

BLUEFIELDS INDIAN AND CARIBBEAN UNIVERSITY

BICU



ESCUELA DE MEDICINA: ROBERTO HODGSON JOSEPH

CARRERA: MEDICINA |

MONOGRAFIA PARA OPTAR AL TITULO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA

Frecuencia de reacciones adversas medicamentosas e imputabilidad por Nitrofurantoína en embarazadas tratada por infección de vías urinarias atendidas en el grupo intercultural de salud integral de San Mateo en la ciudad de Bluefields durante el primer semestre del año 2020.

Autores: Br. Zachary Alcira Morice Safrian

Br. Rosa Damaris Rivas Carazo

Tutor: Dr. Alexander Rubén Mendoza Parrales

Master en Pedagogía con Mención en Docencia Universitaria

Posgrado en Bioestadística

Posgrado en Metodología de la Investigación Científica.

Bluefields, RAACS, Nicaragua, Sede Bluefields

Marzo 2022

“ La educación, es la mejor opción para el desarrollo de los pueblos. ”

TÍTULO: Frecuencia de reacciones adversas medicamentosas e imputabilidad por Nitrofurantoína en embarazadas tratadas por infección de vías urinarias atendidas en el grupo intercultural de salud integral de San Mateo en la ciudad de Bluefields durante el primer semestre del año 2020.

DEDICATORIA

Dedico esta investigación monográfica a Dios por darme la vida y la oportunidad de estudiar medicina, por sus misericordias nuevas cada mañana.

A mis padres razón de levantarme cada mañana y esforzarme, por el amor genuino que me dan y por instruirme con su ejemplo.

A mi hermana por acompañarme en cada etapa de mi vida y enseñarme a persistir y no rendirme.

A mi esposo, por su paciencia y su apoyo, por llegar a mi vida en el momento oportuno.

A mi profesora Darlinda por su apoyo incondicional y sus consejos.

A mis docentes por el arte de enseñar y motivarnos a seguir nuestros sueños.

Rosa Damaris Rivas Carazo

DEDICATORIA

Dedico mi monografía primeramente a Dios, por sus bendiciones, por hacerme gozar de salud, y darme las fuerzas necesarias para llegar hasta este punto de mi vida y ser cada día una mejor persona.

A mi familia por apoyarme en cada momento y en especial a mi mamá por todos los sacrificios que ha hecho por mí, para que nunca me falte nada y alcance cada uno de mis sueños.

A los docentes que con tanta paciencia y dedicación me han brindado sus enseñanzas para mi formación como profesional y persona.

Zachary Alcira Morice Safrian

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por su bondad infinita por permitirnos la realización de esta investigación, por la salud, los recursos materiales y la fortaleza para cada día

A mis padres y hermanos por su comprensión al estar ausente físicamente por mucho tiempo para dedicarme a mis estudios.

A nuestro tutor por su dedicación y por transmitir sus conocimientos y experiencias para la elaboración de esta investigación.

A nuestro director de la Escuela y docentes por su seguimiento y enseñanza durante todo el proceso educativo.

Rosa Damaris Rivas Carazo

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente a Dios por darme la oportunidad de culminar mi tesis, él es mi fortaleza, mi guía, mi todo, sin su misericordia nada fuera posible.

A mi mamá por su apoyo incondicional, por brindarme su amor, y buscar siempre lo mejor para mí, porque cada día te esfuerzas para que nunca me falte nada y tenga siempre lo mejor, dándome tus consejos, y encaminándome por el camino del bien.

A mi tutor por su paciencia y dedicación para que este trabajo fuera posible, brindándome de su tiempo y conocimientos.

Al personal de salud de San Mateo por brindarnos su colaboración para el trabajo por la disposición de un espacio en el centro de salud donde se llevó a cabo la investigación.

A todos los que de una u otra manera formaron parte en el proceso de elaboración para que se hiciera posible realizar el trabajo.

Zachary Alcira Morice Safrin

Bluefields, 22 de septiembre 2020.

**Escuela de Medicina
Su despacho.**

Estimado Sres.:

A través de la presente tengo a bien dirigirme a usted para informar la aceptación para ser tutor del proyecto de investigación titulado: **“Frecuencia de Reacciones Adversas Medicamentosas e imputabilidad por nitrofurantoina en embarazadas tratadas por infecciones de vías urinarias atendidas en el grupo intercultural de salud integral (GISI) de San Mateo en la ciudad de Bluefields durante el primer semestre del año 2020”** como requisito para optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía, elaborado por la Br. Zachary Alcira Morice Zafrian y la Br. Rosa Damaris Rivas Carazo.

Agradeciendo la atención que brinden a la presente, aprovecho la ocasión para expresar mis muestras de consideración y estima.

Dr. Alexander Rubén Mendoza Parrales
Master en Pedagogía con Mención en Docencia Universitaria
Posgrado en Bioestadística
Posgrado en Metodología de la Investigación Científica.

CC: Interesadas.

Índice

1.1 INTRODUCCIÓN	1
1.2. ANTECEDENTES.....	2
1.3. JUSTIFICACION	4
1.4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
2. OBJETIVOS	6
3.1. FARMACOVIGILANCIA	7
3.2. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS	8
3.2.1. Clasificación de las reacciones adversas según severidad:	8
3.3. FARMACOVIGILANCIA EN NICARAGUA	10
3.3.1. Normativa 119 Manual de vigilancia para la salud pública. Managua, Agosto 2013	10
3.3.2. El PENPURM 2011 - 2013	11
3.3.3. Algoritmo de causalidad de Naranjo.	11
3.4. INFECCIÓN URINARIA EN EMBARAZADAS	12
3.4.1. Definición clínica del problema	13
3.4.2. Clasificación y manifestaciones clínicas	13
3.4.3. Infecciones urinarias asintomáticas	13
3.4.4. Infecciones urinarias sintomáticas.....	14
3.5. ETIOLOGÍA	14
3.6. FACTORES DE RIESGO.....	14
3.6.1. Factores predisponentes:	14
3.7. DIAGNÓSTICO	15
3.7.1. Diagnóstico de laboratorio:	15
3.7.2. Diagnóstico diferencial de infección urinaria:.....	16

3.7.3. Complicaciones	16
3.8. TRATAMIENTO	17
3.8.1. Infección urinaria asintomática e infección urinaria con sintomatología leve	17
3.8.2. Infección urinaria con sintomatología severa (pielonefritis)	18
3.8.3. Criterios de referencia	20
3.8.4. Control y seguimiento	20
3.9. NITROFURANTOÍNA.....	20
3.9.1. Estructura química y formula	20
3.9.2. Clasificación.....	21
3.9.3. Farmacocinética.....	21
3.9.4. Farmacodinámica	21
3.9.5. Precauciones	22
3.9.6. Reacciones adversas	23
3.9.7. Interacciones.....	23
3.9.8. Indicaciones.....	23
3.9.9. Contraindicaciones	24
3.9.10. Dosificación.....	24
4.1. TIPO DE ESTUDIO	25
4.2. AREA DE ESTUDIO	25
4.3. PERIODO DE ESTUDIO	26
4.4. POBLACION DE ESTUDIO	26
4.4.1. Criterios de inclusión.....	26
4.4.2. Criterios de exclusión	26
4.5. FUENTE DE LA INFORMACION	27
4.5.1. Materiales para recolectar la información.....	27

4.6. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION DE DATOS	27
4.7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	27
4.8. CONSIDERACIONES ETICAS	28
4.9. VARIABLES Y OPERACIONALIZACION	28
4.9.1. Variables independientes	28
4.9.2. Variables dependientes	28
5. ORGANIZACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.	32
6. CONCLUSIÓN	45
7. RECOMENDACIONES	46
8. REFERENCIAS	47
9. WEBGRAFIA	48
10. ANEXOS.....	50

RESUMEN

El presente estudio se realizó con el propósito de identificar la frecuencia de reacciones adversas a Nitrofurantoína en embarazadas, establecer la relación de causalidad a través del algoritmo de Naranjo e identificar factores que pueden estar relacionados con la aparición de las reacciones adversas medicamentosas.

Es importante conocer, la frecuencia y tipos de reacciones adversas, para evaluar si efectivamente son causadas por el tratamiento y por ende las pacientes no abandonen el tratamiento, incidiendo de manera positiva en la vida de la madre y del producto. La muestra fue conformada por 49 pacientes embarazadas que asistieron a su consulta prenatal en el Grupo Intercultural de Salud Integral de San Mateo que fueron diagnosticadas con infección de vías urinarias y tratadas con Nitrofurantoína 100mg.

Es un estudio clínico descriptivo, de farmacovigilancia, según su temporalidad transversal; para llevar a cabo esta investigación fue fundamental contactar al personal de trabajo del Grupo Intercultural de Salud Integral de San Mateo, entre ellos, la doctora responsable de la unidad de salud y el personal de enfermería.

1.1 INTRODUCCIÓN

La infección de vías urinarias constituye un grave problema de salud pública mundial por su elevada ocurrencia, el alto costo que representa su manejo, el aumento de la tasa de recurrencia (27-46% por año en mujeres), el desarrollo de infecciones complicadas y la afectación de la calidad de vida de los pacientes tras cada nuevo episodio.

En Nicaragua la infección de las vías urinarias constituye uno de los problemas más frecuentes durante el embarazo. Suele presentarse en el 17-20% de las embarazadas y su importancia radica en los efectos que se han probado ocurren durante el trabajo de parto y en los neonatos. Se ha asociado con ruptura de membranas, corioamnionítis, trabajo de parto y parto prematuros; y en el neonato a sepsis neonatal. Las infecciones urinarias asintomáticas se presentan entre el 2-10% de las mujeres embarazadas y representan un desafío diagnóstico. Se calcula que 30-50% de esta variante, desarrollan posteriormente manifestaciones clínicas; y la pielonefritis se presenta con una frecuencia del 2-4% de las embarazadas. **(MINSA, 2018, N.077).**

Según las normas del Ministerio de Salud la primera elección para el tratamiento de la infección de vías urinarias en la embarazada es la Nitrofurantoína, pues según el sistema nacional de vigilancia de la resistencia antimicrobiana, los gérmenes que más frecuentemente producen esta infección son altamente sensibles a este fármaco. Sin embargo, un buen porcentaje de las embarazadas que toman el tratamiento lo abandonan por las reacciones adversas medicamentosas, sobre todo gastrointestinales (como dispepsia) que produce la Nitrofurantoína y por tanto tienden a complicarse al no cumplir el tratamiento ocasionando pielonefritis, amenaza de parto pre término y también nacimientos prematuros con niños/as de bajo peso al nacer.

El presente estudio tiene como propósito identificar la frecuencia de reacciones adversas a Nitrofurantoína en embarazadas, establecer la relación de causalidad a través del algoritmo de Naranjo e identificar factores que pueden estar relacionados con la aparición de las reacciones adversas medicamentosas. Lo antes descrito permitirá hacer recomendaciones a fin de mejorar la información que se brinda a la paciente para poder cumplir la terapia completa, contribuir a reducir los riesgos y poder incidir de manera positiva en su vida y la del producto.

1.2. ANTECEDENTES

En un estudio sobre infección de vías urinarias en embarazadas, realizado por Velásquez L., en el Hospital Fernando Vélez Páiz de Managua entre diciembre del 2012 y enero del 2013 se encontró: El grupo etario en el que predominó la infección de vías urinarias fue entre 20 a 35 años, de procedencia urbana, con escolaridad secundaria, la mayoría amas de casa y en unión libre. Síntomas presentes: la disuria y la polaquiuria, sin embargo, la mayoría de las pacientes no presentan síntomas. De acuerdo con la clínica y por laboratorio se clasificó la infección de vías urinarias como: bacteriuria asintomática, infección de vías urinarias con sintomatología leve e infección de vías urinarias con sintomatología severa. Las cepas aisladas con mayor frecuencia en los urocultivos fueron *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Proteus mirabilis*. La incidencia de *Staphylococcus aureus* debe investigarse como causa de infección de vías urinarias en nuestro medio En el estudio realizado por Pavón Gómez, Néstor J “Diagnóstico y tratamiento de infección de vías urinarias en embarazadas que acuden a Emergencia y Consulta Externa del Hospital Bertha Calderón Roque en Managua, Nicaragua”; En el mes de noviembre de 2012, se llega a las siguientes conclusiones:1) El mayor porcentaje de infección urinaria es causada por *Escherichia coli*.

2) Las pacientes entre los 15 a 25 años fueron más susceptibles de sufrir infección urinaria.

3) Las edades gestacionales más frecuentes en las que se encontró un proceso infeccioso fueron antes de las 20 semanas de gestación.

4) La sensibilidad antimicrobiana de los patógenos urinarios fue de 94.3% para Nitrofurantoína, 93.5% Cefotaxidima, 89.2% a Cefuroxima y 86.7% a Cefazolina.

En la Tesis titulada: “Prevalencia de reacciones adversas a Nitrofurantoína 100mg tableta, (microcristalina) en embarazadas, diagnosticadas con bacteriuria asintomática atendidas en los centros de salud; Pedro Altamirano, Silvia Ferrufino y Villa Libertad, Managua, marzo-mayo 2014”, Realizado García N, Cruz R. Se llegó a las siguientes conclusiones:

1) Las reacciones adversas medicamentosas predominan en el grupo etario de 20-24 años, seguidas por la edad 15-19 años. El sistema gastrointestinal fue el más afectado, las sospechas de reacciones adversas medicamentosas fueron clasificadas como tipo B y con el nivel de gravedad leves.

- 2) Las presencias 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 300mg/día x 7 días.
- 3) La frecuencia de reacciones adversas se ubicó como frecuente ($>1/10$) pues 8 de cada 10 personas expuestas a Nitrofurantoína 100mg tableta (microcristalina), tuvieron un evento adverso y se estableció como probable.

