

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



IDENTIFICACION DE POSIBLE SEÑAL RELACIONADA AL USO DE
CEFTRIAXONA SODICA Y ENCEFALOPATIA HACIENDO USO DE LA BASE
DE DATOS MUNDIAL VIGIBASE

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DIPLOMADO DE ESPECIALIZACIÓN

PRESENTADO POR
JOSE LUIS CHEVEZ CASTILLO
KATHERINE AMANDA PAZ CORDERO

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO(A) EN QUIMICA Y FARMACIA

JUNIO 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

Lic. Alvin Tedis Cruz Salmerón

TUTOR

PhD. David Francisco Torres Romero

AGRADECIMIENTOS

Hoy que culminamos esta etapa importante en nuestras vidas y en nuestra formación académica, no queremos culminarla sin antes agradecer primeramente a Dios, por ser luz y guía durante todo este tiempo hasta la culminación de este trabajo de investigación y el fin de nuestra formación universitaria.

A nuestros asesores, PhD. David Torres, M.Sc. Edith Cantón y M.Sc. Francisco Bosco, porque con esfuerzo y dedicación nos transmitieron sus conocimientos, nos apoyaron y fueron guía para completar con éxito esta investigación.

A nuestra amiga y asesora, Lorena Ramírez, quién fue parte inicial de este camino que emprendimos juntos, pero que por razones de peso no pudimos continuar adelante, a usted, gracias por apoyarnos en el inicio de esta etapa final.

A la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, por enriquecer la formación académica profesional a través de cursos de especialización que permiten ampliar el campo de conocimientos y el ámbito laboral de los profesionales en Química y Farmacia.

Agradecemos a la Dirección de Procesos de Grado por seleccionar excelentes maestros y profesionales para impartir este curso de especialización en farmacovigilancia, sin duda alguna los conocimientos adquiridos serán de gran utilidad en el futuro.

Finalmente, a nuestros padres, hermanos y familia, quienes nos alentaron en todo momento y no nos dejaron desistir hasta concretar esta meta, a ellos gracias por todo su apoyo y sacrificio.

José y Amanda

DEDICATORIA

“Todo lo que hagan, háganlo con amor” – 1 corintios 16: 14-16

A mis padres, José Luis y Fátima Guadalupe, por haber sido la piedra angular de este logro, sin su esfuerzo, dedicación y sacrificio no estaría logrando esta meta a ellos les estaré infinitamente agradecido por enseñarme el camino correcto siempre. Los amo.

A mis hermanos, Rodrigo y Fernando, por estar conmigo en los buenos y malos momentos, sin ellos no habría llegado tan lejos.

A mis abuelas, Estela y Julia, por enseñarme con amor que el trabajo duro siempre rinde frutos, que con paciencia y dedicación cualquier meta puede ser lograda.

A mis tíos y primos, Gustavo, Arturo, César, Marcela, Pedro, Carmen, Yolanda y Orlando, por ser parte del camino con sus consejos y palabras de aliento.

A Mónica Callejas, quién me apoyó todo el tiempo, me enseñó a ser paciente y a seguir luchando a diario por la meta final, por estar conmigo siempre y con su amor y cariño alentarme siempre a seguir adelante.

A todas las personas que fueron parte del camino, amigos, compañeros de carrera, compañeros de trabajo, por creer en mí y apoyarme en todo momento.

A mi compañera de trabajo, de tesis y mejor amiga, Amanda Paz, gracias por todo, gracias por no rendirte, gracias por luchar para completar este paso juntos, aunque fue duro, lo logramos.

José Luis Chévez Castillo

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación está dedicado en primer lugar a Dios, quien ha sido fuente de mi perseverancia, paciencia y fortaleza a lo largo de este camino.

A mis padres y hermano, quienes han sabido tolerarme en mis momentos más gruñones y llenos de frustración. Mami, tú has sido y siempre serás uno de los pilares de mi vida. Gracias por todos tus consejos y regaños, pero, sobre todo gracias por tu amor incondicional. Papi, mi otro apoyo incondicional, gracias por demostrarme tu amor incluso en los gestos más pequeños. Dany, gracias por ser el hermanito más cariñoso y lleno de bondad, no cambies nunca. Los amo mucho.

A mi novio, Alexander, gracias por tu comprensión, amor y apoyo a través de todo este proceso. Cada vez más cerca de la meta, amor.

A mi abuelita Chita, quien no alcanzó a verme con el título, pero quien fue siempre mi apoyo a lo largo de la carrera, gracias abuelita por todo, por su corazón hermoso tan lleno de bondad y amor para con los suyos.

Y, por último, pero no menos importante, a mi compañero de trabajo de investigación y mi mejor amigo, Chevecito. Gracias por tu compañía, por el cariño, por el trabajo en conjunto, por las risas, por las lágrimas, porque a pesar de todo, logramos llegar al final.

Katherine Amanda Paz Cordero

INDICE GENERAL

	Pág. N°
Resumen	
Capítulo I	
1.0 Introducción	xiii
Capítulo II	
2.0 Objetivos	16
Capitulo III	
3.0 Marco teórico	18
3.1 Farmacovigilancia	18
3.1.1 Objetivos de la farmacovigilancia	18
3.1.2 Alcances de la farmacovigilancia	19
3.2 Señales en farmacovigilancia	19
3.2.1 Generación de señales	20
3.2.2 Sistema de gestión de señales	21
3.2.3 Criterios para la selección de señales	22
3.3 Métodos de identificación de señales en farmacovigilancia	23
3.3.1 Métodos Cualitativos	23
3.3.2 Métodos Cuantitativos	25
3.4 Sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química	28
3.5 Antibióticos	28
3.5.1 Betalactámicos	29
3.5.2 Cefalosporinas	30
3.5.3 Cefalosporinas de tercera generación	31
3.5.4 Ceftriaxona	31
3.5.5 Encefalopatía	35
Capítulo IV	
4.0 Diseño metodológico	37

4.1	Tipo de estudio	37
4.2	Investigación bibliográfica	37
4.3	Investigación de campo	38
4.4	Parte experimental	38
4.4.1	Modelo matemático	38
Capítulo V		
5.0	Resultados y discusión de resultados	43
Capítulo VI		
6.0	Conclusiones	53
Capítulo VII		
7.0	Recomendaciones	55
	Bibliografía	56

INDICE DE FIGURAS

Figura N°		Pág. N°
1	Estructura general de cefalosporinas	31
2	Estructura de ceftriaxona	32
3	Relación binomio ceftriaxona – encefalopatía vrs. Grupo etario	43
4	Relación binomio ceftriaxona – encefalopatía vrs. Frecuencia por año	44
5	Relación binomio ceftriaxona – encefalopatía vrs. Seriedad	45
6	Relación binomio ceftriaxona – encefalopatía vrs. Criterio de seriedad	45

INDICE DE TABLAS

Figura N°		Pág. N°
1	Cuadro de doble entrada	45
2	Tabla comparativa entre factores de riesgo y hallazgos.	48

RESUMEN

La farmacovigilancia es una parte esencial en la evaluación y seguimiento de los efectos adversos de los medicamentos. La notificación de posibles efectos adversos por parte de los profesionales de la salud es fundamental, ya que contribuye a la detección temprana de señales de seguridad y permite la implementación de medidas preventivas. Estas notificaciones son clave para comprender mejor los posibles riesgos asociados con un medicamento en particular.

En el caso específico de la ceftriaxona, se ha observado que su administración puede causar diversos tipos de reacciones adversas, como trastornos en la sangre, el sistema linfático, el sistema gastrointestinal, el hepatobiliar y la piel, entre otros. También se ha informado de manera poco frecuente sobre la posible aparición de encefalopatía como efecto adverso.

