

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



IDENTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
DEL MICOFENOLATO DE MOFETILO 250 MG TABLETA EN PACIENTES DE
TRASPLANTE RENAL

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD PRÁCTICA PROFESIONAL SUPERVISADA

PRESENTADO POR

HELLEN SARAÍ MELÉNDEZ AGUILAR

PARA OPTAR AL GRADO DE

LICENCIADA EN QUÍMICA Y FARMACIA

OCTUBRE, 2024

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO JUAN ROSA QUINTANILLA

SECRETARIO GENERAL

LICENCIADO PEDRO ROSALÍO ESCOBAR CASTANEDA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANA

MAESTRA NANCY ZULEYMA GONZÁLEZ SOSA

SECRETARIA

LICENCIADA EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCIÓN GENERAL DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL (AD-HONOREM)

MAESTRA KATIA LISSETTE MARTÍNEZ DE PALACIOS

HOSPITAL NACIONAL DR. JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ ZACAMIL

TUTOR EXTERNO

LICENCIADO RAFAEL ERNESTO GUERRERO GARCÍA

TRIBUNAL EVALUADOR

ASESORA DE ÁREA EN SALUD PÚBLICA

MAESTRA NURIAN LISSETH PÉREZ DE MARÍN

ASESORA

LICENCIADA THANIA GISSELLA BENÍTEZ LÓPEZ

TUTORA INTERNA

LICENCIADA ROXANA MARÍA MIRANDA DE QUINTANILLA

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

El primer lugar siempre será para Dios, agradezco todas las oportunidades y puertas que ha abierto para mi vida y esto incluye mi carrera universitaria. A Él sea la gloria por cada logro, capacidad y todo el esfuerzo en esta meta que me permitió culminar.

Dedico este trabajo a mi padre, José Antonio Meléndez Hernández, que partió a la presencia del Señor, pero me dejó un legado de perseverancia, disciplina y honestidad. Gracias por todo el esfuerzo, los recursos y hasta el último aliento que dio, para que yo pudiese llegar a la meta. Cumplimos nuestro sueño, de ser graduada de la prestigiosa Universidad de El Salvador.

Agradezco a mi madre Delmi Aguilar de Meléndez, por apoyarme desde el inicio hasta el final de mi carrera, agradezco todos los regaños, felicitaciones, las oraciones, el tiempo, los recursos y las fuerzas que invirtió para poder sacarme adelante. Espero honrar siempre ese sacrificio y retribuir de alguna forma todo lo que ha hecho por mí.

Doy gracias también a mi tutora interna, Licda. Roxana Miranda, por el cariño hacia mi persona, dedicación y mucha paciencia. Que Dios recompense en gran manera su vida y la de su familia.

Agradezco también a los docentes M.Sc. Delmy Hernández, M.Sc. Nurian Pérez, Lic. Luis Guido, M.Sc. Karla Villalta, Dr. Alberto Galdámez, Lic. Francisco Mixco, Lic. Alvin Cruz, Licda. Ana Luisa Cruz y M.Sc. Eliseo Ayala; por la motivación, palabras de aliento y ayuda en mis ciclos académicos.

ÍNDICE GENERAL

	Pág. N°
RESUMEN	
CAPÍTULO I	10
1.0 INTRODUCCIÓN	11
CAPÍTULO II	12
2.0 OBJETIVOS	13
CAPÍTULO III	14
3.0 MARCO TEÓRICO	15
3.1 Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández”, Zacamil	15
3.2 Farmacovigilancia	16
3.3 Reacción adversa a medicamento	23
3.4 Micofenolato de mofetilo	26
CAPÍTULO IV	31
4.0 PRODUCTO FINAL	32
CAPÍTULO V	80
5.0 CONCLUSIONES	81
CAPÍTULO VI	82
6.0 RECOMENDACIONES	83
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	
ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N°		Pág. N°
1	Presentación de micofenolato de mofetilo dispensado en el Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández”, Zacamil.	29
2	Reacciones adversas declaradas por el fabricante.	30
3	Pacientes que presentaron infecciones del tracto urinario.	54
4	Pacientes que manifestaron algún tipo de infección gastrointestinal.	55
5	Alergias o afecciones de la piel.	56
6	Síntomas gastrointestinales.	57
7	Infecciones del tracto respiratorio.	58
8	Pacientes que presentaron procesos gripales con frecuencia.	59
9	Trastornos psiquiátricos.	60
10	Trastornos del sistema nervioso.	61
11	Pacientes que experimentaron taquicardia.	62
12	Trastornos del sistema respiratorio.	63
13	Trastornos del sistema digestivo.	64
14	Trastornos de la piel.	65
15	Pacientes que presentaron artralgia.	66
16	Pacientes que observaron alguna alteración renal.	67
17	Reacciones adversas muy frecuentes identificadas.	70
18	Reacciones adversas frecuentes identificadas.	72

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N°		Pág. N°
1	Clasificación de las reacciones adversas.	24
2	Las principales reacciones adversas del micofenolato de mofetilo.	28
3	Caracterización de los pacientes.	46
4	Datos e historial clínico del paciente seleccionado N° 1.	47
5	Datos e historial clínico del paciente seleccionado N° 2.	48
6	Datos e historial clínico del paciente seleccionado N° 3.	49
7	Datos e historial clínico del paciente seleccionado N° 4.	50
8	Datos e historial clínico del paciente seleccionado N° 5.	51
9	Datos e historial clínico del paciente seleccionado N° 6.	52
10	Datos e historial clínico del paciente seleccionado N° 7.	53
11	Pacientes que presentaron infecciones del tracto urinario.	54
12	Pacientes que manifestaron algún tipo de infección gastrointestinal.	55
13	Alergias o afecciones de la piel.	56
14	Síntomas gastrointestinales.	57
15	Infecciones del tracto respiratorio.	58
16	Pacientes que presentaron procesos gripales con frecuencia.	59
17	Trastornos psiquiátricos.	60
18	Trastornos del sistema nervioso.	61
19	Pacientes que experimentaron taquicardia.	62
20	Trastornos del sistema respiratorio.	63
21	Trastornos del sistema digestivo.	64
22	Trastornos de la piel.	65
23	Pacientes que presentaron artralgia.	66

24	Pacientes que observaron alguna alteración renal.	67
25	Sospecha de reacciones adversas del Pte. N° 1 observadas en su expediente electrónico.	68
26	Sospecha de reacciones adversas del Pte. N° 4 observadas en su expediente electrónico.	69
27	Reacciones adversas muy frecuentes identificadas.	69
28	Reacciones adversas frecuentes identificadas.	71
29	Sospecha de reacciones adversas por paciente.	73
30	Plantilla de base de datos de la historia clínica del paciente.	76
31	Plantilla guía de la entrevista a pacientes.	77

RESUMEN

Ejecutar farmacovigilancia es un ejercicio inherente para velar por la seguridad de los pacientes, sin embargo, muchas veces identificar las reacciones adversas a medicamentos no siempre es oportuna a causa de la falta de interés de los pacientes y personal médico en la notificación de las mismas y el limitado personal farmacéutico del Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández” Zacamil.

La modalidad de práctica profesional supervisada, puede brindar a la institución un recurso profesional que responde a la necesidad para poder llevar a cabo farmacovigilancia activa, según los lineamientos de la normativa, para los medicamentos de reciente incorporación. Por ello la finalidad de este estudio es demostrar las sospechas de reacciones adversas al micofenolato de mofetilo 250 mg, en pacientes receptores de trasplante renal.

La metodología descriptiva facilitó identificar las reacciones adversas por medio de la observación del expediente clínico electrónico y la entrevista, para poder elaborar y entregar un reporte detallando las sospechas de reacciones adversas identificadas, al comité de farmacovigilancia del Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández Zacamil”.

El 57% de los pacientes estudiados experimentaron al menos 1 reacción adversa “muy frecuente”, principalmente alergias en la piel e infecciones gastrointestinales; de los cuales el 29% de los pacientes requirió de tratamiento hospitalario. El 100% de los pacientes experimentaron al menos 2 reacciones adversas “frecuentes”, siendo estas, temblor en las extremidades, estreñimiento y alopecia.

Se recomienda, brindar seguimiento a las sospechas ya investigadas e identificar otras posibles reacciones a largo plazo; y ejecutar farmacovigilancia activa para el Tacrolimus 1 mg sólido oral, medicamento concomitante con micofenolato, ya que, en los hallazgos de esta investigación, se obtuvo un paciente con sospecha de reacción adversa atribuible a dicho fármaco.

CAPÍTULO I

1.0 INTRODUCCIÓN

El Hospital Nacional Dr. Juan José Fernández Zacamil, como institución pública que brinda servicios de salud de segundo nivel de atención, debe ejecutar mecanismos de vigilancia de la seguridad y efectividad de los medicamentos.

Bajo la modalidad de práctica profesional supervisada, se realizó un estudio en dicha institución que tuvo una duración de 940 horas; para la identificación de sospecha de reacciones adversas al micofenolato de mofetilo 250 mg, en los pacientes receptores de trasplante renal, de la subespecialidad de nefrología, que se llevó a cabo desde febrero hasta agosto del año 2024.

Se identificaron las reacciones adversas del fármaco en cuestión, para reportarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia, institución encargada que establece en su normativa, llevar a cabo farmacovigilancia activa, para los medicamentos de recién incorporación al listado de la institución, para su monitoreo y seguridad de los pacientes.

La farmacovigilancia activa es una iniciativa que utiliza metodologías ordenadas y sistemáticas para detectar sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Después de procesar los datos de la historia clínica electrónica y las entrevistas con los pacientes, se descubrieron varios pacientes con sospechas de múltiples reacciones adversas a micofenolato de mofetilo, la mayoría de las cuales eran gastrointestinales y algunos pacientes necesitaron el ingreso hospitalario.

Como producto de la práctica, se elaboró un reporte y luego se entregó al comité de farmacovigilancia del hospital, que describe la metodología, las técnicas utilizadas, resultados y conclusiones; para que la institución le dé el manejo y haga el respectivo reporte de los casos comprobados que se encontraron.

CAPÍTULO II

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Demostrar sospechas de reacciones adversas a medicamentos del micofenolato de mofetilo 250 mg en pacientes de trasplante renal.

2.2 Objetivos específicos

2.2.1 Caracterizar a los pacientes de trasplante renal administrados con Micofenolato de Mofetilo.

2.2.2 Identificar sospechas de reacciones adversas a medicamentos en pacientes de trasplante renal.

2.2.3 Reportar las sospechas de reacciones adversas al medicamento al comité de farmacovigilancia del hospital.

CAPÍTULO III

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández”, Zacamil

3.1.1 Antecedentes

El Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández”, Zacamil, ubicado en calle la ermita y avenida Castro Moran, urbanización José Simeón Cañas, colonia Zacamil, Mejicanos, San Salvador, Centro América; dando un horario de atención emergencias 24/7 y atención al público.¹

Es una institución de segundo nivel de atención del Ministerio de Salud de El Salvador, la cual brinda servicios en las cuatro especialidades básicas: medicina interna, cirugía, pediatría, ginecología y obstetricia, pero que por la demanda y su desarrollo e innovación tecnológica se le han ido agregando otros servicios de alta complejidad.

Las subespecialidades son las siguientes: gastroenterología, reumatología, neumología, neurología, nutriología, nefrología, cardiología, odontología, endocrinología, oftalmología, cirugía maxilofacial, cirugía pediátrica, cirugía vascular, cirugía oncológica, cirugía plástica, neurocirugía, urología, coloproctología, otorrinolaringología, ortopedia, cirugía pediátrica, neonatología y clínica integral de Terapia Antirretroviral (TAR), clínica de atención a personas víctimas de violencia y salud mental, una clínica de manejo del dolor y cuidados paliativos.

También cuenta con centro oftalmológico, una unidad cardiometabólica y cirugía laparoscópica avanzada, centro endoscópico diagnóstico y terapéutica y centro de dermatología; centro de radioterapia, oncología clínica y nefrología y a partir del año 2023 se han agregado: unidad de hemodiálisis, unidad de pie diabético y unidad de cuidados intensivos, convirtiéndose con en un hospital de referencia nacional para otros hospitales departamentales y básicos de 2º nivel de atención que desconcentran parcialmente la atención de hospitales de tercer nivel.²

3.1.2 Actualidad

A partir del año 2022 el Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández” Zacamil, ha ampliado la oferta de formación de médicos especialistas a través de residencias médicas en las subespecialidades de oftalmología, coloproctología, anestesiología, urología, otorrinolaringología, cirugía laparoscópica avanzada, cirugía endoscópica, dermatología, medicina paliativa, patología y las especialidades básicas de medicina interna, cirugía general, pediatría y ginecoobstetricia, ortopedia y traumatología, nefrología, reumatología, endocrinología, cuidados paliativos.

Además de continuar como establecimiento de formación y docencia para estudiantes de medicina y carreras paramédicas (enfermería, química y farmacia, nutrición, fisioterapia, laboratorio clínico y radiología,) mediante convenios firmados con Universidad de El Salvador y otras universidades.

Gracias a la implementación de recursos tecnológicos y a la capacitación del personal, uno de los avances más significativos en el Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández” Zacamil, es el inicio de cirugía de trasplante de riñón desde octubre de 2023, con el programa de trasplante renal, realizando 2 cirugías por mes a criterio de las autoridades encargadas de llevar a cabo este tipo de cirugías y de su disponibilidad; siendo un total de 7 trasplantes hasta principios del mes de mayo de 2024.

3.2 Farmacovigilancia

3.2.1 Antecedentes

En la década de 1960 varios países iniciaron la vigilancia de los medicamentos, a raíz de la epidemia de focomelia en recién nacidos causada por la Talidomida.

En 1968 la OMS, en el marco del Programa Internacional para el monitoreo de medicamentos, propuso la creación de un centro para la farmacovigilancia, establecido actualmente en Uppsala, Suecia.

Septiembre de 2010, El Consejo Directivo de la Organización Panamericana de la Salud aprobó Resolución CD 50.R9 apoyar a los países de la región para fortalecer sus capacidades reguladoras

con el objetivo de garantizar la calidad, inocuidad y eficacia de los medicamentos y productos biológicos.³

3.2.2 Definición

Farmacovigilancia (FV), es la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de las reacciones adversas o cualquier otro problema de salud relacionado con medicamentos o vacunas.⁴

La farmacovigilancia tiene los siguientes objetivos principales:

- Mejorar la atención y la seguridad del paciente en relación con el uso de productos farmacéuticos, productos naturales, suplementos vitamínicos, vacunas, homeopáticos y donativos de los antes mencionados y todas las intervenciones médicas.
- Detectar problemas relacionados con el uso de productos farmacéuticos, productos naturales, suplementos vitamínicos, vacunas, homeopáticos y donativos de los antes mencionados y comunicar los hallazgos de manera oportuna.
- Contribuir a la evaluación riesgo-beneficio, la eficacia y el riesgo de los productos farmacéuticos, productos naturales, suplementos vitamínicos, vacunas, homeopáticos y donativos, conduciendo a la prevención de daños y maximización de beneficios.
- Fomentar el uso seguro, racional y más efectivo de los productos farmacéuticos, productos naturales, suplementos vitamínicos, vacunas, homeopáticos y donativos de los antes mencionados.