El estudio realizado por Torres B. y Saborío D., Managua realizado en el año 2015 categorizado como estudio prospectivo observacional de cohortes referente a “Uso de Nitrofurantoína 100 mg tableta respecto al protocolo de la normativa 077 del MINSA en infecciones urinarias leves en embarazadas de 15 a 40 años atendidas en consulta externa, hospital salud integral. Enero a octubre 2015”. Los principales resultados obtenidos fueron: un 22.5% fueron diagnosticadas con infección de vías urinarias 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 y un 22.4% no presentó ninguna reacción adversa medicamentos. Debido a la presencia de reacciones adversas medicamentosas 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”.

1.3. JUSTIFICACION

Hasta este momento, ningún autor ha planteado Frecuencia de reacciones adversas medicamentosas e imputabilidad por Nitrofurantoína en embarazadas tratadas por infección de vías urinarias atendidas en el Grupo Intercultural de Salud Integral de San Mateo en la ciudad de Bluefields por lo cual realizar su descripción es una tarea impostergable que será útil para conocer y dejar constancia de esta importante problemática para la salud publica particularmente de este grupo especial de la población.

En Nicaragua la infección de vías urinarias constituye uno de los problemas más frecuentes durante el embarazo, del 2 al 10% de las embarazadas sin antecedentes desarrollan bacteriuria asintomática, sin tratamiento del 30 al 50% evolucionan a pielonefritis. Se han publicado revisiones acerca de las mejores alternativas para el tratamiento de las infecciones urinarias en embarazadas, sin embargo, aun cumpliendo con estos protocolos pueden surgir efectos indeseados a los medicamentos, tal es caso de las embarazadas que acuden al grupo intercultural de salud integral de San Mateo, que aun cumpliendo el esquema de tratamiento adecuadamente siempre están propensas a sufrir alguna reacción adversa

Con los resultados de esta investigación se pretende contribuir a uso racional de los medicamentos y aportar recomendaciones para reducir o prevenir los efectos adversos, como parte inherente de las políticas de salud, ya que si ante este diagnóstico no se trata adecuadamente o el tratamiento es abandonado por la paciente, presentará consecuentemente el producto: parto prematuro y bajo peso al nacer, aumentando riesgo de asfixia perinatal severa, hechos que están ampliamente demostrados y que motivan la presente investigación.

El impacto que se busca con esta investigación beneficiar a las embarazadas con infecciones urinarias leves a fin de contribuir en la disminución de las complicaciones maternas y del recién nacido que éstas pueden causar debido a que las infecciones urinarias leves en embarazadas son muy frecuentes y la prescripción de Nitrofurantoína es la primera elección en el esquema de tratamiento, por su inocuidad durante la gestación, según la Normativa 077 del Ministerio de Salud.

1.4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la consulta de atención prenatal una de las morbilidades más frecuentes son las infecciones de vías urinarias, las cuales se tratan con Nitrofurantoina que es el fármaco de elección contemplado en las normas de atención a la embarazada del Ministerio de Salud; sin embargo las gestantes exteriorizan la poca tolerabilidad e incluso abandono del tratamiento debido a las reacciones adversas, incrementando el riesgo de complicaciones durante el embarazo, parto o puerperio, pudiendo incidir en la vida de la madre y del producto con las siguientes complicaciones en el caso de la madre: infección de vías urinarias después del parto, necrosis tubular e insuficiencia renal; referente al producto: parto pre-termino, sepsis perinatal, muerte fetal y neonatal.

Dado lo antes descrito se ha planteado la siguiente pregunta: ¿Cuál es la frecuencia de reacciones adversas y la imputabilidad a la Nitrofurantoina prescrita para el tratamiento de las infecciones de vías urinarias en embarazadas que son atendidas en el Grupo Intercultural de salud Integral de San Mateo en la ciudad de Bluefields durante el primer semestre del año 2020?

2. OBJETIVOS

General:

- Estimar las frecuencias de reacción adversa medicamentosa e imputabilidad por Nitrofurantoina en embarazadas tratadas por infección de vías urinarias atendidas en el Grupo Intercultural de Salud Integral de San Mateo en la ciudad de Bluefields durante el primer semestre del año 2020.

Específico:

- Describir las características sociodemográficas de la población a estudio.
- Identificar las reacciones adversas más frecuentes en las gestantes recibiendo el tratamiento de Nitrofurantoína.
- Determinar la imputabilidad de las reacciones adversas a la Nitrofurantoína en embarazada

3.1. FARMACOVIGILANCIA

Es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos derivados del uso de los medicamentos, con el fin de mantener favorable la relación entre sus beneficios y sus riesgos.

Los problemas relacionados con el uso de los medicamentos y demás insumos médicos son innumerables, comenzando por el hecho de que nada es inocuo para el ser humano y que por ejemplo, el efecto farmacológico esperado de un medicamento, es apenas una cara de la moneda y por lo tanto debemos esperar o al menos conocer otros efectos del medicamento dentro de una misma persona o en una población.

Los términos reacción adversa, efecto adverso y efecto indeseable son equivalentes y responden a la misma definición; otros términos no son correctos usarlos como sinónimos porque pueden causar confusión.

Otras definiciones que valen la pena mencionar son algunos de los mecanismos por los cuales pueden producirse reacciones adversas, por ejemplo: acontecimiento o evento adverso, efecto colateral, efecto secundario, hipersensibilidad y otros.

Notificación de reacciones adversas a medicamentos y demás insumos médicos.

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 espontaneas cuando un consumidor lo reporte a un dispensador de un establecimiento farmacéutico. Estas son especialmente útiles en detectar señales de reacciones adversas raras, graves o inesperadas.

En farmacovigilancia, una notificación individual de un caso se puede definir como: una notificación relativa a un paciente que ha presentado un acontecimiento medico adverso (o alteración en pruebas de laboratorio) del que se sospecha esta ocasionado por un medicamento u otro insumo médico. (MINSa, 2018, N.077).

3.2. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS-2004) define reacción adversa medicamentosa como 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 o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier acción biológica. En esta descripción es importante ver que se involucra la respuesta del paciente, que los factores individuales pueden tener un papel importante y que el fenómeno es “nocivo” (una respuesta terapéutica inesperada, por ejemplo, puede ser un efecto colateral o secundario pero no ser una reacción adversa). **(FNM, 2014.)**

3.2.1. Clasificación de las reacciones adversas según severidad:

- Leves: son reacciones menores, no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antídoto terapia. Los síntomas y signos son fácilmente tolerados.
- Moderadas: aquellas que provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias. Requieren un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antídoto terapia. Hay malestar suficiente que interfiere con la actividad usual.
- Graves: aquellas que causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la reacción adversa. Acción incapacitante con inhabilidad para trabajar o realizar actividades usuales.
- Letales: son las que conducen directa o indirectamente a la muerte del paciente. **(MedlinePlus)**

Clasificación de tipo de Reacción Adversa Medicamentosa según Rawlins y Thompson

Como todas, la clasificación de Rawlins y Thompson 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, estas forman lo que se considera como uno de los extremos del espectro de variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos y pueden 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 farmacodinamias (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 administrados 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 esteroideos 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. **(Laporte J, 2007).**

3.3. FARMACOVIGILANCIA EN NICARAGUA

Ministerio De Salud, Normativa 063 “Guía para la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a medicamentos”, (Managua, Noviembre del 2017).

En el Reglamento de la Ley No. 292, Ley de Medicamentos y Farmacias se establece que los profesionales o técnicos de la salud tienen el deber de comunicar a lo inmediato al Ministerio de Salud, los efectos inesperados o tóxicos para las personas o la salud pública que pudieran haber sido causados por los medicamentos, en otras palabras, notificar las reacciones adversas a los medicamentos.

Es compromiso del Gobierno de Reconciliación y Unidad Nacional, brindar atención gratuita en salud con calidad a la población nicaragüense y garantizar que todos se sientan satisfechos con el trato que reciben. Parte de esta calidad, es la prevención o reducción de los efectos nocivos que los medicamentos pueden causar a la salud, por lo que se hace fundamental contar con mecanismos para evaluar y controlar el nivel de seguridad que ofrece el uso clínico de los mismos a través de la puesta en marcha de un Sistema Nacional de Tecno- Farmacovigilancia. **(MINSAL, 2017, N.063)**

3.3.1. Normativa 119 Manual de vigilancia para la salud pública. Managua, Agosto 2013

El Sistema de Vigilancia de Salud Pública, requiere un permanente fortalecimiento de la red de vigilancia, con el fin de detectar oportunamente, investigar y monitorear los patógenos emergentes y los factores que influyen en su emergencia. Por ello la Dirección General de Vigilancia de la Salud actualiza basado en el documento del año 2011, el Manual de Vigilancia para la Salud ajustado a la realidad actual, para ello se revisaron las enfermedades sujetas a vigilancia considerándose los siguientes criterios: repercusión de la enfermedad en cuanto a morbilidad y mortalidad, su potencial epidémico, y el compromiso que se tiene para su control internacional. **(MINSAL, 2013)**

3.3.2. El PENPURM 2011 - 2013

Es un Instrumento de Política Intersectorial, liderado por el Ministerio de Salud. El PENPURM se inserta en el Modelo de Salud Familiar y Comunitario, para:

- Enfrentar los problemas relacionados con el uso irracional de medicamentos.
- Contribuir al logro de la equidad y el acceso a los medicamentos de calidad.
- Brindar una atención de salud integral con calidad y calidez. Como parte de las políticas y prácticas necesarias para prevenir y contrarrestar la aparición de resistencia a antimicrobianos (gérmenes ultrarresistentes).

Posee un Enfoque integrador y un proceso de gestión horizontal. Está Centrada en el Paciente, la Familia y la Comunidad y da prioridad al contexto de Atención Primaria en Salud. Analiza los problemas y las necesidades de salud de la población. **(PENPURM. 2011-2013.)**

3.3.3. Algoritmo de causalidad de Naranjo.

Es una herramienta que permite evaluar la relación causal entre la reacción adversa con el medicamento sospechoso. Facilita el análisis de causalidad de los problemas relacionados con medicamentos investigados en el Programa Institucional de Farmacovigilancia. **(Tabla No.2 Anexos.)** Las categorías correspondientes a la puntuación total y son las siguientes: La Reacción Adversa Medicamentosa es segura: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable o dudosa: 0.

Descripción y desarrollo del cuestionario

Pregunta: Son aquellas preguntas guías para el análisis de la causalidad de los eventos adversos asociados a medicamentos por la estandarización internacional del algoritmo de Naranjo.

Si o No, No se: Opciones que se tienen como respuestas y corresponden a un número de puntuación; este valor puede ser positivo o negativo.

Puntuación: Se diligencia con el número correspondiente a la opción de “Si, No, No se” que se haya escogido, de acuerdo a la pregunta analizada.

Obtención de puntuación total: Para obtener la puntuación total se hace suma de cada valor diligenciado en las casillas de puntuación. Se debe tener en cuenta que esta suma se realiza tomando en cuenta los números negativos y positivos. Se diligencia el total de la puntuación en la casilla “Puntuación Total”.

Definición de causalidad del evento adverso con el medicamento

De acuerdo a la puntaje obtenido en la casilla “puntuación total se le relaciona la causa del evento adverso (o reacción adversa al medicamento según terminología del algoritmo de Naranjo) con el medicamento así:

Para un puntaje mayor o igual a 9: Definida (hay una relación definida entre el medicamento y el evento adverso).

Para un puntaje entre 5 a 8: Probable (hay una relación probable entre el medicamento y el evento adverso).

Para un puntaje entre 1 y 4: Posible (hay una relación posible entre el medicamento y el evento adverso).

Para un puntaje igual o menor de 0: Dudosa (hay una relación dudosa entre el medicamento y el evento adverso).

3.4. INFECCIÓN URINARIA EN EMBARAZADAS

La infección de vías urinarias suele presentarse entre el 17-20% de las embarazadas y su importancia radica en los efectos que se han probado ocurren durante el trabajo de parto y en los neonatos. En el trabajo de parto se ha asociado con ruptura de membranas, corioamnionitis, trabajo de parto y parto prematuros y en el neonato a sepsis neonatal.

Las infecciones urinarias asintomáticas se presentan entre el 2-10% de las mujeres embarazadas, y representan un desafío diagnóstico. Se calcula que el 30- 50% de esta variante desarrollan posteriormente manifestaciones clínicas de infección urinaria (fiebre, disuria, frecuencia y urgencia). La pielonefritis se presenta con una frecuencia del 2-4% de las embarazadas y suele acompañarse de fiebre, dolor costo vertebral y piuria.

Se ha asociado el origen de las infecciones urinarias en embarazadas a varios factores. Uno de ellos podría ser la compresión mecánica en los uréteres por el aumento del tamaño del útero y el consecuente apareamiento de hidroureter e hidronefrosis. Otro, la relajación del musculo uterino por acción de la progesterona y finalmente, las alteraciones del pH, osmolaridad, glucosuria y aminoaciduria inducidas por el embarazo, que podrían facilitar el crecimiento bacteriano.

3.4.1. Definición clínica del problema

Orientación clínica básica: ciertas características de la mujer y las modificaciones fisiológicas que se suceden en el embarazo sobre el aparato urinario son los principales factores que la predisponen a sufrir infecciones urinarias. El traslado de gérmenes hasta los uréteres se produce por simple acción mecánica. El reflujo vesicoureteral durante la micción favorece el traslado de gérmenes hacia los uréteres hasta llegar a los intersticios renales. Otra vía de contaminación extremadamente infrecuente es la descendente, donde los gérmenes pueden alcanzar los riñones por vía hemática o linfohemática.

