

036-24/CNFV/DFV/DNFD

12 de julio de 2024.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MGER/ URIEL B. PÉREZ M.**
Director Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE LOS PRINCIPIOS

ACTIVOS: AMOXICILINA Y CEFUROXIMA: SÍNDROME DE KOUNIS, ENTEROCOLITIS Y REACCIONES CUTÁNEAS GRAVES.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LAS ALERTAS Y NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR LAS AUTORIDADES REGULADORAS INTERNACIONALES DE REFERENCIA EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

ADVERTENCIA SOBRE SÍNDROME DE KOUNIS Y SÍNDROME DE ENTEROCOLITIS INDUCIDO POR AMOXICILINA

Durante el año 2023, la Agencia de Medicamentos de Irlanda, Health Products Regulatory Authority, replicó una revisión realizada por el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, por su sigla en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés) en la cual se indica que es razonable sospechar de la existencia de una relación causal entre amoxicilina y el Síndrome de enterocolitis inducida por medicamentos (DIES, por Drug-induced enterocolitis syndrome).

DIES es una reacción alérgica que se presenta principalmente en niños y se manifiesta con vómitos prolongados entre 1 y 4 horas post administración del medicamento, sin síntomas cutáneos, alérgicos o respiratorios, pudiendo llegar a ser graves. Otros síntomas incluyendo dolor abdominal, diarrea, hipotensión y leucocitosis con neutrofilia.

Datos de Amoxicilina:

La amoxicilina es un antimicrobiano betalactámico ampliamente utilizado en atención primarias. Está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles, que afectan a las vías respiratorias, al tracto urinario, a la piel y tejidos blandos, entre otros sitios del organismo, constituyéndolo como uno de los tratamientos de elección para una gran variedad de enfermedades bacterianas. Existen productos farmacéuticos en los cuales la amoxicilina se ha combinado con ácido clavulánico o sulbactam, dos inhibidores de betalactamasas que tienen la función de prevenir la resistencia en algunos microorganismos, lo que confiere una actividad mayor para cierto tipo de infecciones en las que se amerite su utilización. Adicionalmente, amoxicilina puede combinarse con otros antibióticos y no antibióticos, por ejemplo, claritromicina y un inhibidor de la bomba de protones como omeprazol o esomeprazol, con el fin de erradicar el *Helicobacter Pylori*, bacteria responsable de provocar úlcera duodenal.

En esta misma evaluación, el PRAC, tomando en consideración información proveniente de la literatura y de reportes espontáneos, advirtió sobre otro riesgo adicional: el **Síndrome de Kounis**, recientemente informado por el Instituto de Salud Pública (ISP) para cefuroxima. Este síndrome corresponde a una reacción de hipersensibilidad causada por la liberación de mediadores inflamatorios ante un estímulo alérgico, afectando a las arterias coronarias.

Recomendaciones a los profesionales de la salud

- La prescripción y administración de amoxicilina, en cualquiera de sus asociaciones, está **contraindicada en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia)** a amoxicilina, ácido clavulánico u otros agentes beta-lactámicos (por ejemplo, cefalosporina, carbapenem o monobactam).

036-24/CNFV/DFV/DNFD

12 de julio de 2024.

Página 2/5

Recomendaciones para los pacientes y cuidadores

- 📌 Informe a su médico si usted o la persona a la cual se le necesite administrar el antibiótico es alérgico a amoxicilina, ácido clavulánico o a cualquier penicilina, ya que, si tiene estos antecedentes, deberán prescribirle otro tipo de antibiótico.
- 📌 Tenga en cuenta que, si presenta dolor en el pecho en el contexto de reacciones alérgicas, puede ser un síntoma de infarto cardiaco desencadenado por alergia (síndrome de Kounis), por lo que debe acudir inmediatamente al centro asistencial más cercano.
- 📌 En raras ocasiones se ha notificado un cuadro denominado síndrome de enterocolitis inducido por fármaco, el cual afecta principalmente a niños que reciben amoxicilina. Es un tipo de reacción alérgica con el síntoma principal de vómitos repetitivos (de 1-4 horas después de tomar el medicamento), pudiendo incluir, además, dolor abdominal, letargia, diarrea y presión arterial baja. Si está a cargo de un niño/a que presenta estos síntomas, acuda a un centro asistencial para que lo evalúen.

CEFUROXIMA: SÍNDROME DE KOUNIS Y REACCIONES CUTÁNEAS GRAVES

Como antecedente, durante el mes de diciembre de 2022, la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**, informó en su boletín mensual de seguridad sobre medicamentos de uso humano, la notificación de reacciones de hipersensibilidad a cefuroxima acetilo, que progresaron a síndrome de Kounis. Por otra parte, la Autoridad Reguladora de Alimentos y Medicamentos de Arabia Saudita (SFDA, por sus siglas en inglés), tras un análisis de los reportes de reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas en ese país y en **VigiBase** (base mundial de notificaciones de RAM de la Organización Mundial de la Salud), identificó una posible señal de seguridad para cefuroxima acetilo y el riesgo del Síndrome de Kounis.

Adicionalmente, la **Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés)**, a través del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés), señaló en diciembre de 2022 que, en vista de los datos disponibles sobre síndrome de Kounis procedentes de la bibliografía y las notificaciones espontáneas, lo que incluye en algunos casos una estrecha relación temporal, y teniendo en cuenta el mecanismo de acción plausible, considera que hay al menos una posibilidad razonable de que exista una relación causal entre cefuroxima acetilo y este síndrome.

Datos de Cefuroxima:

Cefuroxima es una cefalosporina de segunda generación, indicada para el tratamiento de una variedad de infecciones causadas por bacterias sensibles que afectan al tracto respiratorio superior (otitis media, sinusitis, amigdalitis y faringitis), a las vías respiratorias inferiores (neumonía, bronquitis aguda y exacerbaciones agudas de bronquitis crónica), a la piel y tejidos blandos (forunculosis, piodermas e impétigo), al tracto urinario (pielonefritis, cistitis y uretritis), así como infecciones de transmisión sexual, como gonorrea, uretritis gonocócica aguda no complicada, y cervicitis. También es utilizada para el tratamiento de la enfermedad de Lyme tardía, en adultos y niños a partir de 3 meses de edad y mayores. Se puede formular como cefuroxima acetilo, el cual es un éster que actúa como profármaco de la cefuroxima, para que sea posible su administración por vía oral.

El **Síndrome de Kounis** es la asociación de un síndrome coronario agudo secundario a una reacción de anafilaxis, el cual se produce por mediadores inflamatorios y vasoactivos liberados principalmente por activación y degranulación de mastocitos que actúan en el sistema cardiovascular. Esta relación se ha descrito con picaduras de insectos, ingesta de fármacos y alimentos, exposiciones ambientales y otras condiciones médicas. Se desconoce su incidencia real, ya que la mayoría de la información proviene de casos clínicos individuales o de pequeñas series de casos, por lo que corresponde a un evento de una frecuencia no conocida.

036-24/CNFV/DFV/DNFD
12 de julio de 2024.
Página 3/5

Por otra parte, cefuroxima acetilo se ha asociado con reacciones adversas cutáneas de carácter grave, como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales.

Tanto la AEMPS como la EMA, han considerado necesario incluir estas afecciones como reacciones adversas, ya que tanto el SSJ como la NET son reacciones adversas conocidas y esperadas para cefuroxima, que ha sido reportadas durante la vigilancia posterior a su comercialización y, en el caso de DRESS, de acuerdo con los antecedentes analizados, es probable que exista también una relación causal con el uso de cefuroxima acetilo.

NET y SSJ corresponden a formas severas de presentación de enfermedades ampollosas mucocutáneas que comparten características clínicas e histopatológicas similares, pero difieren en la extensión del compromiso dérmico, siendo más amplio en el caso de NET. Por su parte, el DRESS es una manifestación que difiere de las anteriores, caracterizándose por ser una reacción grave e idiosincrásica a un fármaco con un período de latencia prolongado, luego del cual se presentan una variedad de manifestaciones clínicas como fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía, eosinofilia y una amplia gama de manifestaciones sistémicas que varían en su severidad.

Recomendaciones para profesionales de la salud:

- ✦ Antes de comenzar un tratamiento con cefuroxima acetilo, debe verificar si el paciente tiene historial de reacciones de hipersensibilidad graves a esta o a otras cefalosporinas, o a cualquier otro tipo de agente beta-lactámico.
- ✦ Se debe actuar con precaución si se va a utilizar cefuroxima acetilo en pacientes con un historial de hipersensibilidad no grave a otros agentes beta-lactámicos.
- ✦ En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de posibles reacciones cutáneas graves. Si se llegara a presentar cualquiera de ellos, debe suspenderse cefuroxima inmediatamente, considerar un tratamiento antibiótico alternativo, y hacer un seguimiento estrecho del paciente para observar su evolución y tomar oportunamente las medidas que se pudiera requerir.
- ✦ En caso de reacciones de hipersensibilidad grave, como SSJ, NET o DRESS, el tratamiento con cefuroxima debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse las medidas de emergencia adecuadas. El tratamiento con este antibiótico no debe ser reiniciado en ningún momento.

Recomendaciones para los pacientes:

- ✦ Informar a su médico si alguna vez ha desarrollado una erupción cutánea o descamación grave de la piel, ampollas y/o úlceras en la boca después del tratamiento con cefuroxima o con cualquier otro antibiótico.
- ✦ Esté atento a algunos síntomas que pudieran indicar una reacción alérgica o una reacción de la piel potencialmente grave:
 - ✦ Erupción en la piel con picor, hinchazón, algunas veces de la cara o boca, provocando dificultad para respirar. Esto es una reacción alérgica grave:
 - Erupción en la piel, que pudiera incluir ampollas, o lesiones que parecen pequeñas dianas (mancha oscura en el centro, rodeada por una zona más clara, con un anillo oscuro alrededor del borde).
 - Erupción extendida en la piel, con ampollas y descamación (estos pueden ser síntomas del Síndrome de Stevens-Johnson o de Necrólisis Epidérmica Tóxica).

036-24/CNFV/DFV/DNFD

11 de julio de 2024.

Página 4/5

- Erupción generalizada, con temperatura corporal alta y ganglios linfáticos agrandados (síntomas de DRESS o síndrome de hipersensibilidad a medicamentos).
- Dolor en el pecho en el contexto de reacciones alérgicas, (puede ser un síntoma de infarto cardíaco desencadenado por alergia, esto es, Síndrome de Kounis).
- Busque atención médica inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas relacionados con estas reacciones cutáneas graves, descritos anteriormente.

Situación en Panamá:

En la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, actualmente existe una gama de productos registrados que contienen dentro de su formulación los principios activos **amoxicilina** y la **cefuroxima**.

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) no se han recibido notificaciones de sospecha de reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas los principios activos **amoxicilina** y **cefuroxima**. Sin embargo, se ha recibido dos (2) notificaciones de sospecha de RAM de amoxicilina en combinación con ácido clavulánico, en donde se reporta lesiones papulares, nodosas y dolorosas.

Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado varias notas de seguridad de medicamentos relacionada a la seguridad del uso de **amoxicilina**, las cuales se encuentran publicada en la página web del Ministerio de Salud en el enlace de "Notas de Seguridad de Medicamentos" <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>:

- Nota 030-21/CNFV/DFV/DNFD del 27 de diciembre de 2021, titulada "Amoxicilina y productos que lo contienen: Revisión de seguridad- Evaluación de riesgo potencial de meningitis aséptica".
- Nota 0235/CNFV/DFV/DNFD del 18 de diciembre de 2017, titulada "Nuevas precauciones de uso de Amoxicilina".
- Nota 062/CNFV/DFV/DNFD del 26 de mayo de 2015, titulada "Riesgo de eritrodermia (Dermatitis Exfoliativa) y Meningitis aséptica con productos que contienen amoxicilina".

Recomendaciones a los profesionales de la salud:

- 1) Se recomienda a los profesionales de la salud tomar en consideración al momento de prescribir, dispensar y administrar antibióticos como amoxicilina y cefuroxima, la reacción adversa del Síndrome de Kounis y otras reacciones cutáneas graves.
- 2) Los médicos y profesionales de la salud deben consignar en el expediente clínico del paciente las alergias a medicamentos tales como los antibióticos, AINES, entre otros.

Recomendaciones a los pacientes y cuidadores:

- 1) Los pacientes deben indicarle a su médico y a los profesionales de la salud los medicamentos a los que son alérgicos o han presentado algún tipo de manifestación alérgica con su uso.
- 2) Buscar atención médica si presenta manifestaciones alérgicas con el uso de algún antibiótico u otro medicamento.

Ante las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales de la salud notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (MINSA); E-mail: fvigilancia@minsa.gob.pa. Para la notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea Noti- Facedra (<https://www.notificacentroamerica.net>).

036-24/CNFV/DFV/DNFD

11 de julio de 2024.

Página 5/5

Le solicitamos hacer extensiva esta información a los profesionales sanitarios. Se exhorta a los Profesionales de Salud y a los pacientes a tomar en consideración la información enunciada en esta nota de informativa.

P.D.: El objetivo de esta nota de seguridad es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales de Medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Por cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

Fuentes Bibliográficas:

1. Boletín mensual de seguridad de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de diciembre de 2022 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2023 [citado el 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-diciembre-de-2022/>
2. European Medicines Agency (EMA). Cefuroxima: Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/psusa/cefuroxime-axetil-scientific-conclusions-and-grounds-variation-terms-marketing-authorisation-psusa00009099202204_es.pdf
3. Instituto de Salud Pública. Nota Informativa de Farmacovigilancia. 2024. Cefuroxima: Revisión de seguridad arroja nueva información - Síndrome de Kounis y reacciones cutáneas graves. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/alerta/cefuroxima-revision-de-seguridad-arroja-nueva-informacion-sindrome-de-kounis-y-reacciones-cutaneas-graves/>
4. Instituto de Salud Pública. Nota Informativa de Farmacovigilancia. 2024. Amoxicilina: Advertencia sobre Síndrome de Kounis y Síndrome de enterocolitis inducido por Amoxicilina. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/alerta/advertencia-sobre-sindrome-de-kounis-y-sindrome-de-enterocolitis-inducido-por-amoxicilina-recomendaciones-para-profesionales-de-la-salud-y-pacientes-o-cuidadores/>
5. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 12/07/2024].
6. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 11/07/2024.]

SL/ED-----Última Línea-----