Los medicamentos necesitan una vigilancia continua en cada uno de los países en los que se utilizan, donde, además las diferentes características de la población pueden hacer que las condiciones de administración y las consecuencias derivadas del uso de los medicamentos sean diferentes.

Los principales actores involucrados en la farmacovigilancia:

- Paciente: persona que hace uso del medicamento, puede verse afectada o beneficiada, en mayor o menor medida por el medicamento.

- Autoridad reguladora: Superintendencia de regulación sanitaria, antes dirección nacional de medicamentos.
- Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV): cuya función es básicamente monitorear todo lo relacionado a vigilancia de los medicamentos, autorizados en el territorio nacional.
- Ciudadano: persona que no necesariamente está haciendo uso de los medicamentos, pero se ve directamente o indirectamente relacionada con su uso.
- Centro de la Organización Mundial de la Salud y Uppsala Monitoring Centre, OMS/UMC: centro que a nivel mundial recolecta toda la información sobre los medicamentos, que se utilizan a nivel mundial y provee la información científica necesaria, para ayudar a las autoridades regulatorias y a los centros nacionales de farmacovigilancia; a prevenir y a resolver situaciones que se puedan presentar asociadas con dichos medicamentos.
- Instituciones prestadoras de servicios de salud: Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Ministerio de Salud de El Salvador, Comandos de Sanidad Militar, Fondo Solidario para la Salud, Instituto Salvadoreño de Bienestar Magisterial y hospitales privados.
- Profesionales de la salud: médicos, enfermeras, farmacéuticos, laboratoristas clínicos, nutricionistas, fisioterapeutas, etc.
- Industria Farmacéutica: actor directamente relacionado con la farmacovigilancia, al producir los medicamentos.

El fin fundamental de la Farmacovigilancia es proporcionar en forma continua la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, posibilitando así que se puedan efectuar aquellas medidas que se consideren indispensables para asegurar, en lo posible, que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación riesgo-beneficio favorables para la población usuaria, tanto en el ámbito de las instituciones públicas como en el privado.

Relación entre los beneficios y los riesgos que presenta el uso de un medicamento. Sirve para expresar un juicio sobre la función del medicamento en la práctica médica, basado en datos sobre su eficacia y seguridad y en consideraciones sobre su posible uso indebido, la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, etc. El concepto puede aplicarse a un solo medicamento o a las comparaciones entre dos o más medicamentos empleados para una misma indicación.

3.2.3 Métodos de farmacovigilancia

Los métodos de farmacovigilancia que se pueden llevar a cabo son los siguientes:

3.2.3.1 Vigilancia pasiva: Sistema de notificación espontánea.

Método de farmacovigilancia basado en la comunicación, recogida y evaluación de notificaciones de sospechas de RAM, realizadas por un profesional de la salud, la industria farmacéutica y/o los pacientes.

La notificación espontánea (farmacovigilancia pasiva) es información sobre reacciones adversas a un medicamento/vacuna, falla terapéutica, error de medicación, error programático o cualquier otro problema relacionado a medicamento, obtenida mediante informe voluntario de un profesional de la salud, paciente/ciudadano.

Se realiza a través de reporte espontáneo:

- Sistemas de reportes análogos.
- Sistemas digitales.
- Sistema para profesionales de la salud e industria.
- Sistemas abiertos a los pacientes.

Las ventajas de la farmacovigilancia pasiva son: sistema sencillo y barato, es válido para todos los medicamentos y toda la población, comienza desde el momento en que se comercializa un medicamento y es permanente, genera señales de alerta a partir de las cuales pueden realizarse estudios más profundos, detecta RAM de baja frecuencia que no han sido observadas en los ensayos clínicos, permite obtener datos de todos los ámbitos en los que se emplean los medicamentos y contribuye a sostener una cultura en farmacovigilancia.

3.2.3.2 Estudios Epidemiológicos: estudio cohorte y caso-control. ⁵

Son un componente clave en la evolución de los eventos adversos y útiles para la validación de señales de notificaciones espontáneas y serie de casos.

A continuación, los subtipos de estudios epidemiológicos:

- Estudio cohortes: Individuos identificados en función de la presencia o ausencia de exposición a un determinado factor.

- Estudio de casos y controles: Identifica personas con una enfermedad o RAM y los compara con un grupo control apropiado que no tenga la enfermedad.

3.2.4 Farmacovigilancia activa

Farmacovigilancia activa es una iniciativa metodológicamente estructurada que se lleva a cabo a través de un proceso continuo pre organizado, que busca conocer los eventos adversos y dar seguimiento de los pacientes tratados con un fármaco.

Se lleva a cabo farmacovigilancia activa cuando hay conocimiento insuficiente sobre la seguridad de un medicamento, para obtener un perfil completo de seguridad de medicamentos, para cuantificar riesgos, identificar factores de riesgo específico y grupos de alto riesgo.

Implica la creación de un estímulo para el reporte de eventos adversos, que pueden ser dos causas:

- Detección de casos o señales.
- Confirmación de señales.

Pasos para una farmacovigilancia activa:

- Constituir un grupo de trabajo.
- Elaborar un protocolo con las actividades y los procedimientos normalizados de trabajo.
- Identificar los datos a recolectar.
- Diseñar una Base de datos electrónica, que debe poder capturar los datos recogidos.
- Conseguir la aprobación ética del protocolo y de los documentos adicionales.
- Capacitar a todo el personal involucrado en el estudio.
- Efectuar la recolección de datos durante el período completo de monitorización de pacientes.
- Implementación, gestión y supervisión del estudio.
- Análisis de datos e identificación de señales.

3.2.5 Marco legal

A continuación, se presenta los artículos principales y conceptos de la normativa que respectan para el Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández” Zacamil:

Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) es instancia competente en materia de farmacovigilancia dependiente del Ministerio de Salud de El Salvador que verificará la implementación y ejecución de las disposiciones incluidas en la presente Norma Técnica.

Capítulo 3. Actividades de farmacovigilancia.

De los comités

Art. 13. El Sistema Nacional de Farmacovigilancia está conformado por los siguientes actores:

- Centro Nacional de Farmacovigilancia
- Superintendencia de Regulación Sanitaria
- Unidades Efectoras
- Programa Nacional de Vacunación e Inmunización
- Comité Técnico Asesor Multidisciplinario
- Comités Farmacoterapéuticos
- Comité de Farmacovigilancia
- Comité Asesor de Prácticas de Inmunización
- Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud

La instancia encargada inmediata es el Comité de farmacovigilancia (CFV) que tiene la responsabilidad de analizar, evaluar y clasificar los eventos adversos de los medicamentos de su competencia. Así como apoyar al referente o responsable de farmacovigilancia.

Capítulo 4. Obligaciones y responsabilidades en las acciones de farmacovigilancia.

De las instituciones públicas prestadoras de servicios de salud

Art. 15. Las instituciones públicas prestadoras de servicios de salud deben:

- Implementar un mecanismo institucional de vigilancia de la seguridad y efectividad de los medicamentos y vacunas de acuerdo a las obligaciones y responsabilidades establecidas en la presente norma y de acuerdo a los Lineamientos establecidos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Cumplir con los lineamientos técnicos en materia de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.

- Notificar, en tiempo y forma al Centro Nacional de Farmacovigilancia, las sospechas de reacciones adversas a medicamento, Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) y Problema Relacionado a Medicamento (PRM) de los cuales tuviese conocimiento.
- Designar de manera permanente a un profesional de salud médico o farmacéutico adecuadamente calificado como referente de farmacovigilancia titular y otro como referente de farmacovigilancia suplente, así como designar al profesional responsable de los ESAVI en los establecimientos de salud bajo su responsabilidad, notificando al CNFV de dichas designaciones, incluyendo los datos de contacto.
- Recibir, registrar, codificar y mantener en una base de datos local las notificaciones de sospechas de RAM, ESAVI, falla terapéutica, errores de medicación, intoxicaciones y otros problemas relacionados a medicamentos y vacunas, provenientes del establecimiento de salud de su competencia asegurando la calidad de los datos recolectados y que sean acordes a los lineamientos y procedimientos del CNFV.
- Realizar el seguimiento de las notificaciones de casos reportadas o en aquellos casos en que el CNFV requiera de información complementaria.
- Vigilar la seguridad y confidencialidad de la información generada en el proceso de farmacovigilancia.
- Realizar farmacovigilancia activa de eventos relacionados a medicamentos y vacunas, en las siguientes condiciones:
 - De reciente comercialización en el país.
 - De reciente incorporación a los listados Institucionales
 - Con permiso especial de importación.

Esta farmacovigilancia activa debe realizarse durante un periodo mínimo de un año, y deberá informar los resultados al CNFV semestralmente, teniendo un plazo de 20 días hábiles al finalizar cada semestre de vigilancia activa de los productos mencionados en los literales anteriores para la presentación del informe.

Capítulo 5. Procedimientos e instrumentos de notificación espontánea.

De la notificación espontánea

Art. 24. Se debe reportar:

Casos individuales, series de casos de sospechas de reacciones adversas conocidas o inesperadas, reacciones adversas, ESAVI, errores programáticos y cualquier otro problema relacionado a productos farmacéuticos, productos naturales, suplementos vitamínicos, productos farmacéuticos, vacunas y homeopáticos ocurridos en El Salvador.

3.3 Reacción adversa a medicamento

3.3.1 Definición

Reacción adversa a medicamentos (RAM), es cualquier 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 función biológica y que tenga un análisis de imputabilidad positivo entre el medicamento y el evento.

3.3.2 Clasificación

Se pueden clasificar de acuerdo a:

- La severidad
- Mecanismo de producción
- Impuntualidad

La que se estudia en esta investigación es de acuerdo a la severidad, se detallan a continuación en una tabla:

Tabla N° 1. Clasificación de las reacciones adversas.

Reacciones adversas No Serias	Reacciones adversas Serias
Reacciones menores	Producen hospitalización del paciente
No afectan la actividad cotidiana del paciente	Prolonga la hospitalización
No requiere tratamiento	Producen alguna secuela
Afectan la actividad cotidiana	Ponen en peligro la vida o sea mortal
Requieren tratamiento para la reacción adversa	Implique incapacidad o invalidez grave
Suspensión del medicamento sospechoso	

Fuente: Elaboración propia con base en ⁶.

Según la normativa de farmacovigilancia una reacción adversa grave o seria es cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, que implique una incapacidad o una invalidez, que tenga por consecuencia la hospitalización o la prolongación de la hospitalización, ocasione una discapacidad o invalidez persistente o significativa o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento o cualquier situación que se clasifique como médicamente significativa.

3.3.3 Manejo de reacciones adversas

El centro nacional de farmacovigilancia, elaboró una guía para el manejo de crisis por reacciones adversas graves. Documento que detalla los pasos a seguir para darles el manejo correcto y efectivo.

Los pasos son:

Paso 1. Integrar un equipo de atención inmediata de crisis.

Paso 2. Concentrar la mayor información disponible, que se puede indagar como fuente primaria la entrevista directa con los pacientes o familiares y secundaria, la observación de los expedientes clínicos.

Paso 3. Analizar la información disponible para identificar el problema que originó la crisis y definir de manera precisa los posibles detonantes y las causas de la crisis.

Paso 4. Identificar las posibles alternativas de solución que pueden instrumentarse de manera inmediata.

Paso 5. Proponer los principales mensajes que se quieren transmitir al personal de la unidad, el paciente y sus familiares, así como a los medios de comunicación.

Paso 6. Elaborar un informe ejecutivo.

Paso 7. Informar al Centro Nacional de Farmacovigilancia en las próximas 72 horas de ocurrido el evento adverso grave o 24 horas en caso de muerte asociada al uso de medicamentos.

Paso 8. Evaluar las acciones instrumentadas para el manejo y contención de la crisis.

Paso 9. Determinar las acciones a mediano y largo plazo que permitan pasar de la crisis a la fase constructiva, que eviten la presentación de nuevas crisis.

Paso 10. Instrumentar las acciones a mediano y largo plazo y evaluar su impacto. Así como elaborar el informe final que documente la experiencia.

3.4 Micofenolato de mofetilo

3.4.1 Antecedentes

El micofenolato mofetilo es un profármaco de ácido micofenólico, un agente inmunosupresor aislado de un cultivo de *Penicillium* en 1898 y hasta la década de los 70 que comenzaron a estudiarse sus propiedades inmunosupresoras.

3.4.2 Farmacología

El micofenolato de mofetilo se usa con otros medicamentos para ayudar a prevenir el rechazo a un trasplante de órganos en adultos y niños que hayan recibido trasplantes de riñón, corazón o hígado. El micofenolato de mofetilo pertenece a una clase de medicamentos llamados agentes inmunosupresores. Su acción consiste en debilitar el sistema inmunitario del cuerpo para que no ataque ni rechace el órgano trasplantado.⁷

El mecanismo de acción inicia con el ácido micofenólico inhibe la síntesis de las purinas en los linfocitos al inhibir, de forma no competitiva, la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. Esta enzima tiene una importancia vital en la síntesis de novo de las purinas y es un factor limitante en la conversión de inosina monofosfato a guanosina monofosfato. Esta última es un importante intermedio en la síntesis del ADN, ARN, proteínas y glicoproteínas.

A diferencia de otras células que pueden utilizar guanosina monofosfato procedente del catabolismo, los linfocitos necesitan sintetizarlo de novo. El ácido micofenólico, al inhibir la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa impide la proliferación de linfocitos y la formación de moléculas de adhesión en respuesta a un estímulo antigénico o mitógeno. Las moléculas de adhesión se encuentran en la superficie de las células T activadas.

Farmacocinética del micofenolato de mofetilo comienza cuando se administra por vía oral o intravenosa. Después de la administración oral, el micofenolato de mofetilo es rápida y extensamente absorbido. Una vez en la corriente sanguínea, el micofenolato es hidrolizado a ácido micofenólico, que es realmente el fármaco activo. Cuando el fármaco se administra por vía intravenosa, pueden medirse niveles plasmáticos de micofenolato de mofetilo. Sin embargo, a los 5 minutos de terminada la infusión ya sólo es observado el ácido micofenólico.

Las concentraciones máximas de ácido micofenólico después de la administración oral aparecen a los 36-42 minutos. La biodisponibilidad absoluta es del 94% aunque la presencia de alimento en el estómago reduce la absorción en un 40%. El ácido micofenólico se une extensamente a las proteínas del plasma (> 90%) siendo metabolizado en el hígado a un glucurónido inactivo.

Los estudios farmacocinéticos en animales muestran que el ácido micofenólico se excreta en la bilis y es extensamente enterohepáticamente recirculado lo que resulta en un segundo pico de altas concentraciones plasmáticas a las 6-12 horas después de la administración. Aproximadamente el 90% de una dosis única es recuperado en la orina las heces en forma de glucurónido.

La semivida de eliminación es de 17.9 horas después de la administración oral y de 16.6 horas después de la administración intravenosa. Los pacientes con insuficiencia renal muestran un aumento del 50% de las concentraciones del ácido micofenólico, mientras que el glucurónido aumenta entre 3 y 6 veces. La hemodiálisis no elimina el ácido micofenólico, aunque parte del glucurónido es filtrado cuando se encuentra en altas concentraciones.

