



PERÚ

Ministerio
de Salud

Viceministerio
de Salud Pública

Dirección General
de Medicamentos,
Insumos y Drogas

“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres”
“Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración
de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho”

INFORME DE SEÑAL EN FARMACOVIGILANCIA

Evaluación de señal potencial Cefalosporinas - Síndrome de Kounis: Posible efecto de clase

Lima, noviembre 2024

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Equipo del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - ECENAFyT

Informe de señal en farmacovigilancia. Evaluación de señal potencial. Cefalosporinas - Síndrome de Kounis: Posible efecto de clase

Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Responsable de la elaboración:

Q.F. CESAR LUIS AVALOS CAPRISTAN
Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia – CENAFyT

Revisor:

Q.F. KELLY ELIZABETH SERRANO MESTANZA
Jefe del Equipo del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia –
CENAFyT

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Minsa, en el marco del proceso de detección de señales a partir de la base de datos nacional de farmacovigilancia

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés que afecte el análisis de la señal en farmacovigilancia.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: farmacovigilancia@minsa.gob.pe

© DIGEMID, noviembre 2024

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Digemid

Av. Parque de las Leyendas 240, San Miguel 32-Perú

Tel.: (51-1) 631-4300

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercialNoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Evaluación de señal potencial. Cefalosporinas - Síndrome de Kounis: Posible efecto de clase. Equipo del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024.



TABLA DE CONTENIDO

I.	ANTECEDENTES	4
II.	RESULTADOS Y ANÁLISIS	5
III.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	14
IV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17

I. ANTECEDENTES

Las cefalosporinas son antