamento incrementa la mayoría de las acciones biológicas de la insulina en personas con resistencia a la insulina preexistente y disminuye la absorción intestinal de glucosa.

Esta investigación permite obtener conocimientos acerca del uso adecuado de Metformina 500 mg, en el tratamiento de Síndrome de Ovarios Poliquísticos y las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes, además servirá como antecedentes para futuras investigaciones.

1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de ovarios poliquísticos es el problema endocrino más frecuente en la edad reproductiva, con una prevalencia de aproximadamente del 6% en las diferentes poblaciones, cifra que ha venido aumentando en los últimos años dado a la estrecha relación que existe entre esta patología y el síndrome metabólico.

Actualmente no existe un tratamiento definitivo, por ende se plantean diferentes abordajes terapéuticos en función de los síntomas y del momento reproductivo de la mujer. Uno de los medicamentos comúnmente usado para tal afección es la metformina.

Ante esta situación, se formula el presente problema:

¿Qué reacciones adversas medicamentosas más frecuentes, presenta la Metformina 500 mg en pacientes entre 15 a 30 años atendidas por síndrome de ovarios poliquísticos en consulta externa en el Hospital “Aleman Nicaragüense” en el periodo de Enero-Julio del 2014?

1.5 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar las reacciones adversas medicamentosas de Metformina tableta 500 mg en tratamiento de Síndrome de Ovarios Poliquísticos en pacientes de 15 a 30 años atendidas en consulta externa Hospital “Aleman Nicaragüense”, Managua. Enero-Julio 2014.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Caracterizar a la población en estudio (edad, peso).
- 2) Identificar los esquemas de tratamientos utilizados en el manejo terapéutico de las pacientes que presenta dicho síndrome.
- 3) Determinar las reacciones adversas de la metformina 500 mg que se producen a corto y/o a largo plazo en las pacientes jóvenes que presentan el síndrome de ovarios poliquísticos.

1.6 PREGUNTAS DIRECTRICES

- 1.) ¿Qué características presentan las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos que las hacen ser más vulnerable a dicha patología?

- 2.) ¿Cuáles son los diferentes tipos de tratamientos que se utilizan en el manejo terapéutico de las pacientes con ovarios poliquísticos?

- 3.) ¿Cuáles son las reacciones adversas que presentan las pacientes a corto y/o a largo plazo con el uso de Metformina tableta 500 mg?

APARTADO II
MARCO DE
REFERENCIA

2.1 FARMACOVIGILANCIA

La farmacovigilancia se define según la Organización Mundial de la Salud como la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos.

También se define como el conjunto de métodos, observaciones y disciplinas que permiten, durante la etapa de comercialización o uso extendido de un medicamento detectar reacciones adversas no previstas en los estudios de control y evaluación de medicamento. Esta ciencia es relativamente nueva que pretende que los fármacos que se consuman tengan el mayor margen de seguridad y consecuente disminución de iatrogenia.

Un efecto adverso es un suceso médico indeseado que puede aparecer durante el tratamiento con un producto farmacéutico; si se asume que tiene una relación causa-efecto con la medicación se puede denominar reacción adversa,. La farmacovigilancia colabora para establecer el valor terapéutico de los medicamentos; ayuda a prescribir racionalmente, una vez que se conocen los riesgos y beneficios; y contribuye para formular decisiones administrativas adecuadas de fiscalización y control.¹³

Por lo tanto, se debe de reportar todo evento clínico desfavorable que se presente en un paciente, ante la más mínima sospecha, por pequeña que sea, de que dicho evento pueda estar relacionado con el uso de un medicamento; sin importar que no se disponga de toda la información necesaria para realizar un análisis de causalidad. Además todos los problemas relacionados con medicamentos, como aquellos relacionados con la calidad, el almacenamiento, la distribución, la prescripción, el uso y la falta de acceso, entre otros.⁵

13. Sociedad española de la farmacología (2010) Farmacovigilancia recuperado el 29 de Septiembre del 2014 a partir de http://se_fe.Org/gestar/farmacovigilancia/generalidades.html.

5. Archivo on line de Salud Navara (2007). Que es farmacovigilancia. Recuperado el 30 de Septiembre del 2014 de http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIF/Que+es+la+farmacovigilancia.htm.

En nuestro país aún no se cuenta con un sistema de farmacovigilancia. Los retiros o modificaciones en la autorización de medicamentos han sido como consecuencia de advertencias internacionales. Sin embargo, quedan sin llevarse a efecto muchas acciones que modifican las condiciones para la comercialización de un medicamento (indicaciones, contraindicaciones, etc.)

En el año 2001, la Dirección de Normación de Insumos Médicos y la Dirección de Regulación-Acreditación de Medicinas y Alimentos del MINSA, con el apoyo del Instituto Catalán de Farmacología y la Agencia Española del Medicamento elaboraron una propuesta de organización de un sistema de farmacovigilancia. Esta incluía modificaciones a algunos aspectos de la Ley 292 (Ley de Medicamentos y Farmacia) y su Reglamento, con el fin de darle el sustento legal al sistema y obligar también a las compañías farmacéuticas a informar sobre la seguridad de sus medicamentos comercializados, sin embargo hasta la fecha no se ha concretado.¹¹

Necesidad de la farmacovigilancia.

La utilización segura de los medicamentos requiere que el beneficio de su empleo sea superior a los riesgos que pueda generar. Idealmente deben utilizarse medicamentos que aporten un beneficio sin ningún riesgo. Sin embargo, en la práctica, el uso de la mayor parte de los medicamentos implica un cierto riesgo que debe conocerse y reducirse al mínimo

Los medicamentos, antes de su comercialización, se utilizan en los ensayos clínicos, en un número muy reducido de pacientes, durante poco tiempo y de manera muy controlada. Sin embargo, una vez comercializados, se utilizan en un número mucho mayor de pacientes, pudiendo incluir ancianos, niños, embarazadas y pacientes con otras enfermedades u otros tratamientos.⁵

11. Narváez L. Fuentes C. Mairena F. Narváez E. (2005) Actividad pendiente de desarrollar en Nicaragua. Farmacovigilancia. Boletín AISCOIME #27 Pagina#2.

5. Archivo on line de Salud Navara (2007). Que es farmacovigilancia. Recuperado el 30 de Septiembre del 2014 de http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIF/Que+es+la+farmacovigilancia.htm.

En estas condiciones pueden aparecer nuevas reacciones adversas, a veces graves, que no se descubrieron en fases anteriores a la comercialización por su baja frecuencia o porque estos grupos de pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

La farmacovigilancia es necesaria, en definitiva, para la prevención de riesgos de los medicamentos en los seres humanos y para evitar los costes económicos asociados a los efectos adversos no esperados. Los medicamentos necesitan una vigilancia continua en cada uno de los países en los que se utilizan, donde, además las diferentes características de la población pueden hacer que las condiciones de administración y las consecuencias derivadas del uso de los medicamentos sean diferentes.⁵

La necesidad de la vigilancia de los efectos de los medicamentos está contemplada en la Política Nacional de Medicamentos. Sin embargo es necesaria la decisión política para implementar un sistema de Farmacovigilancia en el país, dado que es clara su utilidad y que se cuenta con profesionales capacitados en el tema.¹¹

2.1.1 OBJETIVOS DE LA FARMACOVIGILANCIA.

El objetivo último de la farmacovigilancia consiste en el conocimiento de los riesgos que comporta el uso de los medicamentos en humanos con el fin de evitarlos o en cualquier caso minimizarlos, es decir, en analizar y gestionar esos riesgos.

Los principales objetivos de la farmacovigilancia son:

- La detección temprana de las reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento.
- La detección de aumentos de la frecuencia de reacciones adversas conocidas.
- La identificación de los factores de riesgo y de los posibles mecanismos subyacentes de las reacciones adversas.⁵

11. Narváez L. Fuentes C. Mairena F. Narvaez E. (2005) Actividad pendiente de desarrollar en Nicaragua. Farmacovigilancia. Boletín AISCOIME #27 Pagina#2.

5. Archivo on line de Salud Navarra (2007). Que es farmacovigilancia. Recuperado el 30 de Septiembre del 2014 de http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIF/Que+es+la+farmacovigilancia.htm.

- La estimación de los aspectos cuantitativos de la relación beneficio/riesgo.
- La difusión de la información necesaria para mejorar la regulación y prescripción de medicamentos.

Los objetivos finales son:

- El uso racional y seguro de los medicamentos.
- La evaluación y comunicación de los riesgos/beneficios de los medicamentos.
- La educación y la información en materia de seguridad de medicamentos.⁵

2.1.2 ANALISIS DE CAUSALIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

El análisis de causalidad de reportes de casos individuales en un programa de farmacovigilancia, es una actividad rutinaria que permite explorar la relación entre la aparición del evento adverso reportado con el consumo de un medicamento específico, siendo parte de los métodos de detección de señales en farmacovigilancia, señales que luego deben ser evaluadas y valoradas para orientar la toma de decisiones, es importante resaltar que para este tipo de análisis siempre es necesario decir que todo efecto clínico negativo suele ser multicausal.

Los análisis de causalidad tienen dos dimensiones:

1. Una individual: sobre la cual, el clínico tiene que tomar la decisión de la ruta terapéutica al respecto.
2. Otra colectiva o epidemiológica: en la que cobra fuerza la necesidad del análisis de datos agregados.

De esta manera se detectan señales para evaluar debilidades del sistema para corregir problemas en la generación y flujo de la información, así como de realizar comunicaciones e informar a los profesionales interesados.¹⁰

5. Archivo on line de Salud Navarra (2007).Que es farmacovigilancia. Recuperado el 30 de Septiembre del 2014 de http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIF/Que+es+la+farmacovigilancia.htm.

10. Judith Mestrea (2006).Análisis de casos conceptos básicos de farmacovigilancia. Boletín #12 pagina3. Recuperado el 30 de Septiembre del 2014 de apps.who.int/medicinedocs/documente/s19005pdf.

Para orientar la toma de decisiones con impacto colectivo no basta el análisis de causalidad individual, se deben considerar tanto los análisis de conjuntos de reportes, los estudios epidemiológicos y las revisiones sistemáticas. Así, el análisis de causalidad, más que un fin se convierte en un medio que nutre la actividad de los profesionales asociados al estudio de las consecuencias positivas o negativas del consumo de los medicamentos.

Sin embargo, cualquier análisis de causalidad de reportes individuales requiere contar con la información necesaria que permita identificar la relación del evento clínico con el fármaco sospechoso.

Cualquier análisis de causalidad se sustenta en cuatro sencillas preguntas:

1. ¿La administración o el consumo del fármaco se produjo antes de la aparición del evento adverso?
2. ¿Existen reportes previos de este evento y con qué frecuencia se presentan?
3. ¿Hay alguna relación entre los síntomas del evento adverso y el mecanismo de acción del fármaco?
4. ¿El evento pudo presentarse por otras causas como enfermedades concomitantes u otros medicamentos consumidos?

