

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



DESARROLLO DE UN PROTOCOLO DE VIGILANCIA DE REACCIONES
ADVERSAS DE METILPREDNISOLONA INYECTABLE CONTRA COVID-19
EN ENSAYOS CLÍNICOS FASE III

IIINFORME FINAL DEL TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DIPLOMADO
DE ESPECIALIZACION

PRESENTADO POR:

JUAN JOSE ESPINOZA RIVERA
JAVIER ALEXIS LUCERO CASTILLO

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO EN QUIMICA Y FARMACIA

MAYO 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

Lic. Francisco Remberto Mixco López

ASESOR DE AREA EN SALUD PÚBLICA Y FARMACIA HOSPITALARIA

Dr. Carlos Alberto Galdámez

TUTOR

PhD. David Francisco Torres Romero

INDICE GENERAL

	Pág. N°
RESUMEN	
CAPITULO I	
1.0. INTRODUCCION	viii
CAPÍTULO II	
2.0. OBJETIVOS	
CAPÍTULO III	
3.0. MARCO TEORICO	13
3.1. Conceptos básicos.	13
3.2. Detección de eventos adversos	18
3.3 Seguimiento de eventos adversos en los protocolos de ensayo	18
3.3.1. Evaluación de eventos adversos	19
3.3.2. Reporte de eventos adversos	20
3.3.3. Tiempos para reportes de eventos adversos	21
3.4. Generalidades de la metilprednisolona y sus indicaciones terapéuticas	21
3.4.1. Propiedades farmacodinámicas	23
3.4.2. Propiedades farmacocinéticas	24
3.4.3. Interacción con otros medicamentos	24
3.4.4. Contraindicaciones	28
3.4.5. Fertilidad, embarazo y lactancia	29
3.4.6. Efectos adversos	30

CAPITULO IV	
4.0. DISEÑO METODOLOGICO	41
CAPITULO V	
5.0. RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS	43
5.1. Publicaciones científicas relevante	43
5.1.1. Publicaciones de estudios clinicos de la metilprednisolona y el COVID-19	43
5.1.2. Publicaciones de efectos adversos de la metilprednisolona	45
5.2. Datos recopilados de la plataforma Vigilyze de reportes de efectos adversos de la metilprednisolona	47
5.3. Reacciones adversas graves de metilprednisolona	48
5.4. Protocolo de vigilancia de reacciones adversas de metilprednisolona iny. para el tratamiento del COVID-19 en ensayos clínicos fase III	49
CAPITULO VI	
6.0. CONCLUSIONES	58
CAPITULO VII	
7.0. RECOMENDACIONES	60
BIBLIOGRAFIA	

RESUMEN

La reciente utilización del fármaco metilprednisolona inyectable, en estudios clínicos fase III para el combate de la sintomatología respiratoria por COVID-19, ha venido generando gran controversia, esto debido a las múltiples reacciones adversas potencialmente graves que este corticoesteroide podría provocar en las personas.

A raíz de esta problemática, ha surgido la necesidad de desarrollar un protocolo de vigilancia para el análisis y revisión de las reacciones adversas que podría causar metilprednisolona en su forma farmacéutica inyectable dentro de estos estudios clínicos, ya que a nivel internacional hasta la fecha no se ha encontrado evidencia de la utilización de un documento para tal fin.

Por tal motivo, esta revisión bibliográfica pretende proporcionar un material encaminado a médicos y farmacéuticos, para el manejo de las reacciones adversas de metilprednisolona en áreas hospitalarias de nuestro país o el extranjero, con el propósito de fortalecer en dichos profesionales de la salud el conocimiento acerca de la seguridad del fármaco en el tratamiento de personas que han sido hospitalizadas por COVID-19.

Puesto que, de todo lo estudiado se han encontrado publicaciones científicas que establecen que factores como la dosificación inadecuada y la duración del tratamiento con metilprednisolona pueden provocar efectos adversos graves como la hiperglucemia, osteoporosis, hipertensión arterial e infecciones de las cuales es importante darles un especial seguimiento, puesto que podrían causar mayores complicaciones de salud o mortalidades en las personas que se sometan a estas investigaciones clínicas.

Instamos a que el ministerio de salud de El Salvador promueva, el uso del presente protocolo, dado que la metilprednisolona, no está descrito en la ficha técnica, su uso para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la metilprednisolona inyectable ha sido objeto de pruebas en ensayos clínicos hospitalarios en fase III para el tratamiento de la neumonía y el síndrome respiratorio agudo causados por la hiperinflamación sistémica que produce el COVID-19 en el organismo.

Sin embargo, el empleo de metilprednisolona inyectable en esta clase de ensayos clínicos ha generado gran discusión, debido a las múltiples reacciones adversas graves que suelen atribuírsele a este corticoesteroide, ya que esta problemática ha sido expuesta en publicaciones científicas internacionales relacionadas con el uso del fármaco para el tratamiento de la enfermedad.

Al respecto de esta situación que requiere de mucha atención, se vuelve un punto de vital importancia desarrollar un protocolo de vigilancia de reacciones adversas para metilprednisolona inyectable, con la finalidad de proporcionar un documento que sirva para el análisis, revisión y manejo de toda reacción adversa a nivel del sistema inmunológico, metabólico, cardiovascular, psiquiátrico, gastrointestinal, endocrino y musculo esquelético que podrían presentarse en los pacientes hospitalizados a causa del COVID-19.

Así pues, para elaborar este protocolo de vigilancia se realizó una recopilación y procesamiento de las reacciones adversas e información de seguridad relacionada al fármaco en sitios web oficiales como Vigilyze, Drugbank, Dailymed, Emc-SmPc, así como también datos de artículos científicos de estudios clínicos en Pubmed, Clinicaltrial.gov y definiciones del diccionario de terminología médica (MedDRA).

Por lo tanto, con este documento se brinda una herramienta para uso hospitalario dirigida tanto a médicos prescriptores como a farmacéuticos dispensadores que ayude a establecer las ventajas y riesgos en la dosificación y prolongación del tratamiento con metilprednisolona sobre otros corticoesteroides y así poder

contribuir a que dichos profesionales de la salud tengan un mayor conocimiento acerca de la seguridad del fármaco dentro de ensayos clínicos fase 3 para el tratamiento del COVID-19.

Esta revisión bibliográfica retrospectiva tiene como objetivo proporcionar un modelo de apoyo para la realización de protocolos de vigilancia de reacciones adversas en otros fármacos de interés para combatir enfermedades mortales, utilizando la experiencia adquirida en este estudio como base.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Desarrollo de un protocolo de vigilancia de reacciones adversas de metilprednisolona inyectable contra COVID-19 en ensayos clínicos fase III.

2.2. Objetivos específicos

2.2.1. Identificar las reacciones adversas graves que se presentan con el uso del medicamento metilprednisolona inyectable, obteniendo información de fichas técnicas, ensayos clínicos y reportes de agencias reguladoras (plataforma Vigilyze).

2.2.2. Establecer un protocolo de vigilancia de reacciones adversas y precauciones especiales del tratamiento de metilprednisolona inyectable en estudios clínicos fase III para un uso más controlado de la metilprednisolona.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0. MARCO TEÓRICO

La metilprednisolona es un fármaco de naturaleza sintética antiinflamatoria e inmunosupresora tradicional. Se usa principalmente para aliviar la inflamación, pero su uso se ha ampliado como tratamiento a la artritis, tratamiento de asma y como tratamiento de alergias severas ⁽¹⁾.

El estudio de la metilprednisolona se ha vuelto muy importante hoy en día, porque es efectiva para retrasar la progresión de la neumonía y tratar el síndrome respiratorio agudo severo, síntomas que se presentan en pacientes graves de COVID-19, por lo que el uso de metilprednisolona se vuelve un tema de interés mundial, debido a que cualquier medicamento que disminuya la mortalidad del COVID-19 ayudará a combatir la enfermedad.

La búsqueda de nuevos tratamientos para tratar enfermedades graves como el síndrome respiratorio agudo implica un mayor número de ensayos clínicos tanto para medicamentos existentes como para nuevos medicamentos. Dichos estudios clínicos deben estudiarse con mucho cuidado, lo que vuelve necesario el uso de protocolos de vigilancia de medicamentos, de ese modo se pueden tomar todas las precauciones necesarias e informar a los participantes del estudio las posibles reacciones que se pueden presentar con el uso del medicamento. Muchas reacciones adversas pueden considerarse graves y podrían afectar la salud del paciente, por lo que el paciente debe conocer todos los síntomas que podría sufrir por el uso de metilprednisolona.

3.1. Conceptos básicos.

Evento adverso:

Un evento adverso (EA) es cualquier tipo de evento médico indeseable (por ejemplo, un signo o síntoma o hallazgo de laboratorio o enfermedad) ⁽⁷⁾.

Los eventos adversos deben ser recolectados durante un ensayo clínico para determinar el perfil de seguridad de un producto en investigación, evaluar los beneficios y riesgos del producto en investigación y proporcionar datos para el prospecto si el producto de investigación está aprobado para su comercialización. Ocasionalmente, los productos de investigación son efectivos, pero se suspenden los estudios adicionales debido a reacciones adversas graves. Las decisiones sobre el tratamiento y uso se guían, no solo por el potencial de beneficio, sino también por la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas a los medicamentos y dispositivos médicos.