Consecuencias de la infección urinaria en los recién nacidos: la asociación entre infección urinaria y parto prematuro ha sido controversial por el sesgo que tienen diferentes factores que no han sido tomados en cuenta en los estudios. Sin embargo, en el caso de la bacteriuria asintomática se ha encontrado que si no se desarrolla pielonefritis no se asocia a parto prematuro. **(MINSA, 2018, N.077.)**

La cadena de eventos que podría desencadenar el trabajo de parto o infección intrauterina se ha relacionado con la presencia de citosinas secretadas por los macrófagos y monocitos maternos y/o fetales, en respuesta a, por ejemplo, endotoxinas bacterianas. La infección urinaria activa en embarazadas al momento del parto (no el antecedente de infección urinaria en etapas previas de este mismo embarazo), es uno de los factores de riesgo más importantes que lleva a sepsis neonatal.

3.4.2. Clasificación y manifestaciones clínicas

Las clasificaciones tradicionales artificiosas de tipo anatómico no cambian el enfoque del tratamiento. Una vez establecido el diagnóstico de infección urinaria basado en el examen de orina normal utilizando cinta de esterasa leucocitaria y nitritos o al utilizar la cinta reactiva de uroanálisis se procede a su clasificación. Toda infección urinaria asintomática o no, debe recibir tratamiento con antimicrobianos.

3.4.3. Infecciones urinarias asintomáticas

Como su nombre lo dice, la infección urinaria está presente, pero no hay síntomas.

1. Orina con presencia de 10 o más leucocitos por microlitro (milímetro cúbico) contados en cámara de Neubauer en orina sin centrifugar o a través de la detección de esterasa leucocitaria

utilizando cintas diagnosticas apropiadas y presencia simultánea de nitritos en una muestra tomada a medio chorro.

2. Urocultivo con 100 mil o más bacterias por microlitro de orina de un solo género y especie bacteriana en una muestra tomada de manera apropiada a medio chorro. (MINSa, 2018, N.077.)

3.4.4. Infecciones urinarias sintomáticas

Con sintomatología leve:

Una de las dos definiciones de infección urinaria asintomática y presencia de: disuria, frecuencia, urgencia, dolor abdominal bajo o suprapúbico.

Con sintomatología severa:

Una de las dos definiciones de infección urinaria asintomática, sintomatología leve y uno o más de los siguientes: presencia de fiebre, escalofríos, dolor costovertebral, disuria, frecuencia, urgencia, náusea, vómitos.

3.5. ETIOLOGÍA

Escherichia coli es la bacteria que se aísla con más frecuencia en la Infección Urinaria en embarazadas sintomáticas y asintomáticas, en al menos 80-90% de todos los aislamientos. El restante porcentaje lo constituyen *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus Beta hemolítico del Grupo B* y otras bacterias gramnegativas. Los gramnegativos proceden del intestino y debido a factores de virulencia como las fimbrias P, pueden unirse y colonizar a las células epiteliales vaginales y periuretrales. Igualmente, los *Streptococcus del grupo B* se asocian con colonización vaginal, aunque no son una causa frecuente de infección urinaria materna. (MINSa, 2018, N.077.)

3.6. FACTORES DE RIESGO

3.6.1. Factores predisponentes:

Los cambios fisiológicos durante el embarazo predisponen a la bacteriuria. Estos cambios fisiológicos incluyen retención urinaria causada por el peso del útero aumentado de tamaño y la estasis urinaria debido a la relajación del músculo liso ureteral (causada por el aumento de

progesterona). Aunque la influencia de la progesterona provoca la dilatación relativa de los ureteres, el tono ureteral aumenta progresivamente por encima de la cresta ilíaca durante el embarazo. Sin embargo, si la presión de la vejiga aumenta o disminuye durante el embarazo es controversial. La glucosuria y la aminoaciduria durante el embarazo proporcionan un excelente medio de cultivo para las bacterias en las zonas de estasis de orina. Las infecciones resultan de la colonización ascendente de las vías urinarias. La fuente principal de los organismos son la microbiota vaginal, perineal, y fecal.

Diversos factores fisiológicos maternos predisponen a la infección ascendente: Las propiedades de relajación del músculo liso por la progesterona y la obstrucción mecánica por agrandamiento del útero causan la dilatación de los cálices renales, la pelvis renal y los uréteres, que conducen a la estasis urinaria potenciando el desarrollo de infección. La dilatación calicial y ureteral es más común en el lado derecho (en el 86% de los casos). El grado de dilatación calicial es más pronunciada a la derecha que a la izquierda (15 mm vs. 5 mm). Esta dilatación parece comenzar alrededor de las 10 semanas de gestación y aumenta durante el embarazo. Esto es importante por el porcentaje de casos de pielonefritis durante el embarazo (2% durante el primer trimestre, un 52% durante el segundo trimestre, y 46% en el tercer trimestre).

- La glucosuria y un aumento en los niveles de aminoácidos de la orina durante el embarazo son factores adicionales que conducen a infección urinaria. La excreción de glucosa aumenta en el embarazo hasta 100 veces más que los valores de las no embarazadas.

- El mecanismo de aminoaciduria selectiva es desconocida, aunque se ha postulado que su presencia afecta la adhesión de *E. coli* en el urotelio.

3.7. DIAGNÓSTICO

3.7.1. Diagnóstico de laboratorio:

El método de referencia para la detección de infección urinaria durante el embarazo ha sido el urocultivo sin embargo, este método tiene altos costos, requiere al mínimo de 3 días para obtener los resultados (cuando hay crecimiento bacteriano), requiere laboratorios confiables, personal altamente entrenado y no todas las unidades de salud disponen de él. Por estas razones se buscaron otras formas de comprobar el diagnóstico basadas en la respuesta inflamatoria (presencia de

leucocitos en orina) y bacterias (presencia de nitritos en orina). En 1979 se publicó el primer estudio que utilizaba la actividad enzimática de la esterasa leucocitaria como marcador cuantitativo de leucocitos en orina, aplicada en una tira de papel absorbente adherida a una tira plástica conocida actualmente como **tira para sumergir (dip-stick** por su nombre en inglés). Este método fue rápidamente aceptado, y su sensibilidad frente al urocultivo varía entre 54-94%. (MINSa, 2018, N.077.)

3.7.2. Diagnóstico diferencial de infección urinaria:

- Amenaza de aborto.
- Amenaza de parto pretérmino.
- Apendicitis.
- Colecistitis.
- Litiasis renal.
- Glomerulonefritis.

3.7.3. Complicaciones

- Parto pretérmino.
- Infección urinaria después del parto en la madre.
- Síndrome séptico.
- Necrosis tubular y glomerular.
- Insuficiencia renal.
- Uremia.
- Amenaza de aborto y aborto.
- Sepsis perinatal.
- Muerte fetal y neonatal.
- Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

3.8. TRATAMIENTO

De acuerdo a la evidencia científica, el uso de antimicrobianos en la bacteriuria asintomática ayuda a reducir el riesgo relativo de pielonefritis en un 77%, de pretermino y peso bajo al nacer en un 34% y de bacteriuria persistente en un 83%. En general, el número de mujeres necesarias a tratar para evitar un episodio de infección urinaria severa (pielonefritis) es de 7 (rango de 6 a 8) y el tratamiento adecuado de la infección urinaria asintomática dará lugar a una reducción aproximada del 75% en la incidencia de infección urinaria con sintomatología severa.

Se han publicado revisiones acerca de las mejores alternativas para el tratamiento de la infección urinaria en embarazadas, sin embargo, todos estos estudios tienen un grave sesgo que incide en su extrapolación, puesto que se basan en los patrones de resistencia locales de cada país y no son extrapolables a otros países.

Basado en los patrones locales informados por la Red Nacional de la Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos fue posible establecer que *E. coli* es resistente a ampicilina y Sulfametoxazol en más del 65% y en más del 20% para Ciprofloxacina, siendo Nitrofurantoina el antimicrobiano con una resistencia menor al 8%. En base a esos patrones el ministerio de salud de Nicaragua, cambio el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas siendo actualmente la primera elección la Nitrofurantoina. (MINSAL, 2018, N.077.)

3.8.1. Infección urinaria asintomática e infección urinaria con sintomatología leve se tratan igual, con el siguiente abordaje y fármacos a utilizar:

Abordaje:

- Aumento de ingesta de líquidos.
- Manejo con antimicrobianos con Esquema A.
- Tan pronto como el siguiente día que termina el tratamiento, repetir examen de orina con cinta de esterasa leucocitaria o cinta reactiva de uroanálisis.
- Si examen de orina es anormal o cuadro clínico persiste, continúe tratamiento con Esquema B por 7 días más.
- Advertir sobre aparición de sintomatología severa para atención inmediata.
- Vigilar y advertir por síntomas y signos de amenaza de parto pretermino.

Fármacos a utilizar:

Esquema A: Nitrofurantoína con cubierta entérica (capsulas) 100 mg PO c/12 h por 7 días. Al siguiente día que termina el tratamiento con esquema A, repetir examen de orina con cinta de esterasa leucocitaria o cinta reactiva de uroanálisis. Si el examen de orina es anormal o cuadro clínico persiste, continúe tratamiento con esquema B por 7 días más. Los efectos colaterales más comunes son (nausea, vómitos, diarrea).

Esquema B: Cefalexina 500 mg PO c/6 h por 7 días o cefadroxilo 500 mg PO c/12 h por 7 días. Tome en cuenta que al utilizar Cefadroxilo, si está disponible, las posibilidades de cumplir el tratamiento por parte de la paciente son mayores. Si falla el esquema B, habiéndose asegurado del cumplimiento del tratamiento, refiera urgente al hospital como alto riesgo obstétrico-ARO. A las embarazadas con riesgo de infección urinaria recurrente se les debe administrar profilaxis continua o poscoital con Nitrofurantoína o Cefalexina, excepto durante las últimas 4 semanas de embarazo.

Los efectos colaterales más comunes a las alternativas son: cefalosporinas (primera, segunda, tercera y cuarta generación), Ureidopenicilinas (Piperacilina): hipersensibilidad (anafilaxia, broncoespasmo, urticaria). Imipenem: nausea y vómitos. (MINSa, 2011, N.077.)

3.8.2. Infección urinaria con sintomatología severa (pielonefritis)

Se trata, con el siguiente abordaje y fármacos:

Abordaje:

Referir urgente al hospital como alto riesgo obstétrico (ARO) y aplicar primera dosis de Ceftriaxona IV.

Si presenta otra comorbilidad, tratarla multidisciplinariamente.

Hospitalizar

- Si no tolera vía oral, hidratar con soluciones cristaloides (SSN o Ringer).
- Manejo con antimicrobianos: Ceftriaxona IV.
- Si hay amenaza de parto pretérmino, utilice utero inhibidores y Dexametasona para inducir maduración pulmonar fetal.
- Si hay trabajo de parto pretermino, utilice Dexametasona para inducir maduración pulmonar fetal y refiera a unidad de salud de mayor resolución para atención del neonato.
- Realizar BHC, PCR, VSG. (Resultados que complementan el diagnóstico: Leucocitosis con neutrofilia. PCR: Positiva. VSG: Mayor de 20 mm/hora).

- Si es posible, realice urocultivo.
- Reposo.
- Control de signos vitales.
- Bajar fiebre.
- Al siguiente día que termina el tratamiento, repetir examen de orina con cinta de esterasa leucocitaria o cinta reactiva de uroanálisis.

● Si la fiebre persiste a las 72 horas de tratamiento o el urocultivo no es sensible a Ceftriaxona, considerar resistencia al fármaco y administre uno de los siguientes antimicrobianos, en el siguiente orden: Piperacilina, Tazobactam, Imipenem.

- Si el proceso infeccioso persiste, manéjese con internista o nefrólogo.

Fármacos a utilizar

- Hidratación: soluciones cristaloides (SSN o ringer), 1500mL/m², potasio 20mq/L.
- Acetaminofén 500 mg PO c/6 h.
- Dexametasona 6 mg IM c/12 h por 4 dosis, si hay amenaza de parto pretérmino y embarazo esta entre 24 y menos de 35 SG (34 6/7 SG).
- Utilice útero inhibidores si se confirma amenaza de parto pretermino.

Utilice antimicrobianos 7 días IV y 7 días PO:

- IV: Ceftriaxona 2 g IV c/24 h (1 o 2 dosis diarias).
- PO: Cefalexina 500 mg PO c/6 h o Cefadroxilo 500 mg PO c/12 h.

Al completar las 2 semanas de tratamiento, inicie profilaxis para evitar recurrencia: Nitrofurantoina con cubierta entérica (capsulas) ,100 mg PO diario por 30 dias.

ANTIMICROBIANOS EN CASO DE RESISTENCIA A CEFTRIAXONA:

- Primera opción: **Piperacilina / Tazobactam:** 4 g/0.5 g IV c/8 h por 7 días con diluyente especial de 50 mL adjunto, a pasar en 30 min. (Ajustar la dosis en caso de falla renal).
- Segunda opción: **Imipenem:** 500 mg IV c/6 h por 7 días, diluidos en 100 mL de SSN. No exceder 50 mg/kg/día (ajustar la dosis en caso de falla renal).

Al completar 7 días de tratamiento, inicie Profilaxis para evitar recurrencia: Nitrofurantoína 100 mg PO diario por 30 días.

3.8.3. Criterios de referencia

- Amenaza de parto pretermino.
- Infección urinaria con sintomatología severa (pielonefritis).
- Falta de respuesta clínica al tratamiento ambulatorio.
- Fiebre, escalofríos, vómitos
- Comorbilidad, previo cumplimiento de tratamiento inicial (enfermedades crónicas).

3.8.4. Control y seguimiento

-Búsqueda de infección urinaria en atenciones prenatales posteriores o ante sintomatología de infección urinaria.

-Búsqueda y tratamiento de infección urinaria dos semanas después del parto o aborto.

-Control y seguimiento por el nefrólogo, si es necesario.

-Mantenimiento de la terapéutica, según sea necesario.

-Control y seguimiento del puerperio alejado.