Con el objetivo de investigar una posible asociación entre el uso de ceftriaxona sódica y la encefalopatía, se utilizó la base de datos VigiBase a nivel mundial. Se tomaron en cuenta variables como la edad, la frecuencia y el tipo de evento adverso en los casos reportados de encefalopatías relacionadas con el uso de ceftriaxona.

Se identificaron un total de 119 reportes de encefalopatías relacionadas con el uso de ceftriaxona, de los cuales 103 fueron casos graves. Los resultados del estudio de desproporcionalidad utilizando los modelos estadísticos de razón de notificación proporcional (PRR) y odds ratio de notificación (ROR) mostraron que el valor de PRR fue de 1.94 y el valor de ROR también fue de 1.94. Esto indica que la probabilidad de que aparezca la encefalopatía como efecto adverso es

aproximadamente dos veces mayor en pacientes tratados con ceftriaxona por vía intravenosa en comparación con aquellos que no reciben este medicamento.

Estos hallazgos sugieren una asociación entre la encefalopatía y el uso de ceftriaxona, lo cual es importante para salvaguardar la seguridad del paciente. La encefalopatía relacionada con el uso de ceftriaxona debe ser validada, priorizada y evaluada para actualizar la información sobre la frecuencia de esta reacción adversa en la ficha técnica del medicamento.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

En los últimos años el consumo de medicamentos por parte la población ha incrementado considerablemente, a tal punto, que los problemas relacionados a medicamentos y sus efectos adversos también han sufrido incremento. Es por ello que surge la necesidad de robustecer el sistema de farmacovigilancia en el país, desde 2014 se dio inicio a este proyecto el cual le ha permitido al ente regulador ser más eficaz en la implementación de medidas que mitiguen la frecuencia de aparición de estos.

Es importante crear en la población la cultura de la identificación y el reporte cuando existe sospecha de los denominados “efectos adversos”, ya que esto permite establecer señales de farmacovigilancia, las cuales nos permitirán identificar si dichos efectos adversos están relacionados o no, al consumo de un medicamento en específico.

Es por ello que el objetivo principal de este trabajo fue identificar la posible existencia de una señal con relación al uso de ceftriaxona sódica con el padecimiento de encefalopatías mediante la aplicación de métodos estadísticos de desproporcionalidad, los cuales fueron aplicados a una serie de datos obtenidos desde la base de datos global de la organización mundial para la salud (OMS). Dichos datos pertenecían principalmente al estudio de las variables: frecuencia, edad y seriedad.

Los datos corresponden al periodo comprendido del 01 de enero del 2014 al 15 de noviembre del 2022 y fueron obtenidos desde la base de datos Vigibase del Uppsala Monitoring Centre, obteniendo hallazgos cuyo análisis estadístico que demuestra la importancia del estudio de esta señal por su comportamiento ascendente en el transcurso de los años.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Identificar posible señal relacionada al uso de ceftriaxona sódica polvo para solución inyectable y el efecto adverso encefalopatía, haciendo uso de la base mundial VigiBase.

2.2 Objetivos específicos

- 2.2.1 Analizar las notificaciones reportadas a nivel mundial del binomio ceftriaxona-encefalopatía en la base de datos VigiBase, con las variables: espectro etario, frecuencia y tipo de evento adverso.
- 2.2.2 Aplicar métodos de desproporcionalidad para establecer la posible asociación causal entre el uso de ceftriaxona sódica polvo para solución inyectable y el efecto adverso encefalopatía.
- 2.2.3 Enlistar los resultados más importantes de la priorización de la posible señal asociada, de acuerdo con su validación y análisis respectivo.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1. Farmacovigilancia

La farmacovigilancia es el conjunto de procedimientos con los cuales se sistematiza la detección, el registro, la notificación y la información de reacciones adversas, ocasionadas por los medicamentos, los productos biológicos y las medicinas tradicionales, después de su aprobación y registro, con el fin de determinar la posible causalidad, la frecuencia de aparición y la gravedad, y establecer las medidas preventivas para un uso más racional de los medicamentos y la optimización de la relación beneficio-riesgo.⁽⁷⁾

Por otra parte, la OMS la define como: “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”.⁽⁸⁾

3.1.1 Objetivos de la farmacovigilancia

La farmacovigilancia se ha vuelto fundamental a nivel mundial para tratar de mejorar la seguridad y efectividad de los medicamentos, mediante el reporte, vigilancia y monitorización de las reacciones adversas y/o problemas relacionados con los medicamentos.

En la búsqueda del logro y aseguramiento de la seguridad de los pacientes, así como de la mejora en su terapéutica y bienestar, la OPS define los siguientes objetivos:

- Mejorar la atención y la seguridad del paciente en relación con el uso de medicamentos y todas las intervenciones médicas.

- Mejorar la salud pública y la seguridad en relación con el uso de medicamentos.
- Detectar problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos de manera oportuna.
- Contribuir a la evaluación riesgo-beneficio, la eficacia y el riesgo de los medicamentos, conduciendo a la prevención de daños y maximización de beneficios.
- Fomentar el uso seguro, racional y más efectivo de los medicamentos.
- Promover la comprensión, la educación y la formación en farmacovigilancia y su comunicación efectiva al público. ⁽⁸⁾

3.1.2 Alcances de la farmacovigilancia

La farmacovigilancia con el tiempo ha visto un crecimiento notable en sus alcances y actualmente se incluyen los siguientes:

- Reacciones o eventos adversos a medicamentos
- Errores de medicación
- Medicamentos falsificados o de calidad inferior
- Falta de efectividad de los medicamentos
- Uso indebido y/o abuso de medicamentos
- Interacción entre medicamentos. ⁽⁸⁾

3.2. Señales en farmacovigilancia

Una señal en farmacovigilancia se define como toda la información que se notifica sobre una posible reacción adversa ocasionada por un fármaco, generalmente estas señales son generadas al obtener información de diversas fuentes en las que se reporta la causalidad de una potencial reacción adversa derivado del consumo de un fármaco en específico.

Para poder considerarse una señal, debe existir una serie de notificaciones acerca de los efectos adversos presentados, sin embargo, esta información debe ser escasa y poco investigada para poder ser catalogada como tal. Además, es importante que los datos de la señal sean de buena calidad y que existan suficientes datos para poder evaluar completamente la relación del fármaco con el evento. ⁽⁴⁾

Cabe destacar que en la definición de señal participan elementos que podrían estar implícitos, y que, en la práctica, podrían ayudar en la toma de decisión en el contexto de farmacovigilancia. Estos elementos se pueden resumir en los siguientes:

- La señal está basada en uno o más reportes de una potencial asociación entre un medicamento y un evento.
- La señal puede provenir de una o de múltiples fuentes, incluyendo evidencia clínica o experimental.
- Representa una asociación potencial que es nueva y no ha sido previamente investigada y refutada, o también podría representar un nuevo aspecto de una conocida asociación. Como información de referencia se utiliza la ficha técnica autorizada o la información para prescribir.
- Conlleva a la acción de verificación y acción correctiva. ⁽⁹⁾

3.2.1 Generación de señales

Tal y como se describió anteriormente, una señal en farmacovigilancia tiene por características el ser poco frecuente y que además se tenga poca información sobre ella. Es por lo que, para poder generar una señal como tal, antes tuvo que haberse revisado al menos 2 o 3 fuentes que puedan proporcionar información fidedigna acerca de los casos de sospechas de RAM. Estas fuentes pueden ser los sistemas de notificación espontánea, sistemas de vigilancia activa, los estudios no-intervencionales, los ensayos clínicos y las publicaciones científicas las cuales deberán aportar información relativa al uso de medicamentos, tal como: datos de calidad, datos clínicos, no clínicos, farmacoepidemiológicos y de farmacovigilancia. ⁽⁴⁾

Es importante que exista un papel protagónico de la agencia nacional reguladora del país en el aspecto de generación de señales, ya que es esta agencia la encargada de recabar la información que está siendo reportada a sus instancias, así como también, se encarga de verificar si esta información corresponde o no a un caso de RAM relacionado con un fármaco y que se encuentre reportado en las referencias de farmacovigilancia internacionales.