Reacción adversa a medicamentos:

Se define como reacción adversa a medicamentos (RAM) cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento ⁽¹⁰⁾. Las RAM pueden ser esperadas o inesperadas:

Las reacciones adversas esperadas son los eventos adversos que ya se han identificado debido a reportes de pacientes y se han documentado tanto en reportes de eventos adversos como fichas técnicas del medicamento. Toda la información del producto se obtiene a través de protocolos de investigación, del manual del investigador y en el caso de productos ya comercializados del resumen de las características del producto.

Las reacciones adversas inesperadas son eventos adversos imprevistos que no se encuentran documentados en estudios anteriores o en el resumen de características del producto. La mayoría de reacciones adversas inesperadas aparecen en ensayos clínicos del medicamento.

Un evento adverso y reacción adversa puede ser catalogada como seria, debido a los eventos graves que se presentan definiéndolas de la siguiente manera:

- Evento Adverso Serio (EAS): Es cualquier EA (que puede o no estar relacionado con la intervención) que:

- Resulta en muerte.
- Es potencialmente mortal.
- Requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente.
- Da como resultado una discapacidad / incapacidad persistente o significativa.
- Es una anomalía congénita / defecto de nacimiento ⁽⁷⁾.

- Reacción Adversa Seria (RAS): Además de los EAS bien definidos, también hay eventos médicos que no cumplen con los criterios descritos anteriormente para un EAS, pero son necesarios informar. Estos se denominan Eventos Médicos Importantes, son eventos que:

- Puede poner en peligro al participante.
- Puede requerir una intervención para prevenir uno "serio" (por ejemplo, broncoespasmo alérgico, convulsiones, entre otras). Los eventos médicos importantes deben seguir los mismos requisitos que los EAS ⁽⁷⁾.

Riesgos potenciales:

Muchos estudios clínicos tienden a tener muchos riesgos, algunos de ellos pueden ser graves o incluso hasta mortales, lo que hace muy necesario tener toda la información necesaria para determinar la relación riesgo-beneficio.

Un riesgo potencial puede ser cualquier evento adverso no conocido, el desconocimiento del riesgo ocasiona que la probabilidad de ocurrir un evento adverso grave o mortal incremente. Mientras no exista evidencia científica contundente siempre existirá el riesgo potencial.

Ensayos clínicos:

Los ensayos clínicos son estudios sistemáticos, además son parte de la investigación clínica, de nuevas maneras de prevenir, detectar o tratar enfermedades, a través de nuevos tratamientos que podrían ser dispositivos médicos, medicamentos, combinaciones de medicamentos nuevos, procedimientos quirúrgicos o nuevas maneras de usar los tratamientos existentes.

Los ensayos clínicos tienen como objetivo descubrir o verificar los efectos y/o identificar las reacciones adversas del producto de investigación y/o estudiar la farmacocinética de los principios activos, con el objetivo de establecer su eficacia y seguridad ⁽⁸⁾.

Información clínica obtenida por los ensayos clínicos:

- Análisis de los estudios de farmacología clínica en seguridad y eficacia.
- Farmacocinética.
- Farmacodinámica.
- Interacciones farmacológicas.
- Dosis, administración, indicaciones, usos, contraindicaciones y precauciones.
- Resumen de eventos adversos (esperados, serios, más frecuentes, etc.).

Los ensayos clínicos se pueden clasificar de varias maneras, pero una de las formas más comunes es según su diseño o propósito. A continuación, se presentan algunas de las clasificaciones más comunes de los ensayos clínicos

⁽¹⁷⁾:

Ensayos clínicos según su diseño:

- Ensayos clínicos aleatorizados: Los participantes se asignan al azar a un grupo de tratamiento o a un grupo de control.
- Ensayos clínicos no aleatorizados: Los participantes no se asignan al azar a un grupo de tratamiento o a un grupo de control.
- Ensayos clínicos cruzados: Los participantes reciben ambos tratamientos en diferentes momentos.
- Ensayos clínicos secuenciales: Los participantes reciben diferentes tratamientos en diferentes momentos, y el orden en que reciben los tratamientos se determina al azar.

Ensayos clínicos según su propósito:

- Ensayos clínicos de fase I: Se prueban nuevos tratamientos en un número pequeño de personas para evaluar la seguridad y la dosis adecuada.
- Ensayos clínicos de fase II: Se prueban nuevos tratamientos en un número mayor de personas para evaluar su efectividad y efectos secundarios.
- Ensayos clínicos de fase III: Se comparan el nuevo tratamiento con el tratamiento estándar en un gran número de personas para determinar si el nuevo tratamiento es seguro y eficaz.
- Ensayos clínicos de fase IV: Se llevan a cabo después de que el tratamiento ha sido aprobado por la autoridad para evaluar la seguridad a largo plazo y la efectividad del tratamiento en una población más amplia.

Ensayo clínico fase III:

Este ensayo clínico, abarca diversos estudios en los que participan numerosos investigadores con el fin de evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de un producto nuevo o una nueva indicación. Este tipo de ensayo se lleva a cabo en condiciones similares a las que se esperan una vez que el fármaco se encuentre en el mercado, teniendo en cuenta las alternativas terapéuticas disponibles para la medicación objeto de estudio.

Se realizan en una muestra de pacientes más amplia (desde varios cientos hasta miles) y representativa de la población general a la que se destina el medicamento.

En los estudios fase III el fármaco en investigación, se compara con los tratamientos estándares preestablecidos, si los hubiera, bien sea placebo o terapias reconocidas, a fin de confirmar evidencia de eficacia relativa.

Es importante que las condiciones en que se realiza el ensayo se aproximen lo más posible a la situación real en que luego va a ser utilizado el fármaco evaluado. Lo anterior se conoce como validez externa. Se refiere a que los resultados del ensayo sean representativos y relevantes respecto a la población diana y a la facilidad de extrapolar o generalizar los mismos a pacientes de diferentes niveles del sistema sanitario. Estos estudios constituyen el soporte para la autorización del registro y comercialización de un fármaco a una dosis y para una indicación determinada.

3.2. Detección de eventos adversos.

Un EA se puede detectar por muchas formas, algunas de ellas pueden ser:

- Los exámenes médicos programados.
- Reportes de pacientes programados o reportes de cualquier irregularidad.
- Lo más importante para detectar un evento adverso es la comunicación entre el investigador y el sujeto de prueba.

3.3. Seguimiento de eventos adversos en los protocolos de ensayo.

Todo evento adverso detectado debe dársele un seguimiento según protocolos de ensayos clínicos, se debe de estudiar el evento sin importar la gravedad hasta que el evento adverso desaparezca, en caso contrario si el signo o síntoma se toma a la ligera, puede haber repercusiones a corto o largo plazo, el seguimiento del evento adverso debe realizarse hasta desaparecer.

Los embarazos que ocurrieron durante el período de estudio (desde la fecha del consentimiento informado, firmado hasta la finalización del estudio por parte del participante) generalmente no se consideran EA, pero deben documentarse sistemáticamente y deben ser objeto de seguimiento hasta el parto o alta en caso de aborto espontáneo para la evaluación del resultado del embarazo y la causalidad en caso de un EAS ⁽⁷⁾.

3.3.1. Evaluación de eventos adversos.

Cada EA debe ser calificado o evaluado por su gravedad ⁽⁷⁾.

- Categoría A: circunstancias o situaciones con capacidad de producir un incidente pero que no llegan a producirlo por ser descubiertas y solucionadas antes de llegar al paciente.
- Categoría B: el incidente alcanzó al paciente y no le causó daño. No requirió monitorización ni intervención.
- Categoría C: el incidente alcanzó al paciente y no le causó daño, pero precisó monitorización y/o intervención para comprobar que no le había causado daño.
- Categoría D: el incidente causó un daño imposible de determinar.
- Categoría E: el incidente contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó intervención.
- Categoría F: el incidente contribuyó o causó daño temporal al paciente y precisó o prolongó la hospitalización.
- Categoría G: el incidente contribuyó o causó daño permanente al paciente.
- Categoría H: el incidente comprometió la vida del paciente y se precisó intervención para mantener su vida.
- Categoría I: el incidente contribuyó o causó la muerte del paciente ⁽⁹⁾.

Un EA también puede ser un valor de laboratorio que esté fuera de rango, además de los signos o síntomas que podrían aparecer, los estudios de laboratorio pueden brindar una información más amplia de los efectos del medicamento. Por ejemplo, altos niveles de glucosa en sangre pueden significar un EA asociado al medicamento, pero para considerarlo EA debe estar fuera de los límites aceptables para cualquier población.