-Garantizar la disponibilidad del tratamiento indicado, a fin de dar continuidad a la terapéutica implementada y control de la infección. **(MINSA, 2018, N.077.)**

3.9. NITROFURANTOÍNA

3.9.1. Estructura química y formula

Según el formulario nacional de medicamentos Tableta o capsula de 100 mg; suspensión oral de 25 mg/5 mL.

Existen dos presentaciones de Nitrofurantoina: la microcristalina (presentación más común) y la macrocristalina (de liberación prolongada) de mayor precio. **(FNM, 2014.)**

La Nitrofurantoina es de acción rápida y completamente absorbida a través del tracto gastrointestinal. La tasa de absorción es dependiente del tamaño de los cristales. La forma macrocristalina es absorbida y eliminada más lentamente, así como también produce concentraciones séricas menores en comparación con la forma de microcristales. **(PLM, 2014)**

La Nitrofurantoina es un antiséptico urinario con poco o ningún efecto antibacteriano sistémico. Es un nitrofurano sintético que tiene utilidad en el tratamiento de infecciones de la vía urinaria baja y, de manera especial, en el manejo de padecimientos crónicos, donde la terapia antibiótica sistémica corta no ha logrado erradicar la infección; en estos casos puede ser de gran utilidad la supresión prolongada de la bacteriuria. (**Goodman & Gilman, 1996.**)

3.9.2. Clasificación

Este fármaco se clasifica como un antiséptico de vías urinarias. El código ATC de la Nitrofurantoina es J01XE01.

3.9.3. Farmacocinética

La Nitrofurantoina se absorbe bien luego de la ingestión oral. La forma macrocristalina se absorbe y se excreta con mayor lentitud. Se biotransforma y se excreta con rapidez, de manera que no tiene efecto antibacteriano sistémico. La vida media plasmática es de 0,3 a una hora. La ligadura proteica es del 62 +/- 4% y el volumen de distribución de 0,58 +/- 0,12 L/kg.

Se elimina por la orina, donde el 40% de la dosis administrada se excreta sin modificaciones, siendo la filtración glomerular y la secreción tubular los mecanismos de eliminación renal. El fármaco otorga un color pardo a la orina. La dosis usual permite obtener concentraciones urinarias del fármaco de aproximadamente 200 µg/mL. Los individuos con insuficiencia renal presentan altas concentraciones sanguíneas que pueden producir toxicidad, al mismo tiempo que la actividad antibacteriana en la orina es insuficiente en estos pacientes. Por lo cual los pacientes con insuficiencia renal deben realizárseles ajustes de dosis.

3.9.4. Farmacodinámica

El fármaco es bacteriostático y bactericida para muchas bacterias Gram positivas y Gram negativas; 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

La Nitrofurantoína es bacteriostática con los organismos sensibles a concentraciones de 32 µg/mL. La actividad del fármaco en la orina es mayor a un pH igual o menor a 5,5. La Nitrofurantoína es activa contra muchas cepas de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*; casi todas las especies de *Proteus* y *Pseudomonas* son resistentes, al igual que muchas cepas de *Enterobacter* y *Klebsiella*. En clínica, la resistencia bacteriana al fármaco surge con lentitud, siendo poco comunes las mutaciones en poblaciones de microorganismos susceptibles, por lo que las bacterias sensibles rara vez se tornan resistentes durante la terapéutica; no hay resistencia cruzada entre Nitrofurantoína y otros antimicrobianos. Según el sistema de vigilancia de la resistencia antimicrobiana del ministerio de salud, hay cerca de un 8% de resistencia a Nitrofurantoína de parte de gérmenes causantes de infecciones de vías urinarias (IVU), por lo cual es recomendada como la primera elección para el tratamiento de las infecciones de vías urinarias (IVU), incluyendo embarazadas.

3.9.5. Precauciones

Los ancianos son particularmente sensibles a la toxicidad pulmonar del fármaco provocando carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad, no ha demostrado ser carcinogénico en animales; según las pruebas in vitro de mutagenicidad, es un mutageno debil; dosis de 10 mg/kg en varones sanos han causado disminución leve a moderada de la espermatogenesis.

Insuficiencia renal: en estos pacientes es más probable que se presenten neuropatías. Usar con cuidado en casos de anemia, diabetes mellitus, desequilibrio electrolítico, deficiencia de vitamina B y de ácido fólico y en enfermedades pulmonares. En la terapia a largo plazo se debe monitorear la función hepática y la posible aparición de síntomas pulmonares, especialmente en ancianos (suspender en caso de deterioro de la función pulmonar); también aumenta la susceptibilidad a neuropatía periférica, prueba de glucosa en orina falsamente positiva.

Insuficiencia hepática: Usar con cuidado (riesgo de ictericia colestasica y hepatitis crónica activa).

Insuficiencia renal: Evitar si TFG <60 mL/min./1.73 m²; aumenta el riesgo de neuropatía periférica; se vuelve ineficaz porque las concentraciones en orina serían insuficientes.

Interacciones: Las sales de magnesio reducen la absorción de Nitrofurantoína.
Embarazo: evitar a término (riesgo de hemolisis neonatal) (categoría B de la FDA).

Lactancia: Evitar; pequeñas cantidades presentes en la leche pero podrían ser suficientes para producir hemolisis en niños con deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD). (FNM, 2013.)

3.9.6. Reacciones adversas

- **Reacciones de hipersensibilidad**

Escalofrío, fiebre.

- **Efectos respiratorios**

Infiltración pulmonar, neumonía aguda, tos, disnea, fibrosis pulmonar (esta última en la administración a largo plazo).

- **Efectos gastrointestinales**

Anorexia, náusea, vómito, diarrea.

- **Efectos hepáticos**

Ictericia colestásica y daño hepatocelular, hepatitis crónica activa.

- **Efectos neurológicos**

Cefalea, vértigo, somnolencia, nistagmo, polineuropatía periférica.

- **Efectos hematológicos**

Leucopenia, granulocitopenia, eosinofilia, anemia hemolítica (más frecuente en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa).

- **Otros efectos**

Exantemas, mialgias.

3.9.7. Interacciones

La Nitrofurantoina antagoniza la acción del ácido nalidixico. El Trisilicato de magnesio disminuye la absorción de Nitrofurantoina si se administra junto con el Probenecid y la Sulfipirazona, también pueden inhibir la secreción tubular de Nitrofurantoina, lo cual puede incrementar la toxicidad y disminuir la eficacia antibacteriana en la orina.

3.9.8. Indicaciones

Este fármaco está indicado para el tratamiento de infecciones de la vía urinaria baja causadas por bacterias con sensibilidad probada al fármaco. Supresión de la infección crónica de vías

urinarias. Es deseable usar acidificantes de la orina para mantener un pH urinario menor de 5,5.
Profilaxis de la bacteriuria después de la prostatectomía.

- Profilaxis de infección de vías urinarias recurrentes por microorganismos Gram (+) y Gram (-) susceptibles.
- Infección de vías urinarias en niños, adultos y mujeres embarazadas (incluyendo bacteriuria asintomática).

3.9.9. Contraindicaciones

Niños <3 meses, deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD).

3.9.10. Dosificación

La dosis recomendada para la **Nitrofurantoina microcristalina** es 50-100 mg cada 6 h, o 100 mg cada 8h.

Para la **macrocristalina** (retard) la dosis habitual es de 100 mg cada 12 h con las comidas.

ADULTOS:

- Infección de vías urinarias incluyendo a las mujeres embarazadas: 100 mg PO c/12 h por 7 días (3 días en cistitis).
- Infección de vías urinarias recurrentes como profilaxis: 100 mg/d por la noche.

NINOS: Infecciones del trato urinario inferior: 5-7 mg/kg/d en 3 dosis.

- Infección de vías urinarias recurrentes como profilaxis: 1 mg/kg/d por la noche. **(FNM, 2013.)**

4.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio está dentro de la línea de investigación de farmacovigilancia, se clasifica como un estudio descriptivo pues describe riesgo posible, evaluando la relación beneficio/riesgo del uso del tratamiento y la sospecha de reacciones adversas. Es un estudio Transversal ya que permite estimar la magnitud y la distribución de la infección en el momento de elección.

En relación con la fuente de la información, hay que establecer claramente los criterios de inclusión y de exclusión (de datos o de pacientes). **(Figueras, Vallano, Narváez. 2013.)**

4.2. AREA DE ESTUDIO

El Grupo Intercultural de Salud Integral “San Mateo” (Grupo Intercultural de Salud Integral) es la unidad organizacional del Ministerio de Salud en la Región Autónoma del Caribe Sur de Nicaragua responsable del primer nivel de Atención. Es un apéndice del Hospital Regional Escuela Ernesto Sequeira Blanco y pertenece al SILAIS (Sistema Integral Local de Atención Integral en Salud) en la región antes mencionada. Atienden en un horario de 7:00 am a 3:00 pm de lunes a viernes a más de 250 personas por día, la mayoría niños recién nacidos para su Vigilancia y Promoción del Crecimiento y Desarrollo (VPCD), pacientes crónicos, mujeres embarazadas, y consulta general, un aproximado de 2 barrios que se ubican cerca de la localidad entre ellos: Bo. San Mateo y Bo. Nueva York. Además de comunidades como Torsuani, Kukra River y Caño Negro Ofreciendo los siguientes servicios y especialidades:

- Medicina General y Cuidado de enfermería:
- Atención integral a las personas priorizando a la niñez, embarazadas y emergencias.
- Vacunación a toda la población.

- Otros servicios
 - Toma de Papaicolau
 - Exudados vaginales
 - Pruebas de VIH

- Pruebas de gota gruesa
 - Programa de Atención a los Enfermos con Tuberculosis
 - Referencias
-
- Atención al entorno familiar.
 - Trabajo comunitario.
 - Atención al medio ambiente.

4.3. PERIODO DE ESTUDIO

Esta investigación se llevó a cabo en el primer semestre del año 2020 (Enero a Junio)

4.4. POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes embarazadas que acuden a su consulta prenatal en el Grupo Intercultural de Salud Integral de San Mateo, que son diagnosticadas con infección de vías urinarias y son tratadas con Nitrofurantoina 100mg en el período Enero- Junio 2020, la cual está conformada por 49 pacientes.

4.4.1. Criterios de inclusión

1- Todas las mujeres embarazadas con infección de vías urinarias tratadas con nitrofuntoína 100mg tableta atendidas en el Grupo Intercultural de Salud Integral en el periodo de Enero a Junio 2020.

2- Se incluyen tratamientos farmacológicos concomitantes y comorbilidades.

4.4.2. Criterios de exclusión

1- Mujeres embarazadas que presentan infección de vías urinarias que viven en lugar de difícil acceso.

2-Pacientes con infección de vías urinarias que se atienden en clínicas privadas.

3-Paciente con infección de vías urinarias que son tratadas con Cefalexina

4.5. FUENTE DE LA INFORMACION

4.5.1. Materiales para recolectar la información

Los materiales que se utilizaron para la recolección de los datos fueron las hojas de registro diario, el censo gerencial de pacientes embarazadas, expedientes clínicos, fichas de notificaciones de reacciones adversas medicamentosas, y el Algoritmo de Naranjo y Colaboradores.

4.6. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION DE DATOS

Para llevar a cabo esta investigación fue fundamental contactar al personal del Grupo Intercultural de Salud Integral de San Mateo, quienes autorizaron el desarrollo de la investigación en la unidad de salud seleccionada. Se visitó dicho centro de salud dentro de su horario de atención de 7:00am a 3:00pm una vez por semana en un período de 1 mes con el fin de establecer una relación entre personal de salud e investigador; y proceder al reconocimiento en sus respectivos expedientes clínicos en las oficinas de estadística de esta unidad de salud. Utilizando el “Formulario de Notificaciones de Reacciones adversas Medicamentosas Asociadas a Insumos Médicos” se registraron las reacciones adversas medicamentosas referidas por los casos clínicos de las pacientes embarazadas diagnosticadas por infección de vías urinarias, tratadas con Nitrofurantoina 100mg tableta.

Una vez identificada una embarazada con diagnóstico de infección de las vías urinarias y se le prescribió Nitrofurantoína se procedió a completar el instrumento de recolección de la información, que es la ficha de notificación de reacciones adversas medicamentosas del ministerio de salud, con los datos del expediente clínico, y censo gerencial de la embarazada. Adema se procedió a la aplicación del Algoritmo de Naranjo y Colaboradores a través de entrevista directa con la paciente.

4.7. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Una vez recolectada la información se procedió a la respectiva validación y verificación de datos, para posteriormente iniciar el procesamiento de la información mediante el empleo del

programa estadístico SPSS versión 18. Utilizando Data Entry Builder, que permitió optimizar el rendimiento de los datos para luego ser presentados posteriormente en un documento Word.

4.8. CONSIDERACIONES ETICAS

Para la realización del estudio se hicieron gestiones y permisos entre ellos, se elaboró una carta de solicitud de permiso dirigida al médico responsable del Grupo Intercultural de Salud Integral de San Mateo para revisión de expedientes clínicos y censo gerencial de embarazadas, en acuerdo con la escuela de medicina Roberto Hodgson Joseph; y posteriormente solicitamos permiso a las embarazadas para llevar a cabo el llenado de los instrumentos, informándole que la entrevista era con fines investigativos y de carácter confidencial.

4.9. VARIABLES Y OPERACIONALIZACION

4.9.1. Variables independientes

1. Edad
2. Localidad de origen
3. Tipo de infección de vías urinarias
4. Comorbilidad

4.9.2. Variables dependientes

1. Otros tratamientos farmacológicos
2. Reacciones adversas medicamentosas.
3. Severidad de la reacción adversa medicamentosa
4. Sistema afectado
5. Imputabilidad.

Operacionalización de Variables Independientes.