3.2.2 Sistema de gestión de señales

Es importante reconocer que el encargado de realizar la gestión de señales en el país será la agencia reguladora, que es quién dispondrá de un procedimiento para poder identificar una señal a partir del reporte de casos sospechosos.

Todo procedimiento de gestión de señales en farmacovigilancia deberá seguir los siguientes pasos:

- Identificación o detección de señales

- Validación de señales
- Análisis y priorización de señales.
- Evaluación de señales.
- Recomendación de acciones.
- Intercambio de información. ⁽⁹⁾

3.2.3 Criterios para la selección de señales.

Para poder plantear un análisis o investigación acerca de eventos adversos, debe tenerse claro ciertos criterios, por ejemplo: Los datos deben provenir de fuentes confiables, el o los eventos adversos sean clínicamente relevantes y que exista una serie de reportes que muestren relación directa con el medicamento.

Dentro del proceso de selección de señales el punto de partida siempre será la recolección de información proveniente del seguimiento o monitoreo de datos que son originados en los sistemas de notificación.

Entre los criterios que nos permitirán describir una señal se tiene:

- Relevancia: Describe las características del evento de efectos adversos, donde se considera principalmente el grado de afectación hacia la población, tal como: seriedad y gravedad de la reacción, resultados, novedad en el ámbito y la afectación hacia poblaciones especiales o comprometidas.
- Conocimiento previo: Se recomienda que, el grado de información incluido en el resumen de características, así como en el prospecto que se entrega a los pacientes, sean lo más completo posible.

Asimismo, se espera que el efecto adverso o RAM se encuentren debidamente reportados en una ficha técnica, o al menos haya sido discutido por un comité especializado designado por la entidad reguladora.

- Disponibilidad: Debe existir información proveniente de otras fuentes importantes, que proporcionen datos sobre la relación fármaco-RAM que se esté estudiando.

Estas pueden estar incluidas en: Hallazgos en literaturas similares, hallazgos experimentales o biológicos y en bases de datos con amplia información.

3.3. Métodos de identificación de señales en farmacovigilancia.

Para poder realizar un análisis más detallado de los casos sospechosos de efectos adversos o RAM, se pueden emplear diferentes métodos, los cuales varían según el tipo de estudio o en la manera que abordan dichos eventos.

Estos abordajes dependen de las características estudiadas, por ejemplo, algunos aspectos demográficos, gravedad de los efectos adversos o incluso aquellos que están basados en resultados específicamente estadísticos. Por lo tanto, los métodos a utilizar se dividen en dos grandes subgrupos: Cualitativos y cuantitativos.

3.3.1 Métodos Cualitativos.

- Evaluación clínica de eventos individuales

Este estudio es considerado uno de los más efectivos y rápidos para la identificación de señales de posibles eventos de RAM o efectos adversos producidos por medicamentos. La información es recopilada de diversas bases de datos, nacionales e internacionales, estudios post autorización y revistas biomédicas debido a que permiten identificar eventos de naturaleza similar.

Generalmente cuando se identifica un evento sospechoso de un tipo de RAM se lleva a cabo una serie de evaluaciones para poder determinar si corresponde o no a este. Estas evaluaciones son:

- Revisión de bases de datos de sospechas de RAM.
- Identificación total de casos.
- Reunir los datos demográficos de pacientes.
- Identificación de los datos del medicamento sospechoso, ficha técnica, secuencias temporales y resultados clínicos.
- Revisión de reacciones adversas en fuentes de referencia.

– Revisión clínica de grupos de eventos.

Enfocado principalmente hacia la identificación de efectos adversos o notificaciones de RAM mediante el estudio de colectivos, empleando una serie de pasos para hacer la determinación. Estos son:

- Revisión regular: Se establecen frecuencias para hacer una revisión rutinaria de bases de datos sobre los eventos adversos del fármaco de interés.
- Presentación Clínica: Una manera de facilitar la selección de casos clínicos es mediante el uso de diccionarios de eventos o de reacciones adversas, tales como: WHO-ART, MedDRA. Ya que estos presentan una forma sistematizada de orden mediante asignación de códigos para la identificación de los eventos de efectos adversos.
- Recopilar eventos: Luego de tener asignado un código por parte de WHO-ART o MedDRA, estos son agrupados de manera que los eventos adversos estén clínicamente relacionados. Facilitando así, el proceso de identificación de señales.

- Enlace de registros.

Este método está directamente relacionado con el establecimiento de cohortes para poder crear un modelo de seguimiento de pacientes o eventos adversos relacionados a medicamentos. Esto se logra mediante la comparación de la cohorte establecida, con los datos provenientes de bases de datos o registros disponibles, incluidos los de tipo de seguimiento de cohorte. (CEM). Finalmente, esto permitirá agregar a los registros de pacientes en la cohorte las posibles señales obtenidas. ⁽⁹⁾

3.3.2 Métodos Cuantitativos.

A diferencia de los métodos cualitativos, los métodos cuantitativos se basan en modelos estadísticos y probabilísticos para realizar el tratamiento de datos, datos que son obtenidos por medio de data mining o minería de datos. Fundamentalmente, estos identifican señales a partir de la detección de la desproporción de un evento asociado a un medicamento, evaluando principalmente el binomio fármaco-reacción adversa.

Algunos de los métodos más empleados son:

- Red de propagación Neuronal Bayesiana (Bayesian Confidence Propagation Neural Network; BCPNN)

Este es un programa de extracción de datos automatizado utilizado por el Uppsala Monitoring Centre (UMC), este genera valores de componentes de información para combinaciones de fármacos y eventos. Esta herramienta se encuentra de forma gratuita para todos aquellos miembros del programa de la OMS en línea, a través de la herramienta VigiSearch.

- Razón de notificación proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR)

Este método mide la proporción de las notificaciones en la base de datos que contienen una combinación de fármaco-evento, misma que se compara con la misma notificación sobre el mismo evento, pero con diferente medicamento.

Este método emplea en su metodología, la aplicación de un cuadro 2x2 o de doble entrada donde estudia por medio de descarte, el total de casos de RAM relacionados al fármaco de interés con respecto al resto de fármacos.

Donde:

- El valor de "A" representa el número de casos individuales que se han notificado y están en base de datos con el fármaco y la RAM en estudio.
- El valor de "B" representa el número de casos individuales que se han notificado y están en base de datos, con el fármaco en estudio y otras RAM distintas a las anteriores.
- El valor de "C" representa el número de casos individuales que se han notificado y están en la base de datos, con la RAM en estudio y asociados a otros fármacos distintos al estudio.
- El valor de "D" representa el número de casos individuales que se han notificado y están en la base de datos, con otros fármacos distintos al de estudio y asociados a otras RAM distintas a las de estudio.

- Odds Ratio de Notificación (Reporting Odds Ratio, ROR)

Es otro método cuantitativo con similitudes al método de PRR, con la diferencia que en este se plantea la posibilidad de que una notificación cualquiera

contenga una RAM específica, así como también existe la posibilidad de que este no la contenga, independientemente de que el fármaco sea el de estudio o no.

Al igual que el método del PRR, este emplea un cuadro de 2x2 o de doble entrada para el análisis de los datos relacionados al evento RAM del fármaco de interés. ⁽¹⁰⁾

Donde:

- El valor de "A" representa el número de casos individuales que se han notificado y están en base de datos con el fármaco y la RAM en estudio.
- El valor de "B" representa el número de casos individuales que se han notificado y están en base de datos, con el fármaco en estudio y otras RAM distintas a las anteriores.
- El valor de "C" representa el número de casos individuales que se han notificado y están en la base de datos, con la RAM en estudio y asociados a otros fármacos distintos al estudio.
- El valor de "D" representa el número de casos individuales que se han notificado y están en la base de datos, con otros fármacos distintos al de estudio y asociados a otras RAM distintas a las de estudio.

Con la diferencia que se estudian razones individuales de los cocientes para determinar la presencia de la RAM ya sea que se use o no el fármaco.

Las razones estudiadas en este método se denominan de la siguiente manera:

- a/b = Probabilidad de que una notificación de fármaco contenga o no la reacción.
- c/d = Probabilidad de una notificación de cualquier otro fármaco contenga o no la reacción.

3.4. Sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química.

El sistema de clasificación ATC (por sus siglas en inglés: anatomical, therapeutic, chemical) es el código de clasificación anatómica-terapéutica-química coordinado por el Centro Colaborador de la OMS en Metodología Estadística sobre Medicamentos, en el cual las sustancias farmacéuticas y medicamentos se clasifican en una jerarquía con cinco niveles diferentes. ⁽¹¹⁾

El sistema tiene catorce grupos anatómicos/farmacológicos principales correspondientes al primer nivel. Cada grupo principal se divide en un segundo nivel que pueden ser grupos farmacológicos o terapéuticos. El tercer y cuarto nivel son subgrupos químicos, farmacológicos o terapéuticos. Finalmente, el quinto nivel corresponde a la sustancia química. ⁽¹²⁾

Cada nivel se distingue mediante una letra y un número o una serie de letras y números. A cada fármaco le corresponde un código ATC, y éste se especifica en la ficha técnica del medicamento.

3.5. Antibióticos

Los antibióticos son sustancias químicas producidas por varias especies de microorganismos vivos, capaces de provocar la muerte o lisis de otros microorganismos. Desde el descubrimiento del primer antibiótico, se ha incrementado la investigación y conocimiento de las estructuras químicas de estos, así como de los sitios activos dentro de la molécula de los mismos; siendo así como se han logrado establecer modificaciones químicas en la estructura original, introduciendo cambios en las acciones farmacológicas de estos agentes,

de tal manera de ampliar su espectro farmacológico antibacteriano, hacerlo más selectivo o disminuir efectos colaterales adversos.⁽¹³⁾

Aunque los antibióticos son compuestos muy diversos, a menudo se clasifican en grupos. Pueden clasificarse según su modo de acción o espectro de actividad antimicrobiana, pero generalmente se agrupan aquellos con estructuras químicas similares.⁽¹⁴⁾

Además, los antibióticos se pueden dividir en bacteriostáticos y bactericidas, según se inhiben el crecimiento bacteriano o si tienen una acción directa en su eliminación. Esto no implica que un grupo sea mejor que el otro, sino más bien facilitar la adecuada elección del antibiótico a utilizar dependiendo de la patología a tratar.⁽¹⁵⁾

3.5.1 Betalactámicos

Lo que define químicamente a este grupo de antibióticos, es la presencia de un anillo betalactámico. No obstante, es preciso que esté unido a otros radicales, los cuales son habitualmente otros anillos, para lograr su activación. La asociación de diferentes cadenas lineales, junto con las características propias de la unión formada por los dos anillos, son las que modifican las propiedades del compuesto resultante y da lugar a los diferentes grupos de antibióticos betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas.⁽¹⁶⁾

3.5.2 Cefalosporinas

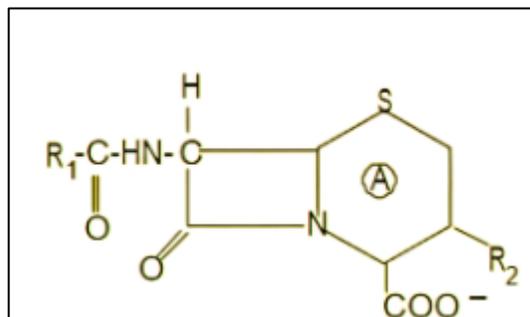


Figura N°1. Estructura general de cefalosporinas. ⁽¹³⁾

Las cefalosporinas son antibióticos semisintéticos derivados de la cefalosporina C, un antibacteriano natural producido por el moho *Cephalosporium acremonium*. El núcleo activo es el ácido 7-aminocefalosporánico, y consta de un anillo betalactámico fusionado con un anillo de dihidrotiazina de 6 miembros y que tiene un grupo acetoximetilo en la posición 3.

La cefalosporina C tiene una cadena lateral en la posición 7, derivada del ácido D- α -aminoadípico. La modificación química de las posiciones 3 y 7 han dado como resultado una serie de fármacos con diferentes características. La sustitución en el grupo 7-amino tiende a afectar la acción antibacteriana, mientras que la posición 3 suele tener más efecto sobre las propiedades farmacocinéticas.

Las cefalosporinas son bactericidas, y al igual que las penicilinas, inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana. La clasificación más ampliamente usada para las cefalosporinas es por su generación, la cual está basada en las características generales de su actividad antibacteriana, pero puede depender en cierta medida de cuando fueron introducidas. Generalmente las generaciones posteriores tienen una actividad creciente contra las bacterias Gramnegativas. ⁽¹⁴⁾

Staphylococcus aureus. La ceftriaxona es un antimicrobiano de uso común debido a su buena actividad contra las Enterobacteriaceae, las cuales son resistentes a múltiples fármacos.

El perfil de efectos adversos de las ceftriaxonas es relativamente seguro y su larga vida media permite que se prescriban dosis diarias o dos veces al día. ⁽¹⁷⁾

3.5.4.1 Mecanismo de acción

La ceftriaxona actúa inhibiendo la síntesis de mucopéptidos en la pared celular bacteriana. El resto de la molécula betalactámica de la ceftriaxona se une a las carboxipeptidasas, endopeptidasas y transpeptidasas en la membrana citoplasmática bacteriana. Estas enzimas están involucradas en la síntesis de la pared y la división celulares. La unión de ceftriaxona a estas enzimas hace que la enzima pierda actividad, por lo que las bacterias producen paredes celulares defectuosas, provocando así, la muerte celular. ⁽¹⁷⁾

La ceftriaxona solo se administra por vía intramuscular o vía intravenosa, esto debido a que tiene menos del 1% de biodisponibilidad si es administrada por vía oral. Es de tomar en cuenta, que la ceftriaxona no debe mezclarse ni administrarse en la misma línea intravenosa que los diluyentes o productos que contengan calcio, ya que pueden provocar la precipitación de la ceftriaxona.

La ceftriaxona se elimina principalmente mediante la orina (33-67%), el resto se elimina a través de la secreción en la bilis y de las heces. ⁽¹⁷⁾

3.5.4.2 Reacciones adversas

Según la última actualización con fecha 21 de junio de 2022, del Compendio Electrónico de Medicamentos (EMC, por sus siglas en inglés), las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para ceftriaxona polvo para solución

para viales inyectables son: eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, diarrea, erupción cutánea y aumento de las enzimas hepáticas. ⁽¹⁸⁾

Los datos para determinar la frecuencia de reacciones adversas a la ceftriaxona se derivaron de ensayos clínicos.