Este fármaco se indica para el tratamiento del rechazo agudo del trasplante de riñón con administración de 1.5 g de micofenolato de mofetilo dos veces al día durante 5 días conjuntamente con ciclosporina y corticoides orales de mantenimiento. También para profilaxis de rechazo del trasplante de riñón con o sin inducción antitímocítica, con dosis de 1 g dos veces al día, concomitantemente con corticoides y ciclosporina.⁸

3.4.3 Reacciones adversas del micofenolato de mofetilo

La mayoría de las reacciones adversas del micofenolato de mofetilo son de naturaleza gastrointestinal e irritativa, aunque también puede llegar hasta algunas hemorragias y perforaciones gastrointestinales. También los efectos gastrointestinales pueden surgir en combinación de varios efectos.

Los ensayos que proporcionan información de las reacciones adversas se producen a través de la terapia complementaria con ciclosporinas y corticosteroides.

La siguiente tabla de datos presenta las principales reacciones adversas del micofenolato de mofetilo:

Tabla N° 2. Las principales reacciones adversas del micofenolato de mofetilo.

Las Principales reacciones adversas del Micofenolato de mofetilo		
Leves	Moderadas	Serias
Vómitos ocasionales	Vómitos persistentes	Úlceras de estómago
Dolor abdominal leve	Dolor abdominal agudo	Úlceras duodenales
Diarrea ocasional	Diarrea que puede prolongarse a más de 2 semanas	Perforaciones intestinales
Náuseas ocasionales	Náuseas graves	Colitis isquémica
Estreñimiento que dura pocos días.	Pérdida de peso corporal involuntario	Pancreatitis hemorrágica
NOTA: no se recomienda una intervención inmediata.	NOTA: se realiza endoscopia del tracto superior y realizar biopsias obligatorias de esófago, estómago y tejido duodenal. Además, cultivo y examen parasitológico.	NOTA: se recomienda la retirada del fármaco.

Fuente: Elaboración propia con base en ⁹.

3.4.4 Micofenolato de mofetilo dispensado en el Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández”, Zacamil

El micofenolato de mofetilo dispensado por el Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández” Zacamil, es del laboratorio *Hetero Labs Limited* con el nombre comercial de MYCORT 250®, en forma farmacéutica de cápsulas, en presentación de blíster de 10 cápsulas, dispuestas en un empaque secundario de caja que contiene 3 blíster o 30 cápsulas en total. El número de registro salvadoreño No.: F033313092018, con leyenda “PROPIEDAD DEL MINSAL, PROHIBIDA SU VENTA”; se muestra a continuación:

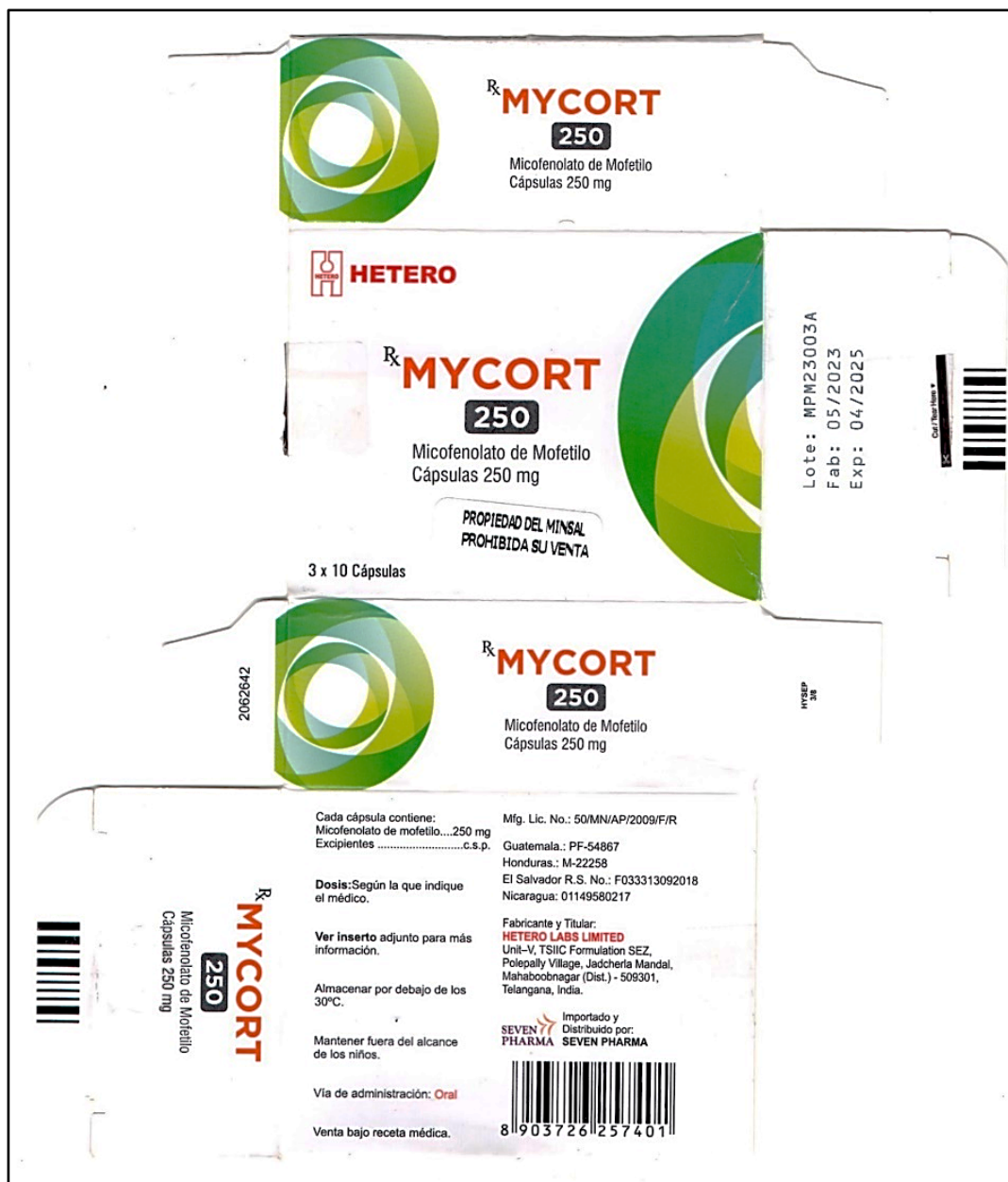


Figura N° 1. Presentación de micofenolato de mofetilo dispensado en el Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández”, Zacamil.

Fuente: Elaboración propia.

Además, cada caja del fármaco contiene un inserto o prospecto de producto, donde detalla toda la información dispuesta por el fabricante, incluyendo las reacciones adversas estudiadas por dicho laboratorio.

Clasificación por órgano y sistema		Reacciones adversas al fármaco
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster
	Frecuentes	Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en piel, candidiasis vaginal, rinitis.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Frecuentes	Pancitopenia, leucocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Convulsión, hipertensión, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipotensión, hipertensión, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Derrame pleural, disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, íleo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos.
Trastornos hepato biliares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipertrofia de la piel, prurito, acné, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Alteración renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia.
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Aumento de los niveles enzimáticos, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de urea sérica, aumento de fosfatasa alcalina sérica, pérdida de peso.

Figura N° 2. Reacciones adversas declaradas por el fabricante.

Fuente: Elaboración Propia.

Las reacciones adversas declaradas por el fabricante se subdividen en “Muy Frecuentes” y “Frecuente”; y estas servirán de base para la identificación de las reacciones adversas en este estudio.

CAPÍTULO IV

4.0 PRODUCTO FINAL

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA
DIRECCIÓN GENERAL DE PROCESOS DE GRADO
PRÁCTICA PROFESIONAL SUPERVISADA



**IDENTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A
MEDICAMENTOS DEL MICOFENOLATO DE MOFETILO 250 MG TABLETA EN
PACIENTES DE TRASPLANTE RENAL.**

**PRESENTADOR POR
HELLEN SARAÍ MELÉNDEZ AGUILAR**

NOVIEMBRE 2024

INTRODUCCIÓN

En esta investigación se identificaron reacciones adversas al micofenolato de mofetilo 250 mg, en el Hospital Nacional Dr. Juan José Fernández Zacamil, a los pacientes receptores de trasplante renal, de la subespecialidad de nefrología; para reportarlas al Centro Nacional de Farmacovigilancia, institución encargada que establece en su normativa, llevar a cabo farmacovigilancia activa, para los medicamentos de recién incorporación al listado de la institución, para su monitoreo y seguridad de los pacientes.

La farmacovigilancia activa es una iniciativa que utiliza metodologías ordenadas y sistemáticas para detectar sospechas de reacciones adversas a medicamentos. Después de procesar los datos de la historia clínica electrónica y las entrevistas con los pacientes, se descubrieron dos pacientes con sospechas de múltiples reacciones adversas a micofenolato de mofetilo, en su mayoría gastrointestinales y que necesitaron el ingreso hospitalario de los pacientes afectados.

El comité de farmacovigilancia del Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández” Zacamil, recibió el reporte de este estudio, el cual tiene un aprovechamiento para monitorear las sospechas de reacciones adversas identificadas y reportarlos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Además de implementar este método de estudio y herramientas diseñadas para la recolección de la información y aplicarlo para otros fármacos que requieran vigilancia activa.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Demostrar sospechas de reacciones adversas a medicamentos del micofenolato de mofetilo 250 mg tableta en pacientes de trasplante renal.

Objetivos específicos:

- Emplear farmacovigilancia activa como metodología de investigación.
- Caracterizar a los pacientes de trasplante renal administrados con micofenolato de mofetilo.
- Identificar sospechas de reacciones adversas a medicamentos en pacientes de trasplante renal.

MARCO TEÓRICO

Farmacovigilancia

Farmacovigilancia activa

Farmacovigilancia activa es una iniciativa metodológicamente estructurada que se lleva a cabo a través de un proceso continuo pre organizado, que busca conocer los eventos adversos y dar seguimiento de los pacientes tratados con un fármaco.

Se lleva a cabo farmacovigilancia activa cuando hay conocimiento insuficiente sobre la seguridad de un medicamento, para obtener un perfil completo de seguridad de medicamentos, para cuantificar riesgos, identificar factores de riesgo específico y grupos de alto riesgo.

Implica la creación de un estímulo para el reporte de eventos adversos, que pueden ser dos causas:

- Detección de casos o señales.
- Confirmación de señales.

Pasos para una farmacovigilancia activa:

- Constituir un grupo de trabajo.
- Elaborar un protocolo con las actividades y los procedimientos normalizados de trabajo.
- Identificar los datos a recolectar.
- Diseñar una Base de datos electrónica, que debe poder capturar los datos recogidos.
- Conseguir la aprobación ética del protocolo y de los documentos adicionales.
- Capacitar a todo el personal involucrado en el estudio.
- Efectuar la recolección de datos durante el período completo de monitorización de pacientes.
- Implementación, gestión y supervisión del estudio.
- Análisis de datos e identificación de señales.

Marco legal

A continuación, se presenta los artículos principales y conceptos de la normativa que respectan para el Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández” Zacamil:

Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) es instancia competente en materia de farmacovigilancia dependiente del Ministerio de Salud Pública que verificará la implementación y ejecución de las disposiciones incluidas en la presente Norma técnica.

Capítulo 3. Actividades de farmacovigilancia.

De los comités

Art. 13. El Sistema Nacional de Farmacovigilancia está conformado por los siguientes actores:

- Centro Nacional de Farmacovigilancia
- Superintendencia de Regulación Sanitaria
- Unidades Efectoras
- Programa Nacional de Vacunación e Inmunización
- Comité Técnico Asesor Multidisciplinario
- Comités Farmacoterapéuticos
- Comité de Farmacovigilancia
- Comité Asesor de Prácticas de Inmunización
- Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud

La instancia encargada inmediata es el Comité de farmacovigilancia (CFV) que tiene la responsabilidad de analizar, evaluar y clasificar los eventos adversos de los medicamentos de su competencia. Así como apoyar al referente o responsable de farmacovigilancia.

Capítulo 4. Obligaciones y responsabilidades en las acciones de farmacovigilancia

De las instituciones públicas prestadoras de servicios de salud

Art. 15. Las instituciones públicas prestadoras de servicios de salud deben:

- Implementar un mecanismo institucional de vigilancia de la seguridad y efectividad de los medicamentos y vacunas de acuerdo a las obligaciones y responsabilidades establecidas en la presente norma y de acuerdo a los Lineamientos establecidos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- Cumplir con los lineamientos técnicos en materia de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia.
- Notificar, en tiempo y forma al Centro Nacional de Farmacovigilancia, las sospechas de reacciones adversas a medicamento, Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación

e Inmunización (ESAVI) y Problema Relacionado a Medicamento (PRM) de los cuales tuviese conocimiento.

- Designar de manera permanente a un profesional de salud médico o farmacéutico adecuadamente calificado como referente de farmacovigilancia titular y otro como referente de farmacovigilancia suplente, así como designar al profesional responsable de los ESAVI en los establecimientos de salud bajo su responsabilidad, notificando al CNFV de dichas designaciones, incluyendo los datos de contacto.
- Recibir, registrar, codificar y mantener en una base de datos local las notificaciones de sospechas de RAM, ESAVI, falla terapéutica, errores de medicación, intoxicaciones y otros problemas relacionados a medicamentos y vacunas, provenientes del establecimiento de salud de su competencia asegurando la calidad de los datos recolectados y que sean acordes a los lineamientos y procedimientos del CNFV.
- Realizar el seguimiento de las notificaciones de casos reportadas o en aquellos casos en que el CNFV requiera de información complementaria.
- Vigilar la seguridad y confidencialidad de la información generada en el proceso de farmacovigilancia.
- Realizar farmacovigilancia activa de eventos relacionados a medicamentos y vacunas, en las siguientes condiciones:
 - De reciente comercialización en el país.
 - De reciente incorporación a los listados Institucionales
 - Con permiso especial de importación.

Esta farmacovigilancia activa debe realizarse durante un periodo mínimo de un año, y deberá informar los resultados al CNFV semestralmente, teniendo un plazo de 20 días hábiles al finalizar cada semestre de vigilancia activa de los productos mencionados en los literales anteriores para la presentación del informe.

Capítulo 5. Procedimientos e instrumentos de notificación espontánea.

De la notificación espontánea

Art. 24. Se debe reportar:

Casos individuales, series de casos de sospechas de reacciones adversas conocidas o inesperadas, reacciones adversas, ESAVI, errores programáticos y cualquier otro problema relacionado a productos farmacéuticos, productos naturales, suplementos vitamínicos, productos farmacéuticos, vacunas y homeopáticos ocurridos en El Salvador.

Manejo de reacciones adversas

El centro nacional de farmacovigilancia, elaboró una guía para el manejo de crisis por reacciones adversas graves. Documento que detalla los pasos a seguir para darles el manejo correcto y efectivo.

Los pasos son:

Paso 1. Integrar un equipo de atención inmediata de crisis.

Paso 2. Concentrar la mayor información disponible, que se puede indagar como fuente primaria la entrevista directa con los pacientes o familiares y secundaria, la observación de los expedientes clínicos.

Paso 3. Analizar la información disponible para identificar el problema que originó la crisis y definir de manera precisa los posibles detonantes y las causas de la crisis.

Paso 4. Identificar las posibles alternativas de solución que pueden instrumentarse de manera inmediata.

