

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, MANAGUA

UNAN-MANAGUA

RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO

FACULTAD DE CIENCIA E INGENIERA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**MONOGRAFIA PARA OPTAR AL TITULO DE
LICENCIATURA EN QUIMICA-FARMACEUTICA**



TÍTULO: Prevalencia de reacciones adversas a Nitrofurantoina 100 mg tableta, (microcristalina) en embarazadas, diagnosticadas con bacteriuria asintomática atendidas en los centros de salud; Pedro Altamirano, Silvia Ferrufino, Altagracia y Villa Libertad, Managua, Marzo-Mayo 2014.

AUTORES: Bra. Nora Isabel García Téllez

Bra. Reyna Salvadora Cruz Sequeira

TUTOR: Lic. Yanett Mora Vargas

ASESOR: Msc. René Mendieta Alonso

Managua, Octubre 2014

Tabla de contenido

APARTADO I GENERALES	Pág.
1.1 Introducción.....	1
1.2 Antecedentes	2
1.3 Justificación	4
1.4 Planteamiento de problema.....	5
1.5 Objetivos	6
1.6 Hipótesis.....	7
APARTADO II MARCO DE REFERENCIA	
2.1 Farmacovigilancia	8
2.2 Reacción Adversa Medicamentosa	10
2.2.1 Clasificación de tipo de RAM según Rawlins y Thompson	11
2.2.2 Clasificación de RAM según gravedad	13
2.3.3 Análisis de Eventos Adversos	17
2.6 Bacteriuria Asintomática.....	27
2.7 Tratamiento con Nitrofurantoína.....	29
2.7.2 Usos y Administración	30
2.7.3 Indicación	30
2.7.4 Farmacodinamia	31
2.7.5 Farmacocinética.....	31
2.7.6 Efectos Adversos.....	32
2.7.7 Interacciones	33
2.7.8 Contraindicaciones.....	33

APARTADO III DISEÑO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de estudio.....	35
3.2 Descripción del ámbito de estudio	35
3.3 Universo y Muestra	36
3.3.1 Criterios de inclusión	37
3.3.2 Criterios de exclusión	37
3.4 Variables	37
3.4.1 Enumeración de Variables.....	37
Variables independientes:	37
Variables dependientes:	38
3.4.2 Operacionalización de las variables.....	39
3.5 Material y Métodos	43
3.5.1 Material y método para recolectar información.....	43
3.5.2 Material y método para procesar la información.....	44

APARTADO IV RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 Resultados	45
4.2 Análisis y Discusión de resultados	48

APARTADO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones	64
5.2 Recomendaciones	65

BIBLIOGRAFÍA	66
---------------------------	-----------

GLOSARIO

ANEXOS

DEDICATORIA

Dedico este trabajo monográfico a DIOS por acompañarme todos los días (Yo nunca te dejare, nunca te abandonare HEB: 13:5) por los triunfos y los momentos difíciles que me han enseñado a valorarlo cada día más y a esas personas importantes en mi vida, que siempre estuvieron listas para brindarme toda su ayuda. Con todo mi cariño se las dedico a ustedes: Ricardo García, Rosario Téllez, Henry García, Margarita Téllez, Lorenzo Téllez.

Nora Isabel García Téllez

Al creador de todas las cosas, el que me ha dado fortaleza para continuar cuando a punto de caer he estado, por regalarme vida, salud, sabiduría, por ello y con toda la humildad que mi corazón puede emanar, dedico primeramente mi trabajo a DIOS.

A mi madre Petrona Sequeira por ser la persona que me ha acompañado durante todo mi trayecto estudiantil y de vida, a mi padre Israel Cruz quien con sus consejos ha sabido guiarme para culminar mi carrera profesional, a mi tía Cruz Sequeira, a mi prima Reyna Cruz y a mis hermanos quienes han velado por mí durante este arduo camino para convertirme en una profesional.

Reyna Salvadora Cruz Sequeira

***Ama al señor tu DIOS con todo tu corazón con toda tu alma y con todas tus fuerzas.
(Deut: 6:5)***

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos de manera especial al Dr. Rene Mendieta Alonso por aceptarnos y guiarnos, puesto que siempre tuvo disponibilidad y paciencia para orientarnos durante el largo camino de la investigación, brindándonos siempre su apoyo con profesionalismo ético, de manera que marcó un aporte invaluable para nuestra formación como investigadoras, no cabe duda que su participación ha enriquecido el trabajo realizado.

A la Lic. Yannet Mora ya que con sus ideas propias, siempre enmarcadas en su orientación y rigurosidad, han sido la clave del buen trabajo que hemos realizado juntas, el cual no se puede concebir sin su siempre oportuna participación, además por habernos facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo todas las actividades propuestas durante el desarrollo de esta monografía.

Esta investigación no hubiese sido posible sin la participación del personal de los establecimientos de atención primaria; Pedro Altamirano, Silvia Ferrufino, Villa Libertad, Altagracia, quienes con autorización debida, facilitaron las cosas para que este trabajo llegue a un feliz término.

Un agradecimiento singular a Karina Brenes Arguello y a Denis Yaró Rojas Vanegas, quienes sin esperar nada a cambio compartieron sus conocimientos para lograr nuestros objetivos.

A todos nuestros profesores, en especial a; Ramón Cáceres, Jorge Pitty y Edgar Narváez Delgado, por dar lo mejor en sus clases y por la sabiduría que nos transmitieron en el desarrollo de nuestra formación profesional.

OPINION DEL TUTOR

Dirección del departamento de química y jurado calificador UNAN- Managua, presente ante ustedes el trabajo monográfico de “Farmacovigilancia”, con el tema de investigación Prevalencia de reacciones adversas a Nitrofurantoína 100 mg tableta, en embarazadas, diagnosticadas con bacteriuria asintomática atendidas en los centros de salud; Pedro Altamirano, Silvia Ferrufino, Altagracia y Villa Libertad, Managua, Marzo-Mayo 2014.

Esta defensa se realiza con la finalidad de que las bachilleras Reyna Salvadora Cruz Sequeira y Nora Isabel Garcia Téllez, obtengan el título de licenciatura en Química-Farmacéutica.

El presente estudio proporciona información fidedigna en la Farmacovigilancia que realiza el Ministerio de Salud en los niveles de atención primaria, así como también como antecedentes para seguimiento de ésta y nuevas investigaciones que realicen los estudiantes de Química –Farmacéutica.

En el desarrollo de este trabajo monográfico las autoras aplicaron en cada etapa del proceso el conocimiento técnico científico que la investigación ameritaba también demostraron ética y juicio en la obtención de los datos.

Las sugerencia señaladas por el jurado calificador en la predefensa han sido incorporadas por lo tanto considero que las sustentantes cumplen con los requisitos para realizar la defensa monográfica.

Atentamente,

Lic Yanett Mora Vargas
Tutora

RESUMEN

Se realizó un estudio epidemiológico; de dos cohortes, del cual un grupo estuvo conformado por mujeres embarazadas diagnosticadas con Bacteriuria Asintomática (BA) y tratadas con Nitrofurantoína 100 mg tabletas (microcristalina) y otro grupo constituido por mujeres embarazadas, no diagnosticadas con Bacteriuria Asintomática y por tanto no tratadas con Nitrofurantoína 100 mg tableta (microcristalina).

Se determinó la presencia de reacciones adversas a Nitrofurantoína 100 mg tabletas (microcristalina), esto se efectuó mediante entrevistas personales, telefónicas y el uso de una planilla (ficha para recolección de información) especialmente diseñada para este fin, además se verificó la información provistas por ellas mismas, mediante la revisión de expedientes clínicos activos (cuando no sabía la edad gestacional de su embarazo), en cuatro establecimientos de salud del primer nivel de resolución en salud, del municipio de Managua, durante los meses de Marzo-Mayo del año 2014.

Los criterios de inclusión fueron; que todas las mujeres embarazadas, aceptaron responder a las preguntas de las entrevistas y así mismo se localizaron para el seguimiento, mediante llamadas telefónicas. Se incluyeron 4 centros de salud (C/S) Pedro Altamirano, Silvia Ferrufino, Villa Libertad, y Altagracia. De los cuales, aplicando los criterios de inclusión se obtuvieron un total de 218 mujeres entrevistadas.

Las variables analizadas fueron; factores sociodemográficos de la población, presencia de eventos adversos según órganos y sistemas afectados, tipos de eventos adversos según gravedad, prevalencia de eventos adversos según edad, raza, alfabetismo, edad gestacional, dosis y frecuencia del tratamiento, además se hizo un importante determinación sobre la frecuencia de eventos adversos en mujeres expuestas y no expuestas al tratamiento con Nitrofurantoína 100 mg tableta (microcristalina), evaluando su imputabilidad mediante la aplicación del algoritmo de Karch Lasagna modificado por Naranjo.

El 77.5% de la población de embarazadas, no fueron diagnosticadas con BA y por tanto no fueron tratadas con Nitrofurantoína 100 mg tableta (microcristalina) mientras que

un 22.5% fueron diagnosticadas con BA y tratadas con Nitrofurantoína 100 mg tableta (microcristalina), este 22.5%, constituye el 100% de mujeres expuestas al factor de riesgo (Nitrofurantoína 100 mg tableta) del cual se observó que un 77.6% presentaron reacciones adversas al medicamento (RAM) y un 22.4% no presentó ninguna RAM. Debido a la presencia de RAM en un 77.6% en las mujeres expuestas se determinó su frecuencia., esto explica que casi 8 de cada 10 mujeres expuestas a Nitrofurantoína 100 mg tabletas (microcristalina), desarrollan uno o más eventos adversos al medicamento (EAM) por lo que en relación a la frecuencia de aparición, se esperaría más de un evento adverso por cada diez persona ($>1/10$) lo que se ubica como evento adverso “Muy frecuente”.

En este estudio prospectivo observacional de Cohortes se determinó que existe un riesgo relativo de desarrollar un evento adverso, de casi el triple cuando una mujer embarazada consume Nitrofurantoína tabletas de 100mg en su preparación microcristalina (tableta sin cobertura entérica) [RR: 2.9; (IC 95%: 2.17- 3.90)] respecto de las embarazadas que no toman ese medicamento o cuando este medicamento cuenta con cobertura entérica.

Predominaron las embarazadas en edades de 20 a 24 años con un 34.9%, la raza mestiza predominó con un 81.7%, el alfabetismo con un 89.9% y la procedencia fue en su totalidad de zona urbana con un 100%.

El 100% de los eventos adversos presentados por las mujeres expuestas al medicamento, ocurrieron en el sistema gastrointestinal (náuseas, vómitos), prevaleciendo las RAM de intensidad leve en un 65.7%, la edad gestacional que presentó mayor prevalencia fue en el II trimestre con un 60%, la dosis de Nitrofurantoína (microcristalina) de 300 mg/día x 7 días sucedió en un 64% en mujeres que presentaron RAM, la imputabilidad de eventos adversos a Nitrofurantoína 100mg tabletas (microcristalina) se determinó que un 94.7% son probable y solo un 5.3% definida.

Se concluye que la aparición de RAM, mayormente sucedió en mujeres en edades de 20 a 24 años, presentándose en el II trimestre de embarazo, asociadas a la dosis, siendo perjudicado el tracto gastrointestinal pero en su mayoría con eventos adversos leves, considerándose la imputabilidad del evento adverso por el fármaco como “**probable**”. En

consecuencia se confirma la hipótesis y se comprueba la presencia de RAM en el uso de Nitrofurantoína 100 mg tabletas (microcristalina) sin cobertura entérica.

Se recomienda el cumplimiento de la Normativa 011 “Normas y protocolos para la atención prenatal, parto, recién nacido/a y puerperio de bajo riesgo”, sustituir el tratamiento de Nitrofurantoína con otro medicamento en el tercer trimestre de embarazo, el Ministerio de Salud debe exigir a su proveedor cambiar la forma farmacéutica de Nitrofurantoína 100 mg tableta (microcristalina) a cápsula (macrocristalina) a fin de impedir que la embarazada abandone el tratamiento de la bacteriuria asintomática (BA) y así reducir el riesgo de que progrese a una pielonefritis y consecuentemente bajo peso al nacer ya que aumenta en 16.76 veces el riesgo de asfixia perinatal severa.¹⁵

¹⁵ Oliva Zanchez, K., & Ortiz Sequeira, R. (1997). Factores de Riesgo Maternos, Perinatales y del Recien Nacido Asociado al Desarrollo de Asfixia Severa en el Hospital Bertha Calderon Roque.

APARTADO I
ASPECTOS GENERALES

1.1 Introducción

La Farmacovigilancia es un componente integral de la gestión farmacéutica racional, ya que es un sistema para vigilar la seguridad y eficacia de los medicamentos y otros productos farmacéuticos. No debe olvidarse la farmacovigilancia en el primer nivel de atención y a nivel hospitalario ya que se conoce que aproximadamente el 15% de los pacientes ingresados en los hospitales presentan reacciones adversas.²⁴

En Nicaragua aún no se concreta un sistema de farmacovigilancia, los retiros o modificaciones en las prescripciones de medicamentos, han sido como consecuencia de advertencias internacionales. Las reacciones adversas de un medicamento en condiciones reales de uso, constituyen un tema de preocupación, cada vez hay más pruebas de que éstos son una causa frecuente de enfermedad, discapacidad o incluso muerte.

En el primer nivel de atención, los nitrofuranos son útiles en el tratamiento de infecciones renales e infección urinarias. En mujeres embarazadas la BA ocurre del 2% al 10% y si no se trata, hasta el 30% de estas mujeres desarrollarán pielonefritis aguda. La BA en embarazadas se ha asociado con bajo peso al nacer y parto prematuro.¹⁹

Este fármaco a pesar de ser efectivo, debe demostrar con el tiempo una relativa seguridad con relación de beneficio/riesgo, debido a esto es imperativo que se lleve a cabo este estudio, el cual consiste en investigar la prevalencia de eventos adversos de Nitrofurantoína 100mg tableta en mujeres embarazadas diagnosticadas con BA.

²⁴ Zapata Martínez, A. (2002). Farmacovigilancia. En F. J. Morón Rodríguez, & M. Levy Rodríguez, *Farmacología General*. Ecimed Ciencias Médicas.

¹⁹ Smaill, F., & Vazquez, J. (21 de Enero de 2009). *La Biblioteca Cochrane Plus*. Recuperado el 14 de Abril de 2014, de <http://summaries.cochrane.org/es/CD000490/antibioticos-para-la-bacteriuria-asintomatica-en-el-embarazo>.

1.2 Antecedentes

- Estudio Nacional

Pavón Gómez, Néstor J., realizó en el año 2011-2012 un estudio Observacional, Descriptivo, Longitudinal sobre el diagnóstico y tratamiento de las infecciones de las vías urinarias en mujeres embarazadas que acuden a emergencia y consulta externa del Hospital Bertha Calderón Roque en Managua. Encontrando que el 84.9% de los pacientes presentó infección urinaria con síntomas leves. El agente etiológico más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli* en el 76.6% de los casos; el 7.1% de las infecciones fueron causadas por *Proteus* y 6.6% por *Klebsiella* sp.

La sensibilidad general a la Nitrofurantoína para los patógenos urinarios fue de 94.3%. En conclusión el mayor porcentaje de infección urinaria fue causado por *Escherichia coli*, los antibióticos a los que fueron más sensibles los patógenos urinarios fueron: Nitrofurantoína, ceftazidina e imipenem.¹⁷

- Estudio Internacional

Un metanálisis evaluó 22 estudios sobre el uso de Nitrofurantoína en mujeres gestantes. Únicamente 4 (18%) estudios cumplieron los criterios de inclusión establecidos en el diseño del metaanálisis. Los resultados no alcanzaron significancia estadística para establecer una relación entre el uso de este fármaco en fases iniciales del embarazo y la presencia de malformaciones congénitas (OR: 1,29; IC 95%: 0,25–6,57), por lo que el uso de Nitrofurantoína podía considerarse como seguro en las fases iniciales del embarazo .

Sin embargo, recientemente un estudio poblacional, caso control sobre malformaciones neonatales efectuado en EE.UU. que incluyó a niños que presentaron al nacer como mínimo, 1 de las 30 categorías de alteraciones consideradas como mayores, en el Estudio Nacional de Prevención de Defectos al Nacer «National Birth Defects Prevention

¹⁷ Pavón Gómez, N. J. (2014). Diagnóstico y tratamiento de infección de las vías urinarias en embarazadas que acuden a emergencia y consulta externa del Hospital Bertha Calderón Roque en Managua, Nicaragua. *Scielo*. Obtenido de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-53372013000100003&script=sci_arttext.

Study por su nombre en ingles» mostró resultados discordantes con el estudio mencionado anteriormente.

La información se obtuvo mediante la elaboración de una entrevista telefónica exhaustiva a las madres de los niños considerados casos y a las de los controles. Un total de 13.155 madres de casos y 4.941 madres de controles participaron en el estudio Nitrofurantoína se asoció a 4 malformaciones consideradas como mayores, concretamente anoftalmia (OR ajustado: 3,7; IC 95%: 1,1–12,2, síndrome del corazón izquierdo hipoplástico (OR ajustado:4,2; IC 95%: 1,9–9,1), comunicación interauricular (OR ajustado: 1,9; IC 95%: 1,1–3,4) y fisura labial y fisura palatina (OR ajustado: 2,1; IC 95%: 1,2–3,9).²

² ELSEVIER. (2010). Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Elsevier*, 28. Obtenido de <http://zl.elsevier.es/es/revista/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/articulo/seguridad-nitrofurantoina-el-embarazo-13152325>

1.3 Justificación

En Nicaragua el Ministerio de salud es el principal oferente de servicios de salud, según Encuesta Nicaraguense de Demografía y Salud (ENDESA) en el año 2011-2012, un 95 % de embarazadas acudieron a centros de salud para algún control prenatal,³ aunque en los servicios públicos se han hecho esfuerzos para mejorar la atención prenatal, éstos han resultado insuficientes para hacer que los servicios se tornen más eficientes y efectivos.

Existe un protocolo para dar cuidado a un embarazo en cualquier edad gestacional, es la normativa 011 "Normas y protocolos para la atención prenatal, parto, recién nacido/a y puerperio de bajo riesgo" sin embargo aun cumpliendo con dicho protocolo, pueden surgir efectos indeseados a los medicamentos, tal es el caso de embarazadas diagnosticadas con BA y tratadas con Nitrofurantoína tabletas 100 mg (microcristalina) y si no se trata o se abandona el tratamiento, puede desarrollar pielonefritis y consecuentemente parto prematuro y el bajo peso al nacer aumenta en 16.76 veces el riesgo de asfixia perinatal severa.

Es importante recordar si una paciente embarazada no cumple con su tratamiento tiene riesgos de desarrollar pielonefritis y por ende el feto tendrá bajo peso al nacer o sufrirá de asfixia perinatal severa, no existen estudios en el país relacionados a la vigilancia referente a este fármaco, ni información basada en la evidencia en embarazadas.

Por tal razón se ha llevado a cabo el presente estudio en conjunto con el departamento de farmacovigilancia del Ministerio de Salud (MINS) cuyo objeto es contribuir al uso racional de los medicamentos.

³ Encuesta Nicaraguense de Demografía y Salud. (2013). *Datos sobre nutrición y salud*. Nicaragua.

1.4 Planteamiento de problema

Las reacciones adversas son una causa de enfermedad, discapacidad o incluso muerte. La Bacteriuria Asintomática ocurre del 2% al 10% en las mujeres embarazadas y si se abandona el tratamiento, podrían desarrollar pielonefritis aguda y esto se ha asociado con bajo peso al nacer, parto prematuro y asfixia perinatal.

¿Porque las embarazadas diagnosticadas con bacteriuria asintomática y tratadas con Nitrofurantoína microcristalina abandonan el tratamiento?

1.5 Objetivos

General:

Determinar la prevalencia de reacciones adversas a Nitrofurantoína 100mg tableta, (microcristalina) en embarazadas con diagnóstico de Bacteriuria Asintomática en los centros de salud Pedro Altamirano, Silvia Ferrufino, Altagracia y Villa Libertad, en el periodo de Marzo-Mayo del 2014.

Específicos:

1. Caracterizar socio-demográficamente a la población en estudio.
2. Identificar reacciones adversas según órganos y sistemas afectados, tipo y gravedad.
3. Cuantificar la prevalencia de reacciones adversas a Nitrofurantoína según edad, raza, alfabetismo, edad gestacional, dosis y frecuencia del tratamiento.
4. Determinar el Riesgo Relativo de reacciones adversas en embarazadas expuestas y no expuestas al tratamiento y su imputabilidad según algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo.

1.6 Hipótesis

La Nitrofurantoína en su forma microcristalina incrementa el riesgo de aparición de eventos adversos en las embarazadas con BA y que son atendidas en los centros de salud Pedro Altamirano, Silvia Ferrufino, Altagracia y Villa Libertad del municipio de Managua, en el periodo de Marzo-Mayo del 2014.

APARTADO II
MARCO DE
REFERENCIA

2.1 Farmacovigilancia

Un buen servicio de gestión de la seguridad del medicamento es un requisito imprescindible para la detección precoz de los riesgos asociados con medicamentos y la prevención de reacciones adversas a estos. Además, es una ayuda a los profesionales de la salud y a los pacientes para conseguir la mejor relación beneficio/riesgo con una terapia segura y efectiva. La farmacovigilancia desempeña un papel importante en la toma de decisiones en farmacoterapia en los aspectos individual, regional, nacional e internacional.