Se tiene la siguiente clasificación para establecer la frecuencia de reacción adversa: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas frecuentes

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, heces blandas.
- Trastornos hepatobiliares: aumento de las enzimas hepáticas.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción.

Reacciones adversas poco frecuentes.

- Infecciones e infestaciones: infección genital fúngica.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: granulocitopenia, anemia, coagulopatía.
- Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza, mareos.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito.

- Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio: flebitis, dolor en el lugar de la inyección, pirexia.

Reacciones adversas raras.

- Infecciones e infestaciones: colitis pseudomembranosa.
- Trastornos del sistema nervioso: encefalopatía.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: broncoespasmo.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: urticaria.
- Trastornos renales y urinarios: hematuria glucosuria.
- Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio: edema, escalofríos.

Reacciones adversas de frecuencia no conocida

- Infecciones e infestaciones: superinfección
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica, agranulocitosis.
- Trastornos del sistema inmunológico: shock anafiláctico, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide, hipersensibilidad, reacción de Jarish-Herxheimer.
- Trastornos del sistema nervioso: convulsiones.
- Trastorno del oído y del laberinto: vértigo.
- Trastornos gastrointestinales: pancreatitis, estomatitis, glositis.

- Trastornos hepatobiliares: precipitación de la vesícula biliar, kernícterus, hepatitis, hepatitis colestásica.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, pustulosis exantémica generalizada aguda, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.
- Trastornos renales y urinarios: oliguria, precipitación renal. ⁽¹⁸⁾

3.5.5 Encefalopatía

La encefalopatía hepática es una frecuente complicación seria de la cirrosis que conlleva un pronóstico transcendental. Los dos elementos que le confieren su nombre a este síndrome provienen de su clasificación clínica, falla hepática y perturbaciones neurológicas. Este síndrome depende de sus manifestaciones neurológicas para poder clasificar su gravedad, siempre tomando en cuenta el estado en el que se encuentre el hígado. La encefalopatía puede ser clasificada de la siguiente manera:

- Tipo A: Asociada a falla aguda del hígado.
- Tipo B: Asociada al baipás portal y no al padecimiento intrínseco del hígado.
- Tipo C: Asociado a cirrosis. ⁽¹⁹⁾

Además, debe tomarse en cuenta las afectaciones neurológicas que la enfermedad puede llegar a causar, así como también las afectaciones directas al hígado, sobre todo que estas se encuentran particularmente relacionadas ya que

la causa directa del padecimiento es la de los efectos en el cerebro por las sustancias que el hígado es capaz de metabolizar normalmente.

Uno de los factores más importantes para la patogénesis de la encefalopatía hepática es la producción de amoníaco y su interferencia con la función cerebral. La presencia de amoníaco se deriva principalmente de los componentes de la dieta básica que pueden contener compuestos nitrogenados, así como también, procesos metabólicos como la desaminación de la glutamina y la metabolización de la urea. ⁽²⁰⁾

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1. Tipo de estudio:

Este trabajo de investigación se desarrolló mediante un estudio de tipo analítico, observacional, transversal y retrospectivo.

Analítico: busca evaluar una relación causal entre un factor de riesgo (Medicamento: ceftriaxona) y un efecto (Enfermedad: encefalopatías).

Observacional: ya que no se posee control sobre el factor de estudio, solo se busca observar y medir.

Transversal: ya que la recolección de datos se realizó una sola vez en un tiempo previamente especificado.

Retrospectivo: ya que la investigación se realizó analizando datos ya existentes, es decir información que ya estaba previamente recopilada

4.2. Investigación bibliográfica:

- Journal of Clinical Epidemiology
- Google Académico
- Centro Nacional de Farmacovigilancia
- Dirección Nacional de Medicamentos
- Science direct – Elsevier
- Organización Panamericana de la Salud.
- Drug Bank
- Scientific Electronic Library online (SciELO)
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- Springer Link

4.3. Investigación de campo:

Se hizo uso de la base de notificaciones del Uppsala Monitoring Centre – Vigibase, para lo cual, al momento de ingresar y recolectar los datos, se contó con el apoyo de un representante acreditado por la agencia reguladora nacional.

- Universo: Total de reportes de reacciones adversas a medicamentos.
- Muestra: Total de reportes de encefalopatías relacionados al uso de ceftriaxona, tomando en cuenta las variables: Edad y frecuencia.

4.4. Parte Experimental:

4.4.1 Modelo matemático:

Se aplicaron 2 modelos matemáticos para analizar la posible presencia de una señal relacionada con el uso de ceftriaxona polvo para suspensión inyectable con el padecimiento de encefalopatías. Ambos métodos fueron aplicados a los datos obtenidos del centro de notificaciones del Uppsala Monitoring Centre.

Los métodos aplicados fueron:

- Razón de notificación proporcional (PRR)
- Odds Ratio de Notificación (ROR)

Razón de notificación proporcional (PRR)

Fórmula aplicada:

$$PRR = \frac{\frac{a}{(a+b)}}{\frac{c}{(c+d)}} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

Ecuación N° 1: Cálculo del
Proportional Reporting Ratio (PRR)

$$IC95\% = e^{\ln \ln (PRR) \pm \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

Ecuación N° 2: Intervalo de confianza
al 95% del Proportional Reporting
Ratio (PRR)

Donde:

A = N° de casos notificados sobre RAM-Fármaco.

B= N° de casos notificados sobre Fármaco – Otras RAM.

C= N° de casos notificados sobre RAM – Otros fármacos.

D= N° de casos notificados sobre Otros fármacos – Otras RAM.

Si el valor de PRR es mayor a 1 se considera que la probabilidad de ocurrencia de un RAM es mayor con el fármaco de estudio a otro fármaco. ⁽²¹⁾

Odds Ratio de Notificación. (ROR)

Fórmula aplicada:

$$ROR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{(a * d)}{(b * c)}$$

Ecuación N° 3: Cálculo del Reporting
Odd Ratio (PRR)

$$IC_{95\%} = e^{\ln(ROR) \pm \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

Ecuación N° 4: Intervalo de confianza
al 95% del Reporting Odd Ratio(ROR)

Donde:

A = N° de casos notificados sobre RAM-Fármaco.

B= N° de casos notificados sobre Fármaco – Otras RAM.

C= N° de casos notificados sobre RAM – Otros fármacos.

D= N° de casos notificados sobre Otros fármacos – Otras RAM.

Si el valor de ROR es mayor a 1 y su intervalo de confianza (IC_{95%}) es mayor a 1, significa que la probabilidad de ocurrencia de una RAM con el fármaco de estudio es más alta que la probabilidad de que ocurra la misma RAM con otros fármacos. (21)

CAPITULO V
RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

La ceftriaxona es un antibiótico de amplio espectro, perteneciente a la familia de las cefalosporinas, que se utiliza para el tratamiento de infecciones bacterianas, además según la clasificación ATC, la ceftriaxona presenta el código J01DD04.

Los datos que determinaron la frecuencia de reacciones adversas a la ceftriaxona se derivaron de los ensayos clínicos realizados, dentro de los cuales, la encefalopatía se describe como una reacción adversa rara al uso de la ceftriaxona. La encefalopatía es el término preferente derivado del sistema de clasificación de órganos: trastornos del sistema nervioso

Al acceder a la base de datos VigiBase y realizar una búsqueda del binomio ceftriaxona-encefalopatía, se pudo constatar que existen más de cien reportes de encefalopatías relacionadas con el uso de ceftriaxona. Dado que la encefalopatía se considera una reacción adversa poco común, se tomó la decisión de llevar a cabo un estudio de desproporcionalidad con el objetivo de identificar una posible señal vinculada al uso de ceftriaxona.

Con el fin de caracterizar la población asociada a las RAM reportados en VigiBase, se presenta a continuación el análisis de las variables seleccionadas, incluyendo el espectro etario y la frecuencia y tipo de reacción adversa.

5.1. Relación del binomio ceftriaxona – encefalopatía con respecto a grupo etario

En la Figura N° 1 se ilustran las notificaciones de encefalopatía relacionadas al uso de ceftriaxona, evidenciando que la mayor frecuencia de notificaciones (38.7%) se reporta en pacientes mayores de 75 años, seguida por el grupo de pacientes de 65 a 74 años con un 26.1%. Esto sugiere que los adultos mayores representan más del 50% de las personas con riesgo de sufrir encefalopatía asociada al uso de ceftriaxona.

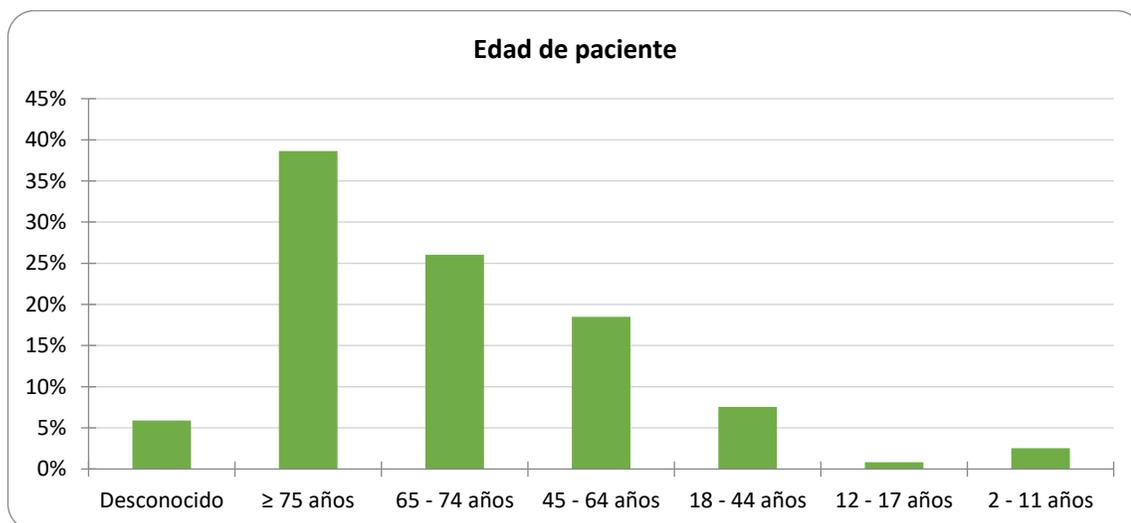


Figura N° 3: Relación binomio ceftriaxona – encefalopatía vrs grupo etario. (3)

5.2. Frecuencia de reporte por año de ceftriaxona – encefalopatía.

De acuerdo con las notificaciones de Vigibase, se observa, que a partir del año 2014 hubo un incremento de casos de encefalopatía relacionados al uso de ceftriaxona. El año 2015, con un 15.1%, fue el que presentó una mayor frecuencia de notificaciones, seguido de los años 2020 y 2014, con un 13.4% en ambos años (figura 2). Si bien esto puede interpretarse como un aumento en los casos de posibles reacciones adversas, también es necesario tomar en cuenta el avance obtenido respecto a la concientización de reporte de eventos y/o reacciones adversas.

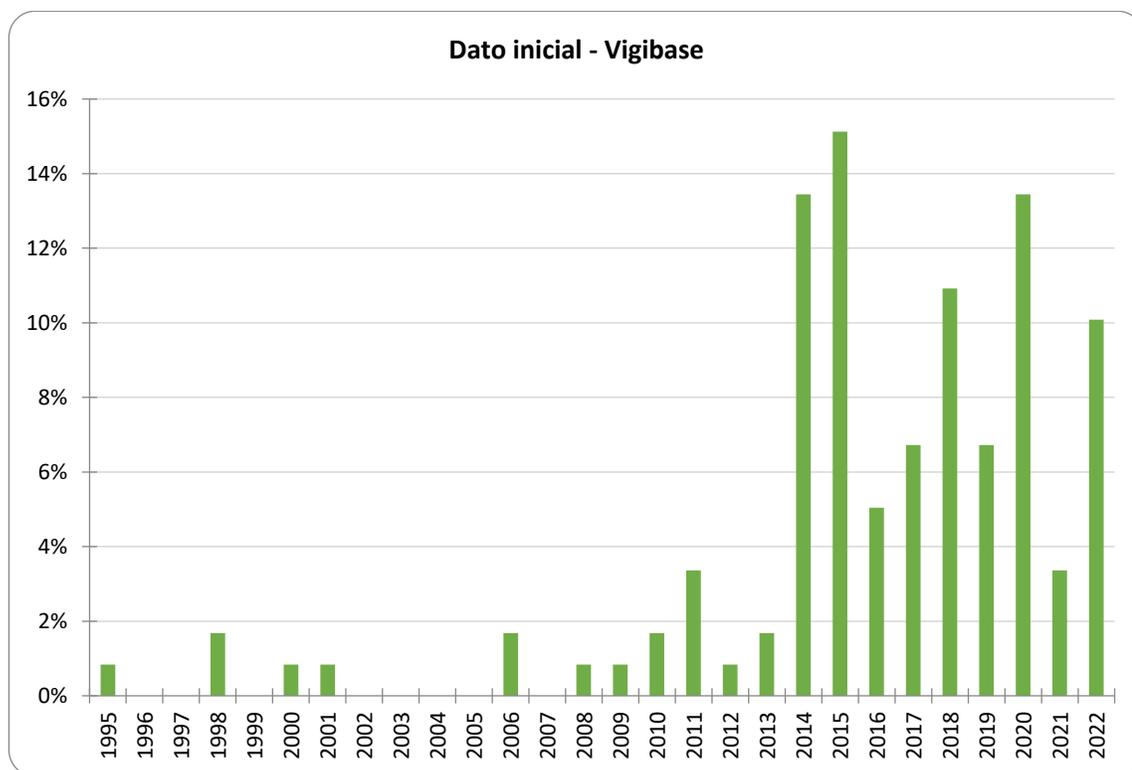


Figura N° 4: Relación binomio ceftriaxona – encefalopatía vrs frecuencia por año. ⁽³⁾

5.3. Relación del binomio ceftriaxona – encefalopatía con respecto a la seriedad de la reacción.

La figura 3 muestra el porcentaje de casos de encefalopatías relacionadas con el uso de ceftriaxona, diferenciando entre casos serios y no serios. Según los datos, la gran mayoría de los casos (86,6%) fueron considerados como serios, lo que indica que las encefalopatías son un tipo de evento adverso de gravedad. Además, la figura 4 indica que más de la mitad de los casos serios (51,3%) resultaron en hospitalización o prolongación de esta. Estos resultados sugieren la importancia de tomar precauciones al usar ceftriaxona para prevenir la aparición de encefalopatías y sus posibles consecuencias graves.