Paso 5. Proponer los principales mensajes que se quieren transmitir al personal de la unidad, el paciente y sus familiares, así como a los medios de comunicación.

Paso 6. Elaborar un informe ejecutivo.

Paso 7. Informar al Centro Nacional de Farmacovigilancia en las próximas 72 horas de ocurrido el evento adverso grave o 24 horas en caso de muerte asociada al uso de medicamentos.

Paso 8. Evaluar las acciones instrumentadas para el manejo y contención de la crisis.

Paso 9. Determinar las acciones a mediano y largo plazo que permitan pasar de la crisis a la fase constructiva, que eviten la presentación de nuevas crisis.

Paso 10. Instrumentar las acciones a mediano y largo plazo y evaluar su impacto. Así como elaborar el informe final que documente la experiencia.¹

Micofenolato de mofetilo

Reacciones adversas del micofenolato de mofetilo

La mayoría de las reacciones adversas del micofenolato de mofetilo son de naturaleza gastrointestinal e irritativa, aunque también puede llegar hasta algunas hemorragias y perforaciones gastrointestinales. También los efectos gastrointestinales pueden surgir en combinación de varios efectos.

Los ensayos que proporcionan información de las reacciones adversas se producen a través de la terapia complementaria con ciclosporinas y corticosteroides.²

La siguiente tabla de datos presenta las principales reacciones adversas del micofenolato de mofetilo:

Tabla N° 2. Las principales reacciones adversas del micofenolato de mofetilo.

Las Principales reacciones adversas del Micofenolato de mofetilo		
Leves	Moderadas	Serias
Vómitos ocasionales	Vómitos persistentes	Úlceras de estómago
Dolor abdominal leve	Dolor abdominal agudo	Úlceras duodenales
Diarrea ocasional	Diarrea que puede prolongarse a más de 2 semanas	Perforaciones intestinales
Náuseas ocasionales	Náuseas graves	Colitis isquémica
Estreñimiento que dura pocos días.	Pérdida de peso corporal involuntario	Pancreatitis hemorrágica
NOTA: no se recomienda una intervención inmediata.	NOTA: se realiza endoscopia del tracto superior y realizar biopsias obligatorias de esófago, estómago y tejido duodenal. Además, cultivo y examen parasitológico.	NOTA: se recomienda la retirada del fármaco.

Fuente: Elaboración propia con base en ⁹.

Micofenolato de mofetilo dispensado en el Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández”, Zacamil

El micofenolato de mofetilo dispensado por el Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández” Zacamil, es del laboratorio *Hetero Labs Limited* con el nombre comercial de MYCORT 250®, en forma farmacéutica de cápsulas, en presentación de blíster de 10 cápsulas, dispuestas en un empaque secundario de caja que contiene 3 blíster o 30 cápsulas en total. El número de registro sanitario para El Salvador No.: F033313092018, con leyenda “PROPIEDAD DEL MINSAL, PROHIBIDA SU VENTA”; se muestra a continuación:



Figura N° 1. Presentación de micofenolato de mofetilo dispensado en el Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández”, Zacamil.

Fuente: Elaboración propia.

Además, cada caja del fármaco contiene un inserto o prospecto de producto, donde detalla toda la información dispuesta por el fabricante, incluyendo las reacciones adversas estudiadas por dicho laboratorio.

Clasificación por órgano y sistema		Reacciones adversas al fármaco
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Sepsis, candidiasis gastrointestinal, infección del tracto urinario, herpes simplex, herpes zoster
	Frecuentes	Neumonía, síndrome gripal, infección del tracto respiratorio, moniliasis respiratoria, infección gastrointestinal, candidiasis, gastroenteritis, infección, bronquitis, faringitis, sinusitis, dermatitis micótica, candidiasis en piel, candidiasis vaginal, rinitis.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Cáncer cutáneo, tumor benigno de piel
Trastorno de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Leucopenia, trombocitopenia, anemia
	Frecuentes	Pancitopenia, leucocitosis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Acidosis, hiperpotasemia, hipopotasemia, hiperglicemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipofosfatemia, hiperuricemia, gota, anorexia
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Agitación, confusión, depresión, ansiedad, alteración del pensamiento, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Convulsión, hipertonia, temblor, somnolencia, síndrome miasténico, mareos, dolor de cabeza, parestesia, disgeusia
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipotensión, hipertensión, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Derrame pleural, disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal, peritonitis, ileo, colitis, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, esofagitis, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, eructos.
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hepatitis, ictericia, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Hipertrofia de la piel, prurito, acné, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Alteración renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Edema, pirexia, escalofríos, dolor, malestar general, astenia.
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	-
	Frecuentes	Aumento de los niveles enzimáticos, aumento de creatinina sérica, aumento de lactato deshidrogenasa sérica, aumento de urea sérica, aumento de fosfatasa alcalina sérica, pérdida de peso.

Figura N° 2. Reacciones adversas declaradas por el fabricante.

Fuente: Elaboración Propia.

Las reacciones adversas declaradas por el fabricante se subdividen en “Muy Frecuentes” y “Frecuente”; y estas servirán de base para la identificación de las reacciones adversas en este estudio.

METODOLOGÍA

Lugar de la investigación:

El estudio se realizó en el Hospital Nacional Dr. Juan José Fernández Zacamil, en la unidad de trasplante renal.

Enfoque y tipo de investigación:

Enfoque: Cuantitativo.

Tipo de investigación: tipo descriptivo, transversal, observacional y según el tiempo de estudio, es retrospectiva.

Población de estudio:

Pacientes receptores de trasplante renal entre octubre de 2023 y junio de 2024.

Selección y tamaño de la muestra:

El universo fueron 11 pacientes trasplantados en el periodo establecido. Se tomó el universo como muestra y se seleccionaron para este estudio, los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos géneros
- Pacientes con edades comprendidas entre 18 y 60 años.
- Pacientes receptores de trasplante renal entre octubre de 2023 y junio de 2024, en el Hospital Nacional Dr. Juan José Fernández, Zacamil.
- Pacientes que se les prescribió micofenolato de mofetilo, 250 mg sólido oral, por un periodo mínimo de 2 meses.
- Pacientes que posean hoja de datos completos, incluyendo un número de contacto telefónico, en su expediente clínico electrónico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no recibieron tratamiento con micofenolato de mofetilo 250 mg sólido oral.
- Pacientes que no son receptores de trasplante renal y que tienen un diagnóstico diferente al de insuficiencia renal crónica.
- Pacientes que fueron trasplantados fuera del periodo de estudio establecido.
- Pacientes que no tienen un número de contacto telefónico en su expediente clínico electrónico.
- Paciente que no contesta a la llamada telefónica.

Técnicas e instrumentos que se emplearon en la recolección de datos

- Observación de expedientes clínicos electrónicos de los pacientes:

Se caracterizó a cada paciente utilizando los criterios de inclusión a través del sistema integrado de salud, junto con los datos de su expediente clínico electrónico y el tratamiento farmacológico dispensado por la unidad de farmacia. Se obtuvieron los datos mínimos establecidos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia y fecha de trasplante renal, contenidos en una base de datos en formato Excel (Ver Anexo N° 1).

- Entrevista a pacientes:

Se creó previamente una guía de entrevista que contenía 14 preguntas cerradas clasificadas como reacciones muy frecuentes y frecuentes declaradas por el fabricante. A los pacientes seleccionados para el estudio, se les contactó vía telefónica, sobre su tratamiento con micofenolato de mofetilo y se les pidió que fueran lo más sinceros posible. La guía de la entrevista con las preguntas se encuentra en formato Excel (Ver Anexo N° 2).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

– Resultados obtenidos de la observación de expedientes clínicos electrónicos de los pacientes:

Los datos de estos pacientes se han mantenido en secreto y se ha enumerado a cada uno de ellos por razones de confidencialidad.

Tabla N° 3. Caracterización de los pacientes.

Caracterización del Paciente					
N° Pte.	Edad	Sexo	Fecha de Trasplante	N° Meses que se dispensó micofenolato	Teléfono de Contacto
1	53	Masculino	nov-23	3	Oculto
2	45	Masculino	oct-23	3	Oculto
3	23	Masculino	dic-23	6	Oculto
4	40	Masculino	ene-24	3	Oculto
5	34	Masculino	ene-24	5	Oculto
6	47	Masculino	feb-24	6	Oculto
7	41	Masculino	jun-24	2	Oculto

Fuente: Elaboración propia.

De los 11 pacientes con prescripción médica con micofenolato de mofetilo 250 mg, solo 7 cumplieron con los criterios de inclusión para ser tomados como muestra. Dichos pacientes son masculinos, entre los 18 a 60 años, receptores de trasplante renal en el periodo de octubre 2023 hasta junio 2024, que se les dispensó micofenolato de mofetilo al menos 2 meses, en su expediente electrónico tenían con número de contacto y contestaron a la llamada telefónica del hospital.

Tabla N° 4. Datos e historial clínico del paciente seleccionado N° 1.

	N° Paciente:	1	Fecha de trasplante:	14/11/2023	
Medicamento de interés:					
Medicamento	Dosis/Frecuencia	Vía de Administración	Fecha de Inicio	Fecha de Finalización	
Micofenolato de Mofetilo 250 mg Sólido Oral	4 Cap/12 hrs	Oral	11/11/2023	18/1/2024	
Diagnósticos del Paciente.	1	Enfermedad renal crónica			
	2	DM tipo 2			
	3	HTA			
Historia Clínica Relevante:					
30/01/2024 17:30 pm. Infección por: 1) E. coli enteroagregativa, E. coli enterotoxigénica, Cryptosporidium (panel gastrointestinal). 2) candidiasis esofágica.					
30/01/2024 - 05:32 AM. Historia de 1 mes de presentar evacuaciones diarreas de consistencia líquida amarillenta, fétida, cantidad 10# acompañado de pérdida de peso no voluntaria de +/-10 kg. Hace 5 días inicia con debilidad generalizada y parestesias generalizadas. Ingresos previos por gastroenteritis aguda 27/12/23 y 14/12/23 por amibiasis intestinal.					
29/01/2024 15:57 pm. Pólipos sésiles de aspecto hiperplásico de colon ascendente, resecaado con asa fría de polipsectomía. se toma biopsia.					
29/01/2024 15:04 pm. Esofagitis infecciosa por moniliasis, reflujo biliar duodeno gástrico, características endoscópicas de gastritis crónica atrófica de antro, gastritis eritematosa asociado a gastropatía química por bilis. Se toma biopsia de mucosa.					

Fuente: Elaboración propia.

De acuerdo con el historial clínico del paciente N° 1, presentó una sintomatología gastrointestinal significativa asociada con reacciones adversas a micofenolato de mofetilo, que requirió atención médica de emergencia.

Tabla N° 5. Datos e historial clínico del paciente seleccionado N° 2.

	N° Paciente:	2	Fecha de trasplante:	10/10/2023	
Medicamento de interés:					
Medicamento	Dosis/Frecuencia		Vía de Administración	Fecha de Inicio	Fecha de Finalización
Micofenolato de Mofetilo 250 mg Sólido Oral	4 Cap/12 hrs		Oral	7/10/2023	11/1/2024
Diagnósticos del Paciente.		1	Enfermedad renal crónica		
		2	HTA		
Historia Clínica Relevante:					
Paciente trasladado al Instituto Salvadoreño del Seguro Social.					

Fuente: Elaboración propia.

El paciente N° 2 no tiene historial clínico en su expediente electrónico después de haberse dado de alta de la cirugía de trasplante renal.

Tabla N° 6. Datos e historial clínico del paciente seleccionado N° 3.

	N° Paciente:	3	Fecha de trasplante:	6/12/2023	
Medicamento de interés:					
Medicamento	Dosis/Frecuencia		Vía de Administración	Fecha de Inicio	Fecha de Finalización
Micofenolato de Mofetilo 250 mg Sólido Oral	4 Cap/12 hrs		Oral	3/12/2023	3/5/2024
Diagnósticos del Paciente.	1	Enfermedad renal crónica			
	2	HTA			
Historia Clínica Relevante:					
El paciente no posee datos en historial clínico después del alta.					

Fuente: Elaboración propia.

El paciente N° 3, no tiene historial clínico en su expediente electrónico después del alta de la cirugía de trasplante renal.

Tabla N° 7. Datos e historial clínico del paciente seleccionado N° 4.

	N° Paciente:	4	Fecha de trasplante:	23/1/2024	
Medicamento de interés:					
Medicamento	Dosis/Frecuencia		Vía de Administración	Fecha de Inicio	Fecha de Finalización
Micofenolato de Mofetilo 250 mg Sólido Oral	4 Cap/12 hrs		Oral	21/1/2024	25/3/2024
Diagnósticos del Paciente.	1	Enfermedad renal crónica			
	2	HTA			
Historia Clínica Relevante:					
<p>10/05/2024 09:22 am. Nefrología. P1. lesión renal aguda. receptor renal. P2. gastroenteritis resuelta. P3. Infección de vías urinarias. Paciente masculino trasplantado renal, ya conocido por especialidad, paciente quien ingresó por lesión renal aguda secundario a deshidratación más proceso infeccioso, paciente con mejoría clínica y de laboratorio.</p> <p>08/05/2024 08:32 am. Paciente masculino conocido por notas previas por subespecialidad, paciente con mejoría clínica, cumpliendo metronidazol por gastroenteritis en resolución más antibiótico con ceftriaxona por una IVU. Paciente con buena diuresis. Se disminuye dosis de líquidos, desde hace 24 horas, paciente con hipercalcemia.</p> <p>05/05/2024 07:55 am. Problemas: 1. parasitismo intestinal. 2. lesión renal aguda. 3. Receptor renal (enero/2024).</p>					

Fuente: Elaboración propia.

El historial clínico del paciente N° 4, presentó una serie de infecciones, tanto de la vía gástrica como la renal. Dichas infecciones están fuertemente relacionadas con una reacción adversa al micofenolato de mofetilo.

Tabla N° 8. Datos e historial clínico del paciente seleccionado N° 5.

	N° Paciente:	5	Fecha de trasplante:	29/1/2024	
Medicamento de interés:					
Medicamento	Dosis/Frecuencia	Vía de Administración	Fecha de Inicio	Fecha de Finalización	
Micofenolato de Mofetilo 250 mg Sólido Oral	4 Cap/12 hrs	Oral	28/1/2024	3/5/2024	
Diagnósticos del Paciente.	1	Enfermedad renal crónica			
	2	HTA			
Historia Clínica Relevante:					
El paciente no posee datos en historial clínico después del alta.					

Fuente: Elaboración propia.

El paciente N° 5, no tiene historial clínico en su expediente electrónico después del alta de la cirugía de trasplante renal.

Tabla N° 9. Datos e historial clínico del paciente seleccionado N° 6.

	N° Paciente:	6	Fecha de trasplante:	19/2/2024	
Medicamento de interés:					
Medicamento	Dosis/Frecuencia	Vía de Administración	Fecha de Inicio	Fecha de Finalización	
Micofenolato de Mofetilo 250 mg Sólido Oral	4 Cap/12 hrs	Oral	18/2/2024	12/7/2024	
Diagnósticos del Paciente.	1	Enfermedad renal crónica			
	2	HTA			
Historia Clínica Relevante:					
El paciente no posee datos en historial clínico después del alta.					