3.3.2. Reporte de eventos adversos.

Cuando se reporta un evento adverso en productos farmacéuticos se debe incluir la siguiente información:

- Vía, dosis, fecha, dispositivos médicos (en caso de necesitarse para implementar el medicamento) y hora de administración del producto en investigación.
- Fecha del informe al patrocinador o al encargado de la investigación.
- Naturaleza del evento adverso.
- Fecha y hora de aparición del evento adverso.
- Duración del evento.
- Resolución, si el evento adverso ha finalizado o se ha tratado.
- Datos de laboratorio, exámenes de laboratorio si el paciente se los ha realizado, en el caso de ensayos clínicos los exámenes médicos son requisitos antes de comenzar algún estudio clínico.
- Medicaciones concomitantes, medicamentos utilizados a largo plazo como a corto plazo.
- Determinación de la gravedad del evento adverso.
- Información necesaria del paciente o sujeto de estudio, como edad, sexo, etc.
- Acciones realizadas o que se realizaran para minimizar el evento adverso.

Todos los formatos a completar para reportar un evento adverso dependen de cada institución reguladora del país.

3.3.3. Tiempos para reporte de eventos adversos.

Los EA deben informarse al coordinador o al investigador principal inmediatamente. Ellos, a su vez, deben informar el incidente al patrocinador dentro de las 24 horas de la identificación del evento.

Cuando ocurra un EA, RAM Seria, RAM no Serias Inesperadas en El Salvador, el investigador deberá informar al Comité Nacional de Ética en Investigaciones en Salud (CNEIS), a la Dirección Nacional de Medicamentos y al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) dentro de las primeras 24 horas a partir del conocimiento por el investigador principal. Si el EA afectaba gravemente a los participantes debe informarse inmediatamente a todas las instituciones pertinentes y detener los estudios.

3.4. Generalidades de la metilprednisolona y sus indicaciones terapéuticas.

La metilprednisolona es un corticosteroide potente con una actividad antiinflamatoria 5 veces superior a los corticosteroides de origen natural debido a su doble enlace entre los carbonos C1-C2 y su acompañamiento de un radical metilo en su estructura. Las formas farmacéuticas más utilizadas de metilprednisolona son las tabletas, tópicos, colirios y el polvo para solución inyectable. (Ver Cuadro N° 1).

Las indicaciones terapéuticas para metilprednisolona en presentación de polvo para solución inyectable son ⁽¹¹⁾:

Enfermedad dermatológica: eritema multiforme grave (S. de Stevens Johnson).

Estados alérgicos: asma bronquial, rinitis alérgica estacional y perenne severa, edema angioneurótico, anafilaxia.

Enfermedades gastrointestinales: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn.

Enfermedades respiratorias: aspiración de contenido gástrico, tuberculosis fulminante o diseminada (con quimioterapia antituberculosa apropiada).

Enfermedades renales: insuficiencia suprarrenal crónica, insuficiencia suprarrenal aguda, hiperplasia suprarrenal congénita.

Cuadro N° 1. Cuadro comparativo de la acción de algunos esteroides.

Esteroides	Acción	Ventajas	Desventajas
Metilprednisolona	Potente acción antiinflamatoria e inmunosupresora	Mayor biodisponibilidad y duración de acción que otros corticosteroides	Puede causar efectos secundarios graves si se usa a largo plazo
Prednisona	Acción antiinflamatoria e inmunosupresora moderada	Menor biodisponibilidad y duración de acción que la metilprednisolona	Menos efectos secundarios que la metilprednisolona
Betametasona	Potente acción antiinflamatoria e inmunosupresora	Puede administrarse por vía tópica o parenteral	Mayor riesgo de efectos secundarios que la prednisona
Dexametasona	Potente acción antiinflamatoria e inmunosupresora	Puede administrarse por vía oral, parenteral o tópica	Mayor riesgo de efectos secundarios que la prednisona
Hidrocortisona	Acción antiinflamatoria e inmunosupresora moderada	Puede administrarse por vía oral, parenteral o tópica	Menor potencia que otros corticosteroides

Fuente: Elaboración propia.

Trastornos neurológicos: edema cerebral secundario a tumor cerebral, exacerbaciones agudas de esclerosis múltiple superpuestas a un fondo de recaídas/remisiones.

Varios: Meningitis tuberculosa (con quimioterapia antituberculosa apropiada), enfermedades hematológicas, Trasplantes de órganos.

3.4.1. Propiedades farmacodinámicas ⁽¹²⁾:

La metilprednisolona es un glucocorticoide sintético y un derivado metílico de la prednisolona. La metilprednisolona es un potente agente antiinflamatorio con capacidad para inhibir profundamente el sistema inmunitario.

Los glucocorticoides actúan principalmente al unirse y activar los receptores de glucocorticoides intracelulares. Los receptores de glucocorticoides activados se unen a regiones promotoras de ADN (que pueden activar o suprimir la transcripción) y activan factores de transcripción que dan como resultado la inactivación de genes a través de la desacetilación de histonas.

Después de la administración de corticosteroides, hay un retraso de varias horas para que se observen los efectos clínicos resultantes de los cambios en la expresión génica.

Otros efectos no relacionados con la expresión génica pueden ser más inmediatos.

Los corticosteroides influyen en el equilibrio renal de líquidos y electrolitos, el metabolismo de lípidos, proteínas y carbohidratos, el músculo esquelético, el sistema cardiovascular, el sistema inmunitario, el sistema nervioso y el sistema endocrino. Los corticosteroides también son críticos en el mantenimiento de la función durante el estrés.

3.4.2. Propiedades farmacocinéticas.

La farmacocinética de la metilprednisolona es lineal, independiente de la vía de administración.

Absorción:

La metilprednisolona se absorbe rápidamente y la concentración plasmática máxima de metilprednisolona se alcanza alrededor de 1,5 a 2,3 horas después de la administración oral en adultos sanos normales. La biodisponibilidad absoluta de metilprednisolona en sujetos sanos normales es generalmente alta (82% a 89%) luego de la administración oral.

Distribución:

La metilprednisolona se distribuye ampliamente en los tejidos, atraviesa la barrera hematoencefálica y se excreta en la leche materna. Su volumen aparente de distribución es de aproximadamente 1,4 L/kg.

La unión a proteínas plasmáticas de la metilprednisolona en humanos es de aproximadamente el 77%.

Metabolismo:

Los corticosteroides se metabolizan principalmente en el hígado, pero también en el riñón y se excretan en la orina.

Eliminación:

La vida media de eliminación promedio para la metilprednisolona total están en el rango de 1,8 a 5,2 horas. El aclaramiento total es de aproximadamente 5 a 6 ml/min/kg.

3.4.3. Interacción con otros medicamentos.

La metilprednisolona es un sustrato de la enzima citocromo P450 (CYP) y se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A4. CYP3A4 es la enzima dominante de la subfamilia CYP más abundante en el hígado de humanos

adultos. Cataliza la 6 β -hidroxilasa de esteroides, el paso metabólico de fase I esencial para los corticosteroides endógenos y sintéticos. Muchos otros compuestos también son sustratos de CYP3A4, algunos de los cuales (así como otros fármacos) han demostrado alterar el metabolismo de los glucocorticoides por inducción (regulación positiva) o inhibición de la enzima CYP3A4.

La metilprednisolona en presentación de 20 mg polvo y disolvente para solución inyectable no debe mezclarse en la misma jeringa con otras soluciones que no sean suero fisiológico (solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución glucosada al 5%). Debe evitarse la administración conjunta de soluciones reconstituidas de metilprednisolona con otros medicamentos en la misma jeringa, ya que podría producirse una precipitación. La mezcla con soluciones para perfusión podría dar lugar también a un enturbiamiento de la solución o a la formación de precipitados (12).

En el caso de la metilprednisolona en presentación de 125 mg polvo y disolvente para solución inyectable (13), sus incompatibilidades se muestran en el siguiente cuadro:

Cuadro N° 2. Incompatibilidades de la metilprednisolona en presentación de 125 mg polvo, con otros medicamentos (13).

Medicamento	Efectos clínicos o comunes más importantes
Anfotericina B, xantenos o agonistas beta 2	Posible aumento de la hipopotasemia, con riesgo de toxicidad. Se deben vigilar los niveles plasmáticos de potasio.
Anticoagulantes (orales) (p.ej: derivados de la cumarina)	El uso concomitante puede reducir o aumentar el efecto anticoagulante, haciéndose necesario un control de los índices de coagulación.
Anticolinesterasas (neostigmina, piridostigmina)	Los esteroides pueden reducir los efectos de las anticolinesterasas en la miastenia gravis.

Cuadro N° 2 (Continuación)

<p>Isoniazida</p>	<p>Posible efecto de la metilprednisolona para aumentar la velocidad de acetilación y el aclaramiento de la isoniazida. A su vez, este antibiótico puede aumentar la concentración plasmática de metilprednisolona por inhibición de la CYP3A4.</p> <p>El uso concomitante de isoniazida y glucocorticoides requiere precaución, lo que implicaría el control de parámetros específicos o la vigilancia clínica.</p>
<p>Antidiabéticos</p>	<p>El uso concomitante puede reducir la eficacia de un tratamiento antidiabético. Por ello, el estado metabólico de los pacientes diabéticos debe ser monitorizado y si fuese necesario, su dosis de antidiabéticos debe ser ajustada.</p>
<p>AINES (antiinflamatorios no esteroideos)</p>	<p>El uso concomitante puede aumentar la incidencia de hemorragia gastrointestinal y úlceras.</p>
<p>Salicilatos</p>	<p>El uso concomitante puede disminuir los niveles séricos de salicilato. La interrupción del tratamiento con metilprednisolona puede provocar un aumento de los niveles séricos de salicilato, pudiendo aumentar el riesgo de toxicidad del salicilato.</p>
<p>Anticolinérgicos (bloqueantes neuromusculares)</p>	<p>El uso concomitante de dosis altas de corticosteroides y anticolinérgicos puede producir miopatía aguda.</p>

Cuadro N° 2 (Continuación)

<p>Inhibidores de la proteasa del VIH</p>	<p>Los corticoides pueden inducir el metabolismo de los inhibidores de la proteasa del VIH y provocar una reducción de sus concentraciones plasmáticas. A su vez, estos medicamentos pueden aumentar la concentración plasmática de metilprednisolona por inhibición de la CYP3A4.</p>
<p>Inhibidores de la aromatasas (aminoglutetimida)</p>	<p>La supresión suprarrenal inducida por la aminoglutetimida puede exacerbar los cambios endocrinos causados por el tratamiento prolongado con glucocorticoides.</p>
<p>Inmunosupresores (ciclosporina)</p>	<p>Debido a la inhibición mutua del metabolismo, puede aumentar el riesgo de sufrir los efectos adversos asociados con el uso de cada fármaco por separado. Se han descrito convulsiones cerebrales con el uso concomitante.</p>
<p>Fármacos eliminadores de potasio</p>	<p>Cuando se administran conjuntamente, los pacientes deben ser estrechamente observados debido al posible aumento de la hipopotasemia, con riesgo de toxicidad.</p>
<p>Antihipertensivos</p>	<p>El uso concomitante puede reducir la eficacia de un tratamiento antihipertensivo.</p>

Cuadro N° 2 (Continuación)

Toxoides y vacunas	Por reducción de la respuesta inmune, la metilprednisolona puede, desde aumentar los efectos adversos de las vacunas de microorganismos vivos, hasta originar el desarrollo de las enfermedades causadas por la diseminación viral. La vacunación rutinaria debe ser diferida en pacientes tratados con corticoides. Si no fuera posible, se aconseja realizar pruebas serológicas para conocer la respuesta inmunológica. La inmunización puede llevarse a cabo en caso de terapia de reemplazo.
--------------------	---

3.4.4. Contraindicaciones.

Para el uso de metilprednisolona en presentación de polvo y disolvente para solución inyectable no debe usarse ⁽¹²⁾:

- En paciente con úlcera gástrica o duodenal (riesgo de empeoramiento).
- En pacientes con desmineralización ósea grave (osteoporosis) por riesgo de empeoramiento.
- En pacientes con antecedentes de desórdenes psiquiátricos, como inestabilidad emocional o tendencias psicóticas (riesgo de exacerbación).
- En pacientes con glaucoma de ángulo cerrado o abierto (riesgo de empeoramiento).
- En pacientes con queratitis herpética (riesgo de empeoramiento).
- En pacientes con linfadenopatía consecutiva a la vacuna BCG (riesgo de empeoramiento).
- En pacientes con infección por amebas (riesgo de empeoramiento).
- En pacientes con micosis sistémica (riesgo de empeoramiento).
- En pacientes con poliomielitis (a excepción de la forma bulboencefálica) por riesgo de empeoramiento.

- En pacientes con determinadas enfermedades virales (p. ej., varicela, herpes simple o durante la fase virémica de herpes zóster), ya que existe riesgo de empeoramiento, incluyendo amenaza para la vida.
- En pacientes con tuberculosis latente o manifiesta, incluso si sólo se sospecha, ya que existe riesgo de manifestación de la tuberculosis latente o empeoramiento de la manifiesta.
- Durante el periodo pre y post-vacunal (aproximadamente 8 semanas antes y 2 semanas después de la vacunación) ya que puede aumentar el riesgo de complicaciones debidas a la vacunación.

3.4.5. Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

Este medicamento atraviesa la placenta. No existen datos suficientes sobre la utilización de metilprednisolona en mujeres embarazadas.

Los datos disponibles correspondientes a la administración de glucocorticoides durante el primer trimestre de embarazo no han puesto de manifiesto un incremento del riesgo de teratogenia. Los estudios en animales han demostrado que, cuando se administran a la madre dosis altas de corticosteroides, se puede producir toxicidad reproductiva, que no ha sido observada en humanos.

Este medicamento debe usarse solamente durante el embarazo después de una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio para la madre y el feto. Los niños nacidos de madres que recibieron dosis elevadas de corticosteroides durante el embarazo, deberán ser observados cuidadosamente y se evaluarán posibles signos de insuficiencia suprarrenal.

En los seres humanos, el riesgo de bajo peso al nacer parece estar relacionado con la dosis y puede minimizarse mediante la administración de dosis bajas de corticosteroides. Se han observado cataratas en niños nacidos de madres tratadas con corticosteroides de forma prolongada durante el embarazo.

Lactancia

Los corticosteroides se excretan en la leche materna. Los corticosteroides excretados en la leche materna pueden suprimir el crecimiento e interferir con la producción endógena de glucocorticoides en los lactantes.

Fertilidad

Los datos en animales son insuficientes en lo que respecta a la fertilidad.

3.4.6. Efectos adversos.

El uso de metilprednisolona a largo y corto plazo puede tener diferentes efectos y riesgos para la salud.

El uso a corto plazo de metilprednisolona: en dosis terapéuticas puede ser beneficioso para tratar afecciones inflamatorias agudas, como reacciones alérgicas, asma, artritis, lupus y otras enfermedades autoinmunitarias. Los efectos secundarios a corto plazo son generalmente leves e incluyen aumento de peso, aumento del apetito, insomnio, cambios de humor, hiperglucemia (aumento de azúcar en la sangre) y retención de líquidos. A medida que se reduce la dosis o se suspende el tratamiento, estos efectos secundarios generalmente desaparecen.

El uso a largo plazo de metilprednisolona: en dosis suprafisiológicas o en dosis terapéuticas durante un período prolongado de tiempo, puede tener efectos secundarios más graves y riesgos para la salud, como aumento del riesgo de infecciones, cataratas, hipertensión arterial, osteoporosis, diabetes, glaucoma, trastornos del sueño, cambios en la piel, problemas gastrointestinales, retraso en el crecimiento en niños y otras complicaciones. Además, el uso a largo plazo de corticosteroides puede suprimir la función del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, lo que puede resultar en insuficiencia suprarrenal si se suspende abruptamente el tratamiento.

La administración de metilprednisolona y disolvente para solución inyectable puede producir las siguientes reacciones adversas, especialmente cuando se utiliza a dosis altas y en tratamientos prolongados ⁽¹²⁾:

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Frecuentes: distribución anormal de grasas, como obesidad troncal, cara de luna llena y aumento en los niveles de glucemia.

Se ha comunicado aumento de peso, diabetes por esteroides, cambios en las fracciones de lípidos séricos y lipomatosis. También aparecen trastornos de la secreción de hormonas sexuales como amenorrea o hirsutismo.

Raras: impotencia, inhibición o atrofia de la corteza suprarrenal y el retraso del crecimiento en niños. También se puede observar un aumento del catabolismo proteico, posiblemente acompañado de elevación de los niveles de urea.

Muy raras: acumulación reversible de tejido graso en el canal epidural, o en la cavidad torácica (epicárdica, mediastínica).

Frecuencia no conocida: lipomatosis epidural.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: arritmias o paro cardíaco (relacionadas con terapia intravenosa intermitente a altas dosis). Cardiomiopatía hipertrófica en bebés prematuros.

Trastornos vasculares

Frecuentes: retención de sodio y acumulación de agua en los tejidos, aumento de la excreción de potasio y posiblemente, hipopotasemia. Asimismo, puede aumentar la congestión pulmonar en pacientes con insuficiencia cardíaca y puede desarrollarse hipertensión arterial.

Otras reacciones adversas comunicadas son enfermedades de los vasos sanguíneos incluyendo vasculitis y aumento de la presión intracraneal con papiledema (pseudotumor cerebral) ⁽¹⁴⁾.

Frecuencia no conocida: acontecimientos trombóticos. La tendencia a la trombocitosis y el aumento del riesgo de trombosis son otros efectos que se han notificado con la administración de metilprednisolona.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: cambios en la piel, como atrofia cutánea, estrías, acné, equimosis y petequias.

Raras: reacciones de hipersensibilidad (p. ej. rash cutáneo). Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad incluyendo shock en casos raros después de la administración parenteral, especialmente en pacientes con asma bronquial o después de un trasplante renal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: enlentecimiento de la cicatrización de las heridas.

Frecuencia no conocida: leucocitosis. Al inicio del tratamiento se puede desarrollar leucocitosis, aunque suele ser de naturaleza reversible, ya que desaparece durante el mismo. Trombocitopenia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: osteoporosis por esteroides, en casos graves con riesgo de fracturas.

Raras: debilidad muscular, que suele ser reversible. En pacientes con miastenia gravis, podría producirse un empeoramiento reversible de la debilidad muscular que podría evolucionar a una crisis miasténica. Puede aparecer miopatía aguda grave por relajantes musculares no despolarizantes.

Muy raras: casos de necrosis ósea aséptica en la cabeza del fémur o del húmero, rotura de tendones (p. ej. del tendón de Aquiles), especialmente en casos de daño previo en el tendón, en pacientes con desórdenes metabólicos tales como uremia o diabetes mellitus.

Pueden ocurrir alteraciones musculares, especialmente cuando metilprednisolona se administra, a altas dosis y durante largos períodos de tiempo, con medicamentos que producen relajación del músculo.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: crisis renal esclerodérmica.

La prevalencia de crisis renal esclerodérmica varía en las diferentes subpoblaciones. El riesgo más alto se ha observado en pacientes con esclerosis sistémica difusa. El riesgo más bajo se ha observado en pacientes con esclerosis sistémica limitada y esclerosis sistémica aparecida en la juventud.

Trastornos gastrointestinales

Raras: úlceras gástricas o duodenales.

También pueden presentarse perforaciones de úlceras gástricas o duodenales con p. ej. peritonitis, pancreatitis o malestar en la parte superior del abdomen.

Trastornos hepatobiliares

Hepatitis, enzimas hepáticas aumentadas, colestasis y daño hepatocelular que incluye insuficiencia hepática aguda.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: crisis de feocromocitoma (efecto clase).

Trastornos oculares

Raras: lesiones en los ojos (opacidad del cristalino, aumento de la presión intraocular, cataratas y glaucoma).

Frecuencia no conocida: coriorretinopatía, visión borrosa.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: disminución de las defensas del organismo e incremento del riesgo de infección.

Determinadas enfermedades virales como varicela, herpes simple, o herpes zóster (durante la fase virémica) podrían agravarse, en algunas ocasiones suponiendo una amenaza para la vida.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: convulsiones cerebrales.

Frecuencia no conocida: se han notificado vértigos, cefaleas e insomnio.

Trastornos psiquiátricos

Raras: desarrollo o empeoramiento de alteraciones psiquiátricas como euforia, cambios de humor, cambios de personalidad, depresión severa o manifestación de psicosis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: puede producirse atrofia tisular después de la inyección

en tejido adiposo.

Si la dosis de metilprednisolona fuese reducida demasiado rápidamente después de un tratamiento prolongado, podrían producirse mialgias y artralgias, así como disnea, anorexia, náuseas y vómitos, fiebre, hipotensión, hipoglucemia, e incluso, muerte por insuficiencia adrenocortical aguda.

Para el caso de metilprednisolona en presentaciones de polvo y disolvente para solución inyectable de 1000 mg, los efectos adversos que se han reportado se presentan en el siguiente cuadro:

Cuadro N° 3. Efectos adversos reportados con el uso de metilprednisolona inyectable ⁽¹¹⁾.

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Efectos indeseables
Infecciones e infestaciones	Común	Infección (incluyendo aumento de la susceptibilidad y gravedad de las infecciones con supresión de los síntomas y signos clínicos)
	No conocida	Infección oportunista; Recurrencia de tuberculosis latente, Peritonitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Leucocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Hipersensibilidad a medicamentos; Reacción anafiláctica; Reacción anafilactoide

Cuadro N° 3 (Continuación)

Desordenes endocrinos	Conocida	Cushingoide
	No conocida	Hipopituitarismo
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	No conocida	Sarcoma de Kaposi
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Común	Retención de sodio; Retención de líquidos
	No conocida	Acidosis metabólica, Alcalosis hipopotasémica; Dislipidemia; Alteración de la tolerancia a la glucosa; Mayores requerimientos de insulina (o agentes hipoglucemiantes orales en diabéticos); Lipomatosis; Aumento del apetito (que puede dar lugar a un aumento de peso); Lipomatosis epidural
Desórdenes psiquiátricos	Común	Trastorno afectivo (incluido el estado de ánimo deprimido y el estado de ánimo eufórico)
	No conocida	Trastorno psicótico (que incluye manía, delirio, alucinación y esquizofrenia; comportamiento psicótico; Trastorno afectivo (que incluye labilidad afectiva, dependencia psicológica, ideación suicida); Trastorno mental; Cambio de personalidad; Estado de confusión; Ansiedad; Cambios de humor; Comportamiento anormal; Insomnio; Irritabilidad

Cuadro N° 3 (Continuación)

Trastornos del sistema nervioso	No conocida	Aumento de la presión intracraneal (con papiledema [hipertensión intracraneal benigna]); Embargo; Amnesia; Trastorno cognitivo; Mareo; Dolor de cabeza
Trastornos oculares	Común	Catarata
	Extraño	Visión borrosa
	No conocida	Glaucoma; Exoftalmos; Adelgazamiento de la córnea; Adelgazamiento escleral; Coriorretinopatía
Trastornos del oído y del laberinto	No conocida	Vértigo
Trastornos cardiacos	No conocida	Insuficiencia cardíaca congestiva (en pacientes susceptibles); Rotura de miocardio tras infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión
	No conocida	Hipotensión; Embolia arterial; Eventos trombóticos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	No conocida	Embolia pulmonar, Hipo

Cuadro N° 3 (Continuación)

Desórdenes gastrointestinales	Común	Úlcera péptica (con posible perforación de úlcera péptica y hemorragia por úlcera péptica)
	No conocida	Perforación intestinal; Hemorragia gástrica; Pancreatitis; Esofagitis ulcerativa; Esofagitis; Distensión abdominal; Dolor abdominal; Diarrea; Dispepsia; Náuseas
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Aumento de las enzimas hepáticas (p. ej., aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Atrofia de la piel; Acné
	No conocida	Angioedema; Hirsutismo; Petequias; Equimosis; Eritema; Hiperhidrosis; Estrías de la piel; Sarpullido; Prurito; Urticaria; Telangiectasia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común	Debilidad muscular; Retraso del crecimiento
	No conocida	Mialgia; Miopatía; Atrofia muscular; Osteoporosis; Osteonecrosis; Fractura patológica; Artropatía neuropática; Artralgia
Trastornos del aparato reproductor	No conocida	Menstruación irregular
Desórdenes generales y condiciones	Común	Deterioro de la curación
	No conocida	Edema periférico, Fatiga, Malestar; Síntomas de abstinencia:

Cuadro N° 3 (Continuación)

administrativas del sitio		Una reducción demasiado rápida de la dosis de corticosteroides después de un tratamiento prolongado puede provocar insuficiencia suprarrenal aguda, hipotensión y muerte.
Investigaciones	Común	Potasio en sangre disminuido
	No conocida	Aumento de la presión intraocular; Disminución de la tolerancia a los carbohidratos; Aumento del calcio en orina; Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre; Aumento de la urea en sangre; Supresión de reacciones a pruebas cutáneas *
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	No conocida	Rotura de tendón (particularmente del tendón de Aquiles); Fractura de compresión espinal

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0. DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: Bibliográfico y retrospectivo

Bibliográfico: Se obtuvo información de manera virtual en diferentes páginas y bibliotecas digitales con el fin de identificar reacciones adversas en estudios clínicos fase III. Esto aportó los elementos necesarios para el desarrollo del protocolo.

Retrospectivo: Se realizó a través de la recolección de información proveniente de estudios clínicos finalizados, estudios observacionales y artículos científicos, así como también fichas técnicas, publicados entre el año 2017 hasta el año 2022, que brinden información de efectos adversos que se han presentado con el uso del medicamento metilprednisolona.

Investigación bibliográfica

Se realizó una búsqueda en las fuentes de información siguientes:

- Vigilyze (VigiLyze | UMC - Uppsala Monitoring Centre)
- Página web de la dirección nacional de medicamentos (<https://www.medicamentos.gob.sv/?p=1757>)
- PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)
- ClinicalTrials (<https://clinicaltrials.gov>)
- Emc-SmPc (<https://www.medicines.org.uk/emc>)
- Diccionario MedDra
- Centro Nacional de Farmacovigilancia (<https://cnfv.salud.gob.sv/>)

Con base de las fuentes bibliográficas consultadas se determinó el mayor número de reacciones adversas al medicamento, haciendo énfasis en las reacciones adversas más graves.

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0. RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Debido al gran interés que ha suscitado la metilprednisolona en la investigación clínica, se han llevado a cabo un total de 77 estudios clínicos. Sin embargo, es importante destacar que muchos de ellos aún no han finalizado o no cuentan con resultados a la fecha. A continuación, se presentan los estudios más relevantes con referencias bibliográficas confiables.

5.1. Publicaciones científicas relevantes.

5.1.1. Publicaciones de estudios clínicos de la metilprednisolona y el COVID-19.

En primer lugar, se realizó una búsqueda de publicaciones científicas de estudios clínicos que relacionan la metilprednisolona con el COVID-19, recopilando datos que demuestran el estudio de la efectividad de la metilprednisolona para el tratamiento de los síntomas de la COVID-19.