La organización mundial de la salud (OMS) define **farmacovigilancia** como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos.¹⁶ Por otra parte, la implementación de programas de farmacovigilancia favorece el mejoramiento del uso de los medicamentos al interior de las instituciones asistenciales en el sentido de que la detección de reacciones adversas permite en algunos casos de manera indirecta, evaluar las prácticas de prescripción, dispensación y administración/consumo de medicamentos.

Es importante diferenciar aquí el término RAM (Reacción Adversa a Medicamentos), con evento (experiencia) adverso al medicamento (EAM). La diferencia estriba en la relación de causalidad, pues mientras no se demuestre la imputabilidad que consiste en constatar una relación causa – efecto entre el consumo de un medicamento y la ocurrencia del evento clínico, toda RAM debe considerarse un EAM.

Por tal razón se afirma, que en principio una RAM es también un EAM.¹ De esta manera, la sospecha de RAM termina siendo categorizada como definitiva, probable, posible o improbable e incluso algunas escalas como la de la OMS incluyen las categorías de

¹⁶ Organización Panamericana de la Salud. (2010). *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*. Washington, D. C.: OPS.

¹ Calderon Ospina et al. (2011). La farmacovigilancia en los últimos 10 años: Actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro de Colombia. *Revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de Santander*. Recuperado el Agosto de 2014

condicional o inclasificable para evaluaciones que están sujetas a la consecución de mayor información o que en última instancia no es posible clasificar basándose en los datos disponibles.¹³

¹³ Ministerio de Salud. (2011). *Normas y guía para la notificación obligatoria de reacciones adversas asociadas a insumos medicos*. Ministerio de Salud, Managua, Managua. Recuperado el 14 de Marzo de 2014

2.2 Reacción Adversa Medicamentosa

Es una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para prevenir, diagnosticar, tratar una enfermedad o para modificar cualquier función biológica. Los términos reacción adversa, efecto adverso y efecto indeseable, tradicionalmente se usan como equivalentes; pero no responden a la misma definición¹³ debiéndose distinguir que el evento adverso se categoriza como reacción adversa, cuando se ha determinado la imputabilidad.

Las reacciones adversas constituyen un problema grave, cuya incidencia crece a medida que se comercializan más medicamentos y más personas se exponen a ellos. Es importante señalar que las reacciones adversas medicamentosas provocan hoy entre 5% y 10% de los ingresos hospitalarios y son actualmente entre la cuarta y sexta causa de muerte en países desarrollados.¹

La Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) calcula que cada año fallecen en Europa 197.000 personas a causa de efectos adversos. En EE.UU. los efectos adversos son la cuarta causa de muerte, detrás del infarto de miocardio, el ictus y el cáncer; y por encima de la diabetes, las enfermedades pulmonares y los accidentes de tráfico.⁸

¹³ Ministerio de Salud. (2011). *Normas y guía para la notificación obligatoria de reacciones adversas asociadas a insumos medicos*. Ministerio de Salud, Managua, Managua. Recuperado el 14 de Marzo de 2014

¹ Calderon Ospina et al. (2011). La farmacovigilancia en los últimos 10 años: Actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro de Colombia. *Revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de Santander*. Recuperado el Agosto de 2014

⁸ Laporte, J. R. (24 de 01 de 2011). Las medicinas curan o causan cualquier enfermedad. (I. Sanchís, Entrevistador) Catalunya, España. Obtenido de <http://www.lavanguardia.com/lacontra/20110124/54105214595/las-medicinas-curan-o-causan-cualquier-enfermedad.html>

Desde un punto de vista económico, un estudio realizado por Segura en Colombia, estimó que para el año 2010 la atención de RAM costaría entre 53 y 160 billones de pesos colombianos (entre 29,4 y 88,9 millones de dólares aproximadamente).¹

En Nicaragua el Ministerio de Salud hasta ahora no ha realizado actividades de farmacovigilancia. Hasta la fecha las decisiones sobre medidas de seguridad de los medicamentos se han tomado solamente a través de alertas internacionales y todas ellas han consistido en el retiro del medicamento del mercado.

2.2.1 Clasificación de tipo de RAM según Rawlins y Thompson

Como todas, esta clasificación tiene sus inconvenientes. A pesar de que es útil para describir los principales mecanismos productores, no tiene mucha aplicabilidad clínica y epidemiológica ya que algunos efectos de importancia clínica y sanitaria, como por ejemplo la teratogenia, son difíciles de ubicar en ella.

En la actualidad se acepta la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson como la más adecuada. Según estos autores, las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían subdividirse en dos grandes grupos: las que son efectos farmacológicos normales pero aumentados (de tipo A o augmented) y las que son efectos farmacológicos totalmente anormales e inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento considerado (tipo B o bizarra).

- **Las reacciones de tipo A** serían el resultado de una acción y un efecto farmacológicos exagerados, pero por otra parte normales, de un fármaco administrado a las dosis terapéuticas habituales. Algunos ejemplos serían la hemorragia por anticoagulantes, la somnolencia por un ansiolítico.

Se trata de cuadros predecibles si se conocen las propiedades farmacológicas del producto administrado éstas forman lo que se considera como uno de los extremos del espectro de variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos y pueden

¹ Calderon Ospina et al. (2011). La farmacovigilancia en los últimos 10 años: Actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro de Colombia. *Revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de Santander*. Recuperado el Agosto de 2014

ser debidas a causas farmacéuticas (cantidad de fármaco, velocidad de su liberación), farmacocinéticas (variaciones en la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción) y farmacodinámicas (por variabilidad en la sensibilidad del receptor o en los mecanismos homeostáticos que condicionan el efecto farmacológico). Generalmente dependen de la dosis y a pesar de que su incidencia y la morbilidad que producen en la comunidad son elevadas, en general su letalidad es baja.

- **Las reacciones de tipo B** son efectos totalmente aberrantes que no son de esperar sobre la base de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrado a las dosis terapéuticas habituales. La enorme mayoría de las reacciones de hipersensibilidad alérgica forman parte de este grupo. En general se trata de cuadros de aparición impredecible, que no se suelen observar en las pruebas toxicológicas preclínicas con animales de experimentación

Obsérvese sin embargo que los criterios que mejor diferenciados están en la distinción entre reacciones de tipo A y tipo B son precisamente los epidemiológicos: así como la comprensión del mecanismo de acción puede hacer modificar el concepto de predictibilidad o de «conocimiento» de una reacción, está claro que los conceptos de incidencia y de letalidad o más en general de gravedad están más diferenciados. (Aunque no siempre: así por ejemplo, la hemorragia gastrointestinal producida por antiinflamatorios no esteroides es una reacción de tipo A -predecible, relacionada con la dosis, por mecanismo conocido pero es potencialmente grave.

Se ha propuesto que los efectos indeseables de tipo C serían los asociados a tratamientos prolongados por ejemplo: necrosis papilar e insuficiencia renal por uso prolongado de analgésicos y las de tipo D son las aparecen retardadamente, como por ejemplo: la carcinogénesis o la teratogénesis.⁹

⁹ Laporte, J., & Capellá, D. (2007). Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables por medicamentos. En J. Laporte, & G. Tognoni, *Principio de epidemiología del medicamento* (2º ed.). Recuperado el 18 de Abril de 2014, de <http://www.icf.uab.es/pem/docs/cap5.pdf>

2.2.2 Clasificación de RAM según gravedad

Letal o Fatal: La reacción contribuye directa o indirectamente con la muerte del paciente.

Grave: La reacción amenaza directamente la vida del paciente por ejemplo; tromboembolismo pulmonar, agranulocitosis o hiperpotasemia pronunciada.

Moderada: La reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente (disonía aguda, hepatitis colestásica, vómitos).

Leve: Con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita tratamiento generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización (náuseas, diarrea).¹³

2.3 Sistema Nacional de farmacovigilancia de Nicaragua

El Ministerio de Salud como órgano rector del sector salud, tiene competencia para establecer regulaciones para la mejora continua de la calidad de la atención en salud. El Departamento de Fármaco Tecnovigilancia (FTV) administra, vigila la seguridad y la confidencialidad de la base de datos del Sistema Nacional de Fármaco Tecnovigilancia (SNFTV) asegurando su disponibilidad, actualización e integridad durante el registro de notificaciones y transferencia de información, para identificar potenciales alertas, analizar datos y clarificar factores de riesgo.

El Ministerio de Salud presenta la Norma 063: “Norma y Guía de Notificación Obligatoria de Reacciones Adversas Asociadas a Insumos Médicos” para que se implemente en todos los establecimientos proveedores de servicios de salud, tanto del sector público como del privado y facilitar su operativización.

Está dirigida a los profesionales de la salud para que se sensibilicen con la importancia de la farmacovigilancia y la seguridad de los insumos médicos. Esta norma debe

¹³ Ministerio de Salud. (2011). *Normas y guía para la notificación obligatoria de reacciones adversas asociadas a insumos medicos*. Ministerio de Salud, Managua, Managua. Recuperado el 14 de Marzo de 2014

ser aplicada por: Industria farmacéutica, proveedores, distribuidores y todos los establecimientos proveedores de servicios de salud públicos y privados, donde se realicen intervenciones de promoción, protección, recuperación y rehabilitación de la salud y se observe, o conozca de manera verbal o escrita una reacción adversa, derivadas de la utilización de insumos médicos.¹³

La notificación de reacciones adversas a medicamentos es actualmente la principal fuente de información en farmacovigilancia. Se caracterizan por ser obligatorias y confidenciales para el profesional o técnico de la salud, pudiendo ser espontáneas cuando un consumidor o un dispensador de un establecimiento farmacéutico lo reporten. Estas son especialmente útiles en detectar señales de reacciones adversas raras, graves o inesperadas, se efectúa con el formulario de notificación de reacciones adversas asociadas a insumos médicos. (Anexo 1 y 2)

2.3.1 Señales en Farmacovigilancia

Son un punto fundamental ya que advierten sobre una nueva reacción adversa medicamentosa no asociada previamente a un medicamento determinado o un desvío en la severidad de una reacción adversa ya conocida así como también alerta sobre fallos terapéuticos en determinados lotes o marcas de drogas. La posibilidad de realizar estas señales a nivel de atención primaria es un objetivo necesario ya que permite tomar acciones a tiempo para disminuir el posible impacto que este nuevo efecto adverso, fallo terapéutico o error de medicación puede provocar en la población.

Para el desarrollo de estas actividades existen diversos métodos:

A. Sistema de notificaciones espontáneas u obligatorias: Se basa en la identificación y detección de las reacciones adversas de medicamentos por parte de los profesionales o técnicos de la salud en su práctica diaria, y el envío de esta información a un organismo que

¹³ Ministerio de Salud. (2011). *Normas y guía para la notificación obligatoria de reacciones adversas asociadas a insumos medicos*. Ministerio de Salud, Managua, Managua. Recuperado el 14 de Marzo de 2014

la centraliza. Este es el utilizado por los centros de farmacovigilancia participantes del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS.

B. Sistemas de Farmacovigilancia Intensiva: Se fundamentan en la recolección de datos en forma sistemática y detallada de todos los efectos perjudiciales, que pueden concebirse como inducidos por los medicamentos, en grupos bien definidos de la población. Se dividen en dos grandes grupos:

a. Sistemas centrados en el medicamento.

b. Sistemas centrados en el paciente.

C. Estudios epidemiológicos: Tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una causalidad entre la presencia de reacciones adversas a los medicamentos y el uso de un medicamento, pueden ser:

a. Estudios de cohorte.

Seguimiento de una o más cohortes de individuos sanos que presentan diferentes grados de exposición a un factor de riesgo, en quienes se mide la aparición de la enfermedad o condición en estudio, establece fuerza de asociación de riesgo relativo. Se les conoce como: estudios observacionales (porque el investigador no puede manipular la (s) variable (s) independiente) analíticos (con grupo control y establece relación causa-efecto) longitudinales (siguen a la población a lo largo del tiempo) prospectivos (en relación con la dirección en que se sigue a los participantes) por ejemplo la exposición o no a un fármaco, y son seguidos a lo largo del tiempo para observar la aparición o no de un determinado efecto.

b. Estudios de casos y control.

En un estudio de casos y controles los participantes entran en el estudio en función de presentar una determinada enfermedad (o evento adverso). Se identifican pacientes con una determinada enfermedad (casos) y se comparan con controles que son parecidos en otros aspectos relevantes, pero que no padecen la enfermedad, establece fortaleza de asociación Odds ratio, son eficientes para estudiar eventos raros o de larga latencia, la información sobre

las exposiciones al factor de riesgo se obtiene de forma retrospectiva por entrevista a los participantes en el estudio (tanto casos como controles) mediante un cuestionario estructurado, dado que la información sobre las exposiciones se recoge de forma retrospectiva están más sujetos a sesgos que los estudios de cohortes.

2.3.2 Sistema de notificación en Nicaragua

Es un sistema centralizado, donde existe a nivel del Ministerio de Salud un Departamento de FV (Farmacovigilancia) y una Comisión Nacional de Farmacovigilancia que recibe las notificaciones de reacciones adversas procedentes de todo el territorio nacional. Para hacer un reporte de una sospecha de reacción adversa, debe tener a la mano el Formulario de Notificación de Sospechas de Reacciones adversas a Medicamentos y Otros Insumos Médicos. (**Anexo 1 y 2**)

Una vez llenado el formulario, el original debe enviarse a su SILAIS correspondiente para que éste se encargue de hacerlo llegar al Departamento de FV o puede hacerlo llegar directamente al Departamento de FV. Una vez que los formularios de notificación son recibidos en el Departamento de FV, estos son analizados por especialistas en farmacovigilancia para detectar cualquier señal emergente de problemas asociados a medicamentos u otros insumos médicos. Ellos evalúan cualquier relación causal entre los insumos y las reacciones reportadas e identifican posibles factores de riesgo que predispongan o contribuyan a la reacción.

Los laboratorios y fabricantes titulares de la comercialización de medicamentos e insumos médicos tienen la obligación y la responsabilidad de notificar cualquier sospecha de reacción adversa, por lo que también los profesionales de la salud del sub-sector privado, deben comunicar al sistema de FV del laboratorio o fabricante, sus datos de reacciones adversas.

Cuando se identifica un problema de seguridad, se revisa todo el perfil de reacciones adversas del medicamento o insumo médico en cuestión y se compara con otras alternativas terapéuticas relevantes, se valoran sus beneficios en términos de eficacia, la indicación terapéutica y la población a la cual va dirigida.

Al efectuar la evaluación de riesgo-beneficio se realizan las recomendaciones para que la Dirección General de Regulación Sanitaria tome la decisión si realizará cambios en el uso del medicamento o insumo. Los cambios pueden incluir restricciones de uso, reducción en la dosis, advertencias especiales y precauciones. En algunas circunstancias, cuando se considere que el riesgo sobrepasa el beneficio, se puede tomar la decisión de retirar el producto del mercado.¹³

2.3.3 Análisis de Eventos Adversos

Las posibilidades de que un evento adverso haya sido provocado por un medicamento se deben aplicar los denominados scores o algoritmos de causalidad. Todos ellos son herramientas que nos informarán sobre cuán posible es que el evento adverso clínico que estamos presenciando haya sido causado por un medicamento determinado.

Se han descrito al menos 20 **algoritmos** o scores de causalidad pero todos toman similares parámetros; en este caso describiremos el más utilizado en la práctica médica, el algoritmo de **Karch Lasagna modificado por Naranjo**.⁵

¹³ Ministerio de Salud. (2011). *Normas y guía para la notificación obligatoria de reacciones adversas asociadas a insumos medicos*. Ministerio de Salud, Managua, Managua. Recuperado el 14 de Marzo de 2014

⁵ Furones Mourelle, J. A. (2002). *Farmacología General*. (Encimed, Ed.) La Habana, Cuba. Obtenido de <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---oenfermeria-0enfermeria--00-0--0dc.Date-10-0prompt--0-0---0prompt-10---4--0---4--0-11-50-10-ca-50-1bout--11-zh-50--0-20-preferences-00-0-00-0-1-00-0-0-11-1-1gbk-00&a=d&c=enfermeria&cl=CL2.24&d=HASHc011>

Relación De Causalidad O Imputabilidad.

Algoritmo de Karch-Lasagna.			Valor:	Puntaje:
A	Secuencia temporal:			
	1	Compatible	2	
	2	Compatible pero no coherente	1	
	3	No hay información	0	
	4	Incompatible	-1	
	5	Reaccion aparecida por retirada del medicamento	-2	
B	Conocimiento previo:			
	1	Reaccion adversa bien conocida	2	
	2	Reaccion adversa conocida en referencias ocasionales	1	
	3	reacciones adversas desconocidas	0	
	4	existe información en contra de la relación	-1	
C	Efecto de la retirada del fármaco:			
	1	La RAM mejora	2	
	2	la RAM no mejora	-2	
	3	No se retira el fármaco y la RAM no mejora	1	
	4	No se retira el fármaco y la RAM mejora	-2	
	5	No hay información	0	
	6	RAM mortal o irreversible	0	
	7	No se retira el fármaco, la RAM mejora por tolerancia	1	
	8	No se retira el fármaco, la RAM mejora por tratamiento	1	
D	Reparación de la RAM tras la exposición al fármaco:			
	1	Positiva: aparece la RAM	3	
	2	Negativa: no aparece la RAM	-1	
	3	Ha hay reexposición o información insuficiente	0	
	4	RAM mortal o irreversible	0	
	5	RAM previa similar con otra especialidad farmacéutica	1	
	6	RAM previa similar con otro fármaco	1	
E	Existencia de causas alternativas:			
	1	Explicación alternativa más verosímil	-3	
	2	Explicación alternativa o verosímil	-1	
	3	No hay información para establecerla	0	
	4	Hay información suficiente para descartala	1	
		Total		

Algoritmo de Karch-Lasagna			
No clasificada	Falta	Improbable	0
Condicional	1-3	Posible	4-5
Probable	6-7	Definida	8
<u>Puntuación:</u>			
Definida: 9 o más puntos. Probable: 5-8 puntos. Posible: 1-4 puntos. Dudosa: 0 o inferior			

Atendiendo a las 5 variables fundamentales del algoritmo de causalidad, que evalúan la fuerza de asociación en sospechas individuales de acontecimientos adversos, se pueden distinguir varios tipos de reacciones adversas.

1. **Definitiva o cierta.** Evento clínico, incluyendo una prueba de laboratorio anormal, que ocurre en una relación temporal plausible con la administración de un fármaco y que no puede ser explicado por la enfermedad, otro medicamento u otra sustancia química. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente plausible, es decir, mejora o desaparece al retirar el medicamento. El evento debe ser farmacológicamente o definitivo al reexponerse si es necesario, o sea reaparece la reacción adversa al reexponerse nuevamente al fármaco.
2. **Probable.** Evento clínico, incluyendo una prueba de laboratorio anormal, con una razonable secuencia temporal con la administración del fármaco, improbablemente relacionado a la enfermedad, otro medicamento u otra sustancia química, con una respuesta razonable a su suspensión, es decir mejora o desaparece al retirar el medicamento. La información de reexposición no es requerida para cumplir con esta definición, o sea no hay reexposición o se desconoce la información.
3. **Posible.** Evento clínico, incluyendo una prueba de laboratorio anormal, con una razonable secuencia temporal con la administración del fármaco, el cual puede también ser explicado por la enfermedad, otro medicamento u otra sustancia química.

La información sobre la suspensión del uso del medicamento puede estar ausente o no ser clara.

4. **Improbable.** Evento clínico, incluyendo una prueba de laboratorio anormal, con una secuencia temporal con la administración del fármaco, que hace una relación causal improbable y el cual puede también ser explicado por la enfermedad, otro medicamento u otra sustancia química.
5. **Condicional.** Evento clínico, incluyendo una prueba de laboratorio anormal, reportado como una reacción adversa, pero el cual necesita más datos para realizar una evaluación adecuada o los datos adicionales están examinándose.
6. **No clasificada.** Un reporte de una reacción adversa, el cual no puede ser evaluado debido a que la información es insuficiente o contradictoria y no puede ser completada o verificada.

La utilización de algoritmos para establecer la relación causal, tiene valor para unificar criterios entre diferentes evaluadores, pero no están exentos de limitaciones como sería que una reacción adversa mortal, nunca se podrá clasificar como definida, porque nunca habrá reexposición e igualmente ocurrirá con el shock anafiláctico sin causa alternativa que lo pueda explicar, pues será difícil que un paciente se reexponga nuevamente al fármaco que lo indujo, por lo tanto, será clasificada como probable.⁵

2.3.4 Clasificación Internacional de RAM según la frecuencia

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS por sus siglas en inglés) es una entidad en la esfera de la OMS (Organización Mundial de la Salud), entre otras actividades se preocupa de la normalización de aspectos de relevancia

⁵ Furones Mourelle, J. A. (2002). Farmacología General. (Encimed, Ed.) La Habana, Cuba. Obtenido de <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---oermeria-0ermeria--00-0--0dc.Date-10-0prompt--0-0---0prompt-10---4-0---4-0-11-50-10-ca-50-1bout--11-zh-50--0-20-preferences-00-0-00-0-1-00-0-0-11-1-1gbk-00&a=d&c=enfermeria&cl=CL2.24&d=HASHc011>

internacional). En el intento de racionalizar y jerarquizar las RAM, existían numerosas definiciones sumamente imprecisas y localistas, que cuando traspasaban las fronteras perdían gran parte de su significado.²³

Es el caso de las RAM (Reacciones adversas medicamentosa), la OMS en 1995 establece una clasificación internacional clara y precisa para poder catalogar las RAM según la frecuencia con la que se presentan médicamente se utiliza el término incidencia, que viene a significar lo mismo y estas se clasifican en:

- **Muy frecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. Se expresa ($\geq 1/10$)
- **Frecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1/100 pero menor que 1/10. Se expresa ($1/100 \text{ y } < 1/10$)
- **Infrecuente:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/1.000 pero menor de 1/100. Se expresa ($\geq 1/1.000 \text{ y } < 1/100$)
- **Rara:** Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/10.000 pero menor que 1/1.000. Se expresa ($\geq 1/10.000 \text{ y } < 1/1.000$)
- **Muy rara** Se producen con una frecuencia menor de 1/10.000. Se expresa $< 1/10.000$.