Variables Independientes	Definición	Indicador	Valor / Escala
Edad	Cantidad de años que un ser ha vivido desde su nacimiento	años	Menores de 20 20 a 35 Mayores de 35
Localidad de origen	Barrio San Mateo, Barrio Nueva York y comunidades		Urbana Rural
Tipo IVU	Infección de cualquier parte del sistema urinario, originada por un agente infeccioso que puede o no producir síntomas		Asintomática Sintomática : IVU leve IVU severa
Comorbilidades	Son las enfermedades que adicionalmente presentan las embarazadas		SHG HTA Obesidad Amenaza de parto pretermino Anemia Diabetes

Operacionalización de Variables Dependientes.

Variables Dependientes	Definición	Unidad de medida	Dimensión
Otros Tratamientos Farmacológicos	Otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la comorbilidad o para complementar el tratamiento de la IVU	Miligramos	Cefalexina Tinidazol Sulfato Ferroso
Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM)	Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.		Náuseas Vómito Dolor abdominal Diarrea

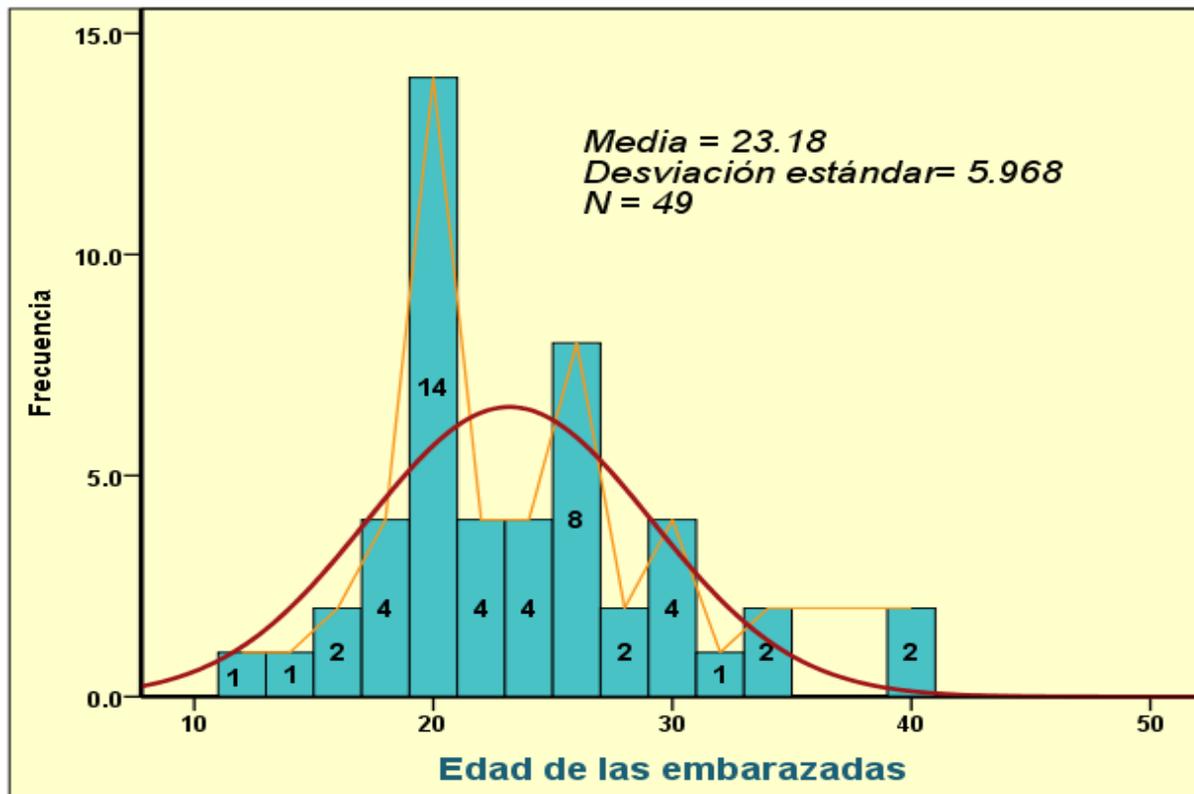
Severidad de las RAM	Grado de afectación a la salud o al desempeño habitual de la persona como consecuencia de la RAM	Criterio según el daño, letalidad o incapacidad que produce la RAM	Leve Moderada Severa Letal
Sistema Corporal Afectado	Es el sistema del cuerpo humano donde se presenta la RAM	Criterios anatomofisiológicos	Sistema respiratorio Sistema nervioso Sistema gastrointestinal Sistema genitourinario Sistema reproductor Otros
Imputabilidad	Análisis de la relación de causalidad entre RAM y el medicamento a través de la aplicación del algoritmo Naranjo y Colaboradores	Criterios de la escala Naranjo y Colaboradores: secuencia temporal, conocimiento previo, efecto de la retirada, reexposición, causas alternativas	Definitiva Probable Posible Condicionales No relacionada

5. ORGANIZACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

Se estudiaron a 49 mujeres embarazadas atendidas en el Grupo Intercultural de Salud Integral de San Mateo en el periodo de Enero a junio del año 2020 con infección de vías urinarias las cuales fueron manejadas con Nitrofurantoína, y se encontraron los siguientes datos:

Edad de las embarazadas	
Media	23.18
Mediana	21.00
Moda	20

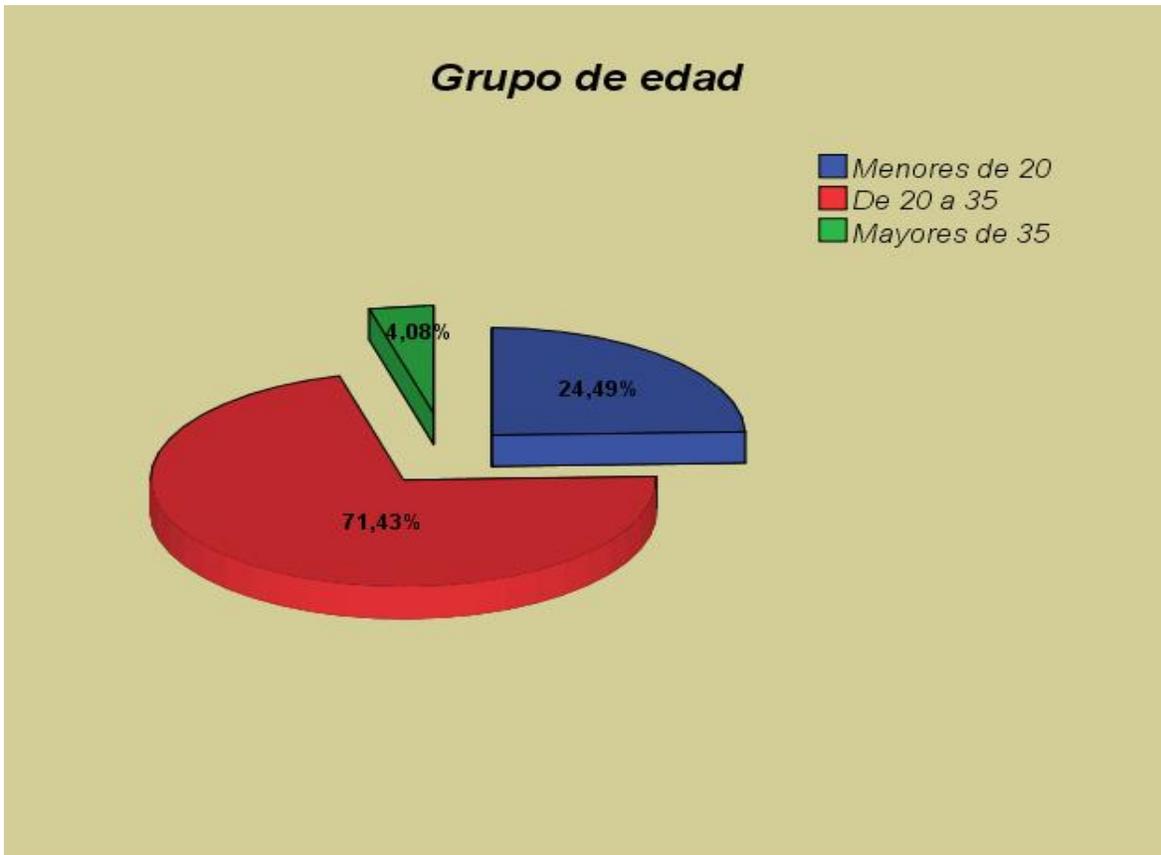
GRAFICO 1



FUENTE: FICHA DE REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM)

Estadísticamente la edad media de las embarazadas estudiadas fue de 23 años, la mediana de 21 años, y la moda de 20 años, lo cual refleja que gran porcentaje de los embarazos se da en la etapa de adultez, lo que indica que son mujeres sexualmente maduras y presentan menos riesgo para su embarazo.

GRAFICO 2



FUENTE: FICHA DE REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM)

Como se evidencia en el gráfico, en la distribución por grupos de edad existe un predominio en las edades de 20 a 35 años con un 71.43% que es el rango de edad propicio para llevar a cabo un embarazo saludable debido a que la mujer ha alcanzado su madurez anatómica y fisiológica. Seguido por las menores de 20 años con un 24.49% lo cual representa un problema de salud pública, siendo no conveniente un embarazo a esta edad, debido a que su cuerpo no ha alcanzado la madurez sexual, ocasionando problemas de índole biológico, psicológico y social lo cual repercute en la calidad de vida de la madre y de su familia con un riesgo latente para el niño.

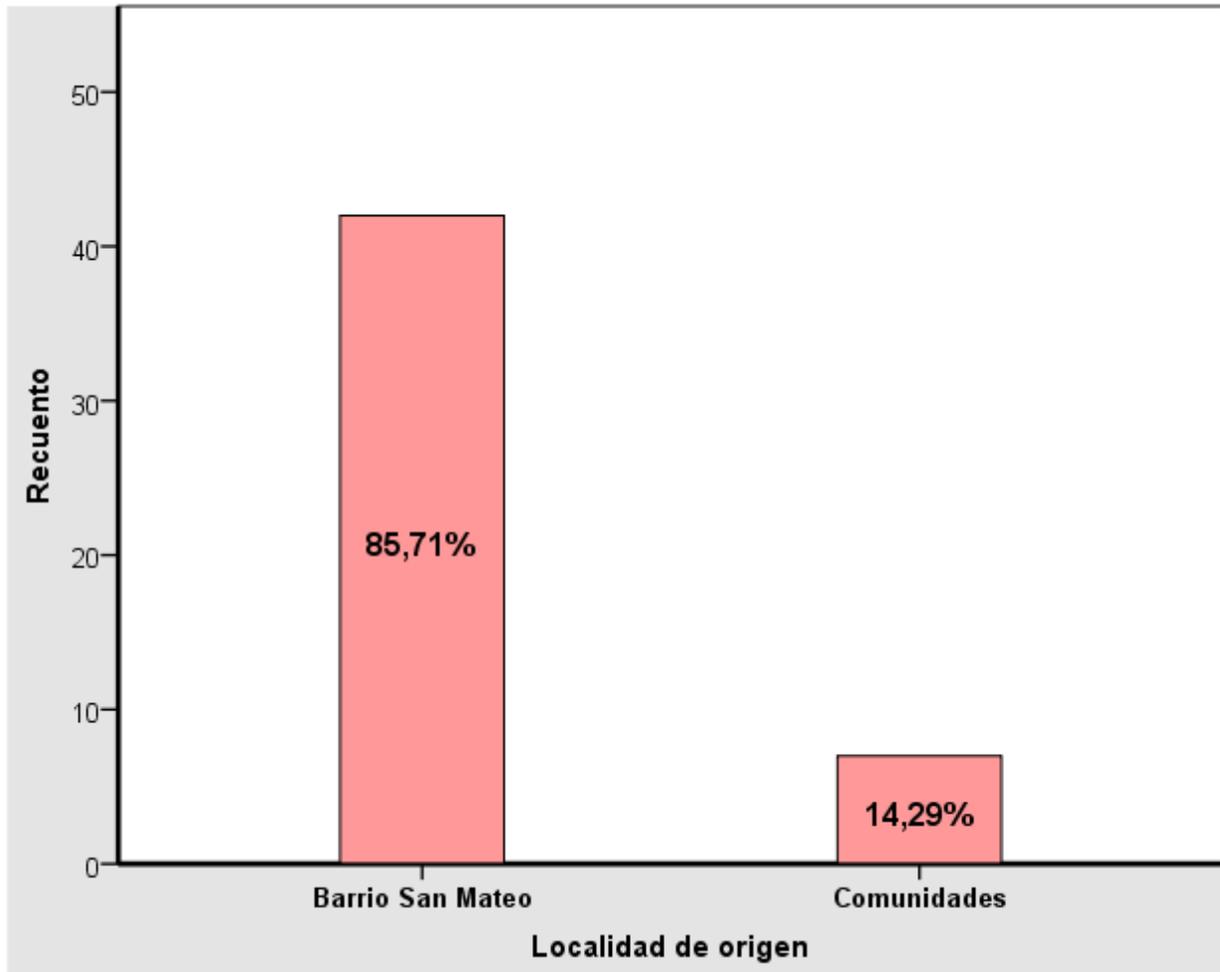
GRAFICO 3



FUENTE: FICHA DE REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM)

El gráfico nos muestra que la mayoría de las mujeres para el estudio son procedentes del sector urbano representando el 85.71 % y el restante de sector rural con 14.29% siendo esto de gran importancia para el control y seguimiento de estas embarazadas debido a la facilidad de acceso con la unidad de salud.