Fuente: Elaboración propia.

El paciente N° 6, no posee historial clínico en su expediente electrónico después del alta de la cirugía de trasplante renal.

Tabla N° 10. Datos e historial clínico del paciente seleccionado N° 7.

	N° Paciente:	7	Fecha de trasplante:	8/6/2024	
Medicamento de interés:					
Medicamento	Dosis/Frecuencia		Vía de Administración	Fecha de Inicio	Fecha de Finalización
Micofenolato de Mofetilo 250 mg Sólido Oral	4 Cap/12 hrs		Oral	8/6/2024	22/8/2024
Diagnósticos del Paciente.	1	Enfermedad renal crónica			
	2	HTA			
Historia Clínica Relevante:					
Paciente trasladado al Instituto Salvadoreño del Seguro Social.					

Fuente: Elaboración propia.

En el historial clínico del paciente N° 7, no hay historial relevante después del alta de la cirugía de trasplante renal.

– Resultados obtenidos de entrevista a pacientes:

Tabla N° 11. Pacientes que presentaron infecciones del tracto urinario.

1. ¿Ha experimentado usted infecciones del tracto urinario?	Si	No
	2	5

Fuente: Elaboración propia.

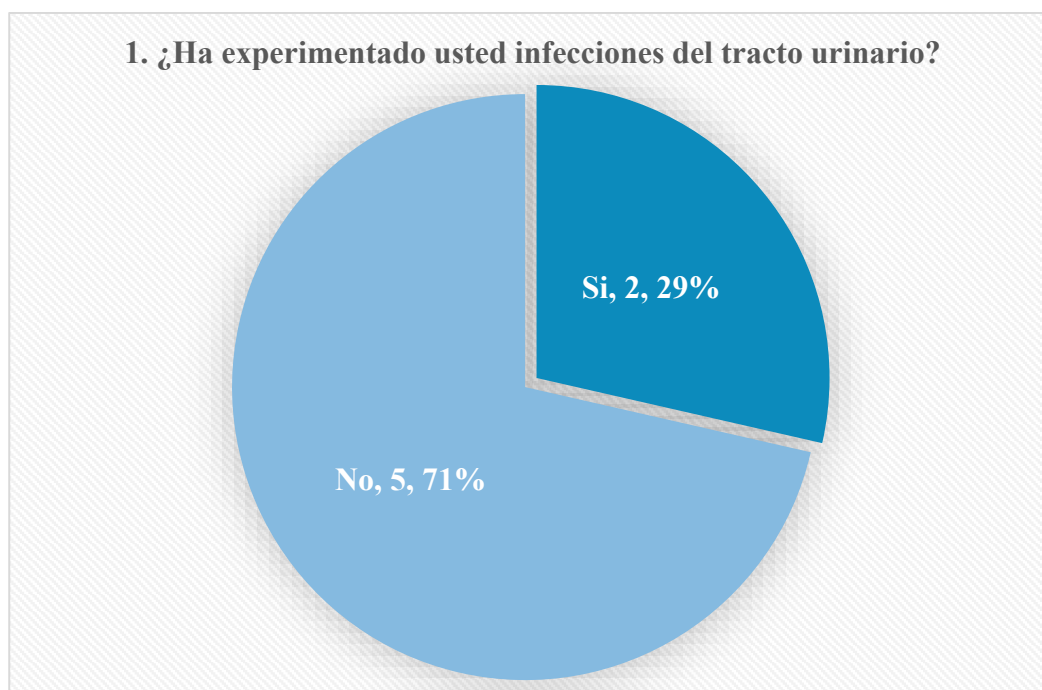


Figura N° 3. Pacientes que presentaron infecciones del tracto urinario.

Fuente: Elaboración propia.

Las respuestas del 29% los pacientes que afirmaron haber tenido infecciones del tracto urinario, lo que representa el paciente N° 1 y el paciente N° 4; cuya respuesta está respaldada por los resultados de la revisión del expediente clínico electrónico.

Tabla N° 12. Pacientes que manifestaron algún tipo de infección gastrointestinal.

2. ¿Ha experimentado usted infección gastrointestinal?	Si	No
	3	4

Fuente: Elaboración propia.

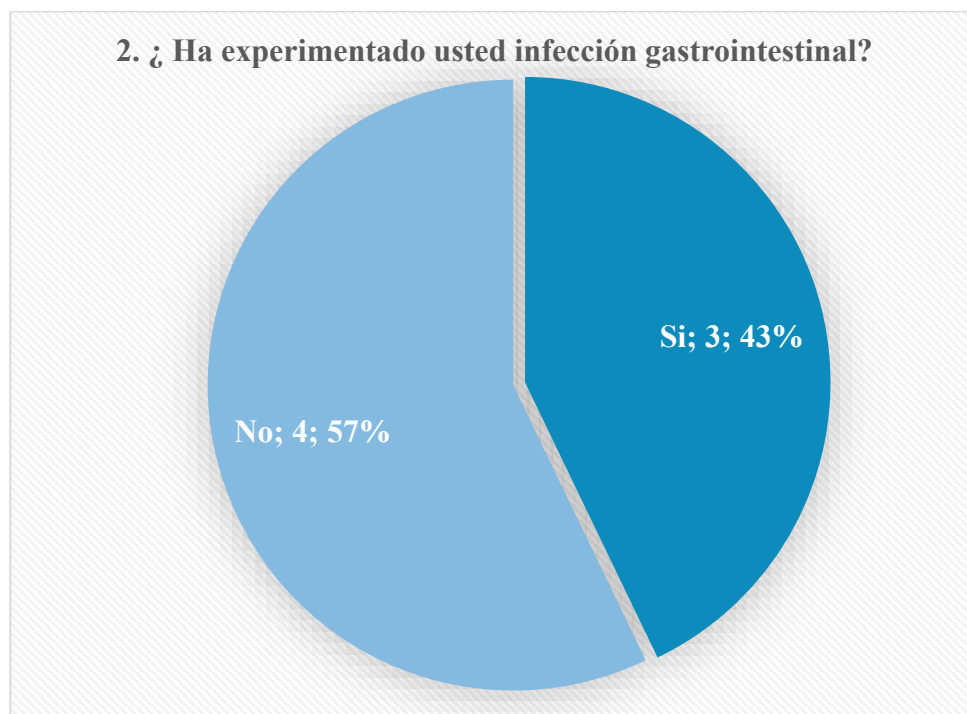


Figura N° 4. Pacientes que manifestaron algún tipo de infección gastrointestinal.

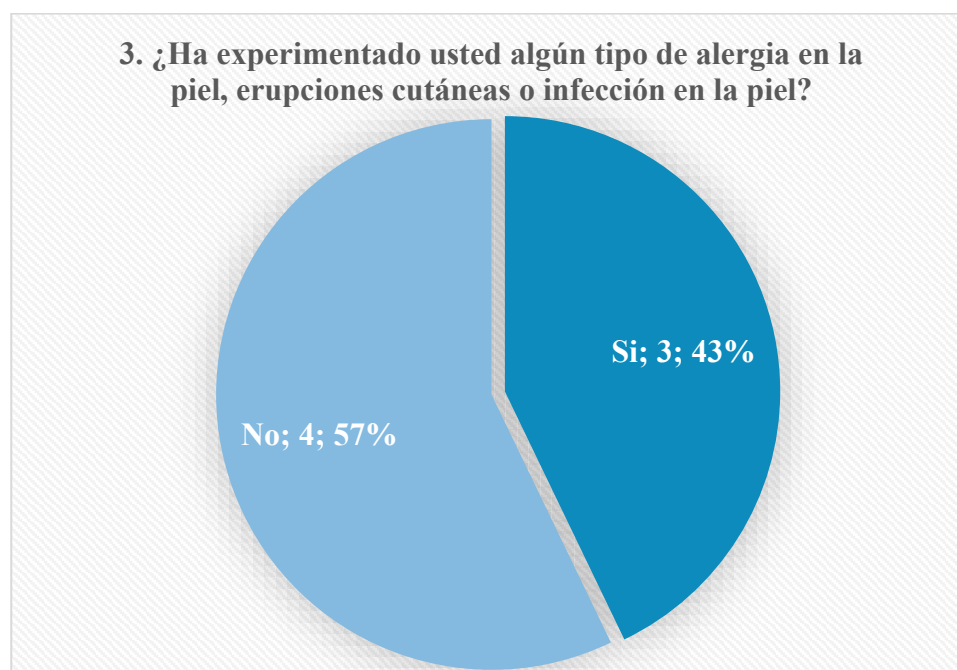
Fuente: Elaboración propia.

De los pacientes seleccionados el 43% contestaron que, sí habían manifestado infección gastrointestinal. Los pacientes N° 1 y N° 4, tienen más de 1 infección gastrointestinal confirmada en su historial clínico; mientras que, el paciente N° 7 informó haber experimentado 15 días de evacuaciones diarreicas y haber consultado en el servicio de emergencia del hospital, donde le realizaron exámenes y le brindaron tratamiento ambulatorio.

Tabla N° 13. Alergias o afecciones de la piel.

3. ¿Ha experimentado usted algún tipo de alergia en la piel, erupciones cutáneas o infección en la piel?	Si	No
	3	4

Fuente: Elaboración propia.

**Figura N° 5.** Alergias o afecciones de la piel.

Fuente: Elaboración propia.

El 43% que equivale a 3 pacientes, respondieron que sí experimentaron un tipo de reacción en la piel. Uno de los pacientes, el N° 3 explicó sobre la aparición de pequeñas llagas en su espalda, el mes de diciembre de 2023, posteriormente consultó en el servicio de emergencia y recibió tratamiento.

El paciente N° 4 describió la aparición de “espinillas” en el pecho, espalda y cuello; las cuales después de unos días, se tornaron de color negro y desaparecieron. Finalmente, el paciente N° 7

experimentó alergia en la cara que provocó “picazón” durante 5 días, después de aplicar “crema combinada” desaparecieron.

Tabla N° 14. Síntomas gastrointestinales.

4. Síntomas gastrointestinales	Si	No
Vómitos	0	7
Dolor abdominal	1	6
Náuseas constantes	0	7
Diarrea persistente	1	6

Fuente: Elaboración propia.

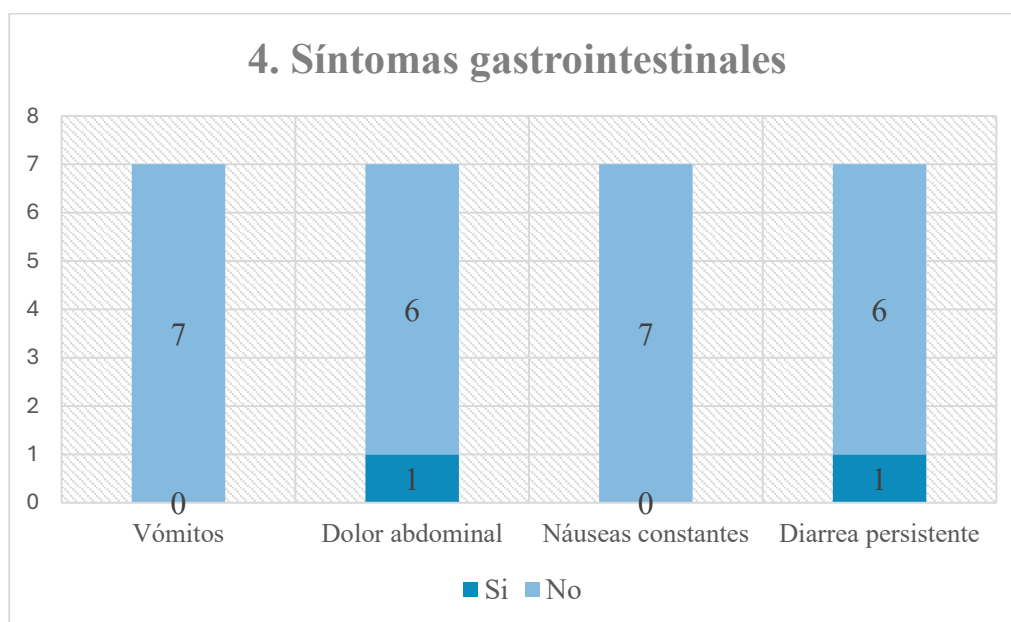


Figura N° 6. Síntomas gastrointestinales.

Fuente: Elaboración propia.

Ninguno de los pacientes seleccionados manifestó vómitos o náuseas constantes. No obstante, el paciente N° 1 afirmó haber sufrido diarrea persistente, mientras que el paciente N° 4 experimentó

dolor abdominal, sin embargo, dicho paciente negó haber presentado diarrea durante su tratamiento, aunque en su historia clínica se describe que presentó gastroenteritis.

Tabla N° 15. Infecciones del tracto respiratorio.

5. Infecciones del tracto respiratorio	Si	No
Bronquitis	0	7
Faringitis	0	7
Sinusitis	0	7
Rinitis	0	7
Neumonía	0	7

Fuente: Elaboración propia.

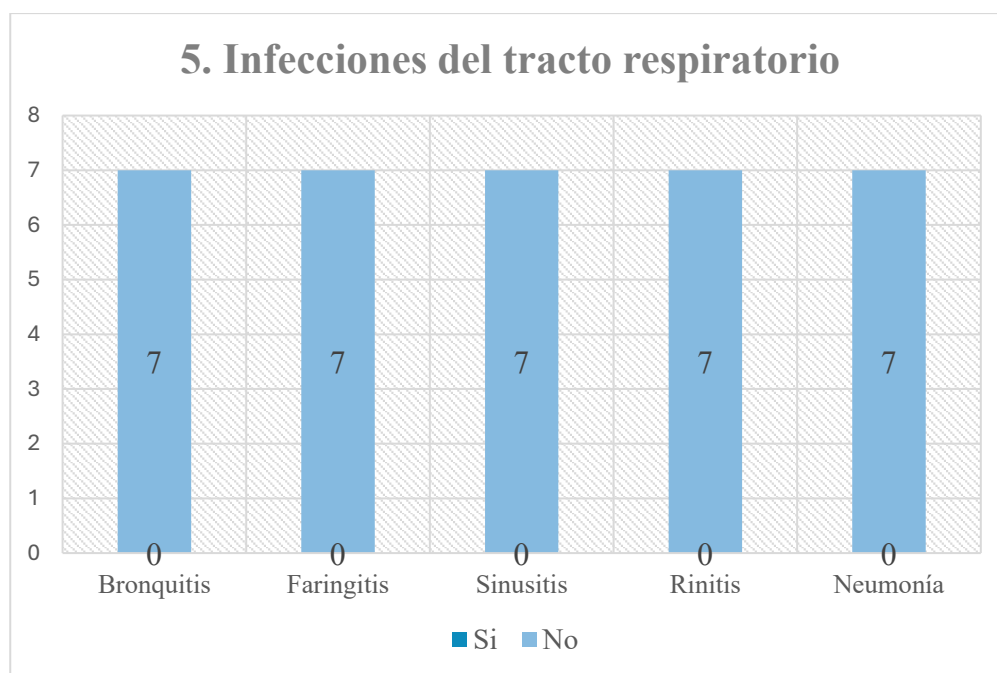


Figura N° 7. Infecciones del tracto respiratorio.

Fuente: Elaboración propia.

Ninguno de los pacientes presentó una infección del tracto respiratorio.