2.4 Embarazo y medicamentos

Una mayor incidencia de reacciones adversas ha sido demostrada en mujeres, ello se ha explicado porque el sexo femenino acude más a recibir asistencia médica y se le prescriben más medicamentos y sufren efectos indeseables por recibir fármacos por motivos obstétricos y ginecológicos.

El embarazo puede alterar la respuesta a los fármacos por diferentes cambios, como son el aumento del volumen plasmático, que hace que disminuya la eficacia terapéutica y la necesidad de incrementar la dosis para mantener el efecto, pero con el peligro de la aparición

²³ World Health Organization. (2002). Definitions. Suiza, Ginebra. Obtenido de http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf

de efectos indeseables y dosis dependientes; mientras que en el tercer trimestre disminuye el metabolismo hepático, a expensas de las reacciones de sulfatación y oxidación, que incrementa el riesgo de reacciones adversas, a los medicamentos que se metabolizan en este órgano.⁵

Los medicamentos pueden tener efectos nocivos en cualquier momento durante un embarazo, es importante tener en cuenta cuando se prescribe en edad fértil.

2.4.1 Descripción general del embarazo

El embarazo es un período, el cual transcurre desde el momento de la concepción hasta el momento conocido como parto.

Se divide en tres fases llamadas trimestres:

- Primer trimestre: Semanas 0 - 12.
- Segundo trimestre: Semanas 12 -24.
- Tercer trimestre: Semanas 24 -40.

Algunos expertos, sin embargo, utilizan el método de las 42 semanas divididas en 3 trimestres, pero consideran el trimestre 1 las semanas 0 - 13, el trimestre 2 las semanas 14 - 28 y el trimestre 3 las semanas 29 – 42.¹⁰

⁵ Furones Mourelle, J. A. (2002). *Farmacología General*. (Encimed, Ed.) La Habana, Cuba. Obtenido de <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---oermeria-0ermeria--00-0--0dc.Date-10-0prompt--0-0---0prompt-10---4--0--4--0-11-50-10-ca-50-1bout--11-zh-50--0-20-preferences-00-0-00-0-1-00-0-0-11-1-1gbk-00&a=d&c=enfermeria&cl=CL2.24&d=HASHc011>

¹⁰ Louise, Akin. (2009). *Biblioteca Pediátrica de la Salud*. Obtenido de <http://carefirst.staywellsolutionsonline.com/spanish/DiseasesConditions/Pediatric/Pregnancy/85,P09569>

2.4.2 Signos y síntomas del embarazo

Aparecen al final de la cuarta semana y desaparecen en el curso de la 18ava semana. Son de tipo subjetivo y se conocen como trastornos simpáticos, el valor de estos síntomas para el diagnóstico del embarazo son relativos: Sialorrea, nauseas, vómito, modificaciones del apetito y del gusto (anorexia, apetito caprichoso) cambios del carácter, mareos, lipotimia, disuria y polaquiuria, congestión e hipersensibilidad, pigmentaciones de los senos, várices, desgano, palpitaciones, somnolencia.

El embarazo provoca numerosos cambios hormonales y mecánicos en el cuerpo de la mujer, estos aumentan el riesgo de éstasis urinaria y el reflujo vesicoureteral, junto con una uretra corta (aproximadamente 3-4 cm en las mujeres) y la dificultad de la higiene debido a un vientre de embarazada distendido, aumenta la frecuencia de las infecciones del tracto urinario (ITU). De hecho, las infecciones urinarias son una de las infecciones bacterianas más comunes durante el embarazo.⁷

2.4.3 Clasificación del Embarazo

El embarazo se clasifica como de Bajo y de Alto Riesgo.

El embarazo de Bajo Riesgo: Es aquel en el cual la madre o su hijo(a) tienen probabilidades bajas de enfermar antes, durante o después del parto.

El embarazo de Alto Riesgo: es aquel en el que la madre o su hijo(a) tienen una mayor probabilidad de enfermar, morir o padecer secuelas antes, durante o después del parto.¹²

2.4.4 Factores de Riesgo

Para la clasificación del tipo de embarazo y aplicación de las conductas a seguir en las atenciones prenatales, se definen a continuación los tipos de factores de Riesgo

⁷ Johnson , E. (05 de Febrero de 2014). *Medscape*. Recuperado el 31 de Marzo de 2014, de <http://emedicine.medscape.com/article/452604-overview>

¹² Ministerio de Salud. (Agosto de 2008). *Normas y protocolos para la atención prenatal, parto, recién nacido/a y puerperio de bajo riesgo*. MINSA. Managua: MINSA. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18992es/s18992es.pdf>

(probabilidad que tiene la madre o su hijo, o ambos de enfermar o morir) según su asociación con el daño que producen.

Factores de Riesgo Potenciales: Aquellos que a pesar de su presencia no producen daño directo, pero que de no tomar las precauciones de forma oportuna pueden vincularse a algún daño en base a las estadísticas disponibles es decir, se conviertan en factores de riesgo Real.

2.5 Control prenatal

Permite determinar los métodos necesarios para confirmar el diagnóstico de embarazo, evaluar el estado general y nutricional, factores socio-culturales y sanitarios, descartar enfermedades, determinar una primera calificación del riesgo y así poder definir el tipo de cuidado requerido y el nivel apropiado de atención.¹²

2.5.1 Normativa 011 “Normas y protocolos para la atención prenatal, parto, recién nacido/a y puerperio de bajo riesgo”

Nicaragua es signataria de una serie de compromisos nacionales e internacionales para la protección de la mujer en todas las etapas de su vida, en especial durante la gestación, el parto y puerperio.

La presente normativa tiene por objeto, establecer los criterios y pautas para vigilar y atender la salud de la mujer embarazada, parturienta y puérpera, institucionalizando prácticas sanitarias. Esta norma será aplicada a mujeres en edad fértil, embarazadas, parturientas, puérperas y recién nacidos/as sin complicaciones del país.

Según esta norma la primera atención prenatal debe ser siempre brindada por el recurso más calificado disponible que exista en la Unidad de Salud. Debe realizarse durante el primer trimestre o preferentemente antes de la semana 12 de embarazo, sin embargo, se puede efectuar según la edad gestacional que se identifique en la embarazada en el momento de la primera atención.

¹² Ministerio de Salud. (Agosto de 2008). *Normas y protocolos para la atención prenatal, parto, recién nacido/a y puerperio de bajo riesgo*. MINSA. Managua: MINSA. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18992es/s18992es.pdf>

Después de haber efectuado revisión de actividades básicas, proceda a completar los aspectos particulares en la primera atención.¹²

2.5.2 Examen de Laboratorio

- **Análisis de examen general de orina (EGO)**

Es muy valioso para el diagnóstico de infección del tracto urinario (ITU). También puede alertar al médico de la presencia de enfermedad sistémica que afecta a los riñones. Aunque el análisis de orina no se recomienda como una herramienta de detección de rutina, excepto en las mujeres que puedan estar embarazadas, los médicos deben saber interpretar los resultados del análisis de orina correctamente.

Las infecciones del tracto urinario no complicadas diagnosticadas mediante pruebas de esterasa de leucocitos y nitritos positivos pueden ser tratados sin cultivo de orina.⁷ . Los *nitritos* normalmente no se encuentran en la orina, pero resultan cuando las bacterias reducen los nitratos a nitritos urinarios.

Muchos gramnegativos y algunos organismos gram-positivos son capaces de esta conversión y una prueba de nitrito de tira reactiva positiva indica que estos organismos están presentes en un número significativo (es decir, más de 10,000 por ml).⁶ El sedimento urinario sirve para detectar > 10 *leucocitos* por campo o un análisis con tira reactiva, esto detecta actividad de esterasa leucocitaria o presencia de nitritos.²¹

En la bacteriuria con una lupa de gran potencia, bacilos Gram-negativos, estreptococos, estafilococos, se pueden distinguir por su aspecto característico. La tinción de Gram puede ayudar a guiar la terapia, cinco bacterias por campo de alto poder (HPF por

¹² Ministerio de Salud. (Agosto de 2008). *Normas y protocolos para la atención prenatal, parto, recién nacido/a y puerperio de bajo riesgo*. MINSA. Managua: MINSA. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18992es/s18992es.pdf>

⁷ Johnson, E. (05 de Febrero de 2014). *Medscape*. Recuperado el 31 de Marzo de 2014, de <http://emedicine.medscape.com/article/452604-overview>

⁶ Jeff, A., Simerville, M., William, C., & J., J. (Marzo de 2005). *American Family Physician*. Recuperado el 18 de Abril de 2014, de <http://www.aafp.org/afp/2005/0315/p1153.html>

²¹ Tolosa, J. (14 de Enero de 2008). *BSR*. Recuperado el 18 de Abril de 2014, de La Biblioteca de la Salud Reproductiva de la OMS: http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/complications/infection/jtguide/es/

sus siglas en inglés) representa aproximadamente 100.000 unidades formadoras de colonias (UFC) por ml, el criterio clásico de diagnóstico para la bacteriuria asintomática y sin duda compatible con una infección urinaria.⁶

2.5.3 En caso de bacteriuria positiva: Explicar a la usuaria sobre el cuadro clínico, los riesgos en el embarazo y la importancia de cumplir el tratamiento:

- Reposo según el cuadro clínico.
- Ingesta de líquido forzados (3 a 4 litros por día).
- Evaluar presencia de dinámica uterina, en caso de trabajo de parto iniciar tratamiento útero inhibitorio y maduración pulmonar según esquema del Protocolo de Atención al Parto Pre-término.

Tratamiento con antibióticoterapia:

- Nitrofurantoína 100 mg por vía oral cada 12 horas por 10 días.
- Cefalexina 500 mg, cada 6 horas por 7 días por vía oral.
- Analgésico: acetaminofén 500 mg cada 6 horas por vía oral. Una semana después de finalizado el tratamiento debe realizarse un examen de orina con cintas cualitativas buscando nitritos. Si existen síntomas sugestivos de infección de vías urinarias es necesario hacer urocultivo y antibiograma.

Si el urocultivo sigue siendo positivo repetir el tratamiento por 10 días más y administrar:

- Nitrofurantoína y Vitamina C 500 mg al día por 10 días y luego continuar con terapia supresiva: Nitrofurantoína 50 mg por día hasta completar los 30 días o hasta el final del parto según el cuadro clínico y tolerancia de la paciente.
- Urocultivo.
- Repetir el urocultivo al terminar el tratamiento dos semanas después.
- Si el urocultivo es positivo repetir el esquema.¹²

⁶ Jeff, A., Simerville, M., William, C., & J., J. (Marzo de 2005). *American Family Physician*. Recuperado el 18 de Abril de 2014, de <http://www.aafp.org/afp/2005/0315/p1153.html>

¹² Ministerio de Salud. (Agosto de 2008). *Normas y protocolos para la atención prenatal, parto, recién nacido/a y puerperio de bajo riesgo*. MINSA. Managua: MINSA. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18992es/s18992es.pdf>

2.6 Bacteriuria Asintomática

Es la presencia de un número significativo de bacterias en la orina que ocurre sin ninguno de los síntomas usuales como ardor al orinar o micción frecuente. Es posible que esta afección no necesite tratamiento, lo que la hace diferente de una infección urinaria de tipo bacteriano.²²

2.6.1 Etiología

Las infecciones urinarias son 14 veces más frecuentes en mujeres debido a los siguientes factores:

- La uretra es más corta en las mujeres.
- En las mujeres, el tercio inferior de la uretra se contamina continuamente con patógenos de la vagina y el recto.
- Las mujeres tienden a no vaciar la vejiga tan completamente como los hombres.
- El sistema urogenital femenino está expuesto a bacterias durante el coito.

La bacteria *Escherichia coli* es la causa más común de infección del tracto urinario (ITU), que representa aproximadamente el 80-90% de los casos. Tiene su origen en la flora fecal que coloniza la zona periuretral, causando una infección ascendente. Otros patógenos que inciden son los siguientes:

- *Klebsiella pneumoniae* (5%)
- *Proteus mirabilis* (5%)
- *Enterobacter* especies (3%)
- *Staphylococcus saprophyticus* (2%)

²² Vorvick, L. J. (28 de Febrero de 2014). *NIH Medline Plus*. Recuperado el 25 de Marzo de 2014, de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000520.htm>

- Grupo B-beta hemolítico *Streptococcus* (GBS; 1%)
- *Proteus* especies (2%).

2.6.2 Fisiopatología

Estas infecciones resultan del aumento de la colonización del tracto urinario, principalmente por vía vaginal, perineal y la flora fecal. Son varios los factores fisiológicos y anatómicos que predisponen a la infección. Tales factores incluyen la retención urinaria causada por el peso del útero en crecimiento y la estasis urinaria inducida por la progesterona en relajación del músculo liso de la uretra. La expansión del volumen sanguíneo se acompaña de incrementos en la tasa de filtración glomerular y diuresis.

La pérdida del tono uretral combinado con el aumento de los resultados de volumen de las vías urinarias en la estasis urinaria, puede conducir a la dilatación de los uréteres, pelvis renal y los cálices. La estasis urinaria y la presencia de reflujo vesicoureteral predisponen a algunas mujeres a infecciones de las vías urinarias (ITU) y pielonefritis aguda.⁷

La dilatación calicilar y ureteral son más comunes en el lado derecho; en 86% de los casos, la dilatación se localiza a la derecha. El grado de dilatación calicilar también es más pronunciada en la derecha que en la izquierda (un promedio de 15 mm frente a 5 mm). Esta dilatación parece comenzar por la gestación de aproximadamente 10 semanas y empeora durante todo el embarazo. Esto es subrayado por la distribución de los casos de pielonefritis durante el embarazo: 2% durante el primer trimestre, un 52% durante el segundo trimestre, y el 46% en el tercer trimestre.

2.6.3 Epidemiología

La BA ocurre en el 2% al 10% de los embarazos y, si no se trata, hasta el 30% de las madres desarrollarán pielonefritis aguda. La BA se ha asociado con bajo peso al nacer y

⁷ Johnson , E. (05 de Febrero de 2014). *Medscape*. Recuperado el 31 de Marzo de 2014, de <http://emedicine.medscape.com/article/452604-overview>

parto prematuro.¹⁹ Hasta un 30% de las madres desarrollan pielonefritis aguda si la bacteriuria asintomática no se trata. La bacteriuria asintomática puede tener un papel en el parto prematuro o puede ser un marcador de nivel socioeconómico bajo y por tanto, bajo peso al nacer.¹⁸

Un estudio poblacional retrospectivo de Mazor y Dray demostraron que la infección del tracto urinario durante el embarazo se asocia de forma independiente con restricción del crecimiento intrauterino, la preeclampsia, el parto prematuro y el parto por cesárea. Un estudio prospectivo de cohortes de pacientes embarazadas también sugirieron una asociación entre infección urinaria materna y el asma infantil.⁷

2.7 Tratamiento con Nitrofurantoína

En el embarazo, la Nitrofurantoína se clasifica en la categoría B de la Administración de drogas y alimentos (FDA por sus siglas en inglés) en general no se recomienda por el riesgo de hemólisis materna o fetal. Debe evitarse su uso a término porque puede producir anemia hemolítica en el neonato.¹⁴

2.7.1 Características Químicas

Farmacopeas en Europa (Nitrofurantoína): Color amarillo, sin olor, casi Polvo cristalino o cristales inodoros. Muy ligeramente soluble en agua y en alcohol; soluble en dimetilformamida. Conservar a una temperatura no superior a 25 °. Proteger de la luz.

USP 31 (Nitrofurantoína): Es anhídrido o contiene una molécula de agua de hidratación, Cristales inodoros color limón amarillo o polvo fino. La Nitrofurantoína y sus

¹⁹ Smaill, F., & Vazquez, J. (21 de Enero de 2009). *La Biblioteca Cochrane Plus*. Recuperado el 14 de Abril de 2014, de <http://summaries.cochrane.org/es/CD000490/antibioticos-para-la-bacteriuria-asintomatica-en-el-embarazo>

¹⁸ Smaill, F. (2000). *PubMed*. (C. B. Datos, Ed.) Recuperado el 01 de Abril de 2014, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796206>

⁷ Johnson, E. (05 de Febrero de 2014). *Medscape*. Recuperado el 31 de Marzo de 2014, de <http://emedicine.medscape.com/article/452604-overview>

¹⁴ Ministerio de Salud, DGIM. (2014). *Formulario Nacional del Medicamento* (7 ed.). Managua, Nicaragua.

soluciones están descoloridos por álcalis y por la exposición a la luz, y se descomponen al contacto con metales distintos del acero inoxidable o aluminio. Muy ligeramente soluble en agua y en alcohol; soluble en dimetilformamida. Almacene en recipientes herméticos. Proteger de la luz.¹¹

2.7.2 Usos y Administración

La Nitrofurantoína es un antibacteriano y pertenece al grupo de los nitrofuranos, que se utiliza en el tratamiento de la infección baja no complicada del tracto urinario, incluyendo la profilaxis a largo plazo o la terapia de supresión de la infección recurrente. Se administra por vía oral, en una dosis habitual de 50 a 100 mg cuatro veces al día, con alimentos o leche. El tratamiento suele ser continuó durante 7 días.¹¹

Una formulación de Nitrofurantoína macrocristalina (capsula), está disponible en algunos países y se da en una dosis de 100 mg dos veces al día. Una dosis profiláctica habitual a largo plazo es de 50 a 100 mg al acostarse.

2.7.3 Indicación

La Nitrofurantoína es bactericida in vitro más para grampositivas y patógenos del tracto urinario Gram-negativas. El modo de acción es incierto, pero parece depender en la formación de intermedios reactivos por reducción; este proceso se produce de manera más eficiente en bacterias que en las células de mamíferos.

Es eficaz contra los enterococos in vitro, así como varias otras especies Gram-positivos, incluyendo estafilococos, estreptococos, corinebacterias y, aunque esto es de poca importancia clínica. La mayoría de cepas de *Escherichia coli* son particularmente sensibles a la Nitrofurantoína pero enterobacter y *klebsiella* spp. son menos susceptibles y algunos

¹¹ Martindale. (2009). *The Complete Drug Reference* (Thirty-sixth ed.). (S. C. Sweetman, BPharm, & FRPharmS, Edits.) London.

algunas fuentes, otros sugieren que la cifra debe ser tanto como un 90%. La vida media del plasma se informa a intervalo de 30 minutos a 1 hora.

La Nitrofurantoína se metaboliza en el hígado y en la mayoría de los tejidos del cuerpo, mientras que aproximadamente un 30 a 40% de una dosis se excreta rápidamente en la orina. Algunas reabsorciones tubulares se pueden producir en la orina ácida. Las dosis media da una concentración de 50 a 200 microgramos / ml en la orina, en los pacientes con normalidad de la función renal.¹¹

2.7.6 Efectos Adversos

La incidencia estimada de efectos adversos con Nitrofurantoína ha variado enormemente, alrededor de 10% en general; una incidencia de reacciones graves sobre 0,001% pulmonar y 0,0007% neurológica.

El efecto adverso más común de Nitrofurantoína implican el **tracto gastrointestinal** y están relacionados con la dosis generalmente incluyen náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal y diarrea que ocurren con menos frecuencia. Se ha informado que los efectos adversos sobre el tracto gastrointestinal son menos común cuando Nitrofurantoína es dada en una formulacion de macrocristalina (Capsula).

- **Los efectos adversos neurológicos** incluyen dolor de cabeza, somnolencia, vértigo, mareo, nistagmo intracraneal benigno. La neuropatía periférica se ha desarrollado, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal y en las terapias prolongadas.
- **Las reacciones de hipersensibilidad** como erupciones en la piel, urticaria, prurito, fiebre, sialadenitis y angioedema pueden ocurrir. Los pacientes con antecedentes de asma pueden experimentar ataques asmáticos agudos.
- **Las reacciones de hipersensibilidad pulmonar aguda** se caracteriza por aparición repentina de fiebre, escalofríos, eosinofilia, tos, dolor del pecho, disnea, infiltración pulmonar o consolidación y derrame pleural puede ocurrir en cuestión de horas o a

¹¹ Martindale. (2009). *The Complete Drug Reference* (Thirty-sixth ed.). (S. C. Sweetman, BPharm, & FRPharmS, Edits.) London.

unos pocos días de comenzar la terapia, pero por lo general se suelen resolver al suspender el tratamiento.