La categoría de causalidad dependerá de la respuesta positiva o negativa a las preguntas descritas. Aunque adicionalmente, siempre es deseable conocer si el evento adverso desapareció al suspender el consumo del fármaco y/o si el evento adverso reapareció al retomar la medicación. Lamentablemente ésta información rara vez está disponible en los reportes, pero si existe, se constituye en la prueba de mayor peso para atribuir el evento o reacción adversa al consumo del medicamento.¹⁰

10. Judith Mestrea (2006).Análisis de casos conceptos básicos de farmacovigilancia. Boletín #12 pagina3. Recuperado el 30 de Septiembre del 2014 de apps.who.int/medicinedocs/documente/s19005pdf.

2.1.3 PAPEL DEL FARMACEUTICO EN LA FARMACOVIGILANCIA

El profesional sanitario tiene el deber, y por tanto la responsabilidad, de comunicar a los órganos competentes las sospechas de reacciones adversas de las que tenga conocimiento y que pudieran ser causadas por medicamentos, asegurando así el correcto inicio del sistema de notificación espontánea. Es aquí donde el farmacéutico, entra en contacto directo con el paciente, teniendo un papel privilegiado en la identificación de las reacciones adversas a los medicamentos.

De acuerdo con la normativa reguladora, el farmacéutico desempeña un papel central, especialmente si se considera que su actuación profesional cubre tanto el campo de la medicina humana como de la medicina veterinaria, tanto en el ámbito comunitario como en el hospitalario, la disponibilidad profesional y la actuación centrada específicamente en el medicamento favorecen el cumplimiento de las obligaciones de farmacovigilancia.

Desde la Organización Profesional Farmacéutica se ha tenido presente esta responsabilidad del farmacéutico en materia de farmacovigilancia por lo que ha desarrollado y facilitado las herramientas profesionales que permitan optimizar su actuación y propuesto los medios para la realización de estudios piloto con el objetivo de generalizar los procedimientos de farmacovigilancia especialmente desde las oficinas de farmacia.²

2.2. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM)

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud). “Reacciones adversas medicamentosas son acontecimientos nocivos y no intencionales que aparecen con la ingestión de un medicamento en dosis recomendadas, normalmente para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad”.¹

2. Archivo on line de L.D(2009) informe del papel del farmacéutico en la farmacovigilancia recuperado 30 de Septiembre del 2014 de <http://www.libertaddigital/economia/informe-sobre-el-papel-del-farmaceutico-en-la-farmacovigilancia>.

1 .Archivo on line de Cofepris (2009) Clasificación de las RAM. Guía de farmacovigilancia en investigación clínica. Recuperado el 29 de Septiembre del 2014 de <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/Farmacovigilancia/GUIA%2016-04-2014.pdf>

Es de vital importancia indicar que los efectos adversos que aparecen accidentalmente o intencionalmente después de dosis mayores a las recomendadas no son consideradas reacciones adversas medicamentosas.

2.2.1 CLASIFICACIONES DE LAS RAM.

- **RAM tipo A “Dosis Dependiente”:** Son efectos farmacológicos aumentados o exagerados de un fármaco administrado a las dosis habituales. Pueden ser debidas a un efecto colateral, a una interacción medicamentosa, a un efecto citotóxico o simplemente extensión de un efecto farmacológico por una sobre dosis relativa, debido a cambios farmacéuticos, alteraciones farmacocinéticas o alteraciones farmacodinamias. El 75% de las reacciones adversas a medicamentos son dosis dependientes.
- **RAM tipo B “Dosis independiente”:** Son reacciones anómalas que no son de esperar a partir de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado a las dosis habituales. Estas reacciones representan menos del 25% de los casos y se da un incremento de la susceptibilidad del paciente. Son efectos independientes de la dosis como idiosincrasia, la tolerancia o las alergias. Casi siempre son impredecibles y difíciles de evitar.

Las RAM de tipo B, pueden ser: inmunológicas y manifestarse solo en algunos pacientes con factores predisponentes, a menudo desconocidos. Las reacciones de tipo inmunológico pueden variar desde erupciones (rash), anafilaxia, vasculitis, lesión orgánica inflamatoria, hasta síndromes autoinmunes muy específicos.¹

1. Archivo on line de Cofepris (2009) Clasificación de las RAM. Guía de farmacovigilancia en investigación clínica. Recuperado el 29 de Septiembre del 2014 de <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/Farmacovigilancia/GUIA%2016-04-2014.pdf>

También se presentan efectos de tipo B no inmunológicos en una minoría de pacientes predispuestos, intolerantes, por ejemplo, debido a un defecto congénito del metabolismo o a una deficiencia adquirida respecto a una enzima determinada, con el resultado de una vía metabólica alterada o a una acumulación de un metabolito tóxico. Como ejemplos existen los casos de anemia aplásica por cloranfenicol y las hepatitis por isoniazida.

- **RAM tipo C:** Se refieren a situaciones en las que la utilización del medicamento, a menudo por razones desconocidas, aumenta la frecuencia de una enfermedad “espontánea”. Los efectos tipo C pueden ser graves y frecuentes (incluyen tumores malignos) y pueden ocasionar efectos acusados en la salud pública. Los efectos del tipo C pueden ser coincidentes, y a menudo están relacionados, con efectos prolongados; frecuentemente no hay secuencia temporal sugerente y puede ser difícil de probar la asociación al fármaco.
- **RAM tipo D:** Son poco frecuentes y aparecen en un tiempo después de la administración del medicamento. Las más importantes son la carcinogénesis y la teratogénesis pudiendo aparecer por mecanismos genotóxicos e inmunotóxicos.
- **RAM tipo E:** Son consecuencia de la supresión brusca de la administración prolongada de un medicamento (efecto rebote).
- **RAM tipo F:** Son efectos causados por agentes distintos al principio activo del medicamento (excipientes, impurezas o contaminantes).¹

1. Archivo on line de Cofepris (2009) Clasificación de las RAM. Guía de farmacovigilancia en investigación clínica. Recuperado el 29 de Septiembre del 2014 de <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/Farmacovigilancia/GUIA%2016-04-2014.pdf>

Las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la severidad y/o intensidad de la manifestación clínica en:

- Leves:

Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.

- Moderadas.

Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante la de reacción adversa.

- Severas.

Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

Con base en el desenlace, las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la gravedad de la manifestación clínica en:

- Graves: Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

- ✓ Causan la muerte de paciente.
- ✓ Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan.
- ✓ Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.
- ✓ Son causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- ✓ Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.¹

1. Archivo on line de Cofepris (2009) Clasificación de las RAM. Guía de farmacovigilancia en investigación clínica. Recuperado el 29 de Septiembre del 2014 de <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/Farmacovigilancia/GUIA%2016-04-2014.pdf>.

- No Graves: A las reacciones adversas y sospechas de reacciones adversas que no cumplan los criterios de gravedad especificado de los casos graves.

Criterios para valorar las consecuencias de la reacción adversa son los siguientes:

- Recuperado sin secuela:

Es decir, el evento terminó y el paciente tuvo capacidad de realizar nuevamente sus actividades cotidianas.

- Recuperado con secuela:

Dichas secuelas se asociaron a la reacción adversa y pueden ser temporales o permanentes.

- No recuperado:

Esta opción deberá ser marcada en caso de que al momento del reporte de la reacción adversa se encuentre aún presente, y una vez que todos los síntomas terminen deberá notificarse con un reporte de seguimiento marcando la opción adecuada (recuperado con o sin secuela).

- Muerte - Asociada a la reacción adversa:

El paciente falleció, aparentemente, como consecuencia de la reacción adversa como tal.

- Muerte- el fármaco pudo haber contribuido:

Esta opción se refiere a que se sospecha que la muerte del paciente tiene relación causal con la medicación de referencia.

- Muerte – no relacionada al medicamento:

En esta opción se descarta que la medicación haya contribuido a la muerte del paciente, es decir, no hubo relación causal positiva entre la medicación y la presencia de la reacción adversa.

- No se sabe: Esta opción se refiere al desconocimiento del desenlace de la reacción adversa en el paciente.¹

1. Archivo on line de Cofepris (2009) Clasificación de las RAM. Guía de farmacovigilancia en investigación clínica. Recuperado el 29 de Septiembre del 2014 de <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/Farmacovigilancia/GUIA%2016-04-2014.pdf>

2.3 OVARIO

2.3.1 EMBRIOLOGÍA

La primera etapa del desarrollo de los ovarios ocurre con la formación de cordones de células primarias del mesénquima, después de la migración de las células germinativas. Luego se forman otros agregados de células del epitelio superficial, que se fusionan con los cordones sexuales primarios, de génesis local. En los ovarios fetales se identifican 12 a 15 de estos folículos durante la semana 36 de gestación.

En neonatas los ovarios son estructuras muy delicadas de 1.5 cm de longitud por 0.5 cm de anchura y grosor variable, de 1.5 a 3.5 mm. Se calcula que en las neonatas poseen entre 50,000 a 400,000 óvulos. Cada una de las glándulas pesa apenas 0.3 a 0.4 g. Tiene forma de un prisma triangular con bordes redondeados. En promedio no más de 300 a 400 se ovulan y liberan para ser fecundados.

La superficie ovárica es brillante, lisa y de color blanco rosado. Se observan pequeñas estructuras quísticas a través del epitelio superficial. El ovario crece poco a poco, su posición y forma cambian entre el nacimiento y la pubertad. Adquiere forma de almendra y crece hasta tener 3 cm de largo, 1.8 cm de ancho y 1.2 de espesor. Su peso en púberes es de 4 a 7 g, incrementa el número de estructuras quísticas superficiales. El color tiende hacia el gris conforme avanza la pubertad.

2.3.2 ANATOMÍA HISTOLÓGICA DEL OVARIO

Los ovarios de mujeres adultas no difieren mucho de la descripción a la pubertad, excepto en los cambios relacionados con la ovulación. El epitelio superficial conserva una sola capa de células cúbicas, pero hay surcos y pliegues debidos a cicatrizaciones en áreas de ovulación previa.⁶

6. Archivo on line de USAC (2012). Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de las pacientes con diagnóstico de ovarios poliquístico. Recuperado 19 de Septiembre 2014 de <http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis>.

En ocasiones, dicho epitelio tiene surcos profundos en el área cortical y puede desprenderse, lo que constituiría un mecanismo causante de la formación de quistes. La túnica albugínea es subyacente al epitelio superficial y se compone de fibras gruesas y entrelazadas con celularidad mínima. (Anexo 10)

Los ovarios tienen principalmente dos funciones:

- La producción de hormonas especializadas, como el estrógeno y la progesterona.
- El proceso de ovulación, cuyo objetivo es liberar un óvulo necesario para la reproducción.

Las hormonas producidas por los ovarios son muy importantes para mantener una ovulación regular. Estas hormonas además preparan el revestimiento del útero para el embarazo. Antes de que se libere el óvulo, un pequeño quiste se forma dentro del ovario. Cuando el óvulo es liberado, éste desciende al útero a través de la trompa de Falopio, en donde puede ser fertilizado. Al mismo tiempo el quiste desaparece.

Un quiste ovárico es una membrana con forma de bolsa que contiene líquido en su interior. La bolsa puede estar dentro o fuera de la superficie del ovario. Algunos quistes no logran liberar el óvulo y pueden crecer hasta dos pulgadas, denominándose quistes foliculares, que desaparecen de 2 a 3 ciclos menstruales.

2.3.3 SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

2.3.3.1 DEFINICIÓN

Se definen como la representación en el ovario de un trastorno hormonal sistémico, que se distingue por hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, anovulación e infertilidad. Si bien se describió hace más de medio siglo, aún se desconoce la causa subyacente.⁷

6. Archivo on line de USAC (2012). Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de las pacientes con diagnóstico de ovarios poliquístico. Recuperado 19 de Septiembre 2014 de <http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis>.

Se refiere a la presencia de múltiples folículos en los ovarios (por ecografía, más de 10 folículos mayores de 2-9 mm en cada ovario), los óvulos maduran dentro de los folículos o bolsas, pero esta no se rompe para liberarlo. El ciclo se repite, los folículos siguen creciendo dentro del ovario y se forman los quistes. En este caso se puede notar un crecimiento del vello corporal. (Anexo 11)

2.3.4 EPIDEMIOLOGÍA

El ovario poliquístico afecta del 10 al 20 % de las mujeres en edad reproductiva a nivel mundial. En Grecia y España se sabe que existe una prevalencia del 4-8% de mujeres que presenta ovario poliquístico. En Estados Unidos más de 250,000 mujeres utilizan la evaluación por ecografía, para el diagnóstico de ovarios poliquísticos, de éstas entre el 4% al 7% presenta quistes ováricos mayor de 30 mm de diámetro. En Guatemala en 1989 se realizó un estudio donde se evaluaron 537 pacientes que consultaron por infertilidad a APROFAMA (Asociación Pro Bienestar de la Familia), el 6.95% de las pacientes presentaban ovarios poliquísticos y la edad más afectada fue la de 16-30 años.⁶

2.3.5 FISIOPATOLOGÍA

Las características fisiopatológicas del Síndrome de Ovarios Poliquísticos implican interacciones complejas entre gonadotropinas, ovarios, andrógenos e insulina no bien conocidas y responsables de las manifestaciones clínicas a corto y largo plazo de la enfermedad.

➤ Secreción inapropiada de gonadotropinas

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), se caracteriza por una secreción inapropiada de gonadotropinas con una concentración sérica de Hormona Luteinizante (LH) anormalmente elevada, y una Hormona Folículo Estimulante (FSH) normal o en el límite inferior de la normalidad.⁷

6. Archivo on line de USAC (2012). Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de las pacientes con diagnóstico de ovarios poliquístico. Recuperado 19 de Septiembre 2014 de <http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis>.

7. Carmen Bouza, Marta Ruiz (Diciembre 2011). Eficacia y Seguridad de Metformina sobre el patrón clínico y metabólico en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 25 de Septiembre 2014 de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fddocumentos/IPE_66.pdf

De ello resulta una inversión en la relación Hormona Folículo Estimulante / Hormona Luteinizante, criterio comúnmente usado como diagnóstico. Dada la secreción pulsátil de dichas hormonas y la variabilidad de resultados según la técnica empleada para su determinación, esta relación puede variar considerablemente hasta encontrarse normal en más de un 50% de las pacientes, especialmente en las obesas.

Además, se ha observado que la amplitud del pulso de la Hormona Luteinizante es inversamente proporcional al Índice de Masa Corporal (IMC) en estas mujeres.

La hormona luteinizante, en condiciones normales, induce en fase folicular la producción de andrógenos tecales e inicia la maduración del ovocito a mitad de ciclo; en fase lútea estimula la producción de progesterona. Por su parte la hormona folículo estimulante estimula el crecimiento folicular e induce la actividad aromatasas que convierte los andrógenos en estrógenos a nivel de la granulosa.

Para algunos autores, la secreción inadecuada de hormona luteinizante en fase folicular produce una maduración prematura del ovocito antes de la ovulación que puede generar trastornos en la fecundación y derivar en esterilidad o aborto.

Se han propuesto diferentes posibilidades para explicar la hipersecreción de dicha hormona (LH) que incluyen:

- Aumento en la frecuencia de pulso de la Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que parece que produce mayor expresión del gen que codifica a hormona luteinizante.
- Sensibilidad aumentada de la hipófisis a la hormona liberadora de gonadotropinas.
- Estimulación hiperinsulinémica de la hipófisis.
- Defecto en la retroalimentación negativa de las hormonas esteroideas.⁷

7. Carmen Bouza, Marta Ruiz (Diciembre 2011). Eficacia y Seguridad de Metformina sobre el patrón clínico y metabólico en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 25 de Septiembre 2014 de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fddocumentos/IPE_66.pdf

Ninguna de las hipótesis explica completamente el aumento de secreción, pero existe bastante evidencia de que ocurre de forma secundaria a la alteración de los mecanismos de retroalimentación entre hipófisis y ovario.

➤ **Alteraciones ováricas**

Se produce un hiperandrogenismo ovárico funcional. Aunque diversas teorías han tratado de relacionarlo con un aumento en la secreción de hormona luteinizante o un incremento en el número de células tecaes, parece que es secundario a una regulación anormal en la síntesis androgénica que podría ser el resultado de un estado hiperactivo de las células tecaes que escapan al control de la esteroidogénesis. La hiperinsulinemia también parece implicada en esta alteración funcional.

También se produce una insuficiencia en la maduración folicular y una disminución en la actividad aromatasa que podrían relacionarse con la concentración local baja de hormona folículo estimulante y con el microambiente hiperandrogénico.

En cuanto a la cifra de estrógenos, se aprecian concentraciones dentro de la normalidad de estradiol, con elevación de los niveles de estrona debido a la conversión periférica, en el tejido adiposo, de los andrógenos circulantes.

➤ **Alteraciones del eje adrenal**

Una pequeña parte de la hipersecreción androgénica se genera en la glándula suprarrenal. El principal andrógeno secretado es la Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S) y un 20-30% de las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos tienen incrementados sus niveles. Además se utiliza como marcador de la secreción suprarrenal.

En cuanto a los factores relacionados con la elevación hormonal suprarrenal, parecen estar involucrados los andrógenos ováricos, el hiperinsulinismo y una cierta predisposición genética.⁷

7. Carmen Bouza, Marta Ruiz (Diciembre 2011). Eficacia y Seguridad de Metformina sobre el patrón clínico y metabólico en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 25 de Septiembre 2014 de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fddocumentos/IPE_66.pdf.

➤ **Resistencia a la insulina**

Se define como la incompetencia de una determinada concentración de insulina para conseguir el control glucémico. Esta anomalía implica fundamentalmente al tejido adiposo, al hígado y al tejido músculo esquelético y se ve agravada por diversos factores ambientales como la dieta rica en grasas e hidratos de carbono, el sedentarismo, la obesidad troncular, el tabaquismo y la toma de fármacos como corticoides y diuréticos.

En Ovarios Poliquísticos, esta resistencia, parece desempeñar un papel fundamental y ser responsable de la asociación de la enfermedad con importantes potenciadores del riesgo cardiovascular como la Diabetes Mellitus (DM) II, la Dislipemia, la Hipertensión Arterial (HTA) y el Síndrome Metabólico (SM) y también, con trastornos funcionales y anatómicos vasculares. Aproximadamente un 70% de las pacientes, independientemente de su peso, presentan una forma de Resistencia a la Insulina que es intrínseca al síndrome y poco conocida.

En la mayoría de pacientes, la resistencia a la insulina asociada se debe a un fallo post-receptor. Existe una alteración en una fosforilación que inhibe la actividad de una proteína tirosín-kinasa de la cual depende la movilización de una glicoproteína transportadora, muy abundante en las células musculares y adipocitos, que facilita la entrada de glucosa al citoplasma celular.

Esta resistencia se asocia a la aparición de hiperinsulinismo compensador que contribuye al hiperandrogenismo y a la anovulación por los siguientes mecanismos:

- Estimulación de la síntesis ovárica y suprarrenal de andrógenos.
- Disminución de la síntesis hepática de Globulina transportadas de hormonas sexuales (SHBG) con aumento de andrógenos circulantes.
- Aumento de la secreción de hormona luteinizante por la hipófisis.⁷

7. Carmen Bouza, Marta Ruiz (Diciembre 2011). Eficacia y Seguridad de Metformina sobre el patrón clínico y metabólico en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 25 de Septiembre 2014 de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fddocumentos/IPE_66.pdf

Otras alteraciones

Se han demostrado cifras elevadas de factores proinflamatorios como la homocisteína y la proteína C reactiva (hasta en un tercio de pacientes con el síndrome), que podrían conllevar un mayor riesgo cardiovascular.⁷

2.3.6 ETIOPATOGENIA

La heterogeneidad del Síndrome de Ovarios Poliquísticos parece reflejar múltiples alteraciones fisiológicas y a pesar de ser uno de los padecimientos endocrinológicos más frecuentes, no se tiene una explicación completa de su fisiopatología. De manera tradicional, se considera como resultado de un “círculo vicioso”, que se inicia en uno de múltiples puntos de entrada; la función alterada en cualquiera de estos puntos del círculo conduce al mismo resultado: exceso de andrógenos ováricos y anovulación.

Algunos autores consideran que la patogénesis se debe a:

- Un defecto único en la acción de la insulina que conduce a hiperinsulinemia y resistencia a la insulina.
- Un defecto neuroendocrino primario que conduce a un pulso de hormona luteinizante exagerado.
- Un defecto en la síntesis de andrógenos que resulta en aumento de producción ovárica de andrógenos.
- Una alteración en el metabolismo del cortisol que resulta en un aumento en la producción ovárica de andrógenos por la glándula suprarrenal.

Es probable que estos “puntos artificiales” estén interrelacionados estrechamente. Aunque su etiología es incierta, están implicados factores genéticos y ambientales (dieta y estilo de vida).¹²

7. Carmen Bouza, Marta Ruiz (Diciembre 2011). Eficacia y Seguridad de Metformina sobre el patrón clínico y metabólico en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 25 de Septiembre 2014 de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fddocumentos/IPE_66.pdf

12. Rodríguez, Vidrio, Campos (2007) Guía de Farmacología y Terapéutica. México. McGRILL-HILL Interamericana.

2.3.7 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos presentan distintos síntomas derivados del hiperandrogenismo y de la resistencia a la insulina: (Anexo 12)

- **Obesidad**

Se estima que aproximadamente un 35-50% de pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos la padecen pero la prevalencia varía según las regiones implicándose aspectos genéticos y de estilo de vida como responsables de estas diferencias. La importancia de su asociación con el síndrome reside en el aumento de la resistencia a la insulina que produce la obesidad, que se debe añadir a la ya presente por el propio síndrome.

Las pacientes obesas, por el hecho de serlo, tienen cuatro veces más alteraciones en el ciclo menstrual que las pacientes con normo peso; las obesas diagnosticadas con síndrome tiene significativamente más alteraciones que las obesas sin síndrome por lo que su fertilidad está especialmente disminuida.

- **Alteraciones menstruales**

Las pacientes presentan un ritmo menstrual irregular con oligomenorrea o amenorrea (secundarias a oligo o anovulación) que comienza en la perimenarquía y mejora hacia la cuarta década de la vida. Su prevalencia se estima en un 70%. Durante el período post-puberal esta irregularidad es indistinguible de la que presentan muchas mujeres antes de la instauración del ciclo ovárico regular posterior a la menarquía.

Hasta un 30% de pacientes con ovarios poliquísticos tienen una ovulación normal por lo que su presencia no excluye el diagnóstico.⁷

7. Carmen Bouza, Marta Ruiz (Diciembre 2011). Eficacia y Seguridad de Metformina sobre el patrón clínico y metabólico en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 25 de Septiembre 2014 de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fddocumentos/IPE_66.pdf

- **Infertilidad y esterilidad**

Secundarias a los trastornos menstruales anteriormente descritos. Se ha observado también, una mayor incidencia de abortos espontáneos en el primer trimestre.

- **Hirsutismo**

Se trata de la presencia excesiva de vello en áreas andrógeno-dependientes. Es un signo de hiperandrogenismo junto con el acné y, por tanto, un criterio clínico que hay que tener en cuenta para el diagnóstico. Suele aparecer después de las alteraciones menstruales y su prevalencia en el síndrome de ovarios poliquísticos es de un 70%. No está presente en todos los casos de hiperandrogenemia.

La causa más frecuente de hirsutismo es el síndrome, relacionándose su aparición con la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo.

Se valora habitualmente con la escala de Ferriman-Gallwey modificada considerando patológica una puntuación superior a 8.

- **Calvicie androgénica**

Se describe como la pérdida progresiva de pelo terminal en el cuero cabelludo y es propia de los varones. Su presencia exige una predisposición familiar aparte de una concentración elevada de andrógenos.

- **Acné**

Es un desorden inflamatorio del folículo piloso y su glándula sebácea y apocrina asociada. Afecta a un tercio de las mujeres con ovarios poliquísticos y es consecuencia de un incremento de la secreción sebácea. No es necesaria la hiperandrogenemia para que se dé.⁷

7. Carmen Bouza, Marta Ruiz (Diciembre 2011). Eficacia y Seguridad de Metformina sobre el patrón clínico y metabólico en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 25 de Septiembre 2014 de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fddocumentos/IPE_66.pdf

ASOCIACIÓN CON OTRAS PATOLOGÍAS

➤ Cáncer endometrial

Casi todas las pacientes con esta patología en edad pre-menopáusica presentan Síndrome de Ovarios poliquísticos. La relación parece debida al exceso de estimulación estrogénica y a la ausencia de progesterona por los ciclos anovulatorios. Clínicamente se manifiesta con metrorragia o polimenorrea.

➤ Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)

Las pacientes con síndrome presentan con más frecuencia este trastorno que parece relacionarse, aparte de la obesidad, con la resistencia a la insulina.

➤ Epilepsia

Alrededor de un 26% de epilépticas presentan ovarios poliquísticos independientemente de la medicación que reciban.

➤ Alteración del metabolismo hidrocarbonado

Las pacientes con síndrome tienen mayor probabilidad de presentar resistencia a la insulina y un riesgo aumentado de desarrollar Diabetes Mellitus. Aunque la prevalencia varía con la edad se ha estimado que un 30-35% de pacientes presentan intolerancia a la glucosa y un 7.5-10% presentan Diabetes Mellitus II.

La posibilidad de pasar de una intolerancia a una diabetes en estas pacientes está aumentada de 5 a 10 veces más que en cualquier otro grupo que muestre intolerancia a la glucosa. Además, la prevalencia de intolerancia y Diabetes Mellitus II, es significativamente superior en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos e historia familiar de primer grado de Diabetes Mellitus II.⁷

7. Carmen Bouza, Marta Ruiz (Diciembre 2011). Eficacia y Seguridad de Metformina sobre el patrón clínico y metabólico en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 25 de Septiembre 2014 de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fddocumentos/IPE_66.pdf

➤ **Hipertensión Arterial (HTA)**

Hay una incidencia mayor de esta enfermedad especialmente en la peri-menopausia relacionada con la resistencia a la insulina, el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo.

➤ **Dislipemia**

Se ha visto en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos una mayor incidencia de alteraciones en el metabolismo lipídico (aumento de triglicéridos, colesterol total, colesterol de baja densidad (LDL) y disminución de colesterol de alta densidad (HDL). Parece relacionado con el hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo.

➤ **Riesgo cardiovascular**

El riesgo cardiovascular está elevado no sólo por la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular sino también por la disfunción endotelial que aparece en edades precoces. El incremento del riesgo está en relación directa con el grado de resistencia a la insulina que naturalmente es mayor en las mujeres obesas. Sin embargo, los estudios disponibles hasta la fecha son contradictorios respecto al aumento de incidencia de enfermedad coronaria en las pacientes con ovarios poliquísticos.

2.3.8 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En Abril de 1990 durante la conferencia sobre SOP (síndrome ovarios poliquísticos) en EEUU, el National Institute Child Health and Human Development (NICHD) estableció unos criterios diagnósticos que han permanecido hasta que en 2003, en Rotterdam, se consensuaron por parte de las Sociedades Europea (ESHRE) y Americana (ASRM) de medicina reproductiva otros nuevos que actualmente son los que están en vigor.⁷
(Anexo13)

7. Carmen Bouza, Marta Ruiz (Diciembre 2011). Eficacia y Seguridad de Metformina sobre el patrón clínico y metabólico en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 25 de Septiembre 2014 de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fddocumentos/IPE_66.pdf

Los criterios actuales para el diagnóstico son los siguientes:

- 1) Oligoovulación o anovulación
- 2) Hiperandrogenismo clínico o bioquímico
- 3) Ovarios poliquísticos

Se ha acordado por consenso que para el diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos se requieren dos de los tres criterios mencionados. Por lo tanto, si bien el síndrome típico cursa con los tres criterios presentes, también se puede considerar con sólo dos criterios: anovulación e hiperandrogenismo, en presencia de ovarios normales; anovulación y ovarios poliquísticos, sin hiperandrogenismo; hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos, con ciclos menstruales ovulatorios.

En el síndrome la anovulación se manifiesta por ciclos menstruales irregulares, generalmente más largos o incluso amenorrea. Actualmente se describe también que este síndrome puede cursar con oligoovulación, la cual consiste en la presentación de ciclos menstruales irregulares con ovulación eventual.

El hiperandrogenismo puede manifestarse clínicamente por hirsutismo y acné, o puede demostrarse por hiperandrogenemia. Es raro encontrar casos de síndrome de ovarios poliquísticos con virilización (clitoromegalia, voz grave o recesos temporales), y cuando esto sucede es recomendable descartar algún otro problema de hiperandrogenismo.

La hiperandrogenemia se refiere al aumento de uno o varios andrógenos circulantes, como testosterona (T) total o libre, androstenodiona (A), dehidroepiandrosterona (DHEA) o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS). La hiperandrogenemia generalmente se encuentra en 60-80% de las pacientes y la Testosterona libre es el andrógeno que más frecuentemente está aumentado, aproximadamente en 50-60% de las pacientes.⁷

7. Carmen Bouza, Marta Ruiz (Diciembre 2011). Eficacia y Seguridad de Metformina sobre el patrón clínico y metabólico en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 25 de Septiembre 2014 de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fddocumentos/IPE_66.pdf

La presencia de ovarios poliquísticos se determina actualmente por ultrasonido, aunque también es posible hacerlo por otros métodos diagnósticos.

Se ha propuesto una imagen característica del ovario poliquístico, como la presencia de más de doce quistes menores de 10 mm en la periferia de uno o ambos ovarios, y aumento del volumen ovárico mayor de 10 mm; sin embargo, no se han validado perfectamente los criterios morfológicos característicos de la poliquistosis ovárica.

Los criterios diagnósticos actuales mencionan que se deben descartar otros trastornos endocrinos como la hiperplasia suprarrenal congénita, principalmente la deficiencia no clásica (tardía) de 21-hidroxilasa, la cual se diagnostica con un valor de 17α -hidroxiprogesterona, basal o estimulado con corticotropina, mayor de 10 ng/mL.

También se debe descartar la presencia de tumores productores de andrógenos, la hiperprolactinemia, el hipotiroidismo, el síndrome de Cushing, y el síndrome compuesto por hiperandrogenismo-resistencia a la insulina-acantosis nigricans (HAIRAN).⁷

2.3.8 OVARIO POLIQUISTICO DEFINIDO POR ECOGRAFÍA

Se requiere que la imagen sea obtenida en la fase temprana (día 3-5 del ciclo). Dicha imagen debe mostrar crecimiento ovárico con 10 o más folículos que varían de 2 a 9 mm en diámetro, organizados en distribución periférica y central el incremento del estroma central mayor del 25% del área ovárica. En caso de haber un folículo dominante (>10 mm) o un cuerpo lúteo, el ultrasonido debería repetirse durante el siguiente ciclo. El diagnóstico diferencial se hace con el ovario multifolicular, en el cual el tamaño es normal o discretamente incrementado, contiene 6 o más folículos, sin distribución periférica ni aumento del estroma central.⁶

7. Carmen Bouza, Marta Ruiz (Diciembre 2011). Eficacia y Seguridad de Metformina sobre el patrón clínico y metabólico en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 25 de Septiembre 2014 de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fddocumentos/IPE_66.pdf

6. Archivo on line de USAC (2012). Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de las pacientes con diagnóstico de ovarios poliquístico. Recuperado 19 de Septiembre 2014 de <http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis>

En el 2009 en Santiago de Chile, la ultrasonografía fue utilizada para diagnosticar ovario poliquístico se dice que los mismos, también pueden presentarse en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Jonardet compararon 154 pacientes con síndrome de ovario poliquístico a las que se les realizó ecografía transvaginal. El estudio transvaginal es rechazado por 20% de las pacientes.

Se consideró que la paciente con diagnóstico de ovario poliquístico debían de tener imagen con presencia de 8 o más folículos de 2-18 mm de diámetro localizados en la periferia ovárica y a la presencia de un estroma denso.

2.3.9 MEDIDAS TERAPEUTICAS EN EL TRATAMIENTO DEL OVARIO POLIQUISTICO.

➤ Pérdida de peso

La pérdida de peso de un 5-7% con respecto al basal produce un descenso en la concentración circulante de andrógenos, insulina y lípidos, lo cual se acompaña de una mejoría de la sintomatología y de las posibilidades de presentar ciclos ovulatorios. Las dietas altas en proteínas pudieran tener beneficios adicionales en cuanto a los parámetros endocrinos⁷.

➤ Tratamiento hormonal como monoterapia

Los anticonceptivos hormonales combinados proveen varios beneficios en las pacientes con ovario poliquístico; restituyen los ciclos menstruales con eficiencia y en más del 60% de los casos por su efecto inhibitor de la hormona luteinizante, lo que aumenta los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales.⁶

También suprimen el metabolismo de los andrógenos en las adrenales y disminuyen el número de receptores de la 5 α -reductasa en la piel, lo que beneficia al acné.

6. Archivo on line de USAC (2012). Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de las pacientes con diagnóstico de ovarios poliquístico. Recuperado 19 de Septiembre 2014 de <http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis>

En el año 2009, en un estudio sobre la prevalencia del síndrome de ovario poliquístico y factores de riesgo cardiovascular en mujeres obesas pre-menopáusicas, evidenció en una población de 86 pacientes en la cual utilizó anticonceptivos orales combinados restableció los ciclos menstruales en el 46% de los casos, debido al efecto inhibitorio de la hormona luteinizante y el aumento de la globulina fijadora de hormonas sexuales.