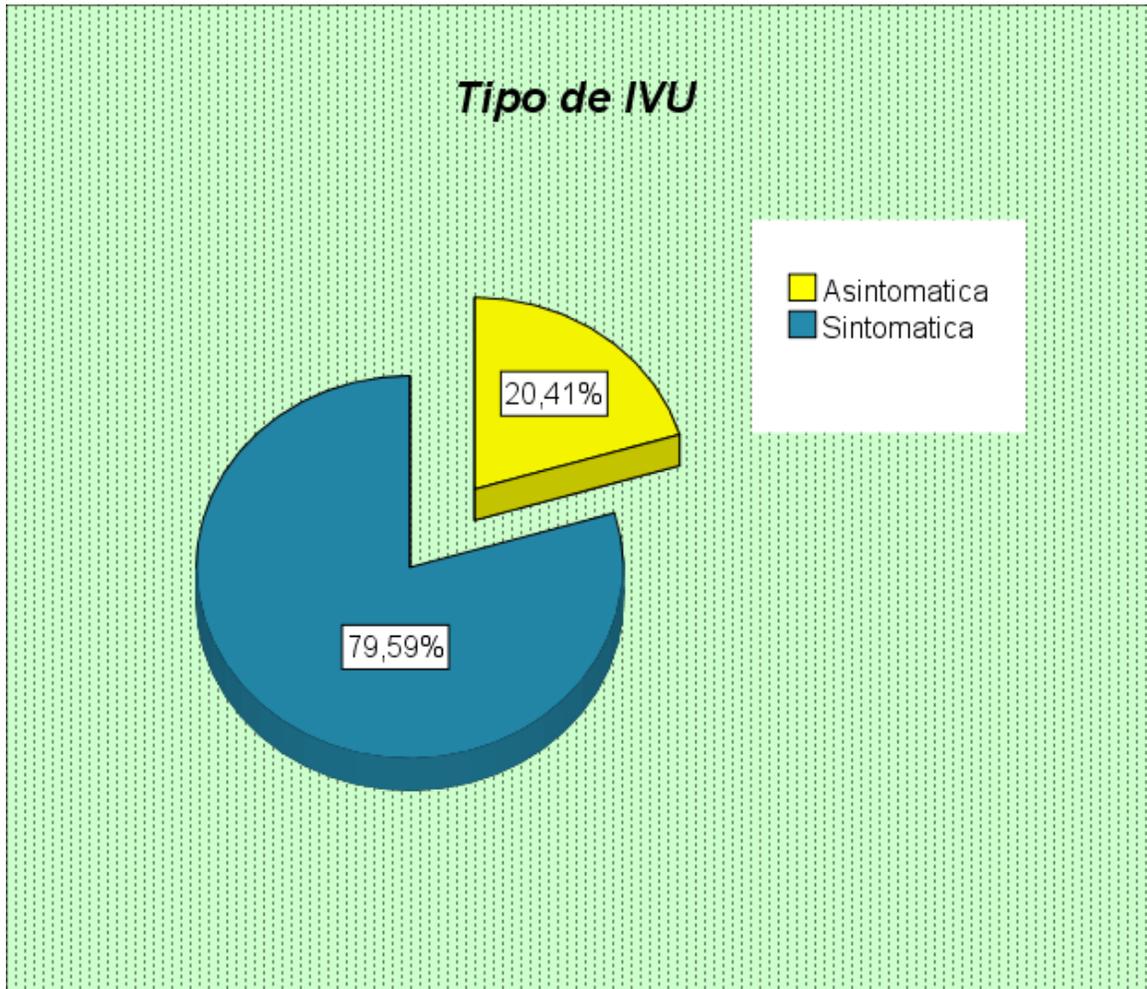
GRAFICO 4



FUENTE: FICHA DE REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM)

Como se indica en el gráfico de las 42 mujeres pertenecientes al sector urbano todas habitan en el barrio San Mateo representando un 85.71%. Ninguna vivía en el barrio Nueva York.

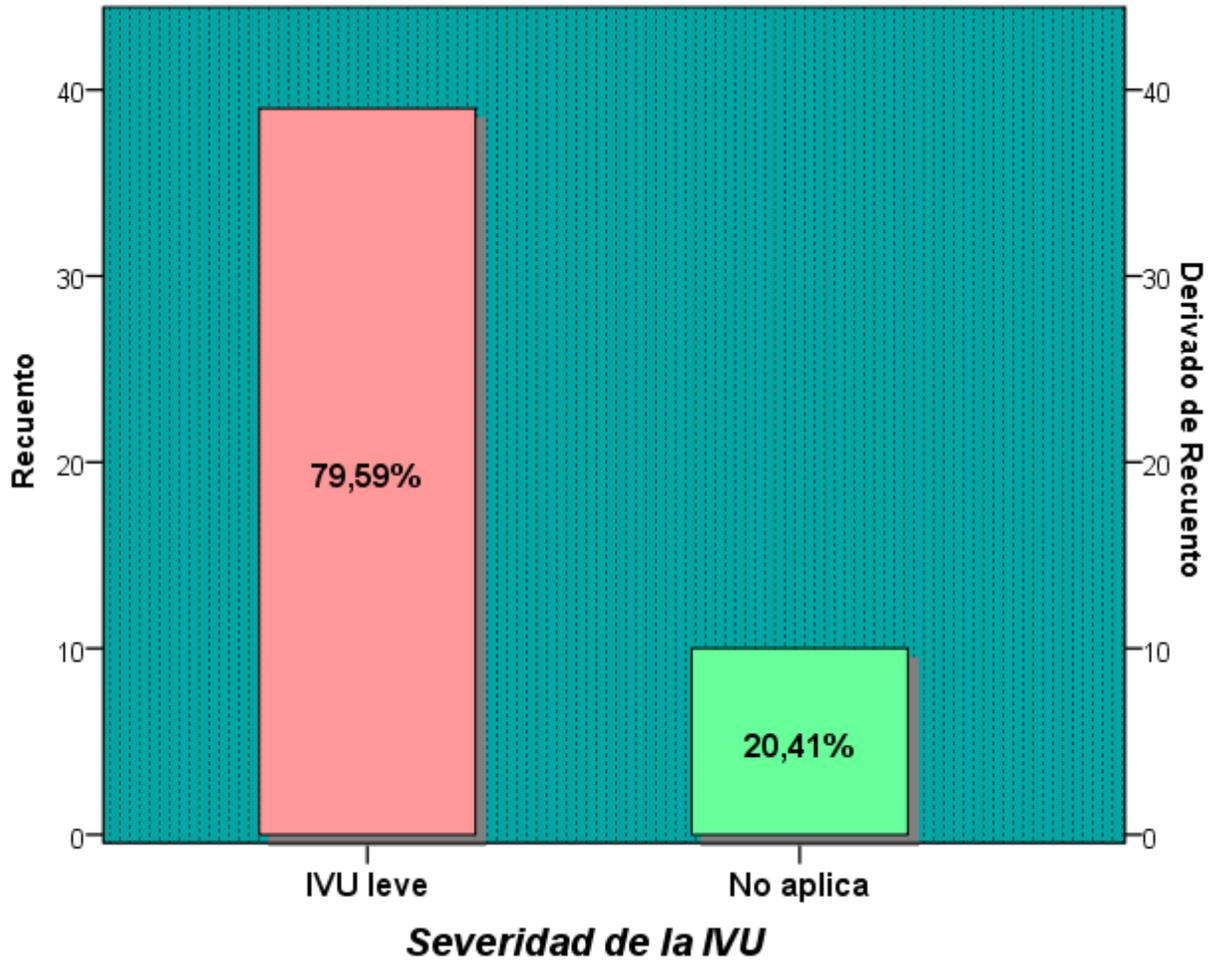
GRAFICO 5



FUENTE: FICHA DE REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM)

En el grafico se muestra que de todas las mujeres embarazadas con infecci3n de las v3as urinaria, 39 de ellas presentaron s3ntomas representando el 79.59% y solo 10 desarrollaron la infecci3n sin ninguna sintomatolog3a el cual equivale a un 20.41%. Esto nos indica que de todas las mujeres embarazadas con esta infecci3n la mayor3a tuvieron una presentaci3n cl3nica sintom3tica lo cual facilita el diagnostico.

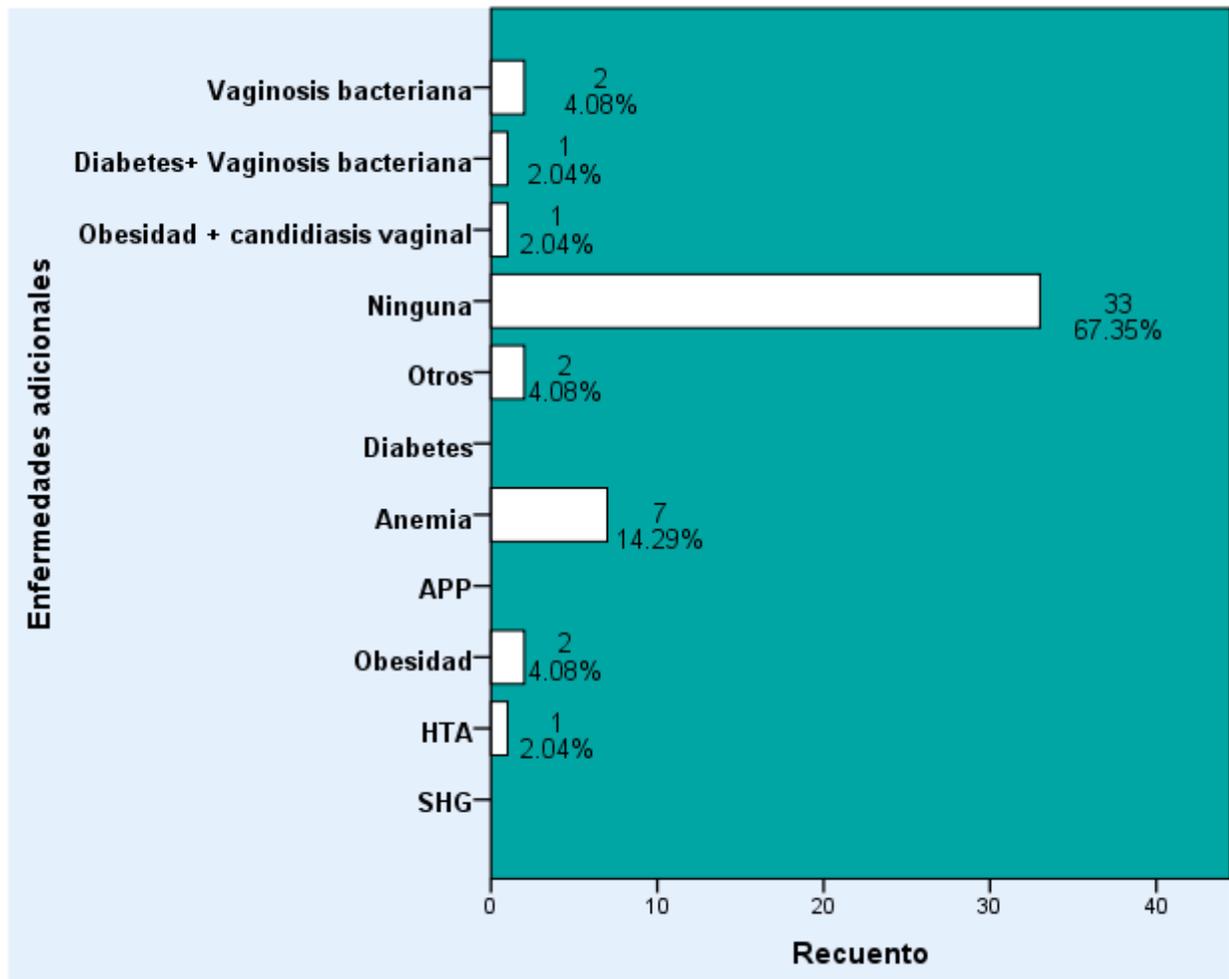
GRAFICO 6



FUENTE: FICHA DE REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM)

El grafico nos ilustra la severidad de la infección de vías urinaria que presentaron las embarazadas, donde se muestra que de las 39 que presentaron síntomas todas fueron de forma leve representando el 79.59%, ninguna presento sintomatología severa o pielonefritis y el 20.41% restante no aplican debido a que no presentaron ningún síntoma.