- **La hepatotoxicidad;** incluyendo ictericia colestásica, hepatitis y necrosis hepática puede desarrollarse raramente, particularmente en las mujeres, y pueden representar una reacción de hipersensibilidad.
- **Otros efectos adversos** incluyen anemia megaloblástica, leucopenia, granulocitopenia o agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, hemolítica y anemia en personas con deficiencia de deshidrogenasa seis fostato (G6PD) genética. La alopecia transitoria ha sido reportada. La Nitrofurantoína puede causar una coloración pardusca de la orina.
- Existe evidencia limitada de estudios en animales de que la Nitrofurantoína pueden ser cancerígena, aunque esto no se ha demostrado de forma concluyente en los seres humanos.¹¹

2.7.7 Interacciones

- Nitrofurantoína y la quinolona son antibacterianos y antagónicos in vitro, pero la importancia clínica es desconocida. La actividad antibacteriana de Nitrofurantoína puede ser disminuido en presencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica y otros fármacos que alcalinicen la orina.
- El probenecid o sulfinpirazona no se deben administrar con Nitrofurantoína, ya que pueden reducir su excreción, magnesio trisilicato puede reducir la absorción de Nitrofurantoína pero no está claro si esto se aplica a otros antiácidos.¹¹

2.7.8 Contraindicaciones

Nitrofurantoína no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal y deterioro ya que las concentraciones de antibacterianos en la orina no se alcanzan, las concentraciones tóxicas en el plasma puede ocurrir. Nitrofurantoína también está contraindicada en pacientes

¹¹ Martindale. (2009). *The Complete Drug Reference* (Thirty-sixth ed.). (S. C. Sweetman, BPharm, & FRPharmS, Edits.) London.

pueden ser resistentes. *Pseudomonas aeruginosa* es resistente al igual que la mayoría de las cepas de *Proteus spp.*

La Nitrofurantoína es más activa en la orina ácida, y si el pH superior a 8 la mayor parte de la actividad antibacteriana está perdido. La resistencia raramente se desarrolla durante el tratamiento con Nitrofurantoína, pero puede ocurrir durante el tratamiento prolongado.¹¹

2.7.4 Farmacodinamia

No se conoce en detalle el mecanismo de acción, pero se sabe que el fármaco es reducido por enzimas de bacterias susceptibles a intermediarios fuertemente reactivos que constituyen las formas activas del fármaco, las cuales dañan eficientemente el ADN del microorganismo.

2.7.5 Farmacocinética

La Nitrofurantoína se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal, la tasa de absorción depende del tamaño del cristal. La forma macrocristalina (cápsula) tiene disolución más lenta y la absorción produce suero a inferiores concentraciones que la forma microcristalina (tableta) ya que toma más tiempo para alcanzar las concentraciones máximas en el orina.

La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal pueden aumentar la biodisponibilidad de Nitrofurantoína y prolongar la duración de las concentraciones urinarias terapéuticas. Las preparaciones a base de Nitrofurantoína de diferentes fuentes pueden no ser bioequivalentes y en la atención médica puede ser necesario si se cambia de una marca a otra.

En la absorción, las concentraciones en sangre y los tejidos corporales son bajos debido a la eliminación rápida. Nitrofurantoína cruza la placenta y la barrera hematoencefálica y se han detectado rastros en la leche materna. Hay un cierto desacuerdo sobre el grado de unión a proteínas y las cifras aproximadamente son un 60% citadas por

con hipersensibilidad conocida a los nitrofuranos en aquellos con deficiencia de deshidrogenasa seis fosfato (G6PD por sus siglas en ingles) y en los bebés en el Reino Unido está contraindicada por debajo de 3 meses de edad, aunque los permisos de los EEUU utilizan desde 1 mes de edad.

Nitrofurantoína se debe utilizar con precaución en los ancianos que pueden estar en mayor riesgo de toxicidad, particularmente las reacciones pulmonares agudas. Todos los pacientes sometidos con terapia prolongada se le deben supervisar los cambios en la función pulmonar y retirar el medicamento en los primeros signos de daño pulmonar.

Es necesario tener cuidado en pacientes con daño pulmonar preexistente, hepáticas, neurológicas, o trastornos alérgicos y en aquellos con condiciones tales como; la anemia, la diabetes mellitus, desequilibrio de electrolitos, debilidad o deficiencia de vitamina B éstos pueden predisponer a la neuropatía periférica.

Aunque las reacciones hepáticas como la hepatitis, ictericia colestásica y necrosis hepática rara vez suelen ocurrir, se ha informado de víctimas mortales. Los pacientes deben ser monitoreados y la droga se debe retirar de inmediato si ocurre la hepatitis.

La Nitrofurantoína puede causar reacciones positivas falsas en las pruebas de orina para la glucosa usando métodos de reducción de cobre. La Nitrofurantoína se ha asociado con ataques agudos de porfiria y se considera que no es seguro en pacientes porfiricos. Según información de producto oficial con licencia, contraindica el uso de Nitrofurantoína en pacientes embarazadas a término 38 a 42 semanas de gestación o durante el parto, debido a la posibilidad de producir anemia hemolítica en el recién nacido.¹¹

¹¹ Martindale. (2009). *The Complete Drug Reference* (Thirty-sixth ed.). (S. C. Sweetman, BPharm, & FRPharmS, Edits.) London.

APARTADO III
DISEÑO
METODOLÓGICO

Diseño Metodológico

3.1 Tipo de estudio

El presente estudio está dentro de la línea de investigación de farmacovigilancia y se clasifica como un estudio epidemiológico de 2 cohortes del cual un grupo está conformado por mujeres embarazadas que desarrollen bacteriuria asintomática y sean expuestas a tratamiento con Nitrofurantoína y un segundo grupo que está conformado por mujeres embarazadas que no desarrollen bacteriuria asintomática y por lo tanto no sean tratadas con Nitrofurantoína, representando las no expuestas, en el periodo marzo-abril 2014.

Es de cohortes ya que se le dió seguimiento a dos grupos de personas; un grupo expuestos a un factor de riesgo en comparación con otro grupo de no expuestos, se midió la aparición de RAM.

Observacional: Porque no se puede manipular las variables independientes.

Longitudinal: Se siguió a la población participante en un periodo de tiempo.

Prospectivo: Se dio seguimiento desde el momento en que se expusieron al factor de riesgo (Nitrofurantoína 100 mg tableta, microcristalina) hasta el momento del desenlace en un evento adverso.

3.2 Descripción del ámbito de estudio

La investigación se realizó en el primer nivel de atención en mujeres embarazadas que acuden a control prenatal en Centros de Salud de la ciudad de Managua-Nicaragua, presentando las siguientes características:

Centro de Salud Pedro Altamirano: su nivel de resolución es en atención primaria, se encuentra ubicado en el distrito V, con una población de 167,219 habitantes en una superficie de 70 Km², distribuidos en 31 barrios populares, 32 residenciales y colonias, 5 comarcas, hacen un total de 68 barrios y comunidades, cuenta con un total de 38 trabajadores distribuidos de la siguiente manera: 11 médicos generales, 7 médicos especialistas, 5 odontólogos, 1 nutricionista, 14 enfermeras y 1 farmacia. (**Anexo 14**)

Centro de Salud Silvia Ferrufino: Su nivel de resolución es atención primaria, se encuentra ubicado en el distrito VI, barrio José Casaly, Shell Uno de Waspan, 1 cuadra al norte, 1 cuadra al este, con una población de 83,000 habitantes distribuidos en 8 puestos, 4 colonias, tiene un total de 122 trabajadores, atienden médicos generales y especialidades como Gineco-obstetricia, Psiquiatría, Fisiatría, Psicología, Nutrición y 1 farmacia. **(Anexo 14)**

Centro de salud Villa Libertad: Su nivel de resolución es atención primaria, está ubicado en el distrito VII, frente a los posos de ENACAL de Villa Libertad, con una población de 121,978 habitantes distribuidos en 11 colonias y 1 comarca, además cuenta con un total de 178 trabajadores con especialidades en: Ginecología, Pediatría, Medicina interna, Cirugía Maxilofacial y 1 farmacia. **(Anexo 14)**

Centro de salud Altagracia: Su nivel de resolución es atención primaria ubicado en el distrito III, frente a la policía del distrito 3 en barrio Altagracia, con un población 86, 624 habitantes distribuidos en 1 Centro de Salud y 6 puestos médicos, cuenta con especialidades en: Ginecología, Pediatría, Odontología y 1 farmacia. **(Anexo 14)**

3.3 Universo y Muestra

Universo:

El estudio está conformado por 2,764 pacientes embarazadas que acuden a su control prenatal en los establecimientos del primer nivel de atención del MINSA, del Municipio de Managua, en los centros de salud: Pedro Altamirano, Silvia Ferrufino, Altagracia y Villa Libertad en el periodo de Marzo-Mayo 2014.

Muestra:

Para realizar este estudio se seleccionó la muestra a conveniencia la cual está conformada por dos grupos de cohorte, con un total de 218 mujeres embarazadas de las cuales 169 no presentaron Bacteriuria Asintomática (grupo no expuestos a Nitrofurantoína microcristalina) y 49 mujeres, que presentaron Bacteriuria Asintomática, (grupo expuestos a Nitrofurantoína microcristalina).

3.3.1 Criterios de inclusión

- Todas las mujeres embarazadas diagnosticadas con Bacteriuria Asintomática y tratadas con Nitrofurantoína 100 mg tabletas (microcristalina).
- Todas las mujeres embarazadas y cuidador o tutor que acepten responder a las preguntas de la entrevistas.
- Todas las mujeres que se localicen para el seguimiento.
- Todas las mujeres que responden a las llamadas telefónicas.

3.3.2 Criterios de exclusión

- Mujeres sin la capacidad para responder a las preguntas de la entrevista o cuidador/tutor que no pueda contestar por ella.
- Mujeres que no quieren brindar información.
- Mujeres que no se localizan o responden tras 4 intentos de contacto telefónico.

3.4 Variables

3.4.1 Enumeración de Variables

Variables independientes:

- 1) Edad
- 2) Raza
- 3) Alfabetismo
- 4) Procedencia
- 5) Edad gestacional

Variables dependientes:

- 1) Bacteriuria Asintomática
- 2) Tratamiento de Bacteriuria Asintomática
- 3) Dosis de Nitrofurantoína
- 4) Eventos Adversos
- 5) Tipo de reacciones adversas
- 6) Gravedad de reacciones adversas
- 7) Imputabilidad

Plan de Análisis

- Eventos adversos medicamentosos (EAM) según órganos y sistemas afectados.
- EAM según gravedad
- Gravedad de EAM según edad
- Gravedad de EAM según raza
- Gravedad de EAM según alfabetismo
- Gravedad de EAM según dosis
- Gravedad de EAM según edad gestacional
- Gravedad de EAM según dosis y frecuencia del tratamiento
- Análisis de tabla 2x2, sobre la exposición a Nitrofurantoína (microcristalina) y la no exposición a Nitrofurantoína (microcristalina).

3.4.2 Operacionalización de las variables

Variable independiente	Conceptual	Indicadores	Escala
Edad	Espacio de años que han corrido de un tiempo a otro.	Años	10-14 15-19 20-24 25-29 30-34 35-39 40-44, 45-49
Raza	Cada uno de los grupos en que se subdividen algunas especies biológicas y cuyos caracteres diferenciales se perpetúan por herencia.	Raza humana	Blanca Mestiza Negra Indígena
Alfabetismo	Conocimiento básico de la lectura y la escritura.	Alfabeta Analfabeto	SI No

Variable independiente	Conceptual	Indicadores	Escala
Procedencia	Origen, principio de donde nace o se deriva algo.	Lugar de residencia	Urbano Rural
Edad gestacional	Es el período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trimestre 2. Trimestre 3. Trimestre 	0-12 Semanas 12-24 Semanas 24-42 Semanas

Variable dependiente	Definición conceptual	Indicadores	Escala
Bacteriuria Asintomática	Es la presencia de un número significativo de bacterias en la orina que ocurre sin ninguno de los síntomas usuales como ardor al orinar o micción frecuente.	Examen general de orina.	Positivo Negativo
Tratamiento de la bacteriuria asintomática en embarazo	Tratamiento de elección para usarse en el embarazo contra infecciones del tracto urinario	Prescripción de Nitrofurantoína	SI NO
Dosis de Nitrofurantoína	50, 100 mg al día por 10 días.	mg / día	100 mg 200 mg 300 mg
Eventos adversos a la Nitofurantoína	Lesión en un paciente como consecuencia de una medicación, ya sea por una reacción farmacológica a una dosis normal o por una reacción adversa y prevenible a un medicamento, derivada de un error.	Presencia de eventos adversos	SI NO

Variable dependiente	Definición conceptual	Indicadores	Escala
RAM según tipo	Clasificación por su efecto farmacológico.	Clasificación por Rawlins y Thompson	Tipo A Tipo B Tipo C y D
RAM según gravedad	Clasificación por su gravedad	Letal o Fatal Grave Moderada: Leve	Necrosis hepática Daño pulmonar Vómitos, diarrea Nauseas, anorexia
Imputabilidad	Es el análisis, caso por caso, de la relación de causalidad entre la administración de un medicamento y la aparición de una reacción adversa.	Algoritmo de Karch-Lasagna	Definida Probable Condicional Posible Improbable No clasificada

3.5 Material y Métodos

3.5.1 Material y método para recolectar información.

Para llevar a cabo esta investigación fue fundamental realizar las siguientes actividades:

- Se contactó personalmente a la dirección del Departamento de Farmacovigilancia del MINSA y a la dirección de docencia del SILAIS Managua, para gestionar la autorización y desarrollar dicha investigación en los Centros de Salud seleccionados.
- Se visitó in situ los cuatro Centros de Salud seleccionados, los meses de Marzo, abril y Mayo del año 2014; de 8 am a 2 pm de lunes a viernes, para localizar a las pacientes y proceder a la-captación.
- Se recolectó toda la información mediante entrevistas personales (**Anexo 3**) a mujeres embarazadas participantes en el estudio, utilizando una planilla (**Ficha de recolección de información**) especialmente diseñada (**Anexo 5**).
- Se participó a las mujeres entrevistadas una carta de consentimiento informado (**Anexo 6**).
- Se verificó la información provista por ellas (cuando no sabía la edad gestacional de su embarazo) con los expedientes clínicos ubicados en las oficinas de estadísticas de cada Centros de Salud C/S seleccionado.
- Se efectuaron llamadas telefónicas (**Anexo 4**) para cumplir con el seguimiento sobre la evolución de los eventos adversos.
- Se utilizó el “**Formulario de Notificación de Reacciones Adversas Asociadas a Insumos Médicos**”, (Normativa 063), para registrar los eventos adversos referidos por embarazadas tratadas con Nitrofurantoína 100 mg tabletas (microcristalina) (**Anexo 1 y 2**).

3.5.2 Material y método para procesar la información

Los datos fueron ingresados a una base de datos, se utilizó el porcentaje como unidad de resumen. Los resultados se presentan en tablas de contingencias y gráficos. Se empleó el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS por sus siglas en inglés) versión 18 para procesar datos, se utilizó calculadora epidemiológica (Servicio Vasco de Evaluación de Tecnología Sanitaria, 2014) para calcular intervalo de confianza (**Anexo 13**), Microsoft Word para la redacción del informe y para el análisis de eventos adversos se utilizó el algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo y medidas de frecuencia de CIOMS, esto se evaluó en conjunto con la dirección del Departamento de Farmacovigilancia Nacional ubicado en el MINSa, Managua-Nicaragua.

Se tomaron las medidas pertinentes para evitar la duplicidad de información, desde antes de la grabación en la base de datos y se resguardó la identidad de las personas. Se garantizó la integridad, exactitud, fiabilidad, consistencia y confidencialidad de toda la información.

APARTADO IV
RESULTADOS Y
DISCUSIÓN DE
RESULTADOS

4.1 Resultados

Se estudiaron 218 mujeres embarazadas atendidas en 4 Centros de Salud seleccionados, de las cuales se encontraron los siguientes datos:

Objetivo 1

Caracterizar socio-demografía de la población en estudio.

Según la distribución por edad, se obtuvo un mayor predominio en las edades de; 20 a 24 años con 76 (34.9%) mujeres, de 15 a 19 años 71 (32.5%), 25 a 29 años, 43 (19.7%), 30 a 34 años, 19 (8.7%); 35 a 39 años 6 (2.8%) y en menor proporción los rangos de 10 a 14 años 2(0.9%) y de 40 a 44 años 1(0.5%). (Anexo 7, tabla N° 1).

Según la distribución de raza; la raza mestiza predominó con 178 (81.7%) mujeres, la raza blanca con 28(12.8%), la raza indígena con 6 (2.8%) de la misma manera la raza negra con 6 (2.8%) mujeres. (Anexo 7, tabla N° 2). El tipo de raza se estableció en base a la tarjeta de control prenatal del Ministerio de Salud.

Según la distribución del alfabetismo se encontró que 196 (89.9%) mujeres son alfabetas y 22 (10.1%) mujeres son analfabetas (Anexo 8, tabla N° 3). Con respecto a la procedencia se evidenció que las 218 (100%) son de zona urbana. (Anexos 8, tabla N° 4)

Objetivo 2

Identificar eventos adversos según órganos y sistemas afectados, tipo, gravedad (intensidad).

Un total de 38 (100%) mujeres que presentaron eventos adversos ocurrieron en el sistema gastrointestinal estos incluyen; náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal y diarrea (Anexo 8, tabla N° 5)

De un total de 38(100%) mujeres con eventos adversos, clasificados según gravedad, prevalecieron las RAM leves en 25 (65.7%) mujeres y las RAM moderadas en 13 (34.2%) mujeres. (Anexo 8, tabla N° 6) y se determinó que las reacciones adversas presentadas en 38 (100%) mujeres, son de tipo B.

Objetivo 3

Cuantificar la prevalencia de eventos adversos a Nitrofurantoína según; edad, raza, alfabetismo, edad gestacional, dosis y frecuencia del tratamiento.

Evento adversos según edad; el rango que presentó mayor prevalencia fue el de 20 a 24 años; con 7(28%) mujeres con RAM leves y 7(53.8%) mujeres, con RAM moderadas, seguidamente del rango de 15 a 19 años con 11(44%) mujeres con RAM leve y 2(15.3%) con RAM moderada, por otra parte en la edad de 25 a 29 años 5(20%) mujeres presentaron RAM leve y 1(7.6%) con RAM moderada y por último de 30 a 34 años 2(8%) mujeres presentaron RAM leve y 3(23.3%) con RAM moderadas (Anexo 9, tabla N° 7).

Eventos adversos según la raza; la raza que presentó mayor prevalencia fue la raza mestiza con 21(84%) mujeres con RAM leve y 11(84.6%) con RAM moderada, seguidamente la raza blanca con 3(12%) mujeres con RAM leve y 1(7.7%) con RAM moderada, la raza negra con 1(4%) mujer con RAM leve y 1 (7.7%) con RAM moderada y la raza indígena no presentó ninguna RAM. (Anexo 9, tabla N° 8).

Eventos adversos según alfabetismo; 24(96%) mujeres, que presentaron RAM leve son alfabetas y así mismo otras 12(92.3%) que presentaron RAM moderada, son alfabetas, por el contrario se encontró 1(4%) mujer con RAM leve, que es analfabeta y 1(7.7%) con RAM moderada que también es analfabeta. (Anexo 9, tabla N° 9).

Eventos adversos según edad gestacional; la edad gestacional que presentó mayor prevalencia fue en el II trimestre con 15(60%) mujeres que presentaron RAM leve y 6(46.1%) presentaron RAM moderada, en el III trimestre 9(36%) mujeres presentaron RAM leve y 5(38.5%) presentaron RAM moderada, así pues en el I trimestre, 1(4%) mujer presentó RAM leve y 2(15.44%) mujeres presentaron RAM moderada. (Anexo 10, tabla N° 10).

Eventos adversos según dosis y frecuencia de Nitrofurantoína 100 mg tableta: Al prescribirla a dosis de 300 mg/día x 7 días se encontró que 16(64%) mujeres presentaron RAM leve y 8(61.5%) presentaron RAM moderada, por el contrario a dosis de 200 mg/día x 7 días, 9(36%) mujeres presentaron RAM leve y 4(30.8%) presentaron RAM moderada y

a dosis de 100mg/día x 30 días, se encontró 1(7.7%) mujer con RAM moderada. (Anexo 10, tabla N°11).

Objetivo 4

Determinar el Riesgo Relativo de reacciones adversas en embarazadas expuestas y no expuestas al tratamiento y su imputabilidad según Karch Lasagna modificado por Naranjo.