➤ **Agentes sensibilizadores de la insulina (Metformina)**

En mujeres obesas con ovarios poliquísticos han demostrado ser efectivos y pudiera ser considerado dentro de las opciones de elección para el inicio del manejo. La Metformina es un agente anti-hiperglucemiante de la familia de las biguanidas⁷.

El uso de Metformina provoca pérdida de peso, disminuye las concentraciones séricas de insulina y los niveles de testosterona libre. También se ha demostrado que mejora la ovulación, la fertilidad, una disminución en la tasa de abortos y de diabetes gestacional.

➤ **Tratamiento combinado (Anticonceptivos y Metformina)**

La Metformina aumenta la sensibilidad del tejido efector a la insulina disminuyendo la resistencia a esta hormona, por lo cual baja la hiperinsulinemia. El mecanismo de acción, parece ser la disminución de la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y glucogenolisis. En algunas pacientes disminuye los andrógenos plasmáticos y en otras no hay cambios.

Se ha explicado el descenso de los andrógenos por disminución del hiperinsulinismo en que cesaría la acción conjunta de la hormona luteinizante (LH) e insulina sobre la célula tecal. Otra vía de acción es la posible inhibición de las enzimas que favorecen la esteroidogénesis ovárica y adrenal.⁶

6. Archivo on line de USAC (2012). Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de las pacientes con diagnóstico de ovarios poliquístico. Recuperado 19 de Septiembre 2014 de <http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis>

En mujeres en edad reproductiva, es recomendable asociar metformina con anticonceptivos orales combinados ya que, la combinación de estrógeno y progesterona frenan conjuntamente la hormona luteinizante disminuyendo el estímulo sobre el componente tecal del ovario, bajando los niveles de andrógenos, incrementando así la síntesis de globulina transportadora de hormonas sexuales, por lo cual, disminuye la testosterona libre, el componente androgénico suprarrenal, produciendo la maduración endometrial, y disminuyendo el riesgo de metrorragia.⁶

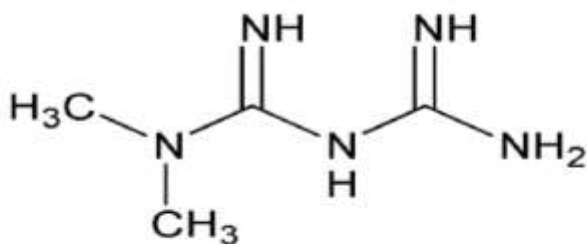
2.4 TRATAMIENTO DEL SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS

2.4.1 METFORMINA

La metformina es una biguanida que aumenta la sensibilidad a la insulina⁹. Fue introducida como medicamento antihiper glucémico a principios de los sesentas, sin embargo, se empezó a utilizar a partir del 1993³. Actualmente está bien establecido que las biguanidas son fármacos, que usados de forma adecuada, son seguros y eficaces.⁹

Se ha demostrado que la metformina disminuye la resistencia a la insulina periférica y que en algunas pacientes causa pérdida de peso, lo que es un aspecto muy importante para las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

2.4.2 ESTRUCTURA QUIMICA



Nombre IUPAC: 3- (diaminometiliden) - 1,1- dimetilguanidina

6. Archivo on line USAC (2012). Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de las pacientes con diagnóstico de ovarios poliquístico. Recuperado 19 de Septiembre 2014 de <http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis>.

9. Henry A., Emilio S., Lysandra H. Elia S. (2012). Uso de Metformina en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 15 de Septiembre 2014 de <http://www.clinicadelafertilidaddebajacalifornia.com/uploads/prensa/files/2014-05-16%2011-02-55.pdf>.

3. Archivo on line de Medigraphia. Metformina - Biguanidas. Recuperado 10 de Septiembre de www.medigraphia.com.

2.4.3 INDICACIONES

La Metformina está indicada como primera elección en la Diabetes Mellitus tipo II (no dependiente de insulina) asociada a obesidad o cuando la hiperglucemia no puede ser controlada con dieta, ejercicio o reducción de peso.

El uso en caso de Síndrome de Ovarios Poliquísticos es controversial. Una revisión Cochrane (2012) reveló que la Metformina usada sola o en asociación con clomifeno, no mejoró la tasa de nacimiento en estas mujeres.⁸

2.4.4 MECANISMO DE ACCIÓN

No estimula la secreción de insulina; de hecho, requiere la presencia de la hormona para producir su efecto hiperglucémico. Reduce los niveles de glucosa en ayunas y la hiperglucemia posprandial. Se postula que el efecto benéfico de este fármaco se debe a que reduce la producción hepática de glucosa por inhibición de gluconeogénesis y glucogenólisis, retarda su absorción gastrointestinal y aumenta su captación periférica.

2.4.5 FARMACOCINÉTICA

Se administra por vía oral y se absorbe en el intestino delgado de una forma incompleta y lenta. No se une prácticamente a las proteínas plasmáticas, con lo que su distribución por los tejidos periféricos es rápida.

La biodisponibilidad en una dosis de 500 u 850 mg ingerida en ayunas es de un 50- 60%, lo que indica que la absorción no es lineal con respecto a dosis cada vez mayores. Con los alimentos se retrasa y se reduce la absorción, y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas entre una y dos horas. Su semivida plasmática oscila entre 1,5 y 5 horas; no se metaboliza en el hígado y se elimina inalterada por el riñón (un 90% en el plazo de 12 horas).¹²

12. Rodríguez, Vidrio, Campos (2007) Guía de Farmacología y Terapéutica. México. McGRILL-HILL Interamericana.

8. Formulario Nacional de Medicamentos (FTN Nicaragua). 7^{ma} Edición 2014, pag 374 -375.

Todas estas propiedades hacen que no se acumule en el organismo en presencia de una función renal normal y que haya que administrarla de dos a tres veces al día, preferiblemente con las comidas (menos intolerancia digestiva).¹²

2.4.5 FARMACODINAMIA

La Metformina reduce el nivel de la glucosa en pacientes diabéticos, a diferencia de las sulfonilureas no causan una reducción de los niveles de la glucosa en sujetos normoglucémicos. La acción antihiper glucémica es debida principalmente a su mecanismo de acción en sitios extrapancreáticos.

La principal acción de la Metformina es resultado de la potenciación de los efectos metabólicos de la insulina en los tejidos periféricos. Esto resulta en un transporte incrementado de glucosa al interior de la célula, un aumento de la oxidación de glucosa y a un incremento en la incorporación a glucógeno.⁹

2.4.6 REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS.

Las molestias gastrointestinales suelen ser los efectos secundarios más frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, malestar abdominal, anorexia. Algunos pacientes experimentan una alteración del sentido del gusto (sabor metálico). Estos síntomas pueden alcanzar tal intensidad que haya que retirar el tratamiento.

El efecto más raro (1-5 casos por 100.000) y grave es la acidosis láctica. Existe también un riesgo aumentado de déficit de vitamina B₁₂ asociado a las dosis más altas y a la duración del tratamiento, por eso algunos autores recomiendan el cribado o estrategias de prevención de esa deficiencia nutricional.⁴

12. Rodríguez, Vidrio, Campos (2007) Guía de Farmacología y Terapéutica. México. McGRILL-HILL Interamericana.

9. Henry A., Emilio S., Lysandra H. Elia S. (2012). Uso de Metformina en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 15 de Septiembre 2014 de <http://www.clinicadelafertilidaddebajacalifornia.com/uploads/prensa/files/2014-05-16%2011-02-55.pdf>.

4. Archivo on line de MedlinePlus. Recuperado 10 de Septiembre 2014 de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a696005-es.html>.

Se recomienda que el medicamento se suspenda temporalmente 48 horas antes de cualquier estudio radiográfico de contraste yodado, por una posible afectación de manera temporal de la función renal y que se reanude después de dos días.

Por último, cabe comentar que no se recomienda el uso de Metformina en el embarazo, pues la información es limitada, aunque no parece indicar un mayor riesgo de anomalías congénitas. Lo mismo ocurre con la lactancia.⁴

2.4.7 PRECAUCIONES

Antes de iniciar el tratamiento deberá evaluarse la función renal y luego al menos anualmente, debido al riesgo incrementado de acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal.

Retirar o interrumpir en los casos de riesgo de hipoxia de los tejidos, como: deshidratación, infección grave, shock, falla cardíaca aguda o falla respiratoria, deficiencia hepática.

2.4.8 DOSIFICACION

Adultos y niños mayores de 10 años: inicialmente 500 mg con el desayuno por al menos una semana, luego 500 mg con cada comida, hasta un máximo de 3 g diario.⁸

8. Formulario Nacional de Medicamentos (FTN Nicaragua). 7^{ma} Edición 2014, pag 374 -375.

4. Archivo on line de MedlinePlus. Recuperado 10 de Septiembre 2014 de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a696005-es.html>.

2.4.9 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EL USO DE LA METFORMINA.

- Alteraciones renales: valor de creatinina plasmática ≥ 1.5 mg/dL (132 $\mu\text{mol/L}$) para hombres y ≥ 1.4 mg/dL (124 $\mu\text{mol/L}$) para mujeres.
- Insuficiencia cardiaca o respiratoria que produce hipoxia central o que reduce la perfusión periférica.
- Historia de acidosis láctica.
- Infección grave que puede disminuir la perfusión tisular.
- Enfermedades hepáticas y hepática alcohólica demostrada por una prueba de función hepática anormal.
- Abuso de alcohol (suficiente para provocar toxicidad hepática aguda).
- Uso de agentes intravenosos radiográficos de contraste.³

3. Archivo on line de Medigraphia. Metformina - Biguanidas. Recuperado 10 de Septiembre de www.medigraphia.com.

APARTADO III
DISEÑO
METODOLÓGICO

3.1 Tipo de estudio

La investigación es un estudio de Farmacovigilancia, siendo de tipo:

- Descriptivo: Porque describe los datos y las características de la población o fenómeno en estudio.

- De corte transversal: Porque permiten medir la prevalencia de exposición y la enfermedad o efecto en una población bien definida en un momento determinado.

- Retrospectivo: se analiza en el presente, pero con datos del pasado.

3.2 Descripción del ámbito de estudio

El Hospital “Alemán Nicaragüense”, ubicado en la ciudad de Managua, carretera Norte de la SIEMENS 2 cuadras al sur, es un Hospital General Departamental, fundado en el año de 1986, con 28 años de funcionamiento. Tiene un área de afluencia poblacional aproximada a 400,000 habitantes.

Con una dotación total de 282 camas, además de: Unidad Especiales para adultos y niños, Unidad de Cuidados Mínimos Neonatales y oferta servicios en las especialidades de: Farmacia, Medicina Interna, Medicina Familiar, Pediatría, Gineco-obstetricia, Cirugía General, Ortopedia y Traumatología.

3.3 Universo y Muestra

Los datos de la población y muestra, se obtuvieron de forma no probabilística, porque no se utilizó ninguna fórmula para obtener la muestra de la población, sino que fueron seleccionados por conveniencia.

Universo: Todas las pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos atendidas en consulta externa Hospital “Alemán Nicaragüense”. Universo comprendido por 160 pacientes.

Muestra: Todas las pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos de 15 a 30 años tratados con Metformina tableta 500 mg Hospital “Alemán Nicaragüense” Enero – Julio 2014. Muestra comprendida por 40 pacientes.