Tabla N° 16. Pacientes que presentaron procesos gripales con frecuencia.

6. ¿Ha experimentado procesos gripales con frecuencia?	Si	No
	0	7

Fuente: Elaboración propia.



Figura N° 8. Pacientes que presentaron procesos gripales con frecuencia.

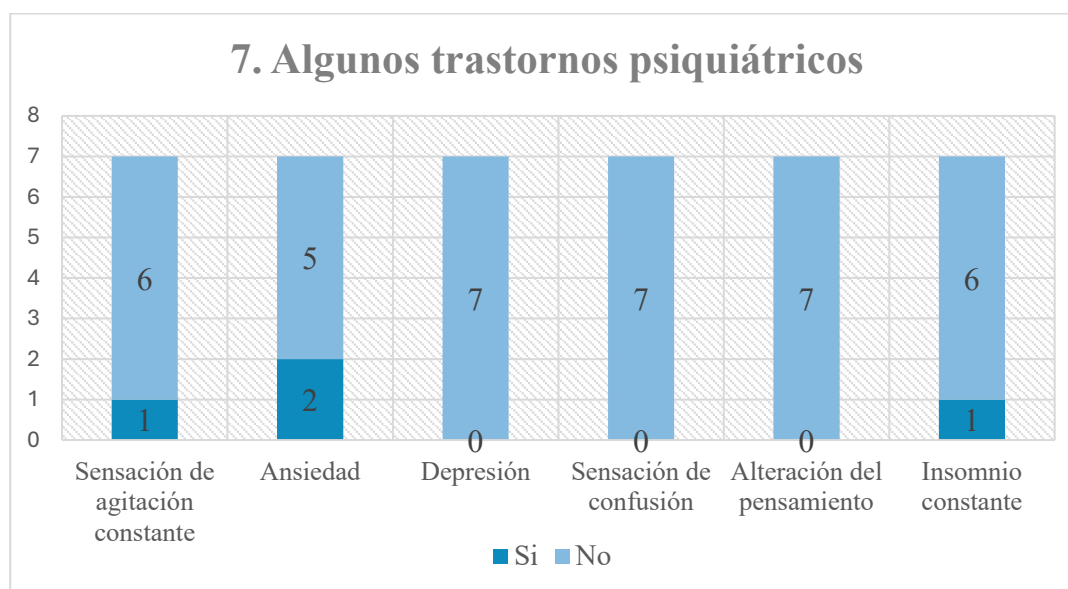
Fuente: Elaboración propia.

Ninguno de los pacientes experimentó procesos gripales con frecuencia.

Tabla N° 17. Trastornos psiquiátricos.

7. Algunos trastornos psiquiátricos	Si	No
Sensación de agitación constante	1	6
Ansiedad	2	5
Depresión	0	7
Sensación de confusión	0	7
Alteración del pensamiento	0	7
Insomnio constante	1	6

Fuente: Elaboración propia.

**Figura N° 9.** Trastornos psiquiátricos.

Fuente: Elaboración propia.

El paciente N° 7 contestó que había experimentado agitación constante. Los pacientes N° 3 y N° 4 experimentaron ansiedad durante su tratamiento, principalmente ansiedad por la comida. El paciente N° 1 afirmó que experimentó los primeros 3 meses de su tratamiento insomnio constante.

Tabla N° 18. Trastornos del sistema nervioso.

8. Trastornos del sistema nervioso	Si	No
Episodios de convulsión	0	7
Hipertonía	0	7
Temblor en las extremidades	5	2
Somnolencia	0	7
Síndrome miasténico	1	6
Mareos constantes	1	6
Cefalea	1	6
Parestesia	0	7
Disgeusia	0	7

Fuente: Elaboración propia.

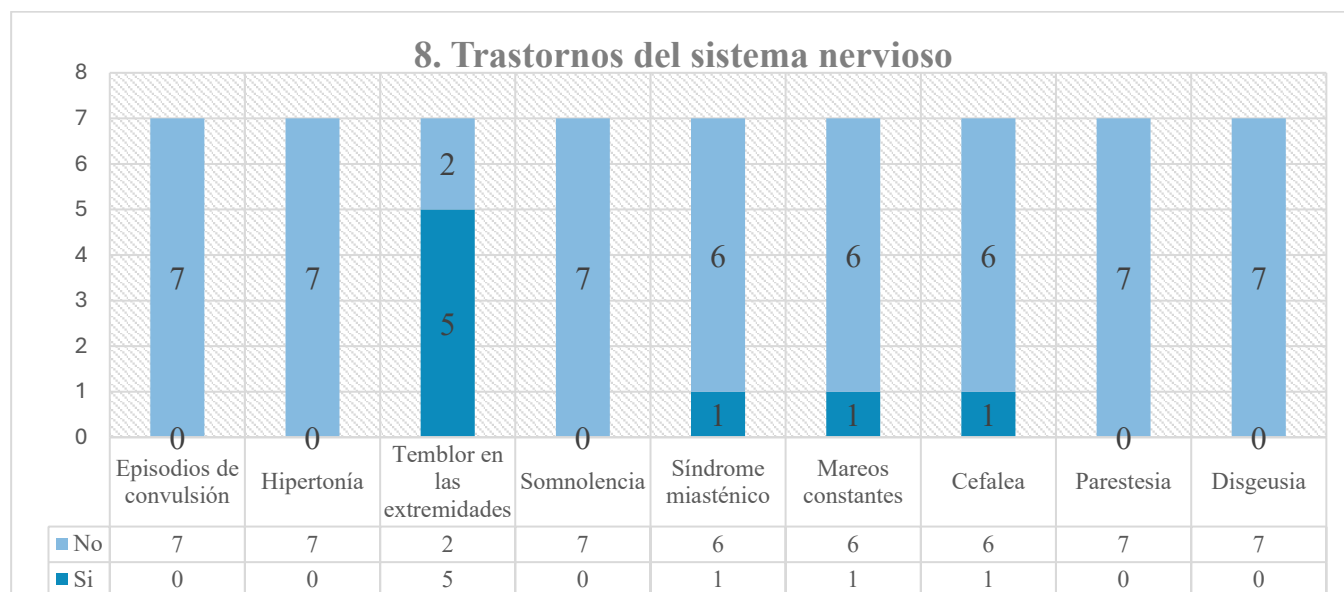


Figura N° 10. Trastornos del sistema nervioso.

Fuente: Elaboración propia.

Los pacientes N° 2, 3, 4, 6 y 7 afirmaron presentaron temblor en las extremidades, que se manifestó principalmente en las manos. El paciente N° 7 experimentó síndrome miasténico, principalmente en las piernas y con poca frecuencia. El paciente N° 1 manifestó mareos constantes y cefalea durante su tratamiento con micofenolato de mofetilo.

Tabla N° 19. Pacientes que experimentaron taquicardia.

9. ¿Ha experimentado taquicardia durante el tratamiento?	Si	No
	2	5

Fuente: Elaboración propia.

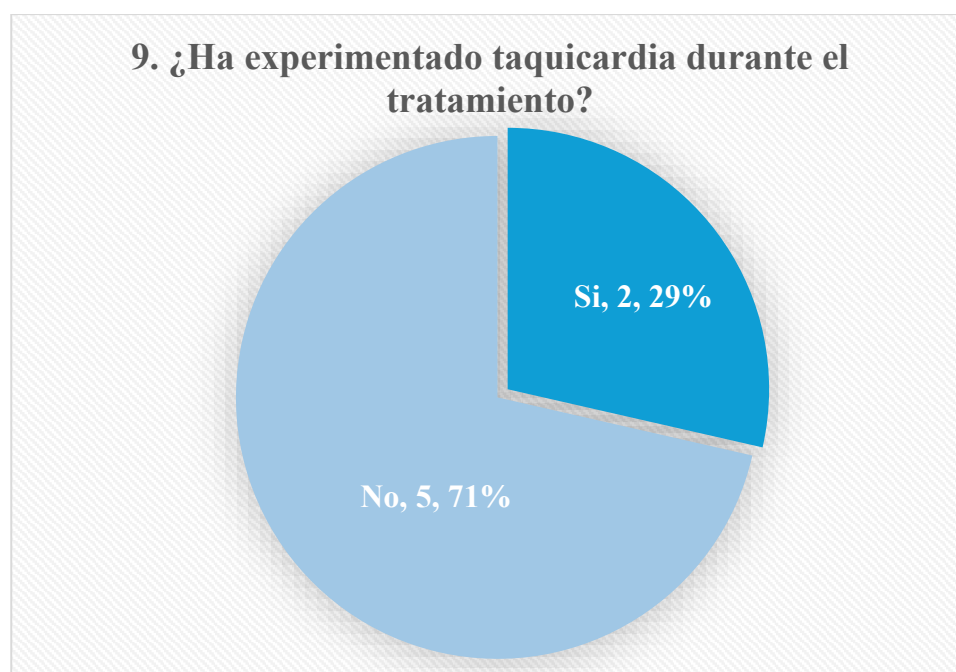


Figura N° 11. Pacientes que experimentaron taquicardia.

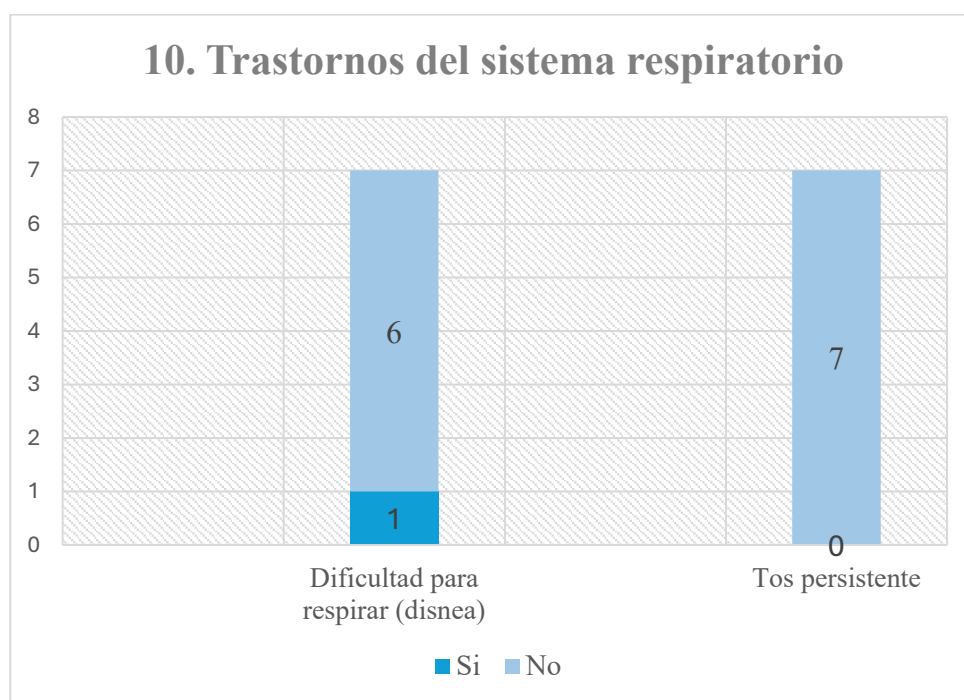
Fuente: Elaboración propia.

Los pacientes N° 1 y 5 que conforman el 29%, manifestaron taquicardia. El paciente N° 1 explicó presentar taquicardia cuando “se agitaba”.

Tabla N° 20. Trastornos del sistema respiratorio.

10. Trastornos del sistema respiratorio	Si	No
Dificultad para respirar (disnea)	1	6
Tos persistente	0	7

Fuente: Elaboración propia.

**Figura N° 12.** Trastornos del sistema respiratorio.

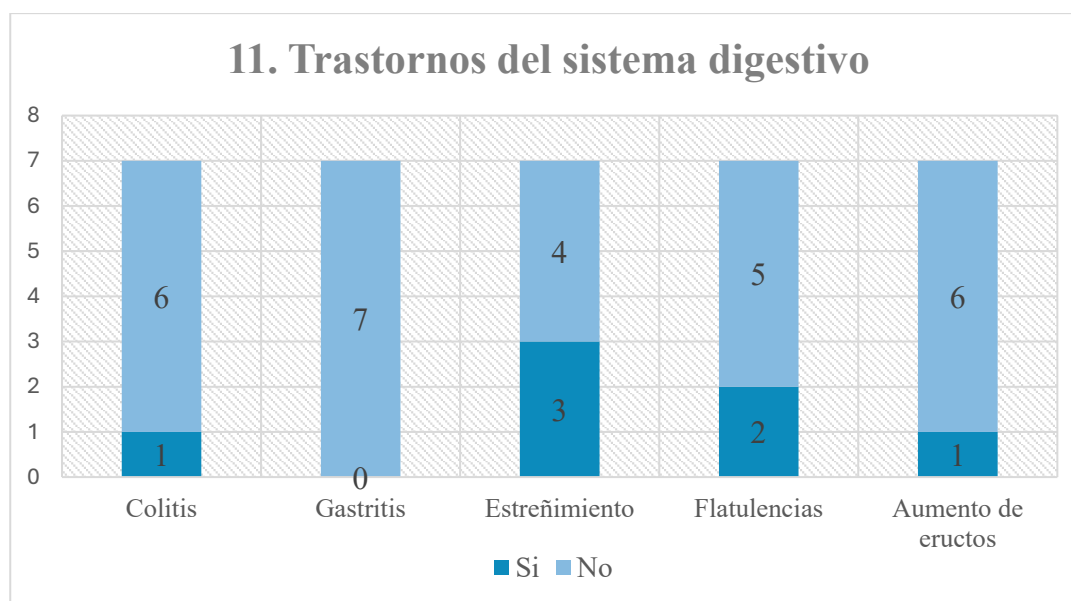
Fuente: Elaboración propia.

El paciente N° 7 que describió experimentar dificultad para respirar y que este fue motivo de consulta de emergencia en el hospital. El paciente explicó que le realizaron exámenes que revelaron un exceso de concentración Tacrolimus 1 mg; luego se cumplió el debido tratamiento y se ajustó la dosis del fármaco. En la historia clínica del paciente N° 7, se observó que su dosis de Tacrolimus era más alta; y aunque no es el objetivo de estudio, pero es un hallazgo significativo que involucra el bienestar del paciente.

Tabla N° 21. Trastornos del sistema digestivo.

11. Trastornos del sistema digestivo	Si	No
Colitis	1	6
Gastritis	0	7
Estreñimiento	3	4
Flatulencias	2	5
Aumento de eructos	1	6

Fuente: Elaboración propia.

**Figura N° 13.** Trastornos del sistema digestivo.

Fuente: Elaboración propia.

El paciente N° 1 respondió no presentar gastritis durante su tratamiento, aunque en su historia clínica se detalla hallazgos endoscópicos de gastritis eritematosa y también manifestó colitis durante su tratamiento. Los pacientes N° 1, 2 y 6 experimentaron estreñimiento principalmente por las mañanas y al inicio del tratamiento. Los pacientes N° 1 y 7, tuvieron flatulencias y el paciente N° 3 noto un aumento de los eructos los primeros días de tratamiento.

Esta pregunta era clave ya que las reacciones adversas más conocidas al micofenolato de mofetilo son del tipo digestivo. Sin embargo, los 7 pacientes negaron experimentar gastritis; esto podría deberse a que se les indicó omeprazol 20 mg sólido oral de liberación prolongada, como medida preventiva contra la gastritis.