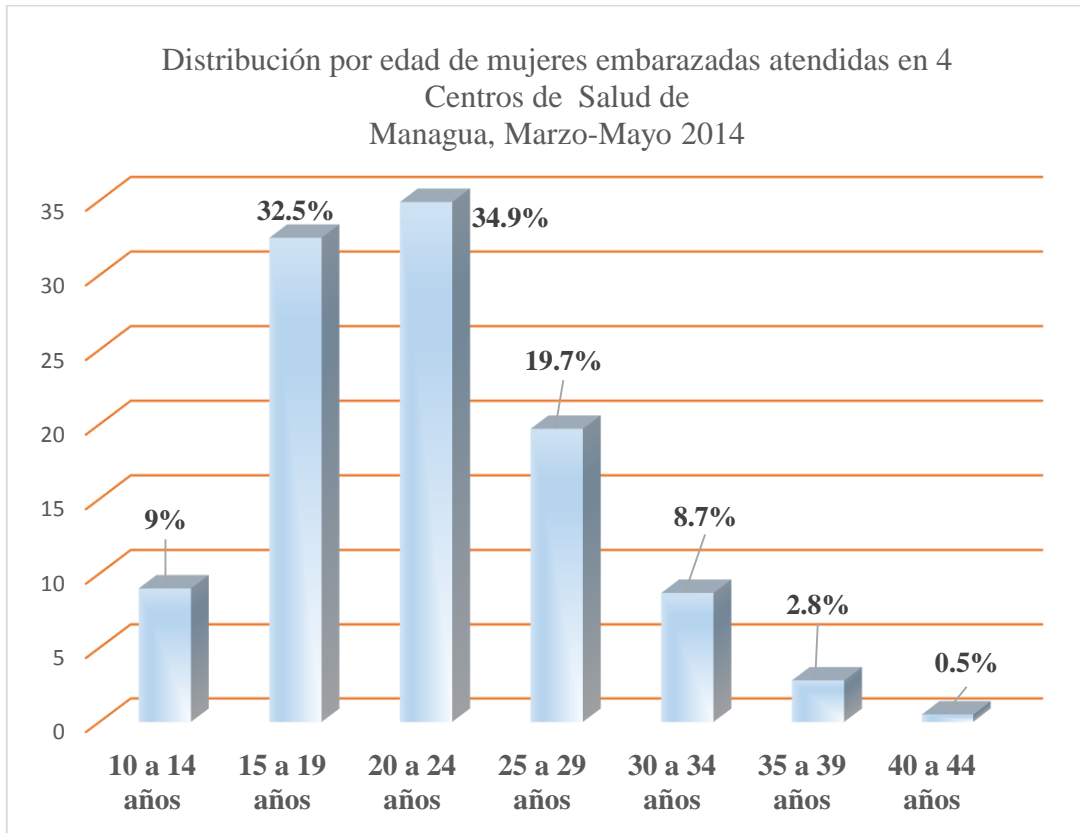
- De un total de 218(100%) mujeres participantes del estudio, se encontró que 169(77.5%) no presentaron diagnóstico de bacteriuria asintomática y por tanto no fueron expuestas al medicamento, no obstante se encontraron 49(100%) mujeres que fueron diagnosticadas y tratadas con Nitrofurantoína, de éstas 38(77.6%) mujeres presentaron eventos adversos al medicamento y 11(22.4%) mujeres no presentaron ningún evento adverso. (Anexo 11, tabla N° 12)

Se evaluó la imputabilidad de eventos adversos a Nitrofurantoína y se determinó que de 38(100%) mujeres que presentaron eventos adversos, 36(94.7%) resultaron probables y 2(5.3%) resultaron definidas. (Anexo 11, tabla N° 13)

4.2 Análisis y Discusión de resultados

Socio-demografía a la población en estudio.

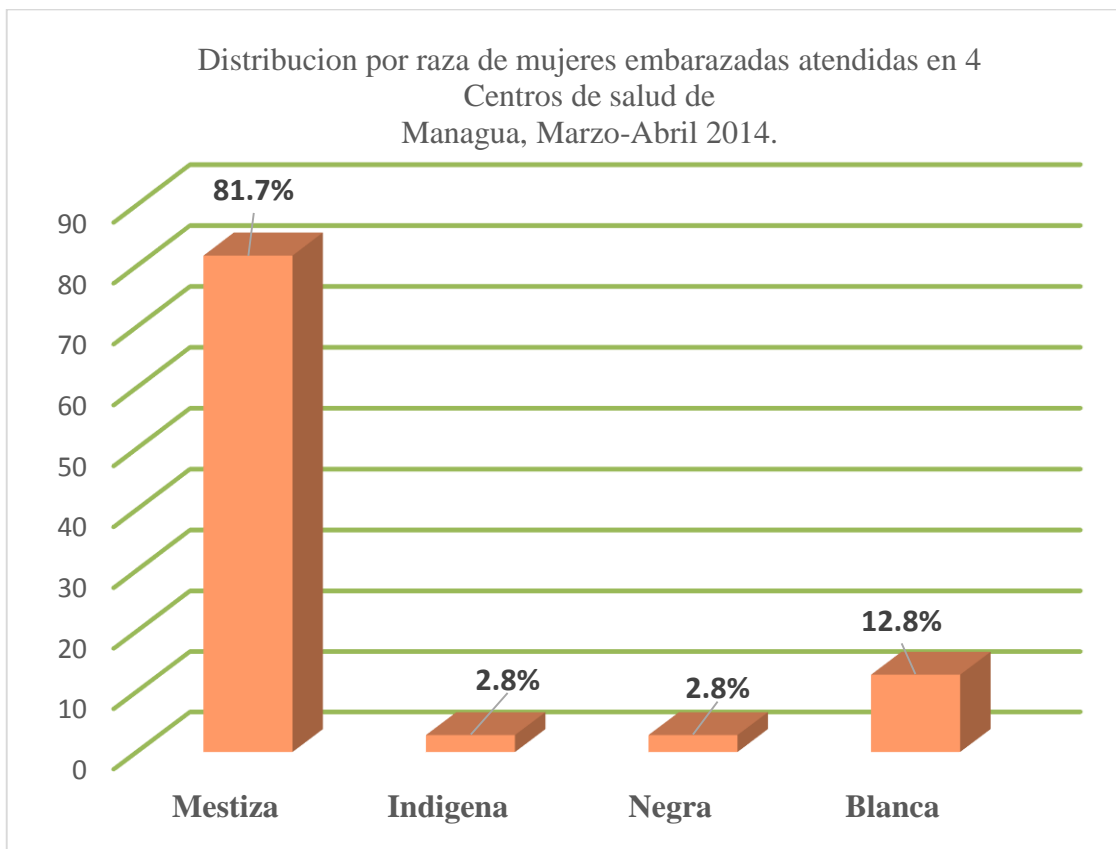
Grafico N° 1



Fuente: Tabla N° 1

Como se evidencia en el grafico 1, existe predominio en las edades de: 20-24 años, seguido muy de cerca, por las adolescentes de 15-19 años, que sigue siendo un problema de salud pública, en tanto que no es conveniente el embarazo en esas edades, ya que se encontró mayor índice de población en este grupo etario.

Grafico N° 2

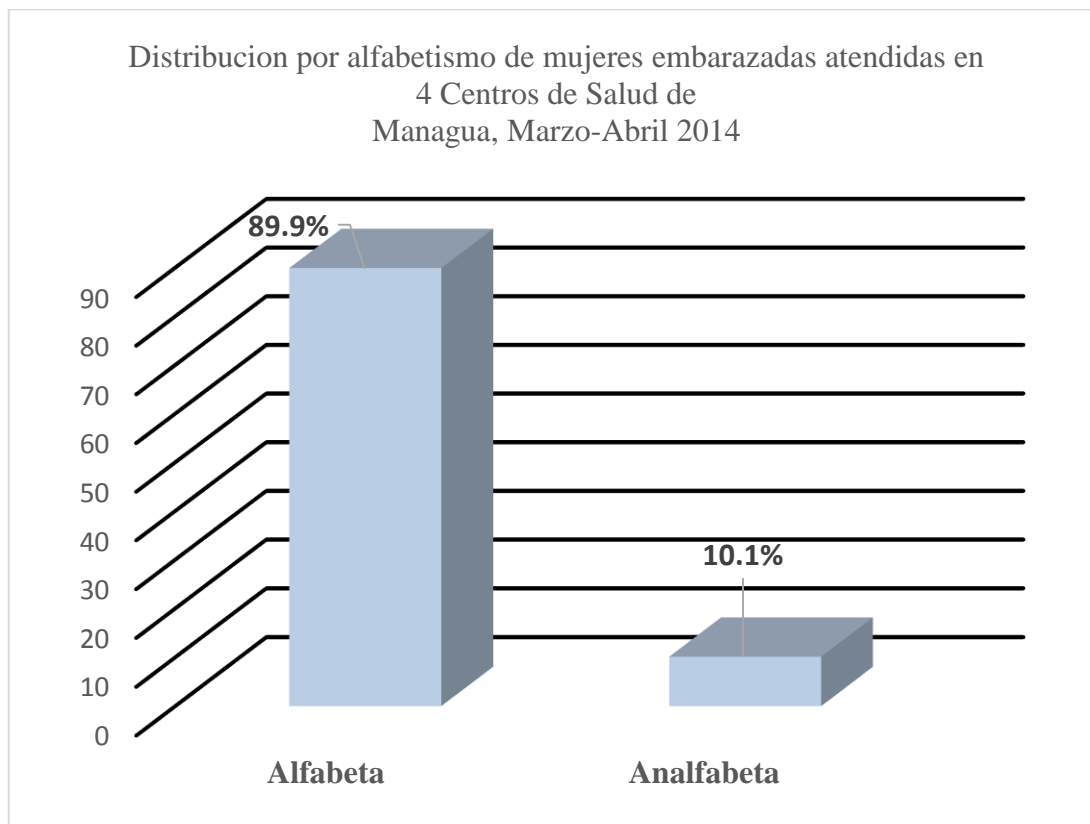


Fuente: Tabla N° 2

Como se muestra en el grafico 2, se constató que existe mayor predominio en la raza mestiza de la población que se estudió, estos datos coinciden con la Asociación para el Fomento de los Estudios Históricos en Centroamérica (AFEHC) explica que en Nicaragua, predomina la población mestiza e indígena, la raza blanca pura constituyen escasamente un diez por ciento del total.²⁰

²⁰ Soto Quirós, R. (2011). *Asociación para el Fomento de los Estudios Históricos en Centroamérica*. Obtenido de http://www.afehc-historia-centroamericana.org/?action=fi_aff&id=2730

Grafico N° 3



Fuente: Tabla N°3

Como se muestra en el grafico 3, el alfabetismo prevalece con 89.9%, esto coincide con un censo a nivel nacional que realizo el Ministerio de Educación (MINED) en el 2008, para conocer qué cantidad de población entre los 15 y 64 años eran analfabetos. Como resultado de éstas se obtuvieron grandes avances, reduciéndose la tasa de 14.8% -antes del censo- al 7.5% a nivel nacional.⁴

⁴ Federación Coordinadora Nicaragüense de ONG. (2010). *IV Informe Complementario sobre el cumplimiento de la Convencion de los Derechos del Niño*. Nicaragua. Obtenido de http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:rf9ju8vbZ7UJ:www.codeni.org.ni/files/cdoc/1272053609_IV%20INFORME%2520COMPLEMENTARIO%2520DE%2520LA%2520CDN%2520-VERSI%25C3%2593N%2520FINAL.doc+%&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=ni

Grafico N° 4



Fuente: Tabla N° 4

Como se muestra en el gráfico 4, un total de 218(100%) participantes del estudio que asisten a los 4 C/S seleccionados son de zona urbana y en cambio las personas que pertenecen a la zonas rurales son atendidas en puestos de salud.

Reacciones adversas según órganos y sistemas afectados, tipo y gravedad

Grafico N° 5

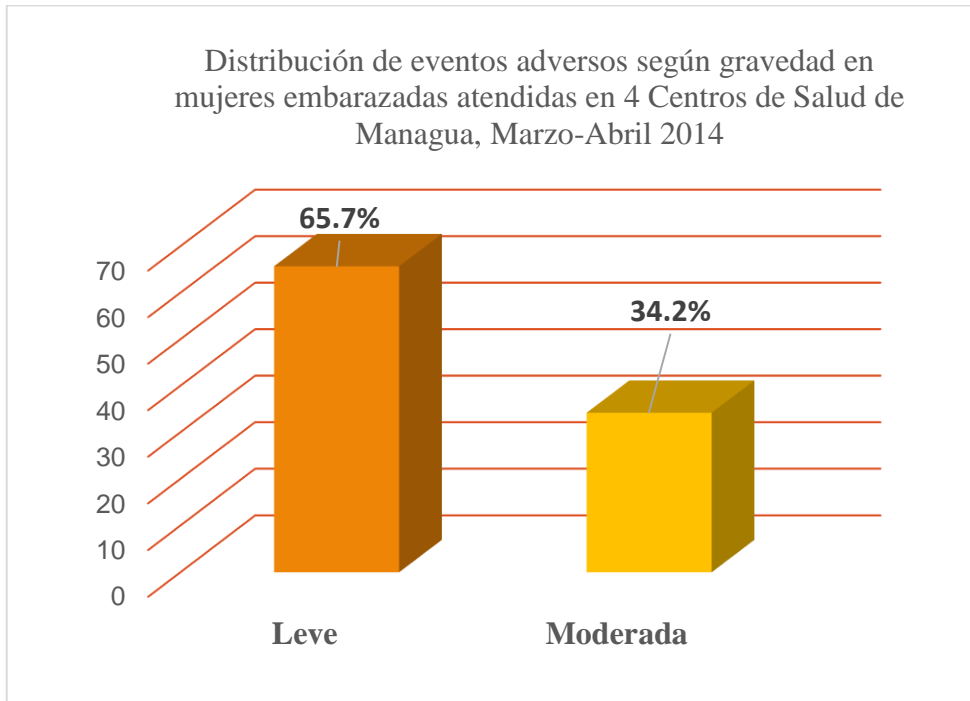


Fuente: Tabla N° 5

Como se indica en el grafico 5, de un total de 218 mujeres participantes del estudio, 38 mujeres presentaron RAM, el 100% de estas sucedieron en el sistema del tracto gastrointestinal, esto coincide con la literatura que señala que el evento adverso más común de Nitrofurantoína implica el tracto gastrointestinal, estando relacionados con la dosis y generalmente incluyen: náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, y diarrea que ocurre con menos frecuencia. No obstante se ha informado que los efectos adversos sobre el tracto gastrointestinal son menos comunes cuando Nitrofurantoína es dada en forma macrocristalina (capsula).¹¹

¹¹ Martindale. (2009). *The Complete Drug Reference* (Thirty-sixth ed.). (S. C. Sweetman, BPharm, & FRPharmS, Edits.) London.

Grafico N° 6



Fuente: Tabla N°6

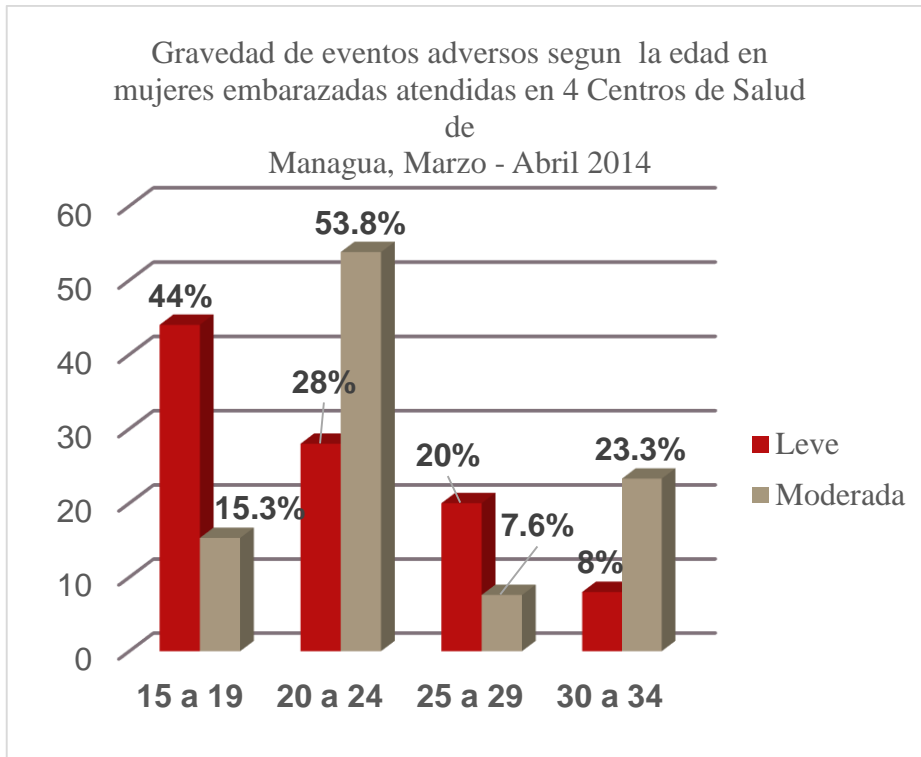
Como se muestra en el grafico 6, los eventos adversos se clasificaron según gravedad, prevaleciendo las **reacciones adversas leves (Nauseas, anorexia)** en un 65.7% y según la normativa 063 éstas se describen así cuando se presentan signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento y no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente mientras que las **reacciones adversas moderadas** fueron (**vómitos, diarrea**) y estas interfieren con las actividades habituales, ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente.¹³

Dado que se utilizó la clasificación propuesta por Rawlins y Thompson como la más adecuada, se determinó que las reacciones presentadas en su totalidad son de tipo B puesto que son efectos farmacológicos totalmente anormales e inesperados.

¹³ Ministerio de Salud. (2011). *Normas y guía para la notificación obligatoria de reacciones adversas asociadas a insumos medicos*. Ministerio de Salud, Managua, Managua. Recuperado el 14 de Marzo de 2014

Prevalencia de reacciones adversas a Nitrofurantoína según edad, raza, alfabetismo, edad gestacional, dosis y frecuencia del tratamiento.

Grafico N° 7



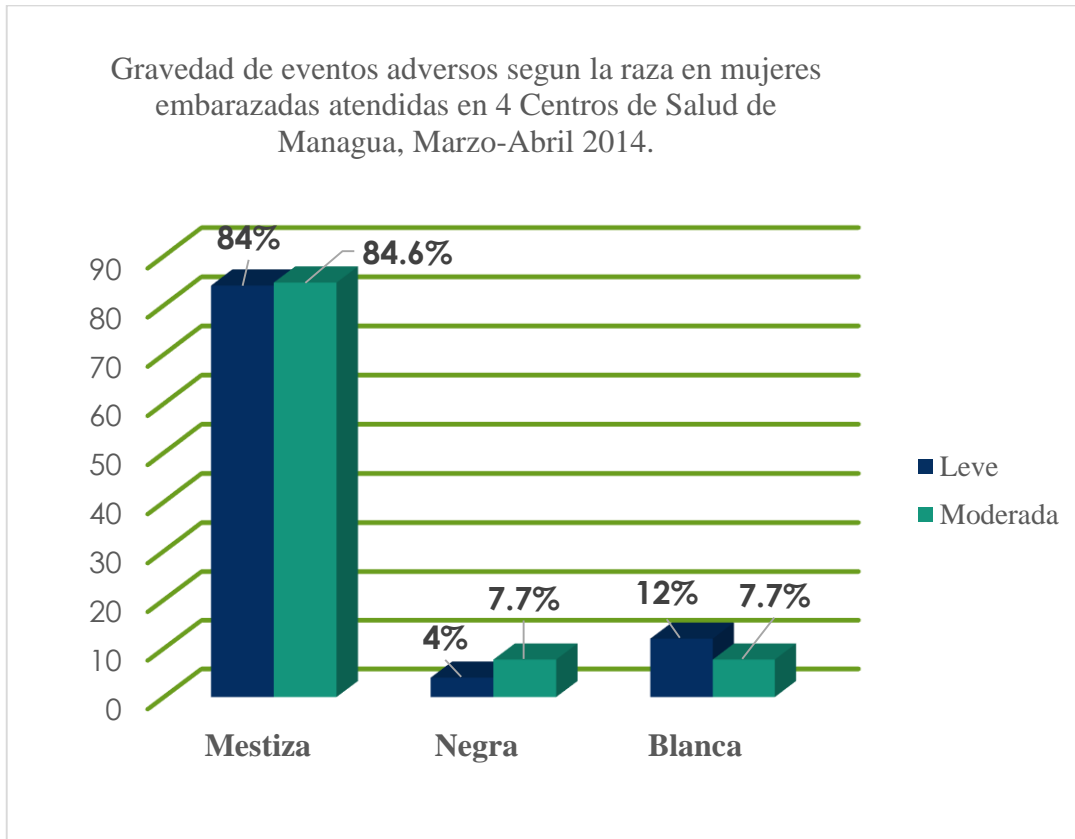
Fuente: Tabla N° 7

Como se muestra en el grafico 7, la presencia de eventos adversos a Nitrofurantoína relacionados con la edad en mujeres embarazadas, se observó mayor porcentaje en la edad de 20-24 años, ya que esta edad se encontró con mayor proporción en la población de estudio, sin embargo en este caso la edad no presenta un factor de riesgo para embarazo, ni reacciones adversas, como lo indica la Normativa 063¹³ y la Normativa 011.¹²

¹³ Ministerio de Salud. (2011). *Normas y guía para la notificación obligatoria de reacciones adversas asociadas a insumos medicos*. Ministerio de Salud, Managua, Managua. Recuperado el 14 de Marzo de 2014

¹² Ministerio de Salud. (Agosto de 2008). *Normas y protocolos para la atención prenatal, parto, recién nacido/a y puerperio de bajo riesgo*. MINSA. Managua: MINSA. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18992es/s18992es.pdf>

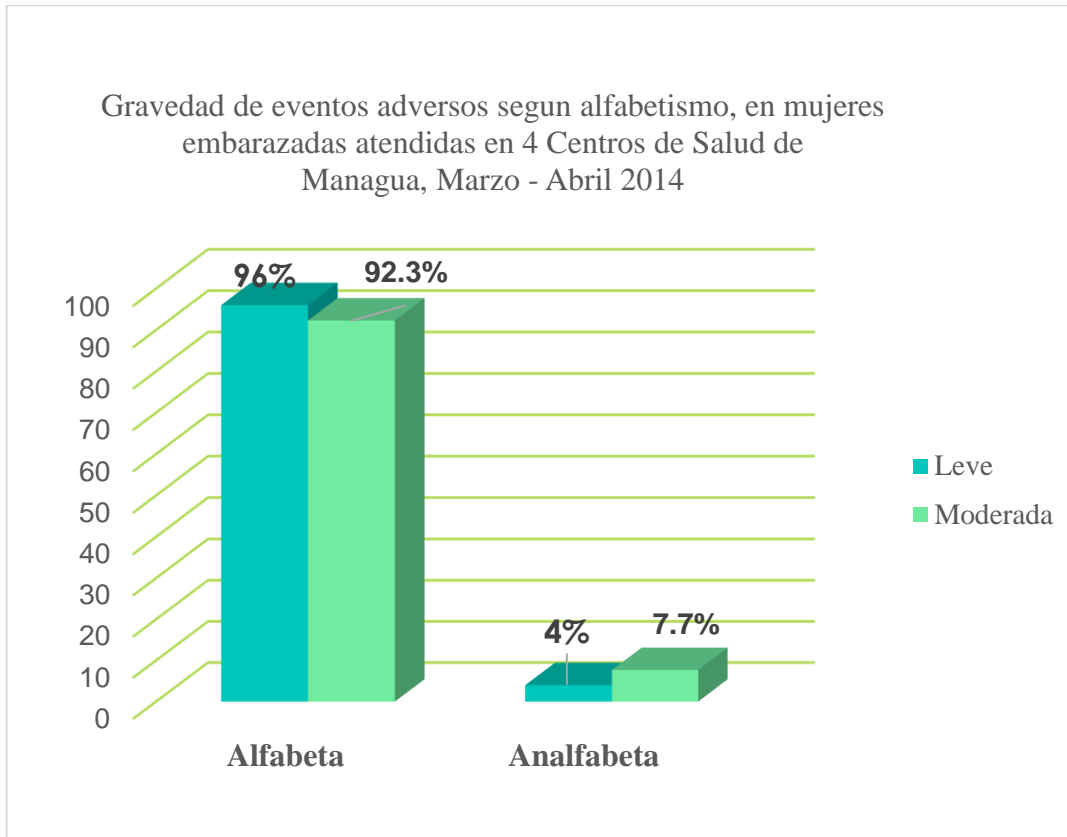
Grafico N° 8



Fuente: Tabla N° 8

Como se muestra en el grafico 8, las reacciones adversas predominan en relación a la raza mestiza, en consecuencia de que ésta es la raza que prevalece en el municipio de Managua; sin embargo no dejo de existir reacciones adversas al medicamento con respecto a la raza negra y blanca a pesar que se encontró en menor proporción.