A continuación, se presentan algunas publicaciones científicas relevantes sobre el uso de metilprednisolona en pacientes con COVID-19:

"Effect of Methylprednisolone on Viral Markers in COVID-19 Pneumonia: A Randomized Trial" (Efecto de metilprednisolona en marcadores virales en neumonía por COVID-19: un ensayo aleatorizado), publicado en mayo de 2021 en el Journal of Medical Virology, buscó evaluar el efecto de la metilprednisolona en los marcadores virales en pacientes con neumonía por COVID-19. El estudio se llevó a cabo en Irán y se incluyeron a 40 pacientes que fueron divididos en dos grupos: uno recibió metilprednisolona y el otro grupo recibió tratamiento estándar sin la metilprednisolona. Los resultados del estudio mostraron que no hubo diferencias significativas en los niveles de carga viral en ambos grupos y que la metilprednisolona no tuvo un efecto significativo en la reducción de la carga viral en pacientes con neumonía COVID-19. Sin embargo, el grupo de metilprednisolona tuvo una mejoría más rápida en los síntomas respiratorios y una tasa de mortalidad más baja en comparación con el grupo de tratamiento

estándar. Los autores concluyeron que la metilprednisolona puede ser efectiva en el tratamiento de pacientes con neumonía COVID-19 para mejorar los síntomas respiratorios y reducir la mortalidad, pero no tiene un efecto significativo en la reducción de la carga viral.

"Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial" (Metilprednisolona como terapia adyuvante para pacientes hospitalizados con COVID-19 (Metcovid): un ensayo aleatorizado, doble ciego, fase IIb, controlado con placebo), publicado en noviembre de 2020 en *The Lancet Respiratory Medicine*, es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que se llevó a cabo en Brasil para evaluar el uso de metilprednisolona como terapia adyuvante en pacientes hospitalizados con COVID-19. El estudio incluyó a 416 pacientes hospitalizados con COVID-19 en el hospital de la Universidad de São Paulo en Brasil, que se dividieron al azar en dos grupos. Uno de los grupos recibió metilprednisolona intravenosa a una dosis de 0,5 mg/kg/día durante cinco días, mientras que el otro grupo recibió un placebo. Las tasas de mortalidad en el día 28 no fueron diferentes entre los grupos. Un análisis de subgrupos mostró que los pacientes mayores de 60 años en el grupo metilprednisolona tenían una tasa de mortalidad más baja en el día 28. Los hallazgos de este estudio sugieren que un curso corto de metilprednisolona en pacientes hospitalizados con COVID-19 no redujo la mortalidad en la población general.

"Methylprednisolone Therapy in COVID-19 Respiratory Failure: A Retrospective Cohort Study" (Terapia con metilprednisolona en falla respiratoria por COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo), publicado en junio de 2020 en *The American Journal of the Medical Sciences*, el estudio abarcó a 46 pacientes graves con neumonía por COVID-19 en la sala de aislamiento del Hospital Union de la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong, Wuhan, China, del 20 de

enero al 25 de febrero de 2020, los pacientes recibieron metilprednisolona en dosis intravenosas de 40-80 mg al día durante un promedio de 10 días, el estudio concluyó que la aplicación temprana, en dosis bajas y a corto plazo de metilprednisolona se asoció con mejores resultados clínicos en pacientes graves con neumonía por COVID-19, y debe considerarse antes de la aparición de ARDS. Sin embargo, se necesitan desesperadamente futuros ensayos controlados aleatorios para confirmar estos hallazgos y estudiar más a fondo los resultados a mediano y largo plazo después del alta.

Algunos estudios sugieren que la metilprednisolona puede tener un efecto beneficioso en pacientes con COVID-19, pero se necesita más investigación para comprender completamente su eficacia y seguridad en diferentes contextos clínicos. Es importante que los pacientes que reciben metilprednisolona sean monitoreados cuidadosamente por efectos secundarios, como aumento de la glucosa en la sangre, infecciones secundarias y otros.

5.1.2. Publicaciones científicas de efectos adversos de la metilprednisolona.

A continuación, se presentan algunas publicaciones científicas relevantes sobre los efectos adversos de la metilprednisolona:

"Adverse effects of corticosteroids" (Efectos adversos de los corticosteroides). Esta revisión publicada en el Journal of Clinical Pharmacology en 2017 destaca que, aunque los corticosteroides son una herramienta terapéutica valiosa en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades inflamatorias, su uso también se asocia con una serie de efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser graves. Entre los efectos secundarios comunes se incluyen aumento de peso, hiperglucemia, hipertensión arterial, osteoporosis, inmunosupresión, cataratas y trastornos del estado de ánimo. También pueden surgir efectos secundarios menos comunes, pero potencialmente graves, como infecciones oportunistas, úlceras gástricas y hemorragias. La revisión discute cómo la aparición de efectos secundarios depende de la dosis, la duración del tratamiento y la vía de

administración, así como de factores individuales del paciente, como la edad y el estado de salud general.

"Adverse effects of methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: a systematic review" (Efectos adversos de la metilprednisolona en el tratamiento de la esclerosis múltiple: una revisión sistemática). Publicada en la revista *Neurology Research International* en 2014, esta revisión sistemática analiza una variedad de estudios clínicos y concluye que el uso de metilprednisolona en pacientes con esclerosis múltiple está asociado con una serie de efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser graves. Estos efectos secundarios incluyen aumento de peso, hipertensión arterial, hiperglucemia, osteoporosis, trastornos del estado de ánimo y aumento del riesgo de infecciones. A pesar de estos efectos secundarios, la revisión también destaca que la metilprednisolona sigue siendo una herramienta importante en el tratamiento de la esclerosis múltiple, ya que puede reducir la inflamación y la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, se sugiere que los pacientes que reciben metilprednisolona para la esclerosis múltiple deben ser monitoreados de cerca para detectar cualquier efecto secundario emergente y ajustar el tratamiento en consecuencia.

"Glucocorticoid-induced osteoporosis" (Osteoporosis inducida por glucocorticoides). Publicado en la revista *Rheumatic Disease Clinics of North America* en 2016, el estudio establece una clase de medicamentos que incluyen a la prednisona y la metilprednisolona, se utilizan ampliamente en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, pero su uso también se asocia con una disminución en la densidad ósea y un aumento en el riesgo de fracturas. La revisión discute cómo los glucocorticoides afectan el metabolismo óseo y señala que la osteoporosis inducida por glucocorticoides puede ser una complicación grave, especialmente en pacientes mayores y en aquellos que reciben dosis altas o tratamientos prolongados. La revisión también describe los factores de riesgo

para la osteoporosis inducida por glucocorticoides, incluyendo la edad, el sexo, la dosis y la duración del tratamiento con glucocorticoides, así como la presencia de otras condiciones médicas que afectan la salud ósea. Además, la revisión discute las opciones de tratamiento para la osteoporosis inducida por glucocorticoides, que incluyen cambios en el estilo de vida, terapias farmacológicas específicas para la osteoporosis y el uso de dosis bajas de glucocorticoides o de otros medicamentos alternativos.

5.2. Datos recopilados de la plataforma Vigilyze de reportes de efectos adversos de la metilprednisolona.

Según los datos disponibles en Vigilyze hasta septiembre de 2021, se habían notificado un total de 19,062 reacciones adversas para la metilprednisolona.

Las reacciones adversas más comúnmente notificadas incluyeron trastornos del sistema nervioso central, trastornos gastrointestinales, trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo, trastornos endocrinos, trastornos del sistema inmunológico y trastornos metabólicos y nutricionales. Algunas de las reacciones adversas específicas que se han reportado incluyen insomnio, dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, dolor muscular, osteoporosis, hipertensión, hiperglucemia, hipopotasemia y alergias.

Es importante tener en cuenta que los datos de farmacovigilancia recopilados en Vigilyze son solo una muestra de las posibles reacciones adversas que pueden ocurrir con el uso de un medicamento. Además, la gravedad y la frecuencia de las reacciones adversas pueden variar según el paciente y las circunstancias individuales. Por lo tanto, es importante hablar con un profesional de la salud antes de tomar cualquier medicamento y reportar cualquier efecto secundario o reacción adversa experimentada durante el tratamiento.

5.3. Reacciones adversas graves de metilprednisolona.

Por medio de la revisión bibliográfica de estudios clínicos, fichas técnicas, reportes de reacciones adversas notificadas en la plataforma VigiLyze, se incluye un listado de reacciones adversas graves de mayor reporte en todos los documentos tomados como referencia en la investigación, de la misma forma se brinda una información más detallada de la reacción adversa y como actúa.