Tabla N° 22. Trastornos de la piel.

12. Trastornos de la piel	Si	No
Aumento de acné	1	6
Aumento de pérdida del cabello (Alopecia)	3	4

Fuente: Elaboración propia.

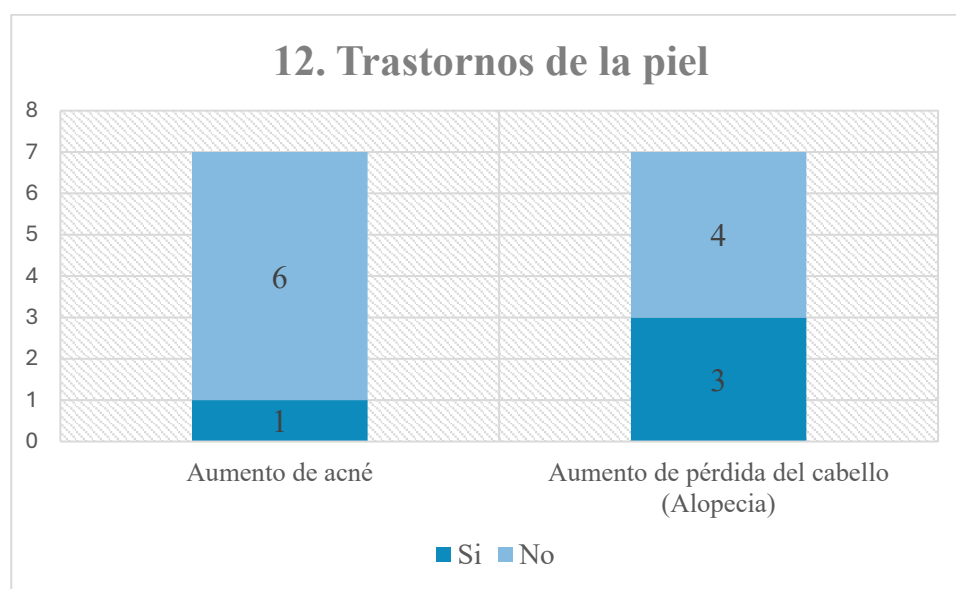


Figura N° 14. Trastornos de la piel.

Fuente: Elaboración propia.

El paciente N° 7 expresó que había notado un aumento de acné, los pacientes N° 5 y 6 mostraron un aumento en la pérdida de cabello después de la cirugía de trasplante, mientras que el paciente

Nº 3, reportó una pérdida de cabello de tres meses durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo.

Tabla N° 23. Pacientes que presentaron artralgia.

13. ¿Ha experimentado dolor en las articulaciones al inicio o durante el tratamiento? (artralgia)	
Si	2
No	5

Fuente: Elaboración propia.

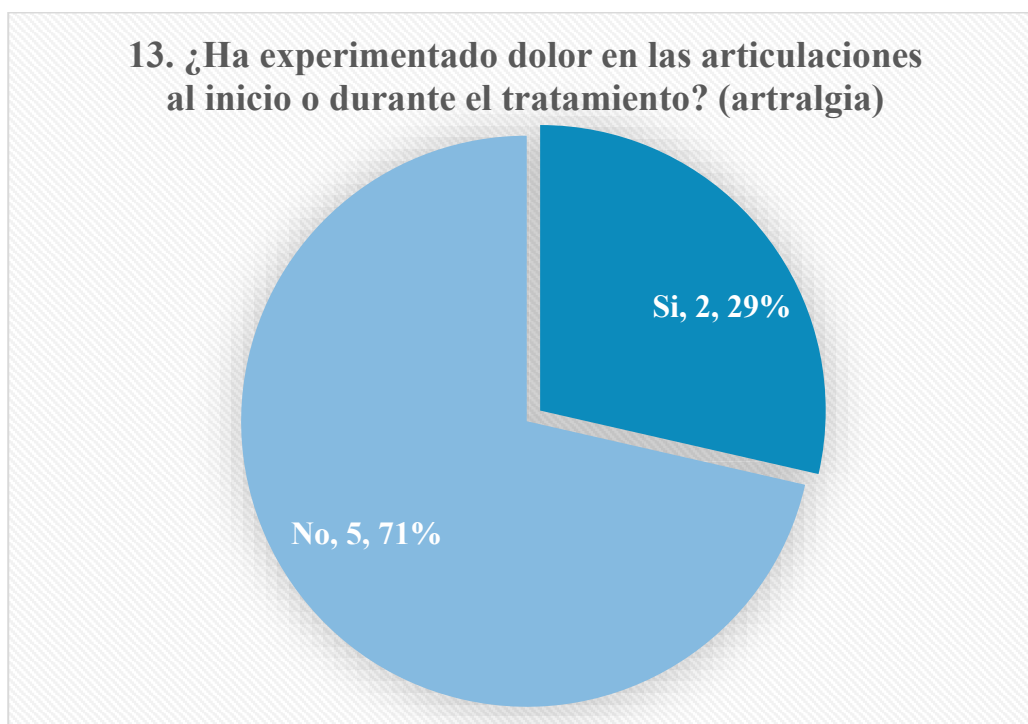


Figura N° 15. Pacientes que presentaron artralgia.

Fuente: Elaboración propia.

El 29% de los pacientes, que representa los pacientes N° 1 y 7 contestaron que, sí tuvieron artralgia durante el tratamiento.

Tabla N° 24. Pacientes que observaron alguna alteración renal.

14. ¿Ha notado una alteración o cambio negativo de su orina? (alteración renal)	
Si	1
No	6

Fuente: Elaboración propia.

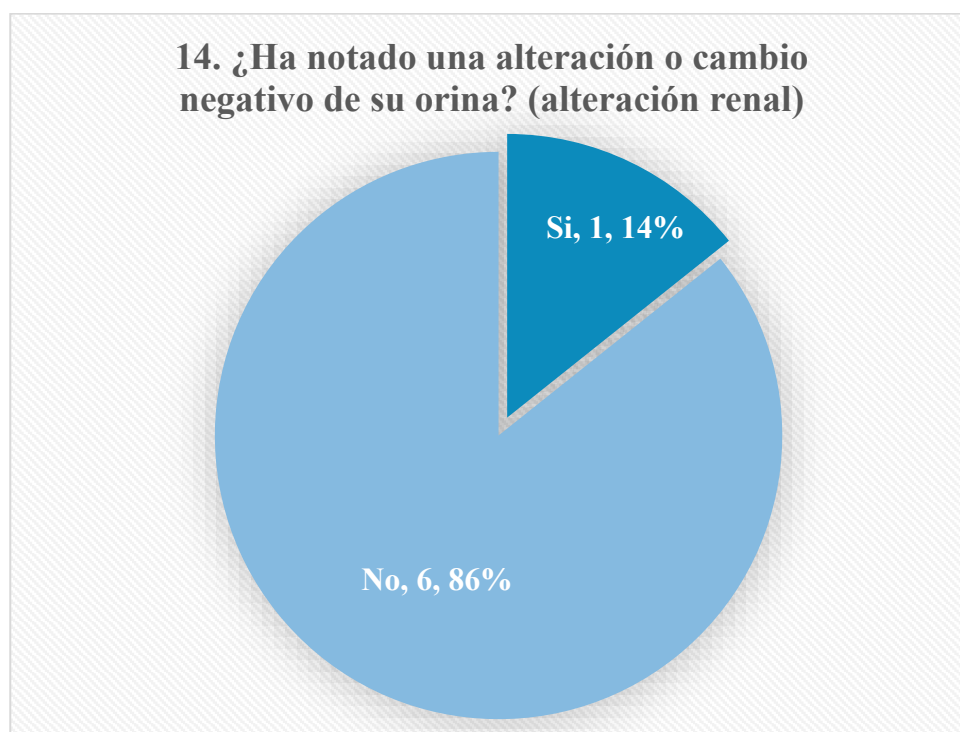


Figura N° 16. Pacientes que observaron alguna alteración renal.

Fuente: Elaboración propia.

El 14% que corresponde al paciente N° 4, explicó que después del trasplante notó cambio negativo en su orina.

En la base de información recolectada en el Sistema Integrado de Salud, arrojó el dato de 11 pacientes indicados con micofenolato de mofetilo 250 mg, pero aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se descartaron 2 pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso y 1 paciente que no poseía contacto telefónico en su expediente clínico electrónico. Dichos pacientes no correspondían al objeto de estudio y por ende fueron descartados.

Tabla N° 25. Sospecha de reacciones adversas del Pte. N° 1 observadas en su expediente electrónico.

Sospecha de RAM Pte. N° 1	
Reacciones Muy Frecuentes ($\geq 1/10$)	Reacciones Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Candidiasis Gastrointestinal	Gastroenteritis
	Infección Gastrointestinal por: E. coli enteroagregativa, E. coli enterotoxigenica y Cryptosporidium
	Esofagitis Infecciosa por Moniliasis

Fuente: Elaboración propia.

La tabla N° 25, ilustra las reacciones adversas encontradas en la historia clínica del paciente N° 1, durante el tratamiento que, de acuerdo con otros artículos y el fabricante de este medicamento, son infecciones oportunistas atribuidas al micofenolato de mofetilo.

Tabla N° 26. Sospecha de reacciones adversas del Pte. N° 4 observadas en su expediente electrónico.

Sospecha de RAM Pte. N° 4	
Reacciones Muy Frecuentes ($\geq 1/10$)	Reacciones Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Infección de las Vías Urinarias	Gastroenteritis

Fuente: Elaboración propia.

La tabla N° 26, demuestra las reacciones adversas que el paciente N° 4 presentó, siendo la infección en las vías urinarias declarada como reacción muy frecuente; además de gastroenteritis que es una reacción adversa frecuente.

Según la “Norma técnica de farmacovigilancia” las reacciones adversas que presentaron los pacientes N° 1 y N° 4, se pueden catalogar como una sospecha de reacción adversa grave, ya que el paciente necesitó ingreso y tratamiento hospitalario, que luego de este, se realizó un cambio de micofenolato de mofetilo 250 mg por azatioprina 50 mg para ambos casos. No hubo historial clínico de hospitalización después del cambio de medicamento.

Tabla N° 27. Reacciones adversas muy frecuentes identificadas.

Reacciones Adversas Muy Frecuentes	
Alergias en la piel	43%
Infecciones gastrointestinales	43%
Infecciones del tracto urinario	29%
Diarrea persistente	17%
Dolor abdominal	17%

Fuente: Elaboración propia.

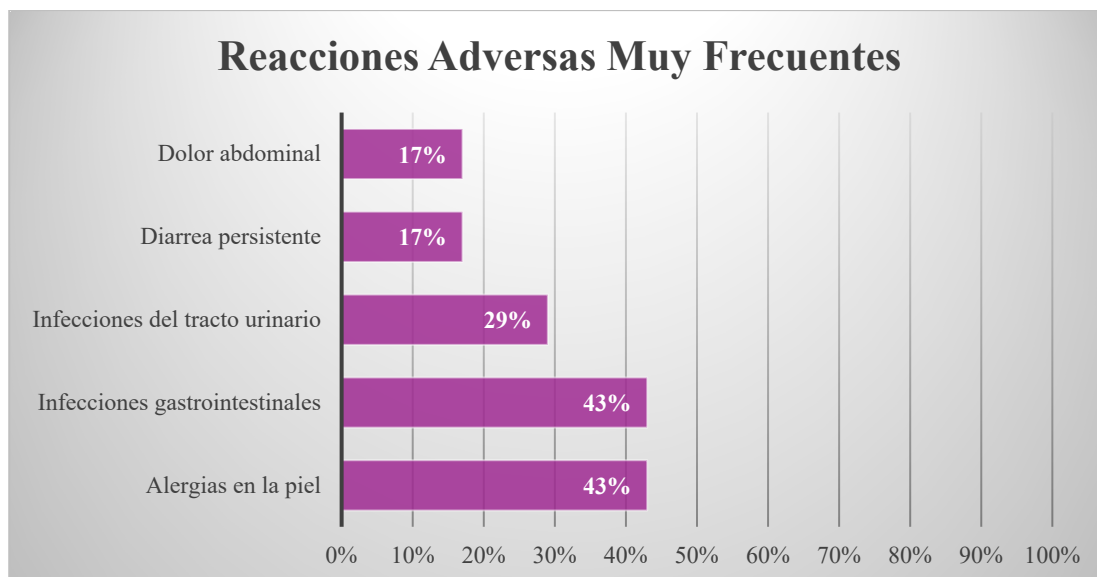


Figura N° 17. Reacciones adversas muy frecuentes identificadas.

Fuente: Elaboración Propia.

Las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$) que fueron identificadas, están descritas en la figura N° 17, siendo la mayoría las infecciones del tipo gastrointestinal y las alergias en la piel tal como se describe en la bibliografía.

Tabla N° 28. Reacciones adversas frecuentes identificadas.

Reacciones Adversas Frecuentes	
Temblor en las extremidades	71%
Estreñimiento	43%
Alopecia	43%
Ansiedad	29%
Taquicardia	29%
Flatulencias	29%
Artralgia	29%
Cefalea	17%
Disnea	17%
Colitis	17%
Insomnio constante	17%
Aumento de eructos	17%
Aumento de acné	17%
Mareos constantes	17%
Alteración renal	17%
Sensación de agitación constante	17%
Síndrome miasténico	17%

Fuente: Elaboración propia.

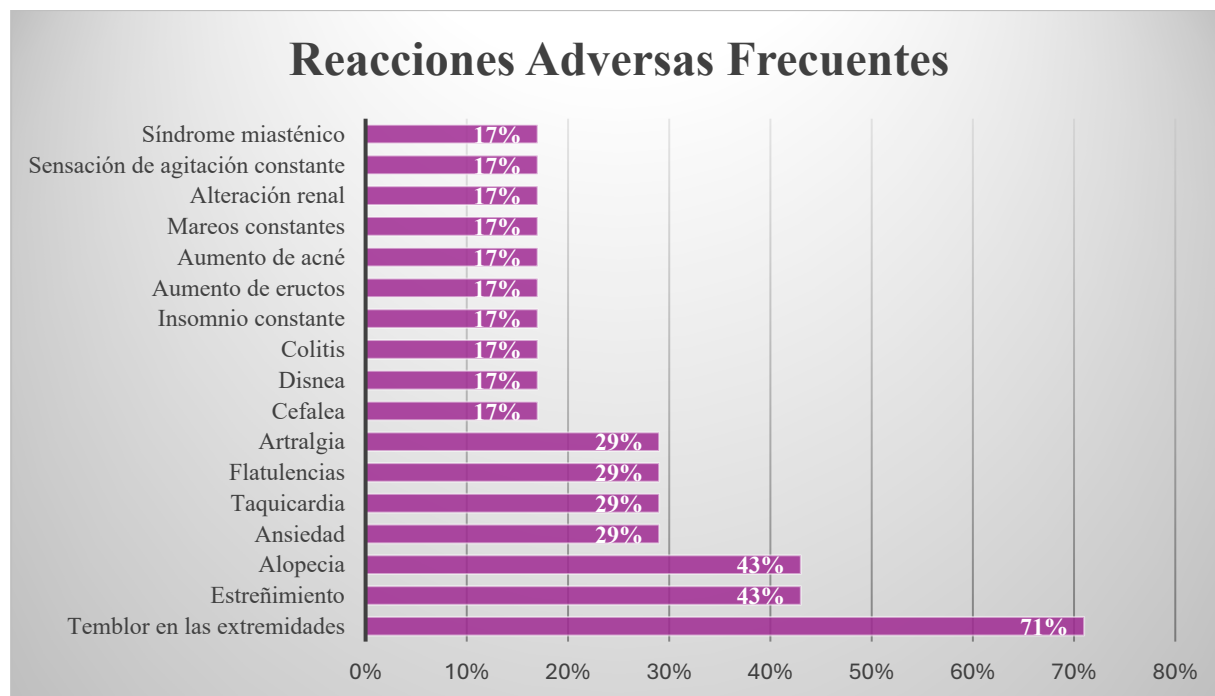


Figura N° 18. Reacciones adversas frecuentes identificadas.