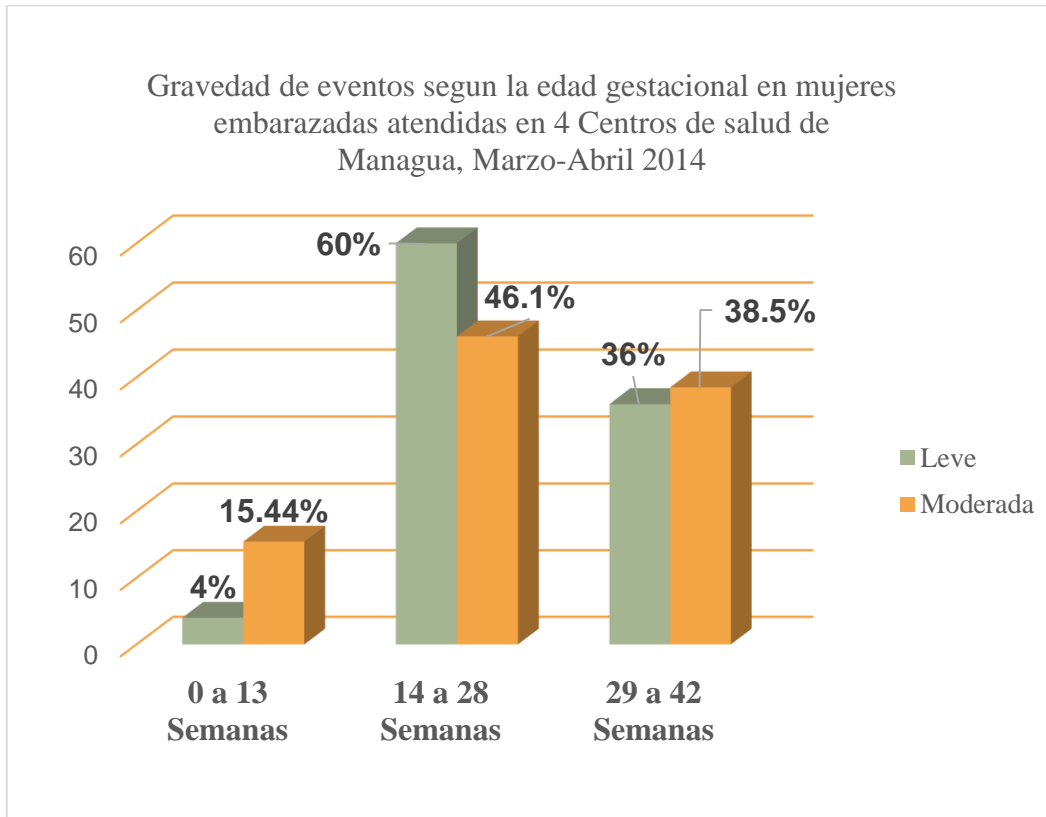
Grafico N° 9



Fuente: Tabla N° 9

El grafico 9, nos muestra que las reacciones adversas prevalecen en un 96% en las mujeres alfabetas dado que el alfabetismo predomina en la población de estudio y esto es mucho menor en relación al analfabetismo.

Grafico N° 10



Fuente: Tabla N° 10

Según los eventos adversos en relación con la edad gestacional, se observa mayor presencia de reacciones adversas en el II trimestre de embarazo (14 a 28 semanas) con un 60% debido a la captación de embarazos y prescripción del medicamento en esta fase.

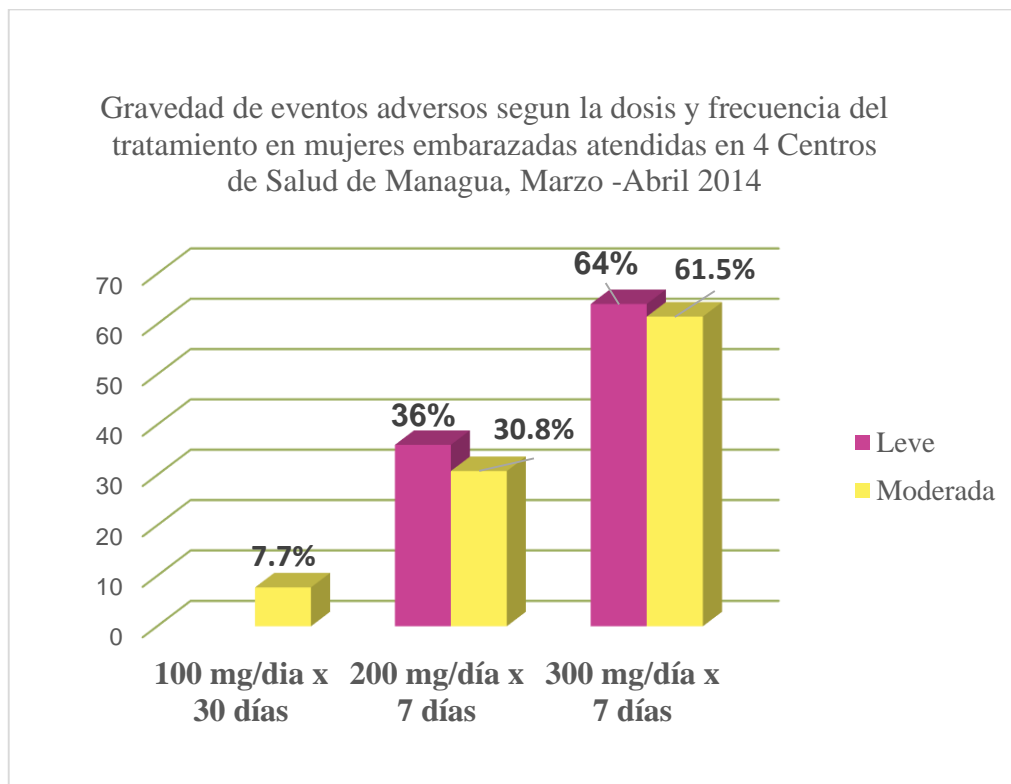
Un metanálisis publicado en la editorial Elsevier, evaluó 22 estudios sobre el uso de Nitrofurantoína en mujeres gestantes, los resultados no alcanzaron significación estadística para establecer una relación entre el uso de este fármaco en fases iniciales del embarazo y la presencia de malformaciones congénitas por lo que el uso de Nitrofurantoína podía considerarse como seguro en las fases iniciales del embarazo.²

² Elsevier. (2010). Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Elsevier*, 28. Obtenido de <http://zl.elsevier.es/es/revista/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/articulo/seguridad-nitrofurantoina-el-embarazo-13152325>

Sin embargo en el libro Martindale edición 36 se contraindica el uso de Nitrofurantoína en pacientes embarazadas a término 38 a 42 semanas de gestación (III trimestre), debido a la posibilidad de producir anemia hemolítica en el recién nacido por falta de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (GPD6).¹¹

¹¹ Martindale. (2009). *The Complete Drug Reference* (Thirty-sixth ed.). (S. C. Sweetman, BPharm, & FRPharmS, Edits.) London.

Grafico N° 11



Fuente: Tabla N° 11

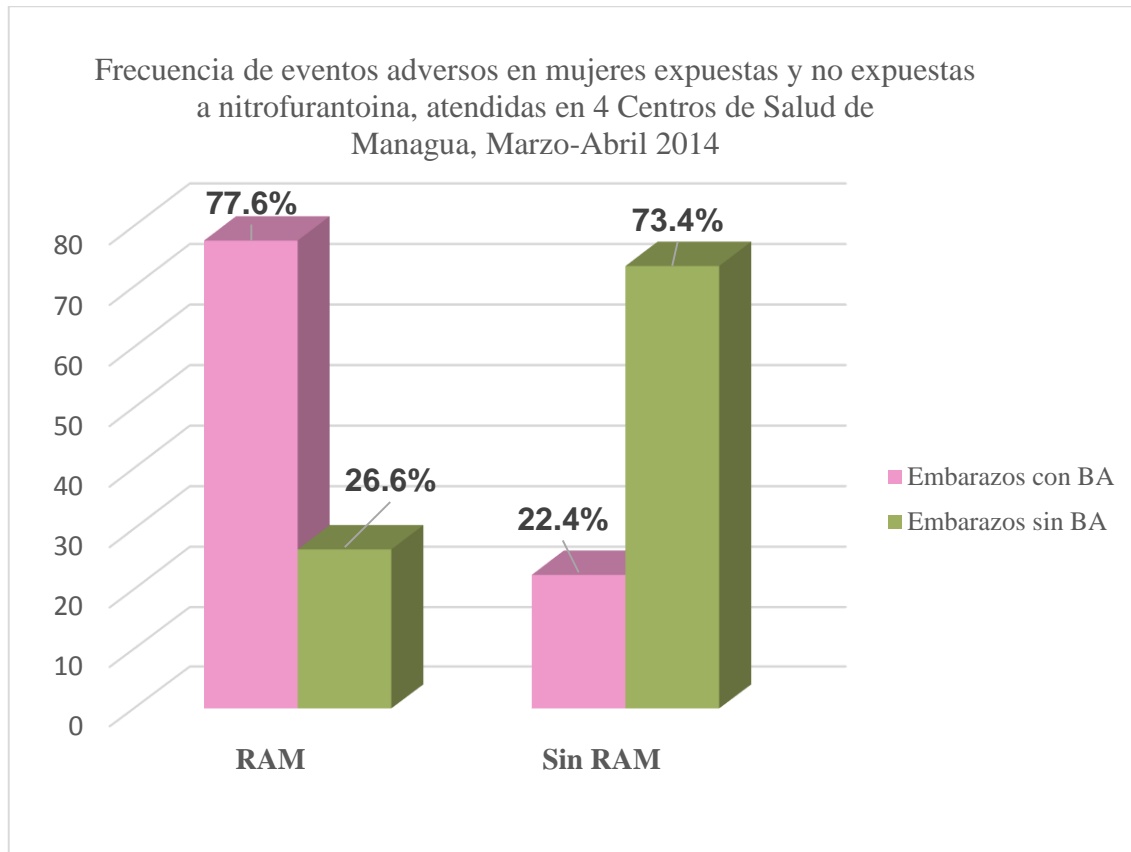
Los eventos adversos en relación con la dosis del tratamiento, evidenciaron una relación dosis dependiente, pues hubo aumento cuando se les prescribió 300 mg/día x 7 días, por el contrario cuando se prescribió, dosis de 200 mg/día x 7 días las reacciones adversas disminuyeron a un 36%. Según Martindale, indica que Nitrofurantoína se da en una dosis de 100 mg dos veces al día¹¹, esto coincide con la normativa 011 que dice, se prescribe Nitrofurantoína 100 mg por vía oral cada 12 horas por 10 día.¹²

¹¹ Martindale. (2009). *The Complete Drug Reference* (Thirty-sixth ed.). (S. C. Sweetman, BPharm, & FRPharmS, Edits.) London.

¹² Ministerio de Salud. (Agosto de 2008). *Normas y protocolos para la atención prenatal, parto, recién nacido/a y puerperio de bajo riesgo*. MINSA. Managua: MINSA. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18992es/s18992es.pdf>

Riesgo Relativo de reacciones adversas en embarazadas expuestas y no expuestas al tratamiento e imputabilidad según algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo.

Grafico N° 12



Fuente: Tabla N° 12

*El valor de 26.6% en el grafico refiere a los signos típicos del embarazo, sin exposición al medicamento.

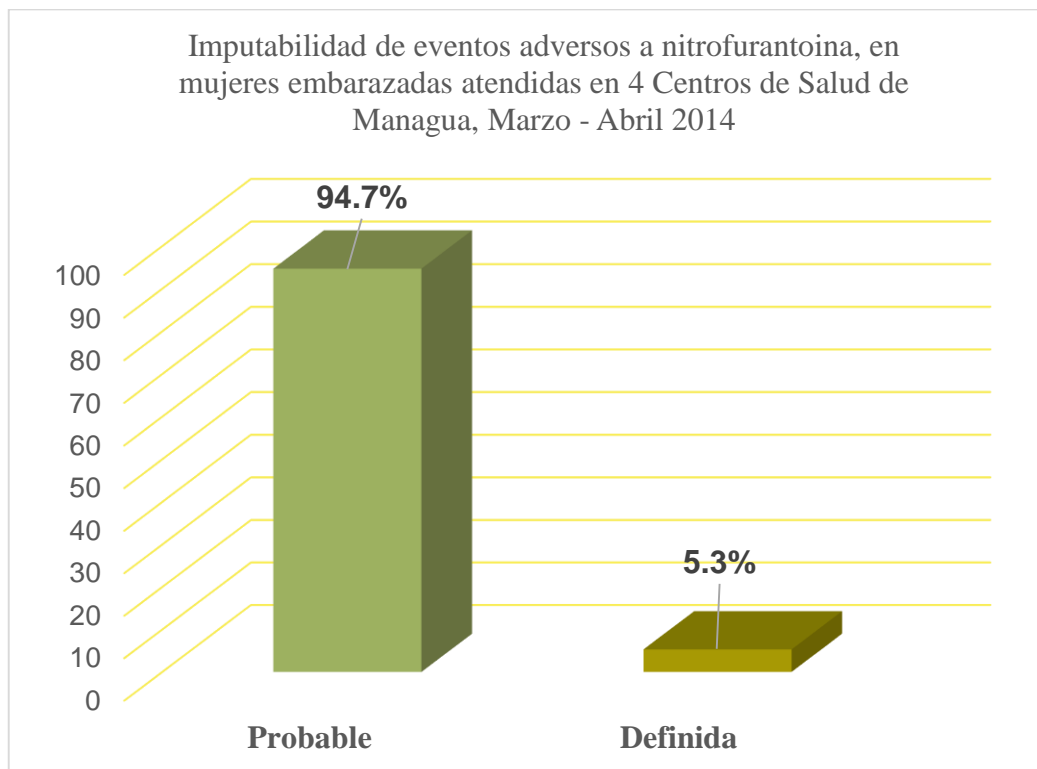
Los presencia de eventos adversos en mujeres expuestas a Nitrofurantoina 100mg tableta (microcristalina) ocurrieron en un 77.6% a diferencia del porcentaje de los signos típicos del embarazo ya que fueron de menor proporción con un 26.6%.

Se utilizó el parámetro de medición de frecuencia de reacciones adversas a drogas, del Consejo de las organizaciones internacionales de las ciencias médicas (CIOMS) y se

determinó que su frecuencia es; $>1/10$ (muy frecuente) es decir 8 de cada 10 personas tendrán un evento adverso al ser expuesta a Nitrofurantoína 100 mg tableta (microcristalina).

El riesgo relativo utilizando la tabla 2x2 (Anexo 15) dio como resultado 2.9, es decir las mujeres embarazadas tratadas con Nitrofurantoína 100mg tabletas (microcristalina) tienen casi 3 veces más probabilidad de desarrollar RAM, que las no tratadas con Nitrofurantoína y su intervalo de confianza (IC) al 95% es: 2.17 - 3.90; por tanto existe seguridad en un 95% que las RAM presentes en el grupo de mujeres expuestas, difieren en relación con el grupo de las no expuestas. El riesgo atribuible es de 0.50, en otras palabras un 50% de RAM podrían ser evitadas si las mujeres embarazadas, no fueran tratadas con Nitrofurantoína sin cobertura entérica.

Gráfico 13



Fuente: Tabla N° 13

En cuanto a la imputabilidad de eventos adversos a Nitrofurantoína, aplicando el algoritmo de Karch-Lasagna modificado por Naranjo, con respecto a las 5 variables fundamentales que evalúan fuerza de asociación en sospechas individuales de acontecimientos adversos, dio como resultado; probable en 36 mujeres (94.7%) y como definida 2 mujeres (5.3%).

Basándonos en la interpretación **probable**, la información de re-exposición al medicamento no es requerida para cumplir con esta definición, o sea no hay re exposición o se desconoce la información; pero en este estudio, las embarazadas fueron consultadas por teléfono por la inaccesibilidad debido a la dispersión territorial y confirmaron que suspendieron el medicamento por los eventos adversos provocados por la Nitrofurantoína (microcristalina).

Definida, la respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente plausible, es decir, mejora o desaparece al retirar el medicamento; y en el presente estudio pudo confirmarse, pues las embarazadas consultadas así lo afirmaron. El evento adverso debe ser definitivo al re-exponerse si es necesario, o sea que reaparece la reacción adversa al re-exponerse nuevamente al fármaco.⁵

⁵ Furones Mourelle, J. A. (2002). Farmacología General. (Encimed, Ed.) La Habana, Cuba. Obtenido de <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---o-enfermeria-0-enfermeria--00-0--0dc.Date-10-0prompt--0-0---0prompt-10---4--0---4--0-11-50-10-ca-50-1bout--11-zh-50--0-20-preferences-00-0-00-0-1-00-0-0-11-1-1gbk-00&a=d&c=enfermeria&cl=CL2.24&d=HASHc011>

APARTADO V

CONCLUSIONES Y

RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

1. Las RAM predominaron en el grupo etario de 20-24 años, seguidas por la edad 15-19 años.
2. El sistema gastrointestinal fue el más afectado, las sospechas de RAM fueron clasificadas como tipo B y con el nivel de gravedad leves.
3. La presencia de reacciones adversas sucedieron con más frecuencia en el II trimestre y existen prescripciones en el III trimestre que están contraindicadas, se observó el aumento de reacciones adversas a dosis de 300 mg/día x 7 días.
4. La frecuencia de reacciones adversas se ubicó como muy frecuente ($>1/10$) pues 8 de cada 10 personas expuestas a Nitrofurantoína 100mg tabletas (microcristalina), tuvieron un evento adverso y se estableció como probable.

5.2 Recomendaciones

1. Explicar a las mujeres embarazadas en caso de presentarse algún evento adverso al medicamento consultarlo con su médico.
2. Modificar el tratamiento en el tercer trimestre de embarazo sustituyéndolo con otro medicamento.
3. Advertir a las autoridades competentes sobre el riesgo aumentado de eventos adversos asociados a la formulación microcristalina (tableta).

Bibliografía

1. Calderon Ospina et al. (2011). La farmacovigilancia en los últimos 10 años: Actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro de Colombia. *Revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de Santander*. Recuperado el Agosto de 2014
2. Elsevier. (2010). Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Elsevier*, 28. Obtenido de <http://zl.elsevier.es/es/revista/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/articulo/seguridad-nitrofurantoina-el-embarazo-13152325>
3. Encuesta Nicaraguense de Demografía y Salud. (2013). *Datos sobre nutrición y salud*. Nicaragua.
4. Federación Coordinadora Nicaragüense de ONG. (2010). *IV Informe Complementario sobre el cumplimiento de la Convención de los Derechos del Niño*. Nicaragua. Obtenido de http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:rf9ju8vbZ7UJ:www.codeni.org.ni/files/cdoc/1272053609_IV%2520INFORME%2520COMPLEMENTARIO%2520DE%2520LA%2520CDN%2520VERSI%25C3%2593N%2520FINAL.doc+%&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=ni
5. Furones Mourelle, J. A. (2002). *Farmacología General*. (Encimed, Ed.) La Habana, Cuba. Obtenido de <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---o enfermeria-0enfermeria--00-0--0dc.Date-10-0prompt--0-0---0prompt-10---4--0---4--0-11-50-10-ca-50-1bout--11-zh-50--0-20-preferences-00-0-00-0-1-00-0-0-11-1-1gbk-00&a=d&c=enfermeria&cl=CL2.24&d=HASHc011>
6. Jeff, A., Simerville, M., William, C., & J., J. (Marzo de 2005). *American Family Physician*. Recuperado el 18 de Abril de 2014, de <http://www.aafp.org/afp/2005/0315/p1153.html>
7. Johnson, E. (05 de Febrero de 2014). *Medscape*. Recuperado el 31 de Marzo de 2014, de <http://emedicine.medscape.com/article/452604-overview>
8. Laporte, J. R. (24 de 01 de 2011). Las medicinas curan o causan cualquier enfermedad. (I. Sanchís, Entrevistador) Catalunya, España. Obtenido de <http://www.lavanguardia.com/lacontra/20110124/54105214595/las-medicinas-curan-o-causan-cualquier-enfermedad.html>
9. Laporte, J., & Capellá, D. (2007). Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables por medicamentos. En J. Laporte, & G. Tognoni, *Principio de epidemiología del medicamento* (2º ed.). Recuperado el 18 de Abril de 2014, de <http://www.icf.uab.es/pem/docs/cap5.pdf>
10. Louise, Akin. (2009). *Biblioteca Pediátrica de la Salud*. Obtenido de <http://carefirst.staywellsolutionsonline.com/spanish/DiseasesConditions/Pediatric/Pregnancy/85,P09569>

11. Martindale. (2009). *The Complete Drug Reference* (Thirty-sixth ed.). (S. C. Sweetman, BPharm, & FRPharmS, Edits.) London.
12. Ministerio de Salud. (Agosto de 2008). *Normas y protocolos para la atención prenatal, parto, recién nacido/a y puerperio de bajo riesgo*. MINSA. Managua: MINSA. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18992es/s18992es.pdf>
13. Ministerio de Salud. (2011). *Normas y guía para la notificación obligatoria de reacciones adversas asociadas a insumos médicos*. Ministerio de Salud, Managua, Managua. Recuperado el 14 de Marzo de 2014
14. Ministerio de Salud, DGIM. (2014). *Formulario Nacional del Medicamento* (7 ed.). Managua, Nicaragua.
15. Oliva Zanchez, K., & Ortiz Sequeira, R. (1997). Factores de Riesgo Maternos, Perinatales y del Recién Nacido Asociado al Desarrollo de Asfixia Severa en el Hospital Bertha Calderon Roque.
16. Organización Panamericana de la Salud. (2010). *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*. Washington, D. C.: OPS.
17. Pavón Gómez, N. J. (2014). Diagnóstico y tratamiento de infección de las vías urinarias en embarazadas que acuden a emergencia y consulta externa del Hospital Bertha Calderón Roque en Managua, Nicaragua. *Scielo*. Obtenido de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-53372013000100003&script=sci_arttext
18. Smaill, F. (2000). *PubMed*. (C. B. Datos, Ed.) Recuperado el 01 de Abril de 2014, de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796206>
19. Smaill, F., & Vazquez, J. (21 de Enero de 2009). *La Biblioteca Cochrane Plus*. Recuperado el 14 de Abril de 2014, de <http://summaries.cochrane.org/es/CD000490/antibioticos-para-la-bacteriuria-asintomatica-en-el-embarazo>
20. Soto Quirós, R. (2011). *Asociación para el Fomento de los Estudios Históricos en Centroamérica*. Obtenido de http://www.afehc-historia-centroamericana.org/?action=fi_aff&id=2730
21. Tolosa, J. (14 de Enero de 2008). *BSR*. Recuperado el 18 de Abril de 2014, de La Biblioteca de la Salud Reproductiva de la OMS: http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/complications/infection/jtguide/es/
22. Vorvick, L. J. (28 de Febrero de 2014). *NIH Medline Plus*. Recuperado el 25 de Marzo de 2014, de <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000520.htm>
23. World Health Organization. (2002). *Definitions*. Suiza, Ginebra. Obtenido de http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/trainingcourses/definitions.pdf

24. Zapata Martinez, A. (2002). Farmacovigilancia. En F. J. Morón Rodrigues , & M. Levy Rodriguez, *Farmacologia General*. Ecimed Ciencias Médicas.

GLOSARIO

Agranulocitosis: (Patol. Endocr., Metabol., Inmunol). Disminución aguda o crónica de granulocitos de la sangre que puede predisponer a contraer infecciones.

Alcalosis metabólica: Trastorno caracterizado por una pérdida importante de ácido o por el aumento de la concentración de bicarbonato.

Algoritmo: Es un conjunto prescrito de instrucciones o reglas bien definidas, ordenadas y finitas que permite realizar una actividad mediante pasos sucesivos que no generen dudas a quien deba realizar dicha actividad.

Alopecia: La pérdida parcial o total del cabello se denomina alopecia.

Anemia aplásica: Deficiencia de todos los elementos formes de la sangre, como consecuencia de una insuficiencia medular, que no es capaz de generar nuevas células. Puede deberse a una enfermedad neoplásica de la médula ósea o bien a la destrucción de la misma como consecuencia de la exposición a compuestos químicos tóxicos, a radiaciones ionizantes o a fármacos.

Anemia Hemolítica: La anemia es una afección en la cual el cuerpo no tiene suficientes glóbulos rojos sanos. Los glóbulos rojos proporcionan el oxígeno a los tejidos del cuerpo. Normalmente, los glóbulos rojos duran aproximadamente unos 120 días en el cuerpo. En la anemia hemolítica, los glóbulos rojos en la sangre se destruyen antes de lo normal.

Anemia megaloblástica: Trastorno sanguíneo caracterizado por la producción y proliferación periférica de eritrocitos inmaduros, grandes y disfuncionales. Los megaloblastos suelen estar asociados con anemia perniciosa grave y anemia por deficiencia de ácido fólico.

Angioedema: Es una hinchazón, similar a la urticaria, pero que se presenta bajo la piel en lugar de darse en la superficie.

Angioedema: Es una hinchazón, similar a la urticaria, pero que se presenta bajo la piel en lugar de darse en la superficie.

Anoftalmia: La mutación de un gen provoca que algunos bebés nazcan sin ojos.

Anorexia: Falta de apetito.

Ansiolítico: Fármaco con acción depresora del sistema nervioso central, destinado a disminuir o eliminar los síntomas de la ansiedad.

Asfixia perinatal: se puede definir como la agresión producida al feto o al recién nacido (RN) por la falta de oxígeno y/o la falta de una perfusión tisular adecuada.

Bradycardia: Ritmo cardíaco más lento que el normal.

Carcinogénesis: Conjunto de fenómenos que determinan la aparición y desarrollo de un cáncer.

Carcinogénesis: Proceso por el que se produce cáncer, es decir, por el que células **normales se transforman en cancerosas.**

Coito: Cópula o unión sexual entre dos individuos.

Comunicación interauricular: Defecto cardíaco que está presente al nacer (congénito).

Derrame pleural: La cantidad anormal de fluido acumulado entre las 2 capas de la pleura (la membrana que recubre la superficie de los pulmones) se denomina derrame pleural.

Diabetes: es una afección crónica que se desencadena cuando el organismo pierde su capacidad de producir suficiente insulina o de utilizarla con eficacia.

Discinesia tardia: (Patol. Neurol.) Estado patológico caracterizado por una disminución en la capacidad de ejecutar movimientos voluntarios y en la aparición de movimientos involuntarios; se produce en enfermedades nerviosas como el Parkinson.

Disnea: Dificultad respiratoria.

Distonia: Trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos. Estas contracciones resultan en torsiones y movimientos repetitivos. Algunas veces son dolorosas.

Disuria: (Patol. Nefrol., Urol.) Expulsión difícil, dolorosa e incompleta de la orina.

Diuresis: Proceso de secreción y eliminación de la orina del riñón. Se considera una diuresis normal cuando se expulsan entre 1000 y 1500 ml de orina diarios.

Eosinofilia: (Patol. general) Aumento anormal del número de eosinófilos en sangre característico de procesos alérgicos y de infecciones por parásitos.

Estasis: (Patol. Cardiovascular) Estancamiento de sangre o de otro líquido en alguna parte del cuerpo.

Esterasa leucocitaria: Es un examen de orina para buscar glóbulos blancos y otros signos asociados con infección.

Filtración glomerular: Son diminutos filtros en los riñones que filtran los residuos de la sangre.

Glutación reductasa: La glutatión reductasa es una enzima que cataliza la reducción del glutatión oxidado a glutatión reducido el cual será utilizado por la glutatión peroxidasa para la reducción del peróxido y de lipoperóxidos, los cuales son especies reactivas del oxígeno.

Granulocitopenia: (Patol. general) Presencia mayor de lo normal de granulocitos en la sangre.

HCPB: Método rápido para la cuantificación por citometría de flujo de la fagocitosis en sangre periférica completa heparinizada, el uso de partículas de látex-ficoeritrina conjugado disponible comercialmente de 1 micra de diámetro.

Hemoglobina: Es un examen de sangre que mide la cantidad de hemoglobina sanguínea. La hemoglobina es una proteína en los glóbulos rojos que transporta oxígeno.

Hemorragia gastrointestinal: Las vías intestinales o gastrointestinales (GI) están formadas por el esófago, el estómago, el intestino delgado, el intestino grueso o colon, el recto y el ano. La hemorragia puede provenir de una o más de estas zonas. La hemorragia GI no es una enfermedad, sino el síntoma de una enfermedad.

Hemorragia: Flujo de sangre de cualquier parte del cuerpo.

Hepatitis Colestasica: Inflamación hepática provocada por una hepatitis infecciosa que produce la detención del flujo de bilis en los conductos intrahepáticos.

Hepatitis: Inflamación del hígado.

Hiperemesis gravídica: Es la presencia de náuseas y vómitos intensos y persistentes durante el embarazo que pueden conducir a la deshidratación.

Hiperpotasemia:(Patol. Endocr., Metabol., Inmunol.) Presencia excesiva de potasio en la sangre.

Hipertermia Maligna: (Patol. general) Aumento patológico de la temperatura del cuerpo.

Hipocalcemia:(Patol. Endocr., Metabol., Inmunol.) Disminución de los niveles de calcio en el organismo.

Ictericia Colestasica: Ictericia originada en una insuficiencia secretoria biliar, con retención de las sustancias normalmente excretadas en la bilis. Traduce daño hepatocelular u obstrucción al flujo biliar y se caracteriza por una bilirrubina total con más del 30% de fracción directa.

Ictus: (Patología. Cardiovascular) Ataque súbito y violento; especialmente se aplica al Accidente CerebroVascular, ACV, que es el resultado de la interrupción repentina del riego sanguíneo en el cerebro, por un coágulo o por una hemorragia.

Infarto de miocardio: Si el flujo sanguíneo se bloquea, el corazón sufre por la falta de oxígeno y las células cardíacas mueren.

Labio leporino o fisura labial: Es parte de un abanico de defectos orofaciales que comprenden el labio leporino y el labio leporino con paladar hendido.

Leucocito: Cada una de las células esferoidales, incoloras, con citoplasma viscoso, que se encuentran en la sangre y en la linfa; glóbulo blanco.

Leucopenia: (Patol. general) Reducción del número de leucocitos en la sangre.

Lipotimia: (Patol. general) Pérdida súbita y pasajera del sentido y del movimiento.

Macrosomia fetal: (Patol. general) Condición de un feto excesivamente grande; suele estar provocado por diabetes u obesidad de la madre.

Mareo: Es un término que a menudo se utiliza para describir dos síntomas diferentes: sensación de mareo y vértigo.

Morbilidad: (Patol. general) Proporción de personas que enferman en un sitio y tiempo determinado.

Náusea: Gana de vomitar, repugnancia o aversión que causa algo.

Necrosis hepática: Muerte de las células del hígado.

Necrosis papilar: Es un trastorno de los riñones en el cual todas o parte de las papilas renales mueren. Las papilas renales corresponden al área donde las aberturas de los túbulos colectores ingresan al riñón y donde la orina fluye hacia los uréteres.

Neoplasias:(Patol. general) Formación, en alguna parte del cuerpo, de un tejido cuyos elementos sustituyen a los de los tejidos normales. Se usa principalmente refiriéndose a los tumores cancerosos, aunque es posible una neoplasia no cancerosa, sino benigna.

Neuropatía periférica: (Patol. Neurol.) Patología de los nervios periféricos. Puede afectar nervios motores, sensitivos y/o del sistema nervioso autónomo.

Neuropatía periférica: significa que estos nervios no funcionan apropiadamente. Esta neuropatía puede ser un daño a un solo nervio o a un grupo de nervios. También puede afectar a los nervios en todo el cuerpo.

Nistagmo intracraneal: Aumento de la presión intracraneal en niños.

Nistagmo intracraneal: Es un término para describir movimientos rápidos e involuntarios de los ojos

Nitratos y nitritos: son iones que existen de manera natural y que forman parte del ciclo del nitrógeno.

Oferente: Que ofrece o se muestra en actitud de ofrecer.

Palpitación: Percepción de la actividad del corazón, concretamente de los latidos; se produce por alteraciones del ritmo, frecuencia, intensidad de la contracción cardíaca.

Pielonefritis: Es un tipo específico de infección del tracto urinario que por lo general comienza en la uretra o la vejiga y se desplaza hacia arriba en sus riñones.

Polaquiuria: Micción frecuente, es la necesidad de orinar con más frecuencia de lo que es normal. La cantidad de la orina puede ser menor o mayor de lo normal.

Polaquiuria: Trastorno caracterizado por la micción excesivamente frecuente de orina.

Porfiria aguda: Trastorno metabólico familiar por el que se eliminan por orina y heces cantidades y clases anormales de porfirina.

Preeclampsia: Se presenta cuando una mujer en embarazo desarrolla hipertensión arterial y proteína en la orina después de la semana 20 (finales del segundo trimestre o tercer trimestre) de gestación.

Progesterona: se usa como una parte de la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres que han pasado la menopausia (el cambio de vida) y no han tenido una histerectomía (operación quirúrgica para extraer el útero).

Randomizacion: Procedimiento para la asignación, en los ensayos clínicos, de unidades de tratamiento (pacientes) a tratamientos alternativos.

Reflujo vesicoureteral: Reflujo anormal de orina desde la vejiga al uréter, debido a un defecto congénito, obstrucción del orificio de salida vesical o infección de las vías urinarias inferiores. El reflujo incrementa la presión hidrostática en los uréteres y los riñones. El trastorno se caracteriza por dolor abdominal o en el costado, enuresis, piuria, hematuria, proteinuria y bacteriuria, y se acompaña de infecciones persistentes o recurrentes de las vías urinarias.

RH Negativo: Existen distintos grupos sanguíneos: A, B, O y AB y dos tipos de RH: positivo y negativo.

RPR: Reaginina plasmática rápida, es una prueba de detección para sífilis, que busca anticuerpos presentes en la sangre de personas que pueden tener la enfermedad.

Shock anafiláctico: Es una reacción alérgica a un determinado alérgeno.

Sialadenitis: Inflamación de una o más glándulas salivales.

Sialorrea: Flujo exagerado de saliva que puede ir asociado a diversas alteraciones, como inflamación aguda de la boca, retraso mental, mercurialismo, embarazo, dentición, alcoholismo o malnutrición.

Síndrome del corazón izquierdo: Es un padecimiento que ocurre cuando partes del lado izquierdo del corazón (válvula mitral, válvula aórtica, ventrículo izquierdo y aorta) no se desarrollan por completo. La afección es congénita (está presente al nacer).

Somnolencia: Se refiere a sentirse anormalmente soñoliento durante el día. Las personas que son soñolientas pueden quedarse dormidas en situaciones o momentos inapropiados.

Teratogénesis: Un agente teratogénico es una sustancia, agente físico u organismo capaz de provocar un defecto congénito durante la gestación del feto.

Teratogenia: Del fármaco que provoca malformaciones en el embrión.

Tinción de Gram: Método de tinción de microorganismos utilizando un colorante violeta, seguido de una solución yodada, decoloración con una solución de alcohol o acetona y nueva tinción con safranina. La conservación del color violeta del primer colorante o del color rosado de la contra coloración constituye un método fundamental para la identificación y clasificación de bacterias.

Trombocitopenia: (Patol. general) Disminución del número de plaquetas en la sangre.

Tromboembolismo pulmonar:(Patol. Cardiovascular) Migración de un trombo desprendido o émbolo.

Urticaria: Reacción vascular de la piel caracterizada por eritema y formación de habones, puede tener origen alérgico, infeccioso, o por agentes físicos.

USP 31: USP es un organismo científico no gubernamental responsable de establecer las normas para la calidad de los medicamentos y las prácticas conexas. USP también se refiere al libro de normas drogas publicados por esta organización. La versión actual de la USP (es

decir, Farmacopea de Estados Unidos, revisión 31, y el Formulario Nacional, 26^a edición, USP 31-NF 26) contiene más de 4.200 monografías para productos farmacéuticos.

Várices: son venas dilatadas que se inflaman y se elevan a la superficie de la piel. Pueden ser de un color morado o azul oscuro y parecer estar torcidas y abultadas.

Vértigo: Es una sensación de que uno está girando o moviéndose, o de que el mundo está girando en torno a uno.

Vómito: Expulsión violenta por la boca de materias contenidas en el estómago.

ANEXOS

**MINISTERIO DE SALUD
CONFIDENCIAL**

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A INSUMOS MÉDICOS

1. NOMBRE DEL PACIENTE: _____ Sexo _____ Edad _____ Peso (Kg) _____
 Masculino
 Femenino

No. Expediente: _____ Establecimiento de Salud _____ Departamento/Municipio _____

2. INSUMO (S) MÉDICO (S) (Indique nombre genérico o comercial)	Fecha de Vencimiento, No. de Lote, Fabricante	Dosis diaria y Vía de admón.	Fecha		Motivo de la prescripción
			Comienzo	Final	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	

3. REACCIONES (Naturaleza, localización, intensidad)	Fecha		Desenlace (recuperado, secuelas, mortal, otro)
	Comienzo	Final	
	/ /	/ /	
	/ /	/ /	
	/ /	/ /	
	/ /	/ /	

Requirió Ingreso: Sí No

4. MEDICAMENTO (S) CONCOMITANTE (S) (Incluir automedicados)	Dosis diaria y Vía de admón.	Fecha		Motivo de la medicación
		Comienzo	Final	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	
		/ /	/ /	

5. Comorbilidades

6. Antecedentes Familiares

7. Factores de Riesgo

8. OBSERVACIONES ADICIONALES

(Emplee hojas adicionales si lo requiere)

9. NOTIFICADOR

Nombre: _____ Profesión: _____ Especialidad: _____

Teléfono (s) de contacto: _____ Correo Electrónico: _____

10. Marque si necesita más formularios

11. Marque si requiere informe

_____/_____/_____
 Fecha Firma

Ver instructivo de llenado al reverso de la hoja

MINISTERIO DE SALUD
FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS Y OTROS INSUMOS MÉDICOS
INSTRUCTIVO DE LLENADO

Por favor, notifique todas las reacciones adversas a medicamentos recientemente introducidos en el mercado y las reacciones graves o las raras para el resto insumos médicos (incluidos medicamentos con más tiempo de estar en el mercado, medicamentos de venta libre, vacunas, productos herbarios o complementarios, suplementos alimenticios y dispositivos médicos).

No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos.