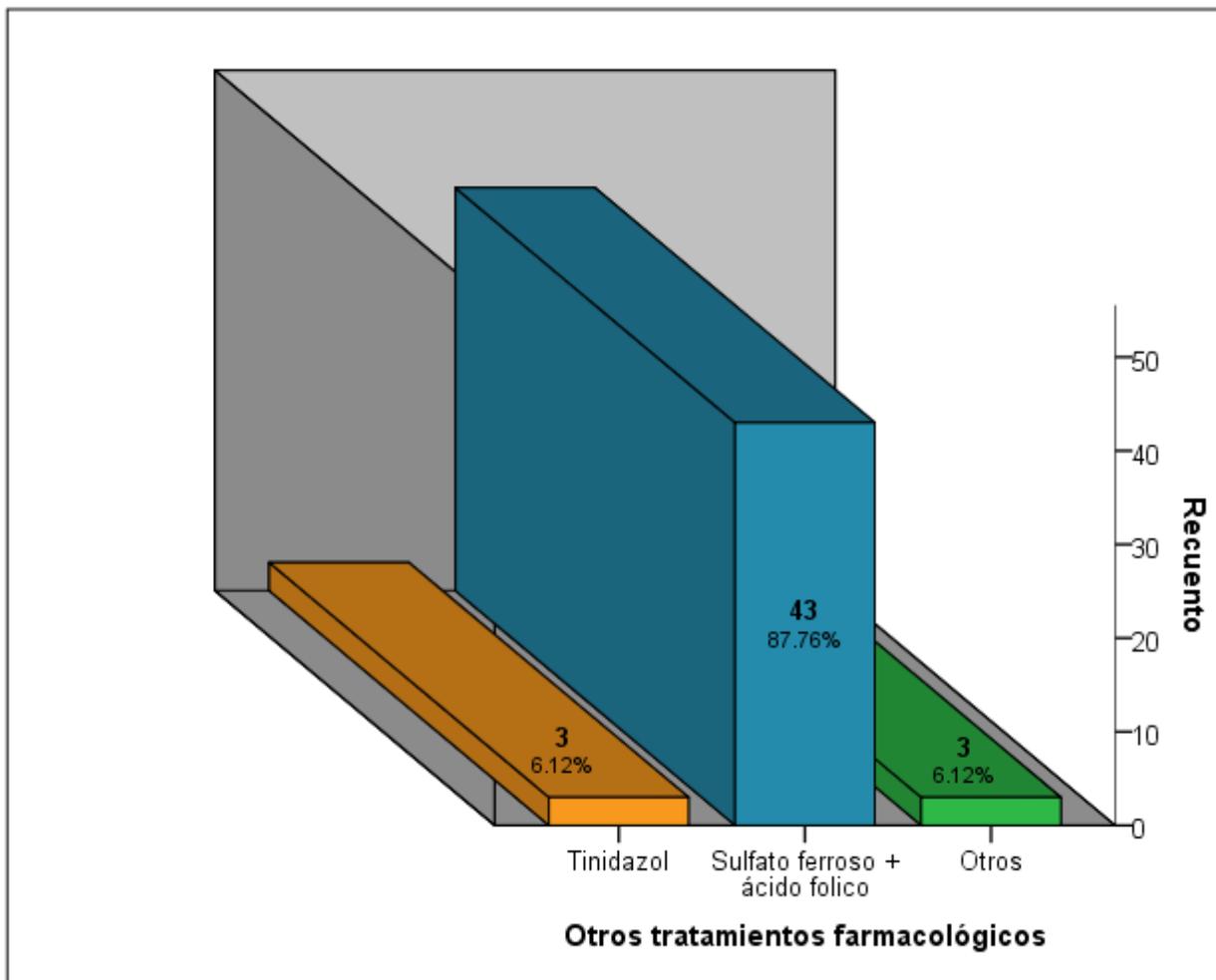
GRAFICO 7



FUENTE: FICHA DE REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM)

Como se indica en el gráfico las comorbilidades que presentaron las pacientes con mayor frecuencia fue anemia con un 14.29%; esto es debido a que la cantidad de sangre que circula por el cuerpo aumenta durante el embarazo más de lo habitual, necesitando por ende mayor cantidad de hierro y a su vez mas hemoglobina para suministrar oxígeno al producto. Seguido de las infecciones de transmisión sexual y obesidad; y en menor cantidad las enfermedades crónicas.

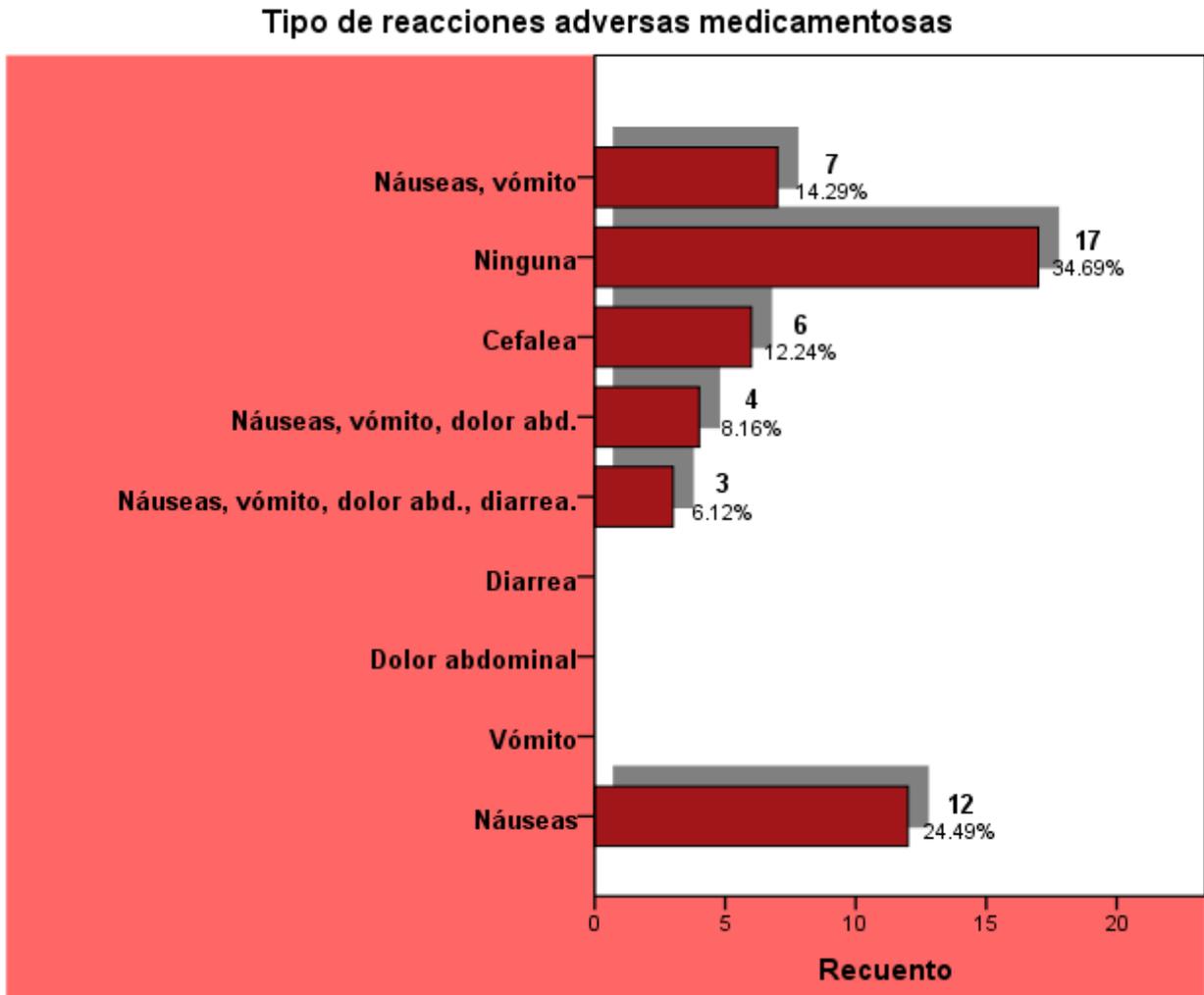
GRAFICO 8



FUENTE: FICHA DE REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM)

Como se muestra en el gráfico los tratamientos farmacológicos concomitantes más frecuentes fueron en primer lugar el sulfato ferroso + ácido fólico con un 87.76%, debido a que son comunes de prescribirse en las consultas prenatales, seguido del Tinidazol con un 6.12% lo cual concuerda con el gráfico anterior ya que la segunda patología más frecuente en las embarazadas estudiadas fue la ITS.

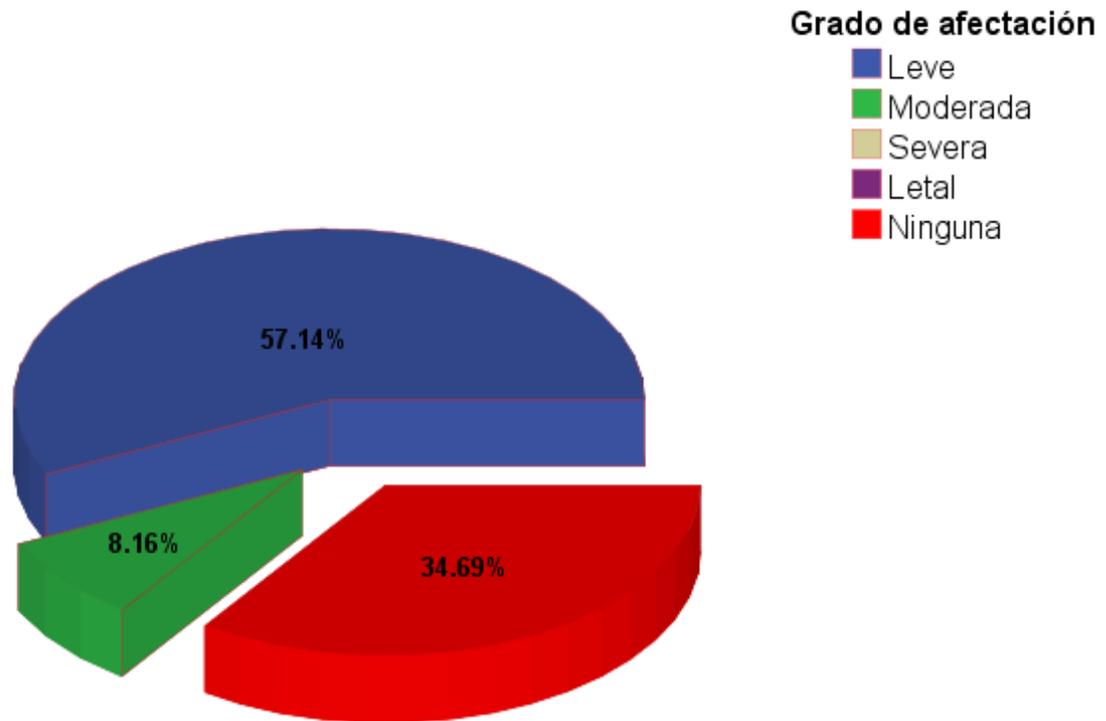
GRAFICO 9



FUENTE: FICHA DE REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM)

Como nos muestra el gráfico, las reacciones adversas medicamentosas (RAM) fueron: náuseas en 12 pacientes con un 24.49 %, náuseas y vómito con 14.29%, seguido de cefalea con 12.24% y en menor cantidad el dolor abdominal y diarrea. Demostrando a través de la relación causal que la presencia de estos síntomas son verdaderamente causados por el uso del tratamiento y no solo por el estado de la paciente, confirmado lo referido en el formulario Nacional de medicamentos 2014, las RAM que afectan dichos sistemas son el vómito y las náuseas.

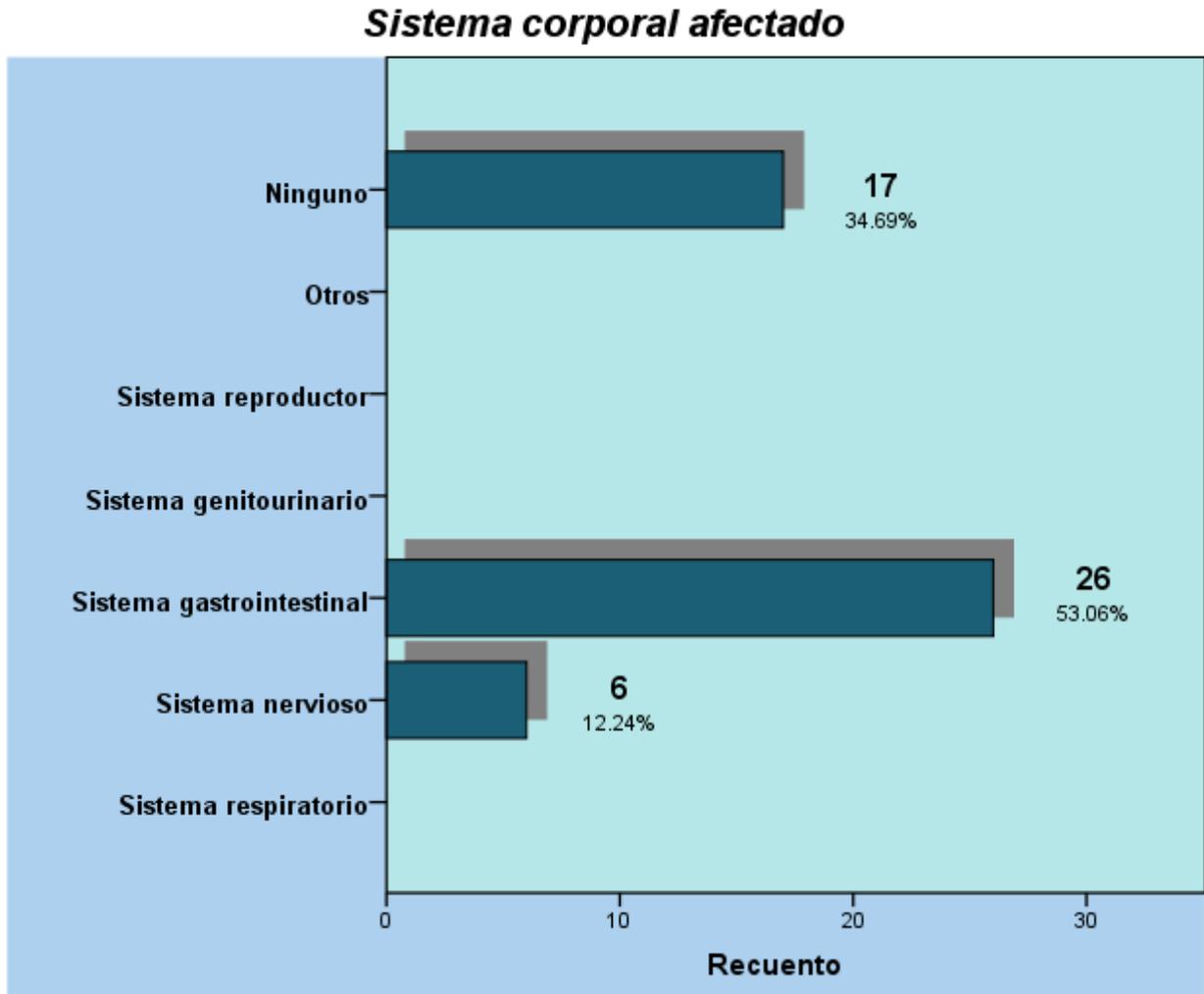
GRAFICO 10



FUENTE: FICHA DE REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM)

En el siguiente grafico se muestra el grado de afectación de las reacciones adversas donde el 57.14% presentaron reacciones leves, que no impedían a las pacientes a realizar sus actividades diarias ni a suspender el tratamiento, entre los síntomas adversos principalmente presentaron náuseas y vómito y solo una minoría de 8.16% presentaron síntomas moderado. El 34.69% restante no presentaron ninguna reacción adversa por ende no se midió el grado de severidad.