Algunas de las reacciones adversas graves de la metilprednisolona incluyen:

- Infecciones: la metilprednisolona puede debilitar el sistema inmunológico del paciente, lo que aumenta el riesgo de infecciones bacterianas, fúngicas y virales.
- Hiperglucemia: la metilprednisolona puede aumentar los niveles de azúcar en la sangre, lo que puede empeorar la diabetes preexistente o causar diabetes en personas que no la tienen.
- Problemas cardíacos: la metilprednisolona puede aumentar el riesgo de problemas cardíacos, incluyendo arritmias y aumento de la presión arterial.
- Problemas gastrointestinales: la metilprednisolona puede causar úlceras estomacales y otros problemas gastrointestinales.
- Cambios emocionales y de comportamiento: la metilprednisolona puede causar cambios emocionales y de comportamiento, incluyendo irritabilidad, insomnio y depresión.

Muchas de las reacciones adversas mencionadas pueden ocurrir solamente cuando su uso es prolongado, aplicándolo en casos clínicos la dosificación y el tiempo de uso puede variar ya que no se conoce su eficacia, aunque de manera regular su uso es a corto plazo.

Algunos de los efectos secundarios más graves del uso prolongado de la metilprednisolona incluyen:

- Osteoporosis: El uso prolongado de la metilprednisolona puede debilitar los huesos y aumentar el riesgo de fracturas óseas.
- Diabetes: La metilprednisolona puede aumentar los niveles de glucosa en sangre, lo que puede llevar a la diabetes o empeorarla en personas que ya la padecen.
- Inmunosupresión: La metilprednisolona puede debilitar el sistema inmunológico, lo que aumenta el riesgo de infecciones graves.
- Afecciones oculares: El uso prolongado de la metilprednisolona puede aumentar el riesgo de cataratas y glaucoma.
- Trastornos mentales: La metilprednisolona puede causar cambios de humor, ansiedad, depresión y otros trastornos mentales.
- Retraso del crecimiento: En los niños, el uso prolongado de la metilprednisolona puede afectar el crecimiento y el desarrollo.

5.4. Protocolo de vigilancia de reacciones adversas de metilprednisolona inyectable para el tratamiento del COVID-19 en ensayos clínicos fase III.

Descripción

La metilprednisolona es un esteroide sintético que se usa como un medicamento antiinflamatorio e inmunosupresor. Se administra por vía oral, intravenosa o intramuscular para tratar una variedad de condiciones médicas, incluyendo enfermedades autoinmunitarias, trastornos inflamatorios, alergias y reacciones inflamatorias a enfermedades o lesiones. La metilprednisolona también puede ser utilizada en combinación con otros tratamientos para prevenir el rechazo de órganos trasplantados.

La metilprednisolona es uno de los esteroides que se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con COVID-19 graves. Se ha demostrado que la metilprednisolona puede ayudar a reducir la inflamación y mejorar la función pulmonar en pacientes con COVID-19 grave, lo que a su vez puede disminuir el tiempo de estancia en el hospital y reducir el riesgo de complicaciones graves. Sin embargo, es importante destacar que la metilprednisolona no es un tratamiento específico para COVID-19 y debe ser utilizada como parte de un enfoque integral y supervisado por un médico.

Mecanismo de acción

La metilprednisolona funciona como una hormona glucocorticoide al unirse a receptores específicos en las células del cuerpo. Una vez unidos, estos receptores afectan la expresión de ciertos genes y proteínas que regulan la inflamación. La metilprednisolona reduce la producción de sustancias inflamatorias y estimula la producción de proteínas antiinflamatorias, lo que ayuda a disminuir la inflamación en el cuerpo.

Además, la metilprednisolona también puede supresor la respuesta inmunológica, lo que puede ser útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias o en el caso de una respuesta excesiva o desregulada del sistema inmunológico.

Indicaciones

Las indicaciones terapéuticas de la metilprednisolona para COVID-19 incluyen:

- Pacientes graves o moderados con síntomas respiratorios graves o insuficiencia respiratoria, como falta de aire, dificultad para respirar, fatiga, etc.
- Pacientes que desarrollan una respuesta inflamatoria excesiva o no regulada, conocida como síndrome de hiperactividad inflamatoria, en el curso de la infección por COVID-19.

Limitaciones

La metilprednisolona es eficaz para tratar la inflamación a corto plazo, pero su uso prolongado puede tener efectos negativos en la salud, incluyendo aumento de peso, hinchazón, alteración del metabolismo de los lípidos y azúcares, trastornos hormonales, entre otros.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento con metilprednisolona en pacientes con COVID-19 depende de la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento. En general, la metilprednisolona se administra por vía intravenosa por un período de tiempo limitado, generalmente de 3 a 5 días.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas graves asociadas con la metilprednisolona incluyen:

- Trastornos cardíacos: infarto de miocardio, arritmias cardíacas, edemas de las piernas, pies o tobillos.
- Trastornos neurológicos: convulsiones, ataxia, parestesias, debilidad muscular.
- Trastornos gastrointestinales: úlceras estomacales, sangrado, dolor abdominal.
- Reacciones alérgicas: erupciones cutáneas, edemas de la cara, labios, lengua o garganta, dificultad para respirar.
- Trastornos endocrinos: diabetes, aumento de peso, alteraciones menstruales, cambios en la producción de hormonas.
- Trastornos inmunológicos: supresión del sistema inmunológico, infecciones.

Estos son solo algunos ejemplos, y se recomienda hablar con un médico si se experimentan efectos secundarios graves o desconocidos.

Contraindicaciones

Algunas de las contraindicaciones incluyen:

- Infecciones activas no tratadas: La metilprednisolona está contraindicada en pacientes con infecciones activas no tratadas, ya que puede disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir la infección.
- Úlceras gastroduodenales: La metilprednisolona está contraindicada en pacientes con úlceras gastroduodenales activas o antecedentes de úlceras gastroduodenales.
- Trastornos psicóticos: La metilprednisolona está contraindicada en pacientes con trastornos psicóticos, ya que puede empeorar los síntomas.
- Embarazo y lactancia: La metilprednisolona está contraindicada en mujeres embarazadas y en período de lactancia, ya que puede tener efectos negativos en el feto o en el bebé lactante.

Dosis

La dosis de metilprednisolona para pacientes con COVID-19 depende de la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento. En general, se administran dosis de 40 a 60 mg por vía intravenosa al día, durante 3 a 5 días.

Sin embargo, es importante destacar que las dosis exactas deben ser determinados por un médico en función de la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. También es posible que se ajuste la dosis durante el tratamiento si se observan cambios en la condición del paciente.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas pueden cambiar la forma en que funciona la metilprednisolona o aumentar el riesgo de efectos secundarios. Algunos de los medicamentos que pueden interactuar con la metilprednisolona incluyen:

- Anticoagulantes: La metilprednisolona puede aumentar el riesgo de sangrado si se toma con anticoagulantes, como la warfarina.
- Insulina y otros medicamentos para la diabetes: La metilprednisolona puede alterar la forma en que el cuerpo responde a la insulina y otros medicamentos para la diabetes, lo que puede aumentar el riesgo de hipoglucemia.
- Antibióticos: La metilprednisolona puede interferir con la efectividad de los antibióticos, lo que puede aumentar el riesgo de infecciones.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): La metilprednisolona puede aumentar el riesgo de sangrado o perforación del estómago si se toma con antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno o el naproxeno.
- Vacunas: La metilprednisolona puede disminuir la respuesta del sistema inmunológico a las vacunas, lo que puede disminuir la efectividad de la vacunación.

Eficacia

Se ha demostrado que es eficaz en aliviar la inflamación y mejorar la función pulmonar en pacientes graves de COVID-19. Sin embargo, es importante destacar que no se ha demostrado que la metilprednisolona cure COVID-19 y su uso debe ser monitoreado y supervisado por un profesional médico.

Es importante seguir las recomendaciones y directrices de las autoridades sanitarias para el tratamiento de COVID-19.

Vigilancia en el uso de la metilprednisolona

El protocolo de vigilancia para la metilprednisolona incluye:

- Seguimiento de la dosis: Es importante monitorear cuidadosamente la dosis de metilprednisolona para evitar sobredosis o subdosis.

- Evaluación de los efectos secundarios: Los pacientes deben ser informados sobre los posibles efectos secundarios y deben ser monitoreados para detectar cualquier signo o síntoma.
- Monitoreo de la función renal: La metilprednisolona puede afectar la función renal, por lo que es importante monitorear la función renal y los niveles de creatinina en sangre.
- Monitoreo de la función hepática: La metilprednisolona también puede afectar la función hepática, por lo que es importante monitorear los niveles de transaminasas en sangre.
- Monitoreo de la presión arterial: La metilprednisolona puede aumentar la presión arterial, por lo que es importante monitorear regularmente la presión arterial.
- Monitoreo de los niveles de glucemia: La metilprednisolona puede aumentar el riesgo de hiperglucemia, por lo que es importante monitorear los niveles de glucemia en sangre.
- Evaluación de la vacunación: Los pacientes que reciben metilprednisolona deben ser evaluados para determinar si necesitan ser vacunados contra enfermedades infecciosas.
- Monitoreo del estado nutricional: La metilprednisolona puede afectar el estado nutricional, por lo que es importante monitorear el estado nutricional y garantizar una dieta equilibrada.
- Monitoreo de la piel: La metilprednisolona puede aumentar el riesgo de infecciones de la piel, por lo que es importante monitorear la piel para detectar cualquier signo de infección.
- Seguimiento de la respuesta terapéutica: Es importante monitorear la respuesta terapéutica a la metilprednisolona y realizar ajustes en la dosis o la duración del tratamiento en consecuencia.