3.3.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovarios Poliquísticos.
- Pacientes de 15 a 30 años.
- Pacientes que han presentado Reacciones Adversas Medicamentosas de Metformina.
- Pacientes con diagnóstico Síndrome Ovarios Poliquísticos tratadas con monoterapia (Anticonceptivos orales/Metformina).

3.3.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes con patologías asociadas (Diabetes Mellitus tipo II).
- Pacientes menores de 15 años y mayores de 30.
- Pacientes diagnosticadas con quiste ovárico.

3.4 Variables

3.4.1 Enumeración de las variables

Variables Independientes

- Edad
- Peso

Variables Dependientes

- Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico.
- Dosis de Metformina
- Reacciones Adversas Medicamentosas

3.4.2 Operacionalización de las variables.

Variable	Definición	Indicador	Escala de valor
Variables Independientes			
Edad	Tiempo que ha vivido un individuo desde su nacimiento hasta un momento determinado.	años	15-17 18-20 21-23 24-26 27-30
Peso	Es la suma de los componentes orgánicos de una persona.	libras	100-130 131-160 161-190 191-220 221-250
Variables Dependientes			
Tratamiento del Síndrome de ovarios poliquísticos.	Modalidad de intervención farmacológica con la cual inicia tratamiento el paciente para la oportuna resolución de alguna patología.	metformina	Si No
Dosis de Metformina	Cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma en función de la presentación, que se administrara de una vez.	mg	500 mg
Reacciones adversas medicamentosas	Reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis habituales, para prevenir o tratar una enfermedad o para modificar cualquier la función biológica.	Aparición de la reacción.	Molestias gastrointestinales Acidosis láctica Inhibición de la vitamina B ₁₂ y ácido fólico

3.5 Materiales y Métodos

3.5.1 Materiales para recolectar información.

- Fichas de recolección de datos.
- Expedientes clínicos.
- Encuestas.

3.5.2 Materiales para procesar la información.

- Microsoft Office Word 2010
- Microsoft Excel 2010

3.5.3. Método

Se realizaron visitas al Hospital “Aleman Nicaragüense” en los meses de Septiembre y Octubre 2014 los días Lunes, Martes y Miércoles en horario de 11:00 am a 4:00 pm en el área de estadística donde se encontraban los expedientes clínicos de los meses de Enero a Julio del 2014 ; con la información obtenida se realizó el llenado de fichas de recolección de datos previamente elaboradas por el equipo de investigación. Posteriormente, se elaboró el documento utilizando Microsoft Office Word 2010, para la redacción del estudio. Así mismo se diseñó una base de datos con la información adquirida de los expedientes, para lo cual se utilizó Microsoft Excel 2010 para obtener resultados estadísticos de las fichas de recolección de datos.

APARTADO IV
RESULTADOS
Y
DISCUSIÓN DE
RESULTADOS

4.1 Resultados

Los resultados obtenidos del estudio, están basados en una muestra de 40 pacientes que presentaron síndrome de ovarios poliquísticos, quienes fueron tratadas en su gran mayoría con Metformina tableta de 500 mg entre los meses de Enero y Julio del 2014 en el Hospital “Aleman Nicaragüense”.

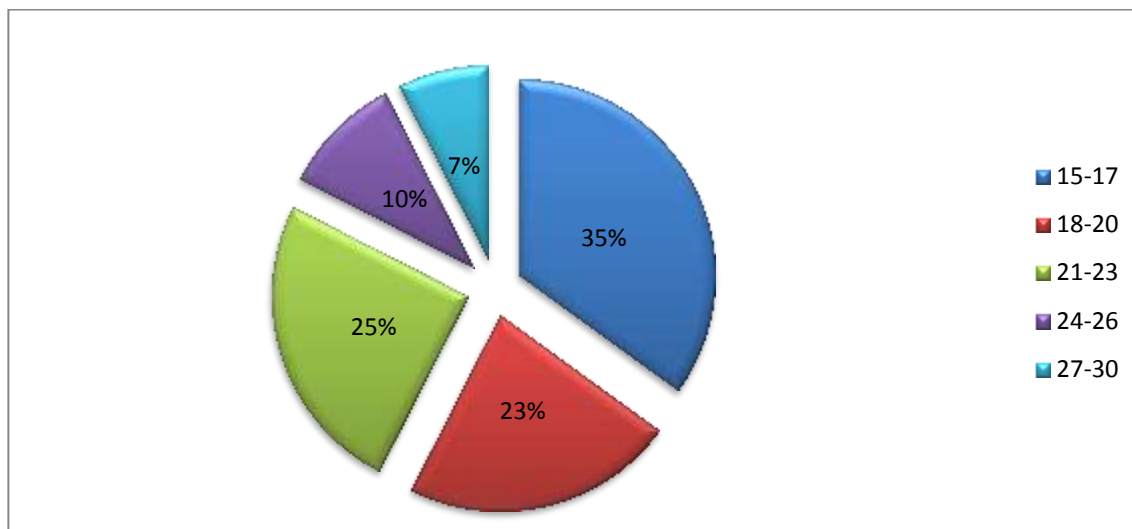
1. En la caracterización de las pacientes, las edades más frecuentes que presentan síndrome de ovarios poliquísticos están entre 15-17 años, 14 pacientes (35%), seguidos de 21-23 años, 10 pacientes (25%), en el rango de 18-20 años, 9 pacientes (23%) y en menor frecuencia se encuentran las de 24-26 y 27-30 años con 4 y 3 pacientes (10% y 7%) respectivamente. Anexo 3

Con respecto al peso de las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos se encuentra en primer lugar las que tienen peso entre 161-190 libras, 15 pacientes (38%), en segundo lugar las de 191-220 libras, 10 pacientes (25%), y en tercer lugar las de 131-160 libras, 8 pacientes (20%) y en menor frecuencia están los rango de 100-130 y 221-250 libras, con 5 y 2 pacientes (12% y 5%) respectivamente. Anexo 4

2. Entre los esquemas de tratamiento utilizados en el manejo terapéutico de las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos la prescripción más frecuente fue Anticonceptivo Oral combinados más Metformina en un 52% con una prevalencia de 21 pacientes, seguido de la prescripción de Anticonceptivos Orales combinados como monoterapia en un 33% con 13 pacientes y por último, Metformina en un 15% con 6 pacientes. Anexo 5
3. Las reacciones adversas medicamentosas que manifestaron las pacientes durante el tratamiento con Metformina 500 mg según datos obtenidos por medio de encuesta fueron: Anemia en 11 pacientes (27%), seguida de Diarrea en 9 pacientes (23%), Náuseas y Anorexia en 5 pacientes (12%), Sabor metálico en 4 pacientes (10%), Malestar abdominal 3 pacientes (8%), Flatulencias 2 pacientes (5%), y por último, Vómitos 1 paciente (3%). Anexo 6

4.2 Análisis y Discusión de resultados

Gráfica 1: Rango de edad de pacientes diagnosticadas con Síndrome de Ovarios Poliquísticos



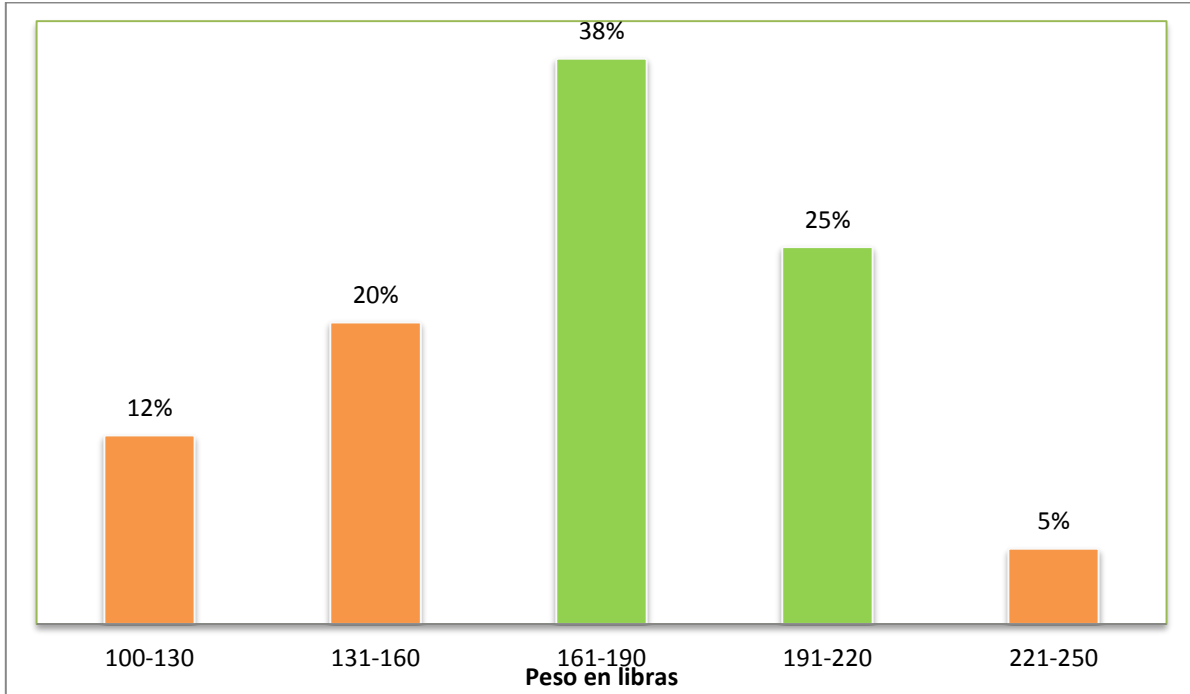
Fuente de información: Expedientes Clínicos

El gráfico muestra que el rango de edades más frecuentes que presentan síndrome de ovarios poliquísticos es de 15 a 17 años con una prevalencia de 35% , debido a que en la pubertad incrementa el número de estructuras quísticas superficiales, como consecuencia de los cambios relacionados con la ovulación, ya que el epitelio superficial conserva una sola capa de células cubicas, pero hay surcos profundos y pliegues en el área cortical que pueden desprenderse, formándose así un mecanismo causante de la formación de ovarios poliquísticos en la pubertad.

En el resto de rangos de edades, de mujeres en edad reproductiva que presentan síndrome de ovario poliquísticos, se debe a un trastorno hormonal sistémico, distinguiéndose por hiperandrogenismo, resistencia a la insulina, anovulación e infertilidad. Es decir, ya sea un defecto único en la acción de la insulina que conduce a hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, un defecto neuroendocrino primario que conduce a un pulso de hormona luteinizante exagerado, un defecto en la síntesis de andrógenos que resulta en aumento de producción ovárica de andrógenos.

También están implicados factores genéticos y ambientales (dieta y estilo de vida).