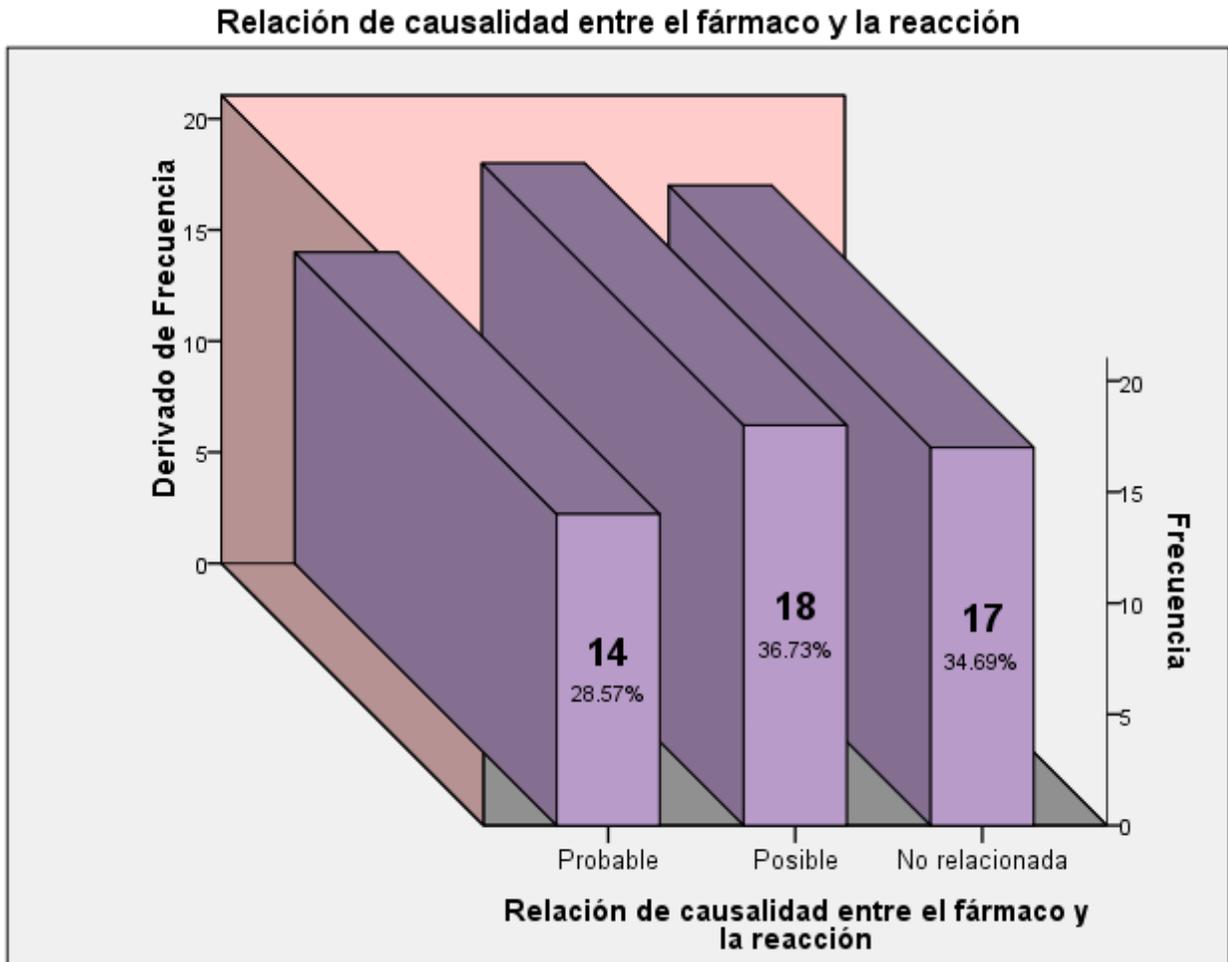
GRAFICO 11



FUENTE: FICHA DE REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM)

Como se muestra en el gráfico el sistema con mayor afección fue el sistema gastrointestinal con 53.06 % en comparación con el resto, se debe a que las reacciones adversas de mayor frecuencia del tratamiento en estudio se dan en este sistema como: vómito, náuseas, diarrea, dolor abdominal. Seguido por el sistema nervioso con un 12.24% presentando como principal reacción adversa cefalea.

GRAFICO 12



FUENTE: FICHA DE REACCION ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM)

En el grafico se muestra la relación de causalidad entre el fármaco y la reacción adversa mediante la aplicación del algoritmo de Naranjos y Colaboradores donde se muestra la imputabilidad de las reacciones como posible un 36.73%, probable 28.57% y no relacionada con el fármaco un 34.69%, debido a que no presentaron ninguna sintomatología. Lo que demuestra que la mayoría de los síntomas son posibles como consecuencia a la Nitrofurantoina, ya que el algoritmo excluye otras causas externas al fármaco como causantes de la reacción.

6. CONCLUSIÓN

Esta investigación monográfica concluye con la identificación de las reacciones adversas medicamentosas a Nitrofurantoína en embarazadas tratada por infección en las vías urinarias:

1. El rango de edades que más prevalece es de: 20 – 35 años 71.43 % referente a comorbilidades, las que más prevalecen es la anemia con un 14.29 % y las infecciones de transmisión sexual (ITS), los tratamientos farmacológicos concomitantes más frecuentes prescritos juntos con el tratamiento para la infección del tracto urinario (ITU) fueron: sulfato ferroso 87.76%, que es lo más común prescrito a las pacientes embarazadas seguido de la Tinidazol con un 6.12%.

2. Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más frecuentes fueron las náuseas con un 24.49 %, seguido de náuseas y vomito con un 14.29 % del total de la población estudiada.

3. Se evaluó una imputabilidad de las reacciones adversas con un valor posible de 36.73%, seguido de una imputabilidad probable de 28.57%. lo que determina que la reacción adversa por el uso de Nitrofurantoina fue en su mayoría posible de acuerdo a lo datos obtenidos al aplicar el algoritmo de Naranjo y colaboradores.

7. RECOMENDACIONES

El Ministerio de salud tienen dentro de sus estrategias la prevención y promoción , un ejemplo de la práctica de estas actividades es la captación y seguimiento de las embarazadas a través de los controles prenatales programados de forma periódica y de acuerdo a las necesidades de cada paciente con el objetivo de cuidar de la salud de la mujer y su bebe, detectar oportunamente factores de riesgo, diagnosticar y curar si es necesario, por lo anterior mencionado es una gran labor y responsabilidad del personal de salud cumplir con las normas y protocolos establecidos ya que son los que dan respuesta ante cualquier daño a la salud de la mujer por lo que recomendamos a todo los recursos que laboran en la atención a la mujer embarazada sea en el área pública o privada:

- 1- Brindar información clara a la mujer sobre su estado, factores de riesgo que presenta, si tiene alguna patología, los cambios fisiológicos propios del embarazo, para que la embarazada pueda seguir las indicaciones adecuadamente.
- 2- Orientar a la embarazada sobre los posibles eventos adversos que se pueden presentar en la administración de medicamentos, para que la mujer no desconozca y así prevenir el abandono de dicho tratamiento.
- 3- Llenar el formulario de notificación de reacciones adversas medicamentosas y reportarlo en la oficina correspondiente del MINSA.
- 4- Se recomienda a la embarazada seguir con las instrucciones dadas en cuanto a la dosis, horarios y días de tratamiento indicadas por el personal de salud; y reportar o acudir a la unidad de salud ante cualquier evento que afecte su salud.

8. REFERENCIAS

- Albert Figueras, A., Vallano, A., Narváez, E. (2003). Fundamentos metodológicos de los EUM. Barcelona-España: Fundación Instituto Catalán de Farmacología., Universidad Autónoma de Barcelona., Hospital Universitario Vall d’Hebron.
- Blandón, T. (Diciembre 2012 a Enero 2013). Gérmenes más frecuentes aislados del tracto genital en embarazadas. Hospital Fernando Vélez Páiz de Managua.
- Dr. Pavón, N. (Noviembre de 2012). “Diagnóstico y tratamiento de Infección de vías urinarias en embarazadas que acuden a Emergencia y consulta externa del Hospital Bertha Calderón Roque en Managua, Nicaragua”.
- Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. (11ma.ed.). McGraw Hill Interamericana.
- García N, Cruz R. (Marzo-Mayo 2014). “Prevalencia de reacciones adversas a Nitrofurantoína 100mg tableta, (microcristalina) en embarazadas, diagnosticadas con bacteriuria asintomática atendidas en los centros de salud; Pedro Altamirano, Silvia Ferrufino y Villa Libertad”. Managua.
- J.R. Laporte, G. Tognoni. Principios de epidemiología del medicamento. Salud Pública. 2da Edición. Masson Salvat Medicina.
- Manual APA. Citas y Referencias. (Septiembre 2009). (6ta.ed.).
- MINSA. Formulario Nacional de Medicamentos. (2014). (7ma. ed.).
- MINSA. (2017). Norma y guía para la notificación obligatoria de reacciones adversas asociadas a insumos médicos. Normativa 063.
- MINSA. (septiembre 2018). Protocolo para el abordaje de las patologías más frecuentes del alto riesgo obstétrico. Normativa 077.
- Sevilla, L. (Abril del 2010). Infección de vías urinarias en la mujer, realizado en el Hospital Metropolitano Vivian Pellas de Managua.
- Velásquez, L. (Diciembre del 2012 y enero del 2013). Infección de vías urinarias en embarazadas. Hospital Fernando Vélez Páiz de Managua.

9. WEBGRAFIA

□□Abarzúa CF, Zajer C, Donoso B, Belmar J, Riveros JP, González BP, Oyarzún E. (2002). Reevaluación de la sensibilidad antimicrobiana de patógenos urinarios en el embarazo. [en línea]. Rev Chil Obstet Ginecol. Pontificia Universidad Católica de Chile. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchog/v67n3/art11.pdf>

□□Cárdenas Cejudo A, Figueroa DM, Domínguez Jiménez B, Guzmán de la Garza L, Ayorro Kuribreña C. (2004). Guía para el tratamiento de las IVU en embarazadas. [en línea]. Disponible en: http://www.smu.org.mx/guias_infecciones/capitulo3.pdf

□□González P. (1997). Infección urinaria. Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. [en línea]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/Departamentos/Obstetricia/AltoRiesgo/IVU.html> P. Tenke, F. Wagenlehner. (2010). Guía clínica sobre las infecciones urológicas. [en línea]. © European Association of Urology. Disponible en: http://uroweb.org/wp_content/uploads/17-GUIA-CLINICA-SOBRELAS-INFECCIONES-UROLOGICAS.pdf

□□Gómariz M, Vicente D, Pérez Trallero E. (1998). Infecciones urinarias no complicadas. [en línea]. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/publicaciones/docs/urinarias.pdf>

□□Laporte, J., & Capellá, D. (2007). Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables por medicamentos. [En línea]. J. Laporte, & G. Tognoni, *Principio de epidemiología del medicamento* (2º ed.). Disponible en: <http://www.icf.uab.es/pem/docs/cap5.pdf>

□□Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). (2005). Protocolo de la infección urinaria durante el embarazo. [en línea]. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: http://www.msc.es/estadEstudios/publicaciones/docs/vol29_2InfecUrinariaEmbarazo.pdf Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/765/4/TESIS%20FINAL%20final%202.pdf>

□□Gil García, P., Menco, A., Dr. Hernández, R. (Mayo de 2008). LA FARMACOVIGILANCIA: ASPECTOS GENERALES Y METODOLOGICOS. [en línea]. Medellín. Disponible en: http://bdigital.ces.edu.co:8080/dspace/bitstream/123456789/323/2/La_farmacovigilancia_aspectos_generales_metodologicos.pdf

□□MedlinePlus. Anemia hemolítica inmunitaria inducida por medicamentos. [en línea] .
información de salud para usted. Disponible en:
<https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000578.htm>

10. ANEXOS.

MINISTERIO DE SALUD
CONFIDENCIAL
FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A INSUMOS MÉDICOS

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

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 Via 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 Via 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

Tomado de: MINSA. (2011). Norma y guía para la notificación obligatoria de reacciones adversas asociadas a insumos médicos. Normativa 063.

Tabla No2. Algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de una RAM

Pregunta	Si	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	+1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
Puntuación total			

Tomado de: Gil García, P., Menco, A., Dr. Hernández, R. (Mayo de 2008). LA FARMACOVIGILANCIA: ASPECTOS GENERALES Y METODOLOGICOS. [en línea]. Madellín. Disponible en:

http://bdigital.ces.edu.co:8080/dspace/bitstream/123456789/323/2/La_farmacovigilancia_aspectos_generales_metodologicos.pdf.

Tabla No 3. Clasificación de las reacciones adversas según su gravedad

Letal o fatal	La reacción contribuye directa o indirectamente con la muerte del paciente
Grave	La reacción amenaza directamente la vida del paciente (ej. 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).
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).

Tomado de: J.R. Laporte, G. Tognoni. Principios de epidemiología del medicamento.

CRONOGRAMA	
FECHA	ACTIVIDADES
20-26 de Agosto	Delimitación del tema de investigación.
27 de Agosto	Entrega de propuesta del tema para protocolo de investigación en la escuela de medicina, y aceptación del mismo.
28 de Agosto - 2 de Septiembre	Revisión bibliográfica.
3 – 9 de Septiembre	Coordinar y organizar el permiso con la unidad de salud de San Mateo, para realizar proyecto de investigación.
10 – 16 de Septiembre	Revisión de expedientes clínicos necesarios para la elaboración del diseño metodológico.
17 de Septiembre – 5 de Octubre	Elaboración del protocolo de investigación.