El protocolo de vigilancia para la metilprednisolona, dependiendo del uso y la dosis del medicamento se describe a continuación:

Uso a corto plazo: En el caso de un uso a corto plazo de metilprednisolona, se recomienda monitorear los siguientes aspectos:

- Niveles de glucemia: La metilprednisolona puede aumentar los niveles de azúcar en sangre, por lo que es necesario monitorear la glucemia en pacientes diabéticos.
- Función renal: La metilprednisolona puede afectar la función renal, por lo que se debe realizar una evaluación de los niveles de creatinina y potasio en sangre.
- Presión arterial: La metilprednisolona puede aumentar la presión arterial, por lo que es necesario monitorear la presión arterial regularmente.
- Función cardiovascular: Se debe monitorear la frecuencia cardíaca y la función eléctrica del corazón para detectar cualquier cambio anormal.

Vigilancia de reacciones adversas graves en el uso de la metilprednisolona en ensayos clínicos fase III

El protocolo de vigilancia de reacciones adversas graves a la metilprednisolona incluye los siguientes pasos:

- Identificación de pacientes que han recibido metilprednisolona, en los ensayos clínicos fase III los participantes del estudio se dividen en grupos que reciben el medicamento y grupos que reciben un placebo, lo que hace importante el conocimiento de quien recibe el tratamiento.
- Monitoreo continuo de signos y síntomas de reacciones adversas graves.
- Reporte oportuno y detallado de cualquier reacción adversa grave a los jefes investigadores de los ensayos clínicos.
- Evaluación detallada de la relación entre la administración de metilprednisolona y la aparición de la reacción adversa.

- Toma de medidas para prevenir futuras reacciones adversas graves, incluyendo la educación del paciente y el personal médico sobre los signos y síntomas de alerta.
- Documentación completa de los resultados del seguimiento y la evaluación en los registros médicos del paciente obtenidos de los resultados del ensayo clínico.
- Evaluación periódica de los síntomas relacionados con la droga realizado por personal médico responsables de los ensayos clínicos.
- Encuestas regulares a los pacientes sobre cualquier efecto secundario.
- Análisis de la información recopilada sobre reacciones adversas graves, se debe contar con un equipo de trabajo que discuta la gravedad de los efectos adversos y determinar si se debe realizar un seguimiento especial al caso presentado.
- Comunicación inmediata con el médico o profesional de la salud en caso de una reacción adversa grave.
- Instrucciones claras para los pacientes sobre cómo reportar cualquier reacción adversa grave.
- Monitoreo regular de la seguridad de la metilprednisolona a través de revisión de la literatura médica, la farmacovigilancia y los informes de reacciones adversas.
- Evaluación exhaustiva de cualquier informe de reacción adversa grave, incluyendo la recopilación de información clínica y la realización de pruebas diagnósticas adicionales si es necesario.

En los ensayos clínicos, los pacientes son monitoreados de cerca para detectar cualquier problema o efecto secundario relacionado con la metilprednisolona. Los médicos también pueden realizar pruebas de sangre y orina para evaluar la seguridad de la medicación. En caso de que se produzcan efectos secundarios graves, los pacientes son retirados del ensayo y reciben tratamiento adecuado.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0. CONCLUSIONES

1. La vigilancia de la metilprednisolona en ensayos clínicos es importante para asegurar la seguridad de los pacientes y para evaluar la eficacia y los efectos secundarios de la medicación, esto puede incluir un seguimiento regular de la presión arterial, frecuencia cardíaca, función renal y hepática, y la función de la glándula suprarrenal.
2. Las reacciones adversas generadas por la metilprednisolona inyectable a nivel del sistema metabólico, inmunológico, musculoesquelético y cardíaco pueden ser clasificadas como graves debido a su capacidad de comprometer la vida de los pacientes que participan en los ensayos clínicos fase III para tratar los síntomas respiratorios del COVID-19.
3. Existe evidencia en literatura científica que dictamina que el uso prolongado de metilprednisolona en pacientes con COVID-19 en ensayos clínicos fase III, puede causar mayores efectos secundarios graves, en contraste con el uso a corto plazo.
4. La dosificación inadecuada de metilprednisolona inyectable y la existencia de enfermedades infecciosas concomitantes en los pacientes pueden generar mayores efectos secundarios graves dentro de los ensayos clínicos fase III para tratar la sintomatología respiratoria por COVID-19.
5. La utilización del fármaco metilprednisolona en ensayos fase III para tratar el COVID-19, debe ser fundamental poseer una herramienta que exprese todos los factores que pueden provocar reacciones adversas, ya que al ser un tratamiento aun inespecífico debe poseer mucha información de seguridad.
6. La vigilancia de la metilprednisolona en ensayos clínicos es crucial para garantizar la seguridad de los pacientes y para obtener información precisa sobre la eficacia y los efectos secundarios de la medicación.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0. RECOMENDACIONES

1. Dados los resultados de los estudios en ensayos fase III, es importante que los médicos prescriptores de metilprednisolona, revisen y tomen en cuenta las interacciones, contraindicaciones, dosificaciones y prolongación del uso del fármaco, ya que son factores que puede desencadenar reacciones adversas que pueden afectar a la salud de los pacientes hospitalizados por COVID-19.
2. Se recomienda a la DNM y al CNFV, actualizar periódicamente el protocolo de vigilancia de reacciones adversas para metilprednisolona luego de que sea utilizado dentro de los ensayos clínicos para evaluar y documentar todo evento que se presentó en las personas.
3. Se recomienda que el Ministerio de Salud de El Salvador, promueva la utilización de este documento en las áreas hospitalarias para fortalecer el conocimiento de los beneficios y riesgos que puede conllevar la utilización de metilprednisolona inyectable, dado que no está descrito en la ficha técnica, su uso para tratar la sintomatología respiratoria por COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

1. Velásquez, Lorenzo, Moreno, Seza, Lizasoian, Moro: Farmacología Básica y Clínica, 17° ed., Ed. Panamericana. 2017, Capítulo 39, Página 365.
2. Mielcarek M. A Phase 3 Study to Determine Efficacy and Safety of Low-Dose Glucocorticoids for Initial Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 jul [citado 29 de septiembre de 2022]. Report No.: NCT00929695. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00929695>
3. Meduri GU, Shih MC, Bridges L, Martin TJ, El-Solh A, Seam N, et al. Low-dose methylprednisolone treatment in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. Intensive Care Med. agosto de 2022;48(8):1009-23.
4. Andersen LW. Vasopressin and Methylprednisolone for In-Hospital Cardiac Arrest - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 feb [citado 29 de septiembre de 2022]. Report N°: NCT03640949. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03640949>
5. VA Office of Research and Development. CSP #574 - Evaluate the Safety and Efficacy of Methylprednisolone in Hospitalized Veterans With Severe Community-Acquired Pneumonia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 sep [citado 29 de septiembre de 2022]. Report No.: study/NCT01283009. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01283009>
6. Descargables [Internet]. [citado 12 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/servicios-m/descargables/category/45-gui-ensayos-clinicos?download=564:c02-rs-03-drs-cic-gui02>

7. En Línea [Internet]. [citado 16 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/servicios-m/descargables/category/45-gui-ensayos-clinicos?download=573:c02-rs-03-drs-cic-gui11>
8. Pérez OLC, Gómez AMM, Ruiz DRF. Los ensayos clínicos y su impacto en la sociedad. *Medisur*. 27 de febrero de 2016;14(1):13-21.
9. Lombo-Caicedo JC. Revisión teórica de las clasificaciones de los eventos adversos. *REVISTA SALUD, HISTORIA Y SANIDAD*. 2013;8(1):77-92.
10. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. *Medicina Clínica*. 13 de marzo de 2020;154(5):178-84.
11. Methylprednisolone 1000 mg powder and solvent for solution for injection/infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [citado 10 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5993/smpc>
12. FICHA TECNICA METILPREDNISOLONA NORMON 20 mg POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE EFG [Internet]. [citado 19 de agosto de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/71864/FT_71864.html
13. FICHA TECNICA SOLU-MODERIN 125 MG POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE [Internet]. [citado 27 de agosto de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/49768/FT_49768.html
14. VA Office of Research and Development. CSP #574 - Evaluate the Safety and Efficacy of Methylprednisolone in Hospitalized Veterans With Severe Community-Acquired Pneumonia [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 sep [citado 9 de agosto de 2022]. Report No.: NCT01283009. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01283009>

15. Centre UM. Your window to a world of global safety insights [Internet]. [citado 28 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://who-umc.org/pv-products/vigilyze/>
16. En Línea [Internet]. [citado 28 de diciembre de 2022]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312021000300012
17. Autor: Víctor Limber Gutiérrez-Casanova, Evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos publicados en la Revista Boliviana de Medicina, Revista de la Asociación Colombiana de Infectología, Volumen: 33, Número: 2, Páginas: 84-91, Año: 2019