Fuente: Elaboración propia.

La figura N° 18, demuestra las reacciones adversas frecuentes identificadas en esta investigación. Aunque estas pueden presentarse de ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) tuvieron mayor incidencia que las reacciones muy frecuentes, siendo estas en su mayoría trastornos del sistema nervioso y trastornos del sistema digestivo.

Tabla N° 29. Sospecha de reacciones adversas por paciente.

Pte.	N° Reacciones Adversas Muy Frecuentes	N° Reacciones Adversas Frecuentes	Total, de Reacciones Adversas
Pte. N° 1	3	8	11
Pte. N° 2	0	2	2
Pte. N° 3	1	4	5
Pte. N° 4	4	3	7
Pte. N° 5	0	2	2
Pte. N° 6	0	3	3
Pte. N° 7	2	7	9

Fuente: Elaboración propia.

La tabla N° 29, demuestra el número de sospechas de reacciones adversas a micofenolato de mofetilo que se obtuvo de cada paciente; tanto en su historia clínica, como los resultados de la encuesta. El 57% de los pacientes experimentó reacciones adversas muy frecuentes y el 100% de los pacientes manifestaron reacciones adversas frecuentes al micofenolato de mofetilo.

CONCLUSIONES

- 1 Este estudio identificó que, el 57% de los pacientes estudiados experimentaron al menos 1 reacción adversa muy frecuente, siendo estas infecciones gastrointestinales, alergias en la piel, infección en el tracto urinario, dolor abdominal y diarrea constante correspondiente. El 100% de los pacientes experimentaron al menos 2 reacciones adversas frecuentes. Estas reacciones son temblor en las extremidades, alopecia, estreñimiento, ansiedad, taquicardia, flatulencias, artralgia, cefalea, disnea, colitis, aumento de eructos, aumento de acné, mareos constantes, sensación de agitación constante, alteración renal y síndrome miasténico.
- 2 A través del Sistema Integrado de Salud, se caracterizó al 100% de los pacientes, estos fueron todos masculinos, entre la edad de 23 a 53 años, administrados con micofenolato de mofetilo al menos 2 meses, trasplantados en el periodo de octubre de 2023 hasta junio 2024, y con contacto telefónico, que permitió realizar el 100% de las entrevistas, para la identificación de las reacciones adversas.
- 3 Por medio de farmacovigilancia activa, se encontró que el 100% de los pacientes estudiados, presentaron al menos 2 sospechas de reacciones adversas a micofenolato de mofetilo.
- 4 Se demostró que 29% de los pacientes experimentaron una sospecha de reacción adversa grave que requirió de hospitalización; mientras que la entrevista determinó que el 71% de los pacientes tuvieron reacciones adversas frecuentes, que algunas de ellas tuvieron tratamiento ambulatorio.

RECOMENDACIONES

- 1 Se recomienda que Hospital Nacional Dr. Juan José Fernández Zacamil, que continúe investigando las reacciones adversas del micofenolato de mofetilo, para monitorear las sospechas ya investigadas e identificar otras posibles reacciones a largo plazo que podrían surgir; tanto para los futuros receptores renales, así como también para otros medicamentos de reciente incorporación u otros fármacos de especial atención.
- 2 Se recomienda que el Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández” Zacamil, adopte el formato de obtención de datos para futuras investigaciones, además de poder ampliar los criterios de inclusión, ya que se observó indicación médica de micofenolato de mofetilo en otros pacientes con diagnóstico diferente a receptor de trasplante renal.
- 3 A los pacientes identificados con sospecha de reacción adversa, se recomienda reportarlos al Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- 4 Se debe llevar a cabo farmacovigilancia activa para el Tacrolimus 1 mg sólido oral, ya que, en los hallazgos de esta investigación, se obtuvo que uno de los pacientes experimentó una sospecha de reacción adversa atribuible a dicho fármaco. Por lo que la institución deberá monitorear a dicho paciente e identificar otras sospechas de reacción adversa al Tacrolimus 1 mg.

ANEXOS:

ANEXO N° 1




Tabla N° 30. Plantilla de base de datos de la historia clínica del paciente.

	N° Pte:		Fecha de trasplante:		
Medicamento de interés:					
Medicamento	Dosis/Frecuencia		Vía de Administración	Fecha de Inicio	Fecha de Finalización
Diagnósticos del Paciente.		1			
		2			
		3			
Historia Clínica Relevante:					

Fuente: Elaboración Propia.

ANEXO N° 2

Tabla N° 31. Plantilla guía de la entrevista a pacientes.

 <p style="text-align: center;">Universidad de El Salvador Facultad de Química y Farmacia Trabajo de Grado Modalidad: práctica profesional supervisada (PPS) Hospital Nacional "Dr. Juan José Fernández", Zacamil</p> 
<p>HOSPITAL NACIONAL ZACAMIL</p> 
<p>Entrevista a pacientes con trasplante renal, prescritos con micofenolato de mofetilo 250 mg sólido oral, para la identificación de Reacciones Adversas a Medicamentos.</p>
<p>Objetivo de la entrevista: obtener información veraz y personalizada del paciente, para la identificación de posibles eventos de reacciones adversas al micofenolato de mofetilo 250 mg.</p>

I. Información del Paciente:

Nombre: _____ Edad: _____ años

II. Entrevista:

Todas las respuestas a las preguntas a continuación, deben ser respondidas a los síntomas presentados durante el tratamiento con micofenolato de mofetilo.

a) Reacciones adversas muy frecuentes:*(marcar con X)*

1. ¿Ha experimentado usted infecciones del tracto urinario?	Si	No
2. ¿Ha experimentado usted infección gastrointestinal?	Si	No
3. ¿Ha experimentado usted algún tipo de alergia en la piel, erupciones cutáneas o infección en la piel?	Si	No
4. A continuación le mencionaré síntomas gastrointestinales , responda ¿qué síntomas ha experimentado al inicio o durante del tratamiento con micofenolato? <i>(marcar con una X)</i>		
Vómitos	Náuseas constantes	
Dolor abdominal	Diarrea persistente	

b) Reacciones adversas frecuentes:				
5. A continuación le mencionaré algunas infecciones del tracto respiratorio , responda ¿qué síntomas ha experimentado al inicio o durante del tratamiento con micofenolato? (marcar con una X)				
Bronquitis	Rinitis			
Faringitis	Neumonía			
Sinusitis				
6. ¿Ha experimentado procesos gripales con frecuencia?		Si	No	(marcar con X)
7. A continuación le mencionaré algunos trastornos psiquiátricos , responda ¿qué síntomas ha experimentado al inicio o durante del tratamiento con micofenolato? (marcar con una X)				
Sensación de agitación constante	Sensación de confusión			
Ansiedad	Alteración del pensamiento			
Depresión	Insomnio constante			
8. A continuación le mencionaré algunos trastornos del sistema nervioso , responda ¿qué síntomas ha experimentado al inicio o durante del tratamiento con micofenolato? (marcar con una X)				
Episodios de convulsión	Mareos constantes			
Rigidez muscular (<i>hipertonía</i>)	Dolores de cabeza			
Temblor en las extremidades	Hormigueo de las extremidades (<i>parestesia</i>)			
Aumento del sueño (<i>somnolencia</i>)	Mal sabor persistente en la boca (<i>disgeusia</i>)			
Debilidad muscular (Síndrome miasténico)				

9. ¿Ha experimentado taquicardia durante el tratamiento?	Si	No	(marcar con X)
10. A continuación le mencionaré algunos trastornos del sistema respiratorio , responda ¿qué síntomas ha experimentado al inicio o durante del tratamiento con micofenolato? (marcar con una X)			
Dificultad para respirar (<i>disnea</i>)	Tos persistente		
11. A continuación le mencionaré algunos trastornos del sistema digestivo , responda ¿qué síntomas ha experimentado al inicio o durante del tratamiento con micofenolato? (marcar con una X)			
Colitis	Flatulencias		
Gastritis	Aumento de eructos		
Estreñimiento			
12. A continuación le mencionaré algunos trastornos de la piel , responda ¿qué síntomas ha experimentado al inicio o durante del tratamiento con micofenolato? (marcar con una X)			
Aumento de acné	Aumento de pérdida del cabello (alopecia)		
13. ¿Ha experimentado dolor en las articulaciones al inicio o durante el tratamiento? (<i>artralgia</i>)	Si	No	(marcar con X)
14. ¿Ha notado una alteración o cambio negativo de su orina? (<i>alteración renal</i>)	Si	No	(marcar con X)

Fuente: Elaboración propia.

CAPÍTULO V

5.0 CONCLUSIONES

- 5.1 Se demostró la existencia de sospechas de reacciones adversas a micofenolato de mofetilo 250 mg, dado que la observación del expediente clínico electrónico reveló que 29% de los pacientes experimentaron una sospecha de reacción adversa grave que requirió de hospitalización; mientras que la entrevista determinó que el 71% de los pacientes tuvieron reacciones adversas frecuentes, que algunas de ellas tuvieron tratamiento ambulatorio.
- 5.2 A través del Sistema Integrado de Salud, se caracterizó al 100% de los pacientes, estos fueron todos masculinos, entre la edad de 23 a 53 años, administrados con micofenolato de mofetilo al menos 2 meses, trasplantados en el periodo de octubre de 2023 hasta junio 2024, y con contacto telefónico, que permitió realizar el 100% de las entrevistas, para la identificación de las reacciones adversas.
- 5.3 Este estudio identificó que, el 57% de los pacientes estudiados experimentaron al menos 1 reacción adversa muy frecuente, siendo estas infecciones gastrointestinales y alergia en la piel con el 43%, infección en el tracto urinario equivalente 29%, dolor abdominal y diarrea constante correspondiente al 17%.
- 5.4 El 100% de los pacientes experimentaron al menos 2 reacciones adversas frecuentes. Estas reacciones son temblor en las extremidades con 71%, alopecia y estreñimiento con el 43%, ansiedad, taquicardia, flatulencias y artralgia corresponden al 29% y finalmente cefalea, disnea, colitis, aumento de eructos, aumento de acné, mareos constantes, sensación de agitación constante, alteración renal, síndrome miasténico con el 17%.
- 5.5 Se reportó 2 sospechas de reacciones adversas graves y 5 reacciones adversas no serias, al comité de farmacovigilancia del Hospital Nacional “Dr. Juan José Fernández” Zacamil. En el estudio se llevó a cabo farmacovigilancia activa, como iniciativa establecida por la normativa técnica para los medicamentos de reciente incorporación, con una metodología del tipo descriptiva.

CAPÍTULO VI

6.0 RECOMENDACIONES

- 6.1 Al Hospital Nacional Dr. Juan José Fernández Zacamil, monitorear las reacciones adversas del micofenolato de mofetilo, para darle seguimiento a las sospechas ya investigadas e identificar otras posibles reacciones a largo plazo. Además de reportarlos al Centro Nacional de Farmacovigilancia, en los formatos debidamente llenados, con el sello y firma del profesional, sea este el jefe de farmacia o el referente de farmacovigilancia de la institución.
- 6.2 Al Hospital Nacional Dr. Juan José Fernández Zacamil, adoptar el formato de obtención de datos para futuras investigaciones, además de poder ampliar los criterios de inclusión, ya que se observó indicación médica de micofenolato de mofetilo en otros pacientes con diagnóstico diferente a receptor de trasplante renal.
- 6.3 Al Hospital Nacional Dr. Juan José Fernández Zacamil, operar farmacovigilancia activa para el Tacrolimus 1 mg sólido oral, ya que, en los hallazgos de esta investigación, se obtuvo que uno de los pacientes experimentó una sospecha de reacción adversa atribuible a dicho fármaco. Por lo que la institución deberá monitorear a dicho paciente e identificar otras sospechas de reacción adversa al Tacrolimus 1 mg.
- 6.4 A la Dirección de Procesos de Grado, continuar llevando a cabo práctica profesional supervisada en el Hospital Nacional Dr. Juan José Fernández Zacamil; para la obtención de competencias y experiencia de los egresados de licenciatura en química y farmacia.
- 6.5 A la Dirección de Procesos de Grado, ofertar la práctica profesional supervisada en el mes de marzo, para los estudiantes egresados que recién finalizaron las 500 horas sociales en el mes de febrero.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Ministerio de Salud. Norma técnica de farmacovigilancia. Tomo 436 de fecha. San Salvador.
.
- 2 Behrend M. Efectos gastrointestinales adversos de Micofenolato de mofetilo Etiología, incidencia y tratamiento. Artículo Científico. Hannover: Facultad de Medicina de Hannover Carl-Neuberg-Strasse.
- 3 Transparencia Pd. Hospital Nacional "Dr. Juan José Fernández", Zacamil. [Online]; 2011.
. Acceso 27 de septiembrede 2024. Disponible en:
<https://www.transparencia.gob.sv/institutions/h-zacamil>.
- 4 Acosta DCED. PORTAFOLIO DE SERVICIOS 2023 HOSPITAL NACIONAL “JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ”, ZACAMIL. San Salvador.
- 5 Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) y Dirección Nacional de Medicamentos DNM.
. CONVENIO DE COOPERACIÓN para la Consolidación de la Función Reguladora de Farmacovigilancia en El Salvador. Boletín Informativo. San Salvador.
- 6 Galván QFVV. MÉTODOS DE FARMACOVIGILANCIA. CURSO DE FARMACOVIGILANCIA: FARMACOVIGILANCIA EN EL SALVADOR Y CONTEXTO INTERNACIONAL. San Salvador.
- 7 Galván QFVV. Problemas Relacionados con el Uso de los Medicamentos: RAM, falta de eficacia, errores de medicación. Curso de Farmacovigilancia: Farmacovigilancia en el Salvador y Contexto Internacional. San Salvador.
- 8 Biblioteca Nacional de Medicina. MedlinePlus. [Online]; 2022. Acceso 20 de Septiembre de 2024. Disponible en: [https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a601081-es.html#:~:text=El%20micofenolato%20\(Myfortic\)%20se%20usa,de%20medicamentos%20llamados%20agentes%20inmunosupresores](https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a601081-es.html#:~:text=El%20micofenolato%20(Myfortic)%20se%20usa,de%20medicamentos%20llamados%20agentes%20inmunosupresores).

9 VADEMECUM. IQB.es. [Online]; 2014. Acceso 20 de septiembre de 2024. Disponible en:
. <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m040.htm>.