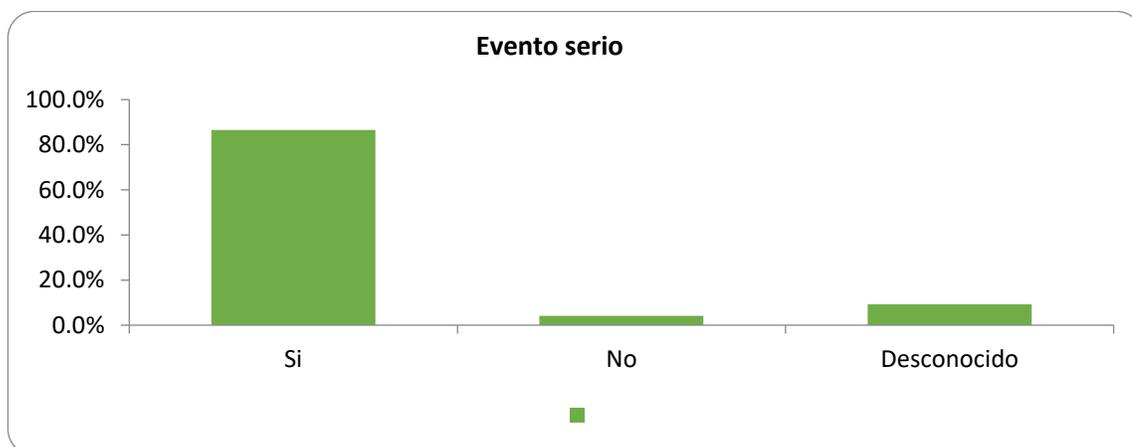


Figura N° 5: Relación binomio ceftriaxona – encefalopatía vrs seriedad. (3)

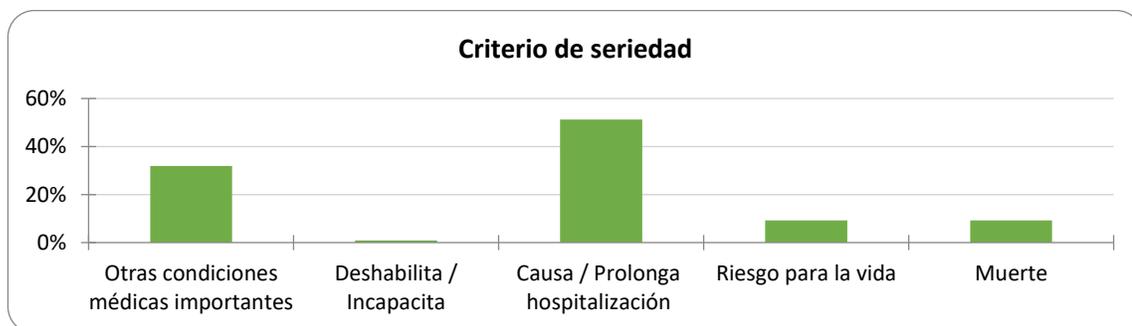


Figura N° 6: Relación binomio ceftriaxona – encefalopatía vrs criterio de seriedad. (3)

5.4. Cálculo de desproporcionalidad para el binomio ceftriaxona – encefalopatía.

DATOS:

- Dato de casos de binomio encefalopatía – ceftriaxona: 119 casos
Dato de casos de binomio encefalopatía – ceftriaxona de 2014 – 2022: 101 casos **(A)**
- Dato de casos relacionados a ceftriaxona: 183,283
Datos de casos relacionados a ceftriaxona de 2014 – 2022: 148,965 casos **(B)**
- Dato de casos de encefalopatías: 21,606 casos
Dato de casos de encefalopatías de 2014 – 2022: 11,564 casos. **(C)**
- Dato global de casos: 32,991,478 casos **(D)**

Tabla N° 1: Cuadro de doble entrada.

A	101	B	148,864
C	11,463	D	32,831,050

Fuente: Elaboración propia

Donde:

A = 101 Casos binomio encefalopatía – ceftriaxona

B = 148,864 Casos relacionados a ceftriaxona.

C = 11,463 casos relacionados al padecimiento de encefalopatías.

D = 32,831,050 casos globales de reportes de RAM.

CALCULO DE PRR

$$PRR = \frac{\frac{a}{(a+b)}}{\frac{c}{(c+d)}} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

$$PRR = \frac{a(c+d)}{c(a+b)} = \frac{101(11,463 + 32,831,050)}{11,463(101 + 148,864)} = 1.94$$

INTERVALO DE CONFIANZA PRR

$$IC_{95\%} = e^{\ln(PRR) \pm \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

Límite inferior

$$IC_{95\%} = e^{\ln(1.94) - \sqrt{\frac{1}{101} + \frac{1}{148,864} + \frac{1}{11,463} + \frac{1}{32,831,050}}} = 1.75$$

Límite Superior

$$IC_{95\%} = e^{\ln(1.94) + \sqrt{\frac{1}{101} + \frac{1}{148,864} + \frac{1}{11,463} + \frac{1}{32,831,050}}} = 2.14$$

Posterior al tratamiento estadístico de los datos obtenidos de la base de datos VigiBase, se observa que el valor de PRR es de 1.94 y el límite inferior del IC_{95%} es superior a 1, dichos resultados demuestran que la proporción de notificaciones existentes entre la relación encefalopatía – ceftriaxona es mayor que la esperada, tomando en cuenta las notificaciones de encefalopatías asociadas al uso de otros fármacos.

CÁLCULO DE ROR

$$ROR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{(a * d)}{(b * c)}$$

$$ROR = \frac{(a * d)}{(b * c)} = \frac{(101 * 32,831,050)}{(148,864 * 11,463)} = 1.94$$

INTERVALO DE CONFIANZA

$$IC_{95\%} = e^{\ln(1.94) \pm \sqrt{\frac{1}{101} + \frac{1}{148,864} + \frac{1}{11,463} + \frac{1}{32,831,050}}}$$

Límite inferior:

$$IC_{95\%} = e^{\ln(1.94) - \sqrt{\frac{1}{101} + \frac{1}{148,864} + \frac{1}{11,463} + \frac{1}{32,831,050}}} = 1.75$$

Límite superior:

$$IC_{95\%} = e^{\ln(1.94) + \sqrt{\frac{1}{101} + \frac{1}{148,864} + \frac{1}{11,463} + \frac{1}{32,831,050}}} = 2.14$$

Los resultados obtenidos para el cálculo de ROR y el correspondiente límite inferior del IC_{95%} fueron 1.94 y 1.74 respectivamente. De manera similar a lo descrito con el PRR, al obtenerse resultados superiores a la unidad, la probabilidad de que una notificación relacione encefalopatía con el uso de ceftriaxona es mayor que la esperada con base al número de notificaciones de encefalopatías relacionadas al uso de otros fármacos.

5.5. Resultados relevantes de la posible señal detectada.

El documento “Señales en farmacovigilancia para las Américas” (2018) de la red panamericana para armonización de la reglamentación farmacéutica, publicado por la Organización Panamericana de la Salud, describe que una vez identificada una posible señal debe llevarse a cabo un proceso de priorización.

Para priorizar la señal, se deben tomar en cuenta factores con la finalidad de identificar el impacto en la salud pública o el efecto que la señal tenga sobre el perfil beneficio – riesgo del medicamento en los pacientes tratados.

A continuación, se realiza una comparación entre los factores a considerar y los hallazgos obtenidos durante la investigación:

Tabla N° 2: Tabla comparativa entre factores de riesgo y hallazgos.

Factores	Hallazgos
Impacto en los pacientes según su severidad, reversibilidad, prevención potencial y resultado clínico de la asociación fármaco – RAM.	Las encefalopatías en su gran mayoría son severas, produciendo o prolongando la hospitalización. (Lacroix, C., et al, 2021). Las encefalopatías pueden ser reversibles y resolverse después de la interrupción del medicamento. (Daily Med, 2022).
Consecuencias en la enfermedad por la interrupción del tratamiento y otras opciones de tratamiento disponible.	La suspensión de ceftriaxona o el cambio de tratamiento usualmente permite una rápida recuperación. (Lacroix, C., et al, 2021)

Tabla N° 2: Tabla comparativa entre factores de riesgo y hallazgos.