III. Llene los acápite de la siguiente manera:

1. **NOMBRE DEL PACIENTE:** aquí debe incluirse el nombre completo del paciente, así como otros datos personales como sexo, edad, peso, número de expediente, nombre del establecimiento proveedor de servicios de salud donde fue atendido el paciente y el departamento y municipio al que pertenece el paciente.
2. **INSUMO (S) MÉDICO (S):** aquí notificará los datos del o los insumo (s) médico (s) del cual sospecha causó la reacción adversa (puede notificar más de un insumo):
 - a. En la primera línea de la primera columna, notifique el insumo que considere más sospechoso de haber producido la reacción, o bien ponga un asterisco junto al nombre de los insumos sospechosos, si cree que hay más de uno.
 - b. Siempre que se pueda, debe escribir todos los nombres que identifique, ya sea genérico, químico o comercial.
 - c. En la segunda columna escribir la fecha de vencimiento, número de lote y el nombre del laboratorio fabricante del insumo médico cuando se tengan estos datos. Indagar al máximo con el paciente o solicitar llevar una muestra del insumo.
 - d. En la tercera columna colocar la dosis y vía de administración diaria del insumo médico.
 - e. En la cuarta y quinta columnas se deben escribir la fecha en que se comenzó y se finalizó la aplicación del insumo. En caso de que todavía esté tomando o usando el insumo, en la columna **Final** colocar guiones en todos los espacios (ejemplo: -/-/-).
 - f. En la sexta columna se debe escribir el motivo de la prescripción del insumo. En caso de que sea por automedicación, escribir los síntomas o signos que lo motivaron.
3. **REACCIONES:** aquí escribirá los detalles de las reacciones adversas.
 - a. En la primera columna debe describir con detalles las características de los signos y síntomas del evento (naturaleza, localización, intensidad, otros).
 - b. En la segunda y tercera columnas de escribir la fecha de inicio y finalización del evento. En caso que todavía persista el malestar, en la columna **Final** colocar guiones en todos los espacios (ejemplo: -/-/-).
 - c. En la cuarta columna debe describir el desenlace del evento, es decir, si el usuario se recuperó del evento o malestar, si el evento dejó secuelas, si el paciente falleció, si permanece hospitalizado u ocurrió cualquier otro desenlace.
 - d. Debajo de la tabla de REACCIONES debe llenar la casilla correspondiente (Sí, No) si el paciente requirió ingreso hospitalario.
4. **MEDICAMENTO (S) CONCOMITANTE (S):** en esta tabla se describirán los medicamentos que el paciente ha estado tomando además del insumo médico sospechoso de causar la reacción adversa. Esto se hace con el objetivo de determinar interacciones fármaco – fármaco, vacuna – fármaco, alimento – fármaco, dispositivo – fármaco, etc.
 - a. En la primera columna notifique todos los medicamentos adicionales al sospechoso que el paciente ha estado tomando en los últimos 3 meses, incluidos los automedicados. Para las malformaciones congénitas, debe notificar además todos los medicamentos tomados durante todo el periodo del embarazo.
 - b. En la segunda columna colocar la dosis y vía de administración diaria del medicamento.
 - c. En la tercera y cuarta columnas se deben escribir la fecha en que se comenzó y se finalizó la administración del medicamento. En caso de que todavía esté tomando el medicamento, en la columna **Final** colocar guiones en todos los espacios (ejemplo: -/-/-).
 - d. En la quinta columna se debe escribir el motivo de la prescripción del medicamento. En caso de que sea por automedicación, escribir los síntomas o signos que lo motivaron.
5. En **Comorbilidades** debe mencionar la condición basal antes de la toma del insumo y si padece de enfermedades crónicas.
6. En **Antecedentes Familiares** mencionar historia familiar relevante, como antecedentes de reacciones adversas a medicamentos o a otros insumos médicos u otras enfermedades relevantes.
7. En **Factores de Riesgo** mencionar factores de riesgos del paciente que lo puedan predisponer a una reacción adversa (por ejemplo, alteración de la función renal, exposición previa al medicamento sospechoso, alergias conocidas, uso de drogas, otros).
8. En **OBSERVACIONES ADICIONALES** puede incluir cualquier otra información que Ud. considere relevante (por ejemplo, exámenes de laboratorio u otros medios auxiliares si los hubiesen, información sobre respuesta de retirada y reexposición si ocurrió este caso, opinión personal, entre otros), pudiéndose extender en una hoja adicional. Este punto se considera muy valioso.
9. En **NOTIFICADOR** se incluirán los datos del personal que notifica para localizarlo cuando se necesite información adicional o complementaria a la ficha para aclarar el caso.
 - a. En Nombre, incluir los dos (2) nombres y dos (2) apellidos del notificador.
 - b. En Profesión, escribir si el notificador es médico, odontólogo, enfermera o farmacéutico.
 - c. En Especialidad, escribir si aplica, la especialidad a la que pertenece el notificador.
 - d. En Teléfono (s) de contacto se deben escribir todos los teléfonos a los que se pueda llamar para localizar al notificador, incluyendo los de la unidad de salud y celular (este último es opcional).
 - e. En Correo Electrónico, por favor escribir una cuenta de correo electrónico, con el fin de recibir retroalimentación de parte del Departamento de FV de Farmacovigilancia.
10. Marque en la casilla si necesita que su SILAIS correspondiente le entregue más formularios de notificación de reacciones adversas a insumos médicos
11. Marque si requiere que el Departamento de FV le envíe un informe del resultado de su notificación.
12. Escriba la fecha en que está realizando la notificación.
13. Escriba su firma (y sello en caso de ser prescriptor).
14. Enviar el formulario a su SILAIS correspondiente o directamente al Departamento de FV a través de los siguientes contactos o vías: a. Telefax: 22894694, Extensión No. 111
 - b. Correos electrónicos (primero escanear el formulario): infmedica@minsa.gob.ni
 - c. Dirección para envío por correo postal: Complejo Nacional de Salud “Dra. Concepción Palacios”, Módulo 1, Oficina 392. Departamento de Información Médica. Apartado Postal 107, Managua, Nicaragua.

INSTRUCTIVO PARA LA ENTREVISTA PERSONAL

Entrevista personal a mujeres embarazadas con diagnóstico de bacteriuria asintomática y con prescripción de Nitrofurantoína.

Se procede a la presentación y se explica al paciente el objetivo del estudio, luego se plasma la aceptación del paciente en el consentimiento informado.

N° de Exp _____ Centro de Salud _____ N° de teléf. _____

- 1) ¿Cuántas consultas ha tenido usted hasta la fecha de hoy? _____
- 2) ¿En su consulta anterior se realizó un examen de orina
Sí ____ No ____
- 3) ¿Presento usted algún síntoma de infección urinaria?
SI ____ No ____
- 4) ¿En sus resultados actuales de orina presentó infección urinaria?
Sí ____ No ____
- 5) ¿Qué medicamento le prescribieron para esta infección?
Nitrofurantoína ____ Otro ____

Si la paciente afirma que es Nitrofurantoína se le explica que, como todo medicamento suele presentarse eventos adversos siendo los más comunes gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarreas, anorexia, dolor abdominal.

Luego se procede a llenar planilla de entrevista. Le informamos que Ud. recibirá una llamada telefónica de parte del centro de salud a fin de recabar información sobre problemas relacionados con el medicamento que se pudieran presentar.

Lo invitamos que nos comunique si nota algún síntoma raro o no habitual durante el curso de su enfermedad, teniendo en cuenta que su participación es libre, voluntaria y confidencial.

INSTRUCTIVO PARA LA ENTREVISTA TELEFÓNICAS

Entrevista telefónica a mujeres embarazadas con diagnóstico de bacteriuria asintomática y con prescripción de Nitrofurantoína 100 mg tableta.

Se saluda cordialmente y se verifica el nombre de la paciente; _____

A continuación se le comunica que le estamos llamando del centro de salud _____, se le pregunta sobre su disposición, se procede con la entrevista.

1) ¿Usted ha estado tomando Nitrofurantoína?

Sí _____ No _____

2) ¿Ha presentado algún malestar al tomar la tableta?

Sí _____ o No _____

Si la respuesta es positiva se procede a llenar planilla y formulario de notificación de reacciones adversas asociadas a insumos médicos. Según la gravedad del evento adverso se le aconseja visitar al médico y se le agradece su cooperación.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: “Reacciones Adversas De Nitrofurantoína 100 mg tabletas Administradas En Mujeres Embarazadas Diagnosticadas Con Bacteriuria Asintomática”

Yo, _____ certifico que he sido informado sobre el estudio, con el fin de obtener seguridad y eficacia del medicamento, manifiesto mi decisión de forma previa a la aplicación, los procedimientos que se realicen no implican un costo que yo deba asumir así mismo mi participación en el proceso no involucra un costo económico o alguno que yo deba solventar (hacerme cargo). Declaro que por participar y por el tiempo invertido no recibiré estipendio. Me he reservado el derecho de retirarme del estudio cuando así lo desee, sin que ello tenga consecuencia.

Por tanto estoy de acuerdo a participar en una serie de preguntas que se me realizaran el día de _____ y después, mediante llamadas telefónicas daré a conocer si la nitrofurantoina me ha efectuado alguna reacción adversa.

Los autores de la investigación se han comprometido a resguardar los datos recopilados con absoluta discreción.

Firma del participante o tutor.

1) SOCIO-DEMOGRAFÍA A LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.

Tabla N° 1 Distribución por edad de mujeres embarazadas atendidas en 4 Centros de Salud de Managua, Marzo-Abril 2014

Edad	N° (%)
10-14	2 (9)
15-19	71 (32.5)
20-24	76 (34.9)
25-29	43 (19.7)
30-34	19 (8.7)
35-39	6 (2.8)
40-44	1 (0.5)
Total	218 (100.0)

Fuente: Ficha de recolección de información

Tabla N° 2 Distribución por raza de mujeres embarazadas atendidas en 4 Centros de Salud de Managua Marzo-Abril 2014

Edad	N° (%)
Mestiza	178 (81.7)
Indígena	6 (2.8)
Negra	6 (2.8)
Blanca	28 (12.8)
Total	218 (100.0)

Fuente: Ficha de recolección de información

Tabla N° 3 Distribución por alfabetismo de mujeres embarazadas atendidas en 4 Centros de Salud de Managua, Marzo-Abril 2014

Alfabetismo	N° (%)
Alfabeta	196 (89.9)
Analfabeta	22 (10.1)
Total	218 (100.0)

Fuente: Ficha de recolección de información

Tabla N° 4 Distribución por procedencia de mujeres embarazadas atendidas en 4 Centros de Salud de Managua Marzo-Abril 2014

Procedencia	N° (%)
Urbano	218 (100)
Total	218 (100.0)

Fuente: Ficha de recolección de información

2) REACCIONES ADVERSOS SEGÚN ÓRGANOS Y SISTEMAS AFECTADOS, GRAVEDAD Y TIPO.

Tabla N° 5 Distribución de eventos adversos según órganos y sistemas afectados de mujeres embarazadas atendidas en 4 Centros de Salud de Managua, Marzo-Abril 2014

Órganos y sistemas Afectados	N (%)
Sistema Gastrointestinal	38 (100)
Total	38 (100.0)

Fuente: Ficha de recolección de información

Tabla N° 6 Distribución eventos adversos según gravedad en mujeres embarazadas con Bacteriuria Asintomática atendidas en 4 Centros de Salud de Managua, Marzo-Abril 2014

Gravedad RAM	N° (%)
Leve	25 (65.7)
Moderada	13 (34.2)
Total	38 (100%)

Fuente: Ficha de recolección de información planilla

Las reacciones adversas presentadas en 38(100%) mujeres son de tipo (B).

3) PREVALENCIA DE EVENTOS ADVERSOS NITROFURANTOÍNA 100 Mg TABLETA SEGÚN; EDAD, RAZA, ALFABETISMO, EDAD GESTACIONAL, DOSIS Y FRECUENCIA DEL TRATAMIENTO.

Tabla N° 7 Gravedad de eventos adversos según edad en mujeres embarazadas atendidas en 4 Centros de Salud de Managua, Marzo-Abril 2014

Gravedad de eventos adversos			
Edad	Leve N° (%)	Moderada N° (%)	Total N° (%)
10-14	0 (0)	0 (0)	0 (0)
15-19	11 (44)	2 (15.3)	13 (29.65)
20-24	7 (28)	7 (53.8)	14 (40.9)
25-29	5 (20)	1 (7.6)	6 (13.8)
30-34	2 (8)	3 (23.3)	5 (15.65)
35-39	0 (0)	0 (0)	0 (0)
40-44	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Total	25(100.0)	13(100.0)	38 (100.0)

Fuente: Ficha de recolección de información

Tabla N° 8 Gravedad de eventos adversos según raza en mujeres embarazadas atendidas en 4 Centros de Salud de Managua, Marzo-Abril 2014

Gravedad de eventos adversos			
Raza	Leve N° (%)	Moderada N° (%)	Total N° (%)
Mestiza	21 (84)	11 (84.6)	32 (84.3)
Indígena	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Negra	1 (4)	1 (7.7)	2 (5.85)
Blanca	3 (12)	1 (7.7)	4 (9.85)
Total	25(100.0)	13 (100.0)	38 (100.0)

Fuente: Ficha de recolección de información

Tabla N° 9 Gravedad de eventos adversos según alfabetismo en mujeres embarazadas atendidas en 4 Centros de Salud de Managua Marzo-Abril 2014

Gravedad de eventos adversos			
Alfabetismo	Leve N° (%)	Moderada N° (%)	Total N° (%)
Alfabeta	24 (96)	12 (92.3)	36 (94.15)
Analfabeta	1 (4)	1 (7.7)	2 (5.85)
Total	25 (65.7)	13 (34.2)	38 (100.0)

Fuente: Ficha de recolección de información

Tabla N° 10 Gravedad de eventos adversos según en edad gestacional en embarazadas atendidas en 4 Centros de Salud de Managua, Marzo-Abril 2014

Gravedad de eventos adversos			
Edad Gestacional	Leve N° (%)	Moderada N° (%)	Total N ° (%)
0 a 13 Semanas	1 (4)	2 (15.44)	3 (9.7)
14 a 28 Semanas	15 (60)	6 (46.1)	21 (53.05)
29 a 42 Semanas	9 (36)	5 (38.5)	14 (37.25)
Total	25 (100.0)	13(100.0)	38 (100.0)

Fuente: Ficha de recolección de información

Tabla N° 11 Gravedad de eventos adversos según dosis y frecuencia de Nitrofurantoína 100mg tableta en mujeres embarazadas atendidas en 4 Centros de Salud de Managua, Marzo-Abril 2014

Gravedad de eventos adversos			
Dosis y frecuencia de tratamiento	Leve N %	Moderada N° %	Total N° (%)
100mg x día x 30 días	0 (0)	1 (7.7)	1 (3.85)
200 mg x día x 7 días	9 (36)	4 (30.8)	13 (33.4)
300 mg x día x 7 días	16 (64)	8 (61.5)	24 (62.75)
Total	25(100.0)	13(100.0)	38 (100.0)

Fuente: Ficha de recolección de información

4) RIESGO RELATIVO DE REACCIONES ADVERSAS EN EMBARAZADAS EXPUESTAS Y NO EXPUESTAS AL TRATAMIENTO Y SU IMPUTABILIDAD SEGÚN ALGORITMO DE KARCH-LASAGNA MODIFICADO POR NARANJO.

Tabla N° 12 Distribución frecuencia de eventos adversos en pacientes expuestos y no expuestos al tratamiento en 4 Centros de Salud de Marzo-Abril 2014

	RAM N° (%)	Sin RAM N° (%)	Total N° (%)
Embarazos BA	38(77.6)*	11(22.4)	49(22.5)
Embarazos sin BA	45(26.6)**	124 (73.4)	169(77.5)
Total			218 (100.0)

Fuente: Ficha de recolección de información

*R.R= 2.9; IC 95%; 2.17-3.90

** Signos de embarazo

Tabla N° 13 Imputabilidad de eventos adversos a Nitrofurantóina en embarazos con BA atendidas en 4 Centros de Salud de Managua, Marzo-Abril 2014

Imputabilidad	N° (%)
Probable	36 (94.7)
Definida	2 (5.3)
Total	38 (100.0)

Fuente: Ficha de recolección de información

Riesgo Relativo (Razón de riesgo)

Tabla 2x2

		<i>Enfermedad</i>			
		+	-		
<i>Exposición</i>	+	a	b	a + b	
	-	c	d	c + d	
		a + c		b + d	

		RAM			
		Si	No		
BA		38	11	49	
Sin BA		45	124	169	
				218	

Fuente: (Piura Lopez, 2008)

Calculo de riesgo relativo de tabla 2x2.

$$R.R = \frac{a/a + b}{c/c + d}$$

$$R.R = \frac{38/49}{45/169} = \frac{0.775}{0.266} = \frac{77.5 = 78\%}{26.6} = 2.9$$

R.R=2.9

Riesgo atribuible (diferencias de riesgos)

$$R.A = I_{exp} - I_{nexp}$$

$$0.775 - 0.266 = 0.50 \quad R.A = 0.50$$

INTERVALO DE CONFIANZA

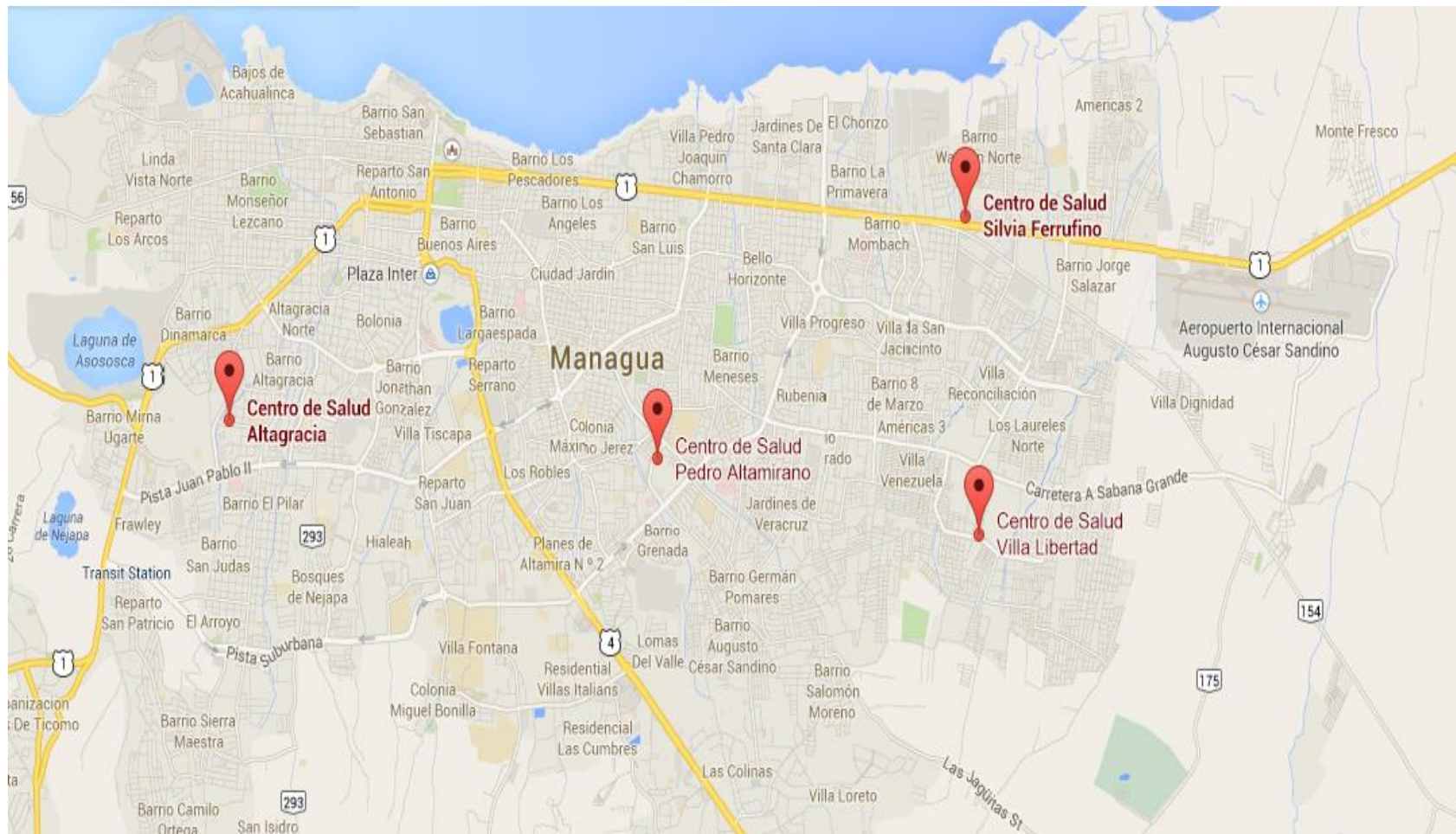
Calculadora Epidemiológica

Esta hoja de cálculo excel es capaz de calcular diferentes tipos de riesgos por ti.					
Por favor rellena las cajas amarillas.					
Nº de pacientes con evento en el grupo tratamiento:				38	
Nº de pacientes sin evento en el grupo tratamiento:				11	
Nº total de pacientes en el grupo tratamiento:				49	
Nº de pacientes con evento en el grupo control:				45	
Nº de pacientes sin evento en el grupo control:				124	
Nº de total de pacientes en el grupo control:				169	
Estimadores del riesgo				Intervalo de confianza 95%	
				Inferior	Superior
Riesgo absoluto en el grupo tratamiento	0.78			0.66	0.89
Riesgo absoluto en el grupo control	0.27			0.20	0.33
Reducción absoluta del riesgo (RAR)	-0.51			-0.64	-0.37
Riesgo relativo (RR)	2.91			2.17	3.90
Reducción relativa del riesgo (RRR)	-1.91			-2.90	-1.17
Odds				Intervalo de confianza 95%	
Odds en el grupo tratamiento	3.45				
Odds en el grupo control	0.36				
Odds ratio (OR)	9.52			4.48	20.21
Nº necesario de tratar (NNT)	-1.96			-2.67	-1.55

Fuente: (Servicio Vasco de Evaluación de Tecnología Sanitaria, 2014)

IC: 2.17 – 3.90

MAPA DE LOS 4 CENTROS DE SALUD DEL MUNICIPIO DE MANAGUA



Fuente: Google Maps