Gráfica 2: Peso promedio de las pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos



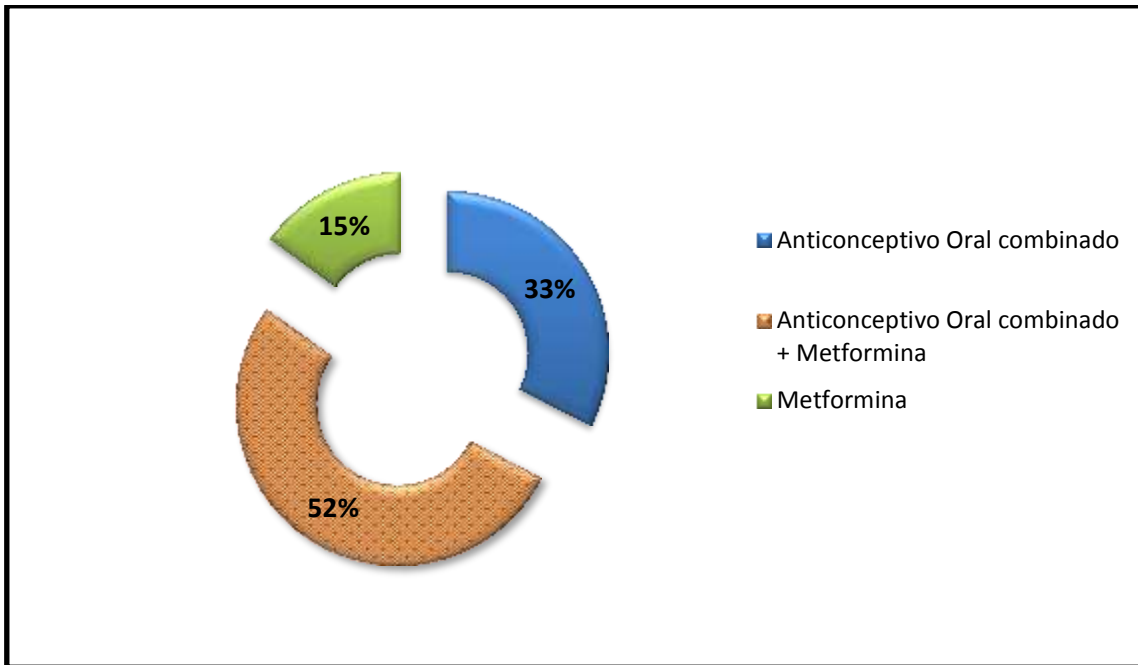
Fuente de información: Expedientes Clínicos

El gráfico muestra que un 38% de las pacientes presentaron un peso entre 161-190 libras, un 25% en las de 191-220 y un 5% en las de 221-250. Con respecto a su peso estas pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos se encuentran en obesas.

Esto se debe a que las pacientes con obesidad tienen un porcentaje más alto de padecer dicho síndrome. Se estima que aproximadamente un 68% de pacientes con síndrome de ovarios Poliquísticos la padecen pero la prevalencia varía según las regiones implicándose aspectos genéticos y de estilo de vida como responsables de estas diferencias. La importancia de su asociación con el síndrome reside en el aumento de la resistencia a la insulina que produce la obesidad.

Las pacientes obesas, tienen cuatro veces más alteraciones en el ciclo menstrual que las pacientes con peso normal; y su fertilidad está especialmente disminuida.

Gráfica 3: Esquemas de tratamiento para Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

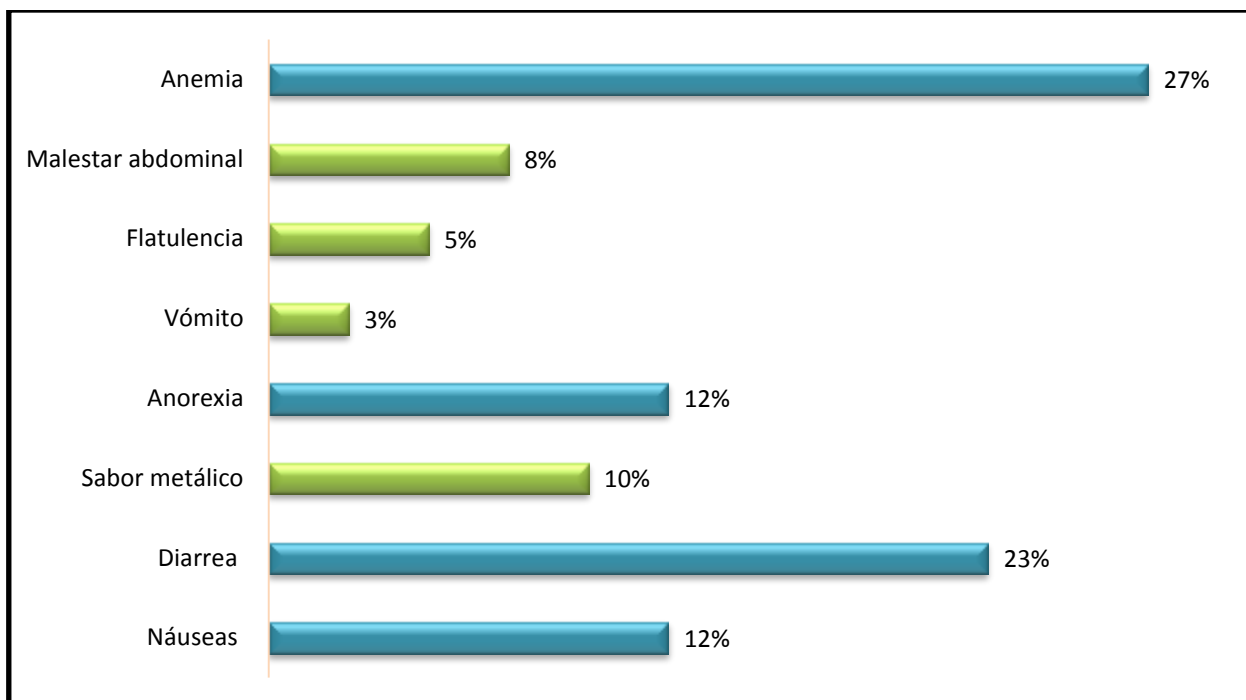


Fuente de información: Expedientes Clínicos

El gráfico muestra los esquemas de tratamiento que se utilizaron para el manejo de Síndrome de Ovarios Poliquísticos en el Hospital Alemán Nicaragüense en los meses de Enero a Julio del 2014, siendo los Anticonceptivos Orales Combinados más Metformina los que se prescriben con mayor frecuencia en un 52% con respecto a los otros tratamientos como Anticonceptivos Orales Combinados en un 33% y Metformina en un 15% ambos como monoterapia respectivamente.

Las pacientes han demostrado mejoría con Anticonceptivos orales combinados más Metformina, porque la combinación de estrógeno y progesterona frenan la hormona luteinizante, disminuyendo el estímulo sobre las células tecales, encargadas de la producción de andrógenos, lo que provoca hiperandrogenismo caracterizado por hirsutismo y acné, los anticonceptivos benefician en la regulación del ciclo menstrual, reduce los niveles de andrógeno en los ovarios y ayuda a contrarrestar el acné; el efecto benéfico de la metformina radica en la reducción de insulina en ayunas, provoca pérdida de peso lo que favorece a pacientes obesas, también ayuda a la disminución de los niveles de andrógenos y se ha demostrado que mejora la ovulación y fertilidad.

Gráfica 4: Reacciones Adversas Medicamentosas que presentaron las pacientes al consumir Metformina.



Fuente de información: Encuesta.

Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes que se presentaron durante el tratamiento de Metformina son: Anemia con un 27% y Diarrea con un 23% datos obtenidos a través de encuestas dirigidas a las pacientes que presentaron dicho síndrome y en menor porcentaje se muestran otras molestias gastrointestinales que se comprueban mediante la gráfica.

Los tratamientos a largo plazo con Metformina, representan un riesgo aumentado de deficiencia de vitamina B12 (cianocobalamina) asociado a altas dosis, también provoca la disminución de la concentración de ácido fólico como consecuencia, produce anemia megaloblástica y aumento de la concentración de homocisteína, debido a una disminución de vitaminas del grupo B en particular ácido fólico. Esta reacción es reversible ya que, al suspender el tratamiento se logra mejoría además de la prescripción de suplementos nutricionales.

APARTADO IV
RESULTADOS
Y
DISCUSIÓN DE
RESULTADOS

5.1 Conclusiones

De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo investigativo de farmacovigilancia “Reacciones adversas medicamentosas de metformina 500 mg en el tratamiento de Síndrome de Ovarios Poliquísticos en pacientes de 15 a 30 años atendidas en consulta externa Hospital Alemán Nicaragüense, Enero-Julio 2014”. Se concluyó que:

- El síndrome de ovarios poliquísticos tiene mayor prevalencia en las mujeres en edad reproductiva, especialmente en las que se enfrentan a los cambios de la pubertad de 15-17 años; así como también una mayor incidencia en las mujeres que presentan problemas de sobrepeso.
- Por medio de la información recopilada en los expedientes clínicos, se concluyó que los esquemas de tratamientos para el manejo de Síndrome de Ovarios Poliquísticos son los Anticonceptivos Orales Combinados más Metformina, siendo el tratamiento de mayor prevalencia, ya que, presenta mejores resultados en las pacientes que presentan obesidad.
- La reacción adversa a largo plazo que produce la Metformina 500 mg es Anemia la cual es causada, por tratamientos prolongados con altas dosis; entre las reacciones a corto plazo se presentaron las molestias gastrointestinales como: diarrea, náuseas y anorexia.

5.2 Recomendaciones

- Asistir al ginecólogo rutinariamente para prevenir o en caso de presentar el síndrome llevar un control adecuado, debido a que en la edad reproductiva especialmente en la pubertad se desarrolla el síndrome de ovarios poliquísticos.
- Controlar el peso por lo que, la obesidad es uno de los factores predisponentes para adquirir síndrome de ovarios poliquísticos pues, el perder peso de manera saludable es el único modo efectivo de lograr un control metabólico por varios años ; ningún medicamento para bajar de peso logra el efecto que se obtiene con una dieta saludable y ejercicio aeróbico mínimo 3 veces por semana.
- Se debe prescribir el tratamiento adecuado según criterios diagnósticos ,además de tratamiento no farmacológico que ayuden a la mejoría de las pacientes.
- Prescribir suplementos nutricionales como hierro más ácido fólico, como profilaxis o tratamiento para anemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Archivo on line de Cofepris (2009) Clasificación de las RAM. Guía de farmacovigilancia en investigación clínica. Recuperado el 29/09/14 de <http://www.cofepris.gob.mx/AZ/Documents/Farmacovigilancia/GUIA%2016-04-2014.pdf>
2. Archivo on line de L.D (2009) informe del papel del farmacéutico en la farmacovigilancia. Recuperado 30 de Septiembre del 2014 de <http://www.libertad digital/economia/informe-sobre-el-papel-del-farmaceutico-en-la-farmacovigilancia>.
3. Archivo on line de Medigraphia. Metformina - Biguanidas. Recuperado 10 de Septiembre de www.medigraphia.com.
4. Archivo on line de MedlinePlus. Recuperado 10 de Septiembre 2014 de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a696005-es.html>.
5. Archivo on line de Salud Navarra (2007). Que es farmacovigilancia. Recuperado el 30 de Septiembre del 2014 de http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+temáticas/Medicamento/BIF/Que+es+la+farmacovigilancia.htm.
6. Archivo on line USAC (2012). Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de las pacientes con diagnóstico de ovarios poliquístico. Recuperado 19 de Septiembre 2014 de <http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis>.
7. Carmen Bouza, Marta Ruiz (Diciembre 2011). Eficacia y Seguridad de Metformina sobre el patrón clínico y metabólico en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 25 de Septiembre 2014 de http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-publicaciones-isciii/fddocumentos/IPE_66.pdf
8. Formulario Nacional de Medicamentos (FTN Nicaragua). 7ma Edición 2014.pag 374 -375.
9. Henry A., Emilio S., Lysandra H. Elia S. (2012). Uso de Metformina en el Síndrome de Ovario Poliquístico. Recuperado 15 de Septiembre 2014 de <http://www.clinicadelafertilidaddebajacalifornia.com/uploads/prensa/files/2014-05-16%2011-02-55.pdf>.