Fuerza y consistencia de pruebas o evidencias que apoyan una asociación.	Las notificaciones de 12 países respecto al binomio ceftriaxona – encefalopatía obtenida de la base de datos Vigibase, y el cálculo de ROR, PRR, IC _{95%} > 1, determinan la existencia de una asociación moderada.
Contexto Clínico	La encefalopatía es un trastorno del sistema nervioso que puede manifestarse con síntomas como delirios, alteraciones mentales e incluso convulsiones. Estos síntomas suelen presentarse con mayor frecuencia durante las hospitalizaciones, por lo tanto, es crucial realizar un monitoreo constante de los pacientes para identificar posibles medicamentos relacionados con este trastorno. (Lacroix, C., et al, 2021)
Aumento de la frecuencia o de la severidad de una RAM conocida.	La encefalopatía es una reacción adversa descrita, en la ficha técnica del fármaco ceftriaxona, como rara. Lo que concuerda con el número de notificaciones reportadas en la plataforma digital VigiBase es de 119 casos, de los cuales 103 fueron serios, y 11 provocaron la muerte.

Fuente: Elaboración propia

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. El grupo etario con mayor riesgo de presentar una encefalopatía relacionada al uso de ceftriaxona es el comprendido por los adultos mayores de 65 años.
2. La mayoría de los casos del uso de ceftriaxona-encefalopatía notificados (86.6%) son de tipo serio, de los cuales un 51.3% causaron o prolongaron la hospitalización, evidenciando que las encefalopatías son eventos adversos serios cuando están relacionados al uso de ceftriaxona.
3. El valor de PRR = 1.94 obtenido explica que en la base de datos VigiBase hay casi 2 veces más notificaciones de encefalopatía-ceftriaxona que las esperadas en una proporción similar a otros medicamentos.
4. El valor obtenido de ROR = 1.94 y el límite inferior del intervalo de confianza al 95% cuyo valor es de 1.75 nos indican que, la probabilidad de que una notificación contenga el padecimiento de encefalopatía relacionada al uso del fármaco ceftriaxona es mayor de la esperada, con base al número de notificaciones de encefalopatías relacionada con otros fármacos.
5. La encefalopatía causa delirios, alteraciones mentales y convulsiones durante las hospitalizaciones. Por tanto, es esencial monitorear constantemente a los pacientes tratados con ceftriaxona para detectar este tipo de EA.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. A los futuros investigadores, llevar a cabo estudios adicionales que den seguimiento a los resultados obtenidos durante esta investigación con la finalidad de fortalecer la señal identificada.
2. A los laboratorios farmacéuticos nacionales fabricantes y titulares de la autorización de comercialización en El Salvador, monitorear las notificaciones de los pacientes usuarios del fármaco ceftriaxona, con énfasis en el grupo de adultos mayores de 60 años.
3. A la Dirección Nacional de Medicamentos, solicitar información actualizada, a los laboratorios farmacéuticos nacionales fabricantes del medicamento ceftriaxona polvo para solución inyectable, para confirmar la identificación de la señal y concluir si es válida solo en determinados grupos etarios.
4. Al Centro Nacional de Farmacovigilancia, proporcionar una plataforma de notificaciones para que el personal de salud, así como los usuarios de medicamentos, puedan mantener la información actualizada de reacciones adversas relacionadas a medicamentos.
5. Al gremio farmacéutico, realizar un seguimiento continuo de los usuarios de ceftriaxona sódica, desde el momento en que se les dispensa el medicamento hasta la finalización del tratamiento. En caso de que se presenten síntomas relacionados con una encefalopatía, es fundamental notificar de inmediato a las entidades pertinentes y recomendar la suspensión o cambio del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Papaseit E, García-Algar O, Farré M. Talidomida: una historia inacabada. *Anales de Pediatría*. 2013; 78(5): 283-287. DOI 10.1016/j.anpedi.2012.11.022
2. Historia de la farmacovigilancia. Pro Pharma Research Organization. [Internet] [Consultado 16 de agosto de 2022] Disponible en: <https://propharmaresearch.com>
3. Uppsala Monitoring Centre [Internet] [Consultado 28 de agosto de 2022] Disponible en: <https://who-umc.org>
4. Pardo-Rodríguez M. Identificación de señales en farmacovigilancia por análisis de desproporcionalidad de reportes en Colombia entre 2012-2017. [Trabajo de grado] Bogotá D.C.: Facultad de Ciencias. Programa de Química Farmacéutica, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2018.
5. Nishioka H, Cho Y, Irie K, Kanamori M. Ceftriaxone-associated encephalopathy in a patient with high levels of ceftriaxone in blood and cerebrospinal fluid. *International Journal of Infectious Diseases*. 2022; 116: 223-225.
6. Macías Saint-Gerons D, Cortez F, Jiménez-López G, Castro J, Tabarés-Seisdedos R. Cataracts and statins. A disproportionality analysis using data from VigiBase. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2019: 1-15. DOI <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104509>
7. Milián-García A, Galindo-Reymod K, Morales M, León P. Farmacovigilancia hospitalaria. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2016; 29(4): 688-695
8. OMS: Indicadores de farmacovigilancia: un manual práctico para la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2019

9. Organización Panamericana de la Salud. Señales en Farmacovigilancia para las Américas. Washington, D.C. OPS. 2018
10. Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. Farmacia Hospitalaria. 1992; 541-573
11. Glosario de términos-ATC. Ministerio de Salud y Protección Social [Internet] [Consultado 6 de agosto de 2022] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co>
12. Structure and principles. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Internet] [Consultado 6 de Agosto de 2022] Disponible en: <https://www.whocc.no>
13. Malgor L, Valsecia M. Farmacología Médica. Vol. 3, Farmacología antimicrobiana. 2da ed. 2000; 1-4p
14. Martindale W, Sweetman S, editores. Martindale: The complete drug reference. Vol. 1, Monographs on drugs and ancillary substances. 36ed, Chicago: Pharmaceuticale Press. 2009; 159p
15. Alvo A, Téllez V, Sedano C, Fica A. Conceptos básicos para el uso racional de antibióticos en otorrinolaringología. Revista de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. 2016; 76: 136-147
16. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2009; 27(2): 116-129
17. Ceftriaxone. Drugbank. [Internet] [Consultado 7 de agosto de 2022] Disponible en: <https://go.drugbank.com>
18. Ceftriaxone 1g poder for solution for injection vials. SmPC emc. [Internet] [Consultado 18 de septiembre de 2022] Disponible en: <https://www.medicines.org.uk>
19. Córdoba J, Mínguez B. Hepatic Encephalopathy. Seminars in Liver Disease. 2008; 28(1): 70-80
20. Blei A, Córdoba J. Hepatic Encephalopathy. The American Journal of Gastroenterology. 2001; 96(7): 1968-1976

21. Baquedano L. Avances en la seguridad del paciente (Farmacovigilancia) y errores de medicación. Curso on-line actualización en procesos transversales de la farmacia hospitalaria. Diciembre 2020-Junio 2021. 1-78
22. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. (Red PARF Documento Técnico N° 5) Washington, D.C.: OPS. 2011; 78p
23. Reglamento Técnico Salvadoreño. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Farmacovigilancia. RTS 11.02.02:16. Diario Oficial. San Salvador, 17 de octubre de 2016. Tomo N°412, N°192; 31-39