10. Judith Mestrea (2006). Análisis de casos conceptos básicos de farmacovigilancia. Boletín #12 pagina3. Recuperado el 30 de Septiembre del 2014 de apps.who.int/medicinedocs/documente/s19005pdf.
11. Narváez L. Fuentes C. Mairena F. Narváez E. (2005) Actividad pendiente de desarrollar en Nicaragua. Farmacovigilancia. Boletín AISCOIME #27 Pagina#2.
12. Rodríguez, Vidrio, Campos (2007) Guía de Farmacología y Terapéutica. México. McGRILL-HILL Interamericana.
13. Sociedad española de la farmacología (2010). Farmacovigilancia. Recuperado el 29 de Septiembre del 2014 a partir de http://se_fe.Org/gestar/farmacoviilancia/generalidades.html

ANEXOS

ANEXO 1

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, MANAGUA DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Reacciones Adversas Medicamentosas de Metformina tableta 500 mg en pacientes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

I. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO

Nombre y Apellido: _____

Edad: _____ Peso: _____

Nº de expediente: _____

II. MANIFESTACIONES CLINICAS DEL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

Amenorrea _____

Infertilidad _____

Hirsutismo _____

Oligoamenorrea _____

Acné _____

Dolor pélvico _____

III. TRATAMIENTOS

Anticonceptivos _____

Anticonceptivos + Metformina _____

Metformina _____

Otros _____

IV. PATOLOGIAS ASOCIADAS

Hipertensión arterial _____

Obesidad _____

Diabetes mellitus _____

Dislipemia _____

Anemia _____

Riesgo cardiovascular _____

V. OBSERVACIONES

Exámenes de sangre _____

ANEXO 2



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

ENTREVISTA

**DIRIGIDA A PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL
“ALEMAN NICARAGUENSE”.**

Edad: _____

Marcar con una x:

1. Usa actualmente o ha usado Metformina 500 mg para tratamiento de Ovario Poliquísticos.

SI _____ NO _____

2. Por cuanto tiempo ha tomado Metformina :

1 mes _____ Más de 2 meses _____
Más de 6 meses _____ 1 año _____
Más de 2 años _____

3. Qué reacción adversa le ha ocasionado Metformina

Náuseas _____ Diarrea _____
Vómito _____ Sabor metálico _____
Anorexia _____ Flatulencias _____
Malestar abdominal _____ Anemia _____

4. Con el tratamiento de Metformina para tratar Ovarios Poliquísticos ha observado:

Mejoría _____
Poca mejoría _____
Ninguna mejoría _____

GLOSARIO

A

Acantosis nigricans: Se trata de una hiperplasia hiperpigmentada de la piel, la cual aparece predominantemente en el cuello y en pliegues cutáneos como axilas y codos.

Acidosis láctica: Es un tipo de acidosis metabólica, habitualmente grave, caracterizada por el aumento de la producción de ácido láctico como respuesta a la dificultad de utilización del oxígeno a nivel tisular, con aumento del hiato aniónico y disminución del bicarbonato.

Amenorrea: Es la ausencia de la menstruación porque nunca comenzó o porque se interrumpió posteriormente.

Anafilaxia: Es una reacción alérgica grave en todo el cuerpo a un químico que se ha convertido en alérgeno.

Andrógenos: Son hormonas esteroideas, cuya función principal es estimular el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos.

Androstenediona: Es un andrógeno fundamentalmente de origen ovárico y puede ser el único andrógeno elevado en una mujer con Síndrome de Ovarios Poliquísticos.

Anovulación: Falta de ovulación a causa de un trastorno funcional (problemas ováricos o endocrinos), por causas normales (antes de la pubertad y durante la menopausia).

Apocrina: Tipo de glándula sudorípara de la piel que se encuentra en las axilas, el pecho y la zona genital. Las glándulas apocrinas segregan un sudor espeso.

Aromatasa: Enzima implicada en la transformación de la testosterona y androstendiona a estradiol y estrona, respectivamente. Está presente en el folículo ovárico y en los adipocitos.

C

Carcinogénesis: Es el proceso por el cual una célula normal se convierte en una célula cancerosa.

Células tecales: Son esteroideogénicas y producen principalmente andrógenos, que sirven como precursores de los estrógenos en las células granulosa.

Clitoromegalia: Es un aumento anormal del clítoris que no debe ser confundido con el aumento normal del tamaño del clítoris observado durante el estímulo sexual.

Cortisol: Es una hormona esteroidea, o glucocorticoide, producida por la glándula suprarrenal.

D

Dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S): Esta hormona se origina exclusivamente en las suprarrenales por lo que se la utiliza como marcador de hiperandrogenismo suprarrenal.

Dislipemia: Son una serie de diversas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre.

E

Efecto rebote: Reacción inversa, adversa, indeseada o secundaria producida por un organismo al retirar estímulos de diversa índole. Se relaciona frecuentemente con el aumento rápido de peso que sucede tras retirar una dieta hipocalórica.

Esteroidogénesis: Es la formación de esteroides, esencialmente de las hormonas corticosuprarrenales o genitales.

F

Fallo postreceptor: La primera demostración de la *falla* en la captación de glucosa.

Fase lútea: Es la tercera fase del ciclo menstrual, empieza justo después de la ovulación y va hasta el día antes de que el siguiente periodo menstrual empiece.

G

Genotóxicos: Son agentes físicos (temperatura, luz ultravioleta, radiaciones ionizantes, radiaciones electromagnéticas, etc.) o productos químicos, capaces de alterar la información genética celular.

Glucogenólisis: Es un proceso catabólico llevado a cabo en el citosol que consiste en la remoción de un monómero de glucosa de una molécula de glucógeno mediante fosforilación para producir glucosa 1 fosfato, que después se convertirá en glucosa 6 fosfato, intermediario de la glucólisis. Síntesis de glucosa a partir de glucógeno.

Gluconeogénesis: Es una ruta metabólica anabólica que permite la biosíntesis de glucosa a partir de precursores no glucídicos. Incluye la utilización de varios aminoácidos, lactato, piruvato, glicerol y cualquiera de los intermediarios del ciclo de los ácidos tricarboxílicos (o ciclo de Krebs) como fuentes de carbono para la vía metabólica.

Gonadotropinas: Son una serie de hormonas secretadas por la hipófisis.

Granulosa: Son las células más pequeñas que se encuentran en el encéfalo y son un tipo de neurona extremadamente pequeña.

H

Hiperandrogenismo: Circunstancias en las que la acción biológica de los andrógenos está aumentada. Se traduce en una serie de afecciones que van desde el simple hirsutismo hasta la franca acné y seborrea, alopecia, anovulación, además de ser precursor de graves problemas cardiovasculares y metabólicos.

Hiperinsulinismo: Es una condición que se refiere a elevados niveles de insulina en la sangre

Hiperprolactinemia: Es el aumento de los niveles de la hormona prolactina en sangre. La prolactina es una hormona sexual que cumple un papel fundamental durante la lactancia materna.

Homocisteína: Es un aminoácido que se produce dentro del cuerpo humano. Los niveles altos de homocisteína pueden crear los siguientes problemas de salud: Irritar los vasos sanguíneos, creando arteriosclerosis. Hacer que el colesterol cambie a una lipoproteína de baja densidad oxidada que es más dañina para las arterias. Hace que la sangre se coagule más fácilmente.

Hormona folículo estimulante: Es una hormona del tipo gonadotropina que se encuentra en los seres humanos. Regula el desarrollo, el crecimiento, la maduración puberal, y los procesos reproductivos del cuerpo.

Hormona luteinizante: Hormona que pertenece al grupo de las gonadotropinas y es la responsable de que se inicie la ovulación.

I

Iatrogenia: Es el acto médico debido, del tipo dañino, que a pesar de haber sido realizado debidamente no ha conseguido la recuperación de la salud del paciente, debido al desarrollo lógico e inevitable de determinada patología terminal.

Idiosincrasia: Es un conjunto de características hereditarias o adquiridas que definen el temperamento y carácter distintivos de una persona o un colectivo.

Inmunotoxicos: Cualquier sustancia dañina para el sistema inmunológico.

M

Menarquia: Es el día en el cuál se produce el primer episodio de sangrado vaginal de origen menstrual, o primera hemorragia menstrual de la mujer.

Mesénquima: Tejido en red que deriva del mesodermo embrionario. Su citoarquitectura es la de una red difusa de tejido cartilaginoso, constituida por células estrelladas y fibras reticulares.

Metrorragia: Es cualquier hemorragia vaginal, procedente del útero, no asociada al ciclo menstrual por su ritmo o por la cantidad de flujo.

O

Obesidad troncular: Obesidad que afecta o se localiza preferentemente en el tronco del cuerpo, a diferencia de la que afecta a las extremidades.

Oligoanovulación: Un sangrado menstrual normal y regular es el resultado de la acción coordinada de la ovulación y sus efectos sobre el endometrio. Falta de relación entre regularidad menstrual y ovulación en mujeres hiperandrogénicas.

Oligomenorea: Es una alteración del ciclo menstrual que dura más de lo habitual, de tal forma que la mujer menstrúa con intervalos de 36 a 90 días. La duración de la menstruación y la cantidad de sangre que pierde la mujer son normales.

Ovocito: Célula germinal femenina que está en proceso de convertirse en un óvulo maduro.

P

Perimenarquia: Esta signada por la aparición de la menarquia y en algunos casos, el haber iniciado la actividad sexual. Los genitales externos e internos se acercan cada vez más a su configuración adulta, apareciendo el vello pubiano y el desarrollo mamario.

Polimenorrea: Hemorragia vaginal, procedente del útero, no asociada al ciclo menstrual por su ritmo o por la cantidad de flujo.

R

Rash: Es una erupción que se manifiesta con cambios en el color o la textura de la piel.

S

Secreción pulsátil: Secreciones que presenta pulsaciones; o que depende de los latidos cardíacos.

Síndrome de Cushing: Es una enfermedad provocada por el aumento de la hormona cortisol.

Síndrome Metabólico: Conjunción de varias enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan su probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes mellitus.

T

Teratogénesis: Agente físico u organismo capaz de provocar un defecto congénito durante la gestación del feto. En el sentido médico original, la palabra se refiere a malformaciones anatómicas macroscópicas.

Testosterona total: Es el andrógeno circulante más importante en la mujer y es también el principal andrógeno causante de hirsutismo en ella.

Túnica albugínea: Es una envoltura fibrosa de la corpora cavernosa del pene.

V

Vasculitis: Son un grupo de enfermedades que se caracterizan por presentar inflamación de los vasos sanguíneos, determinando así deterioro u obstrucción al flujo de sangre y daño a la integridad de la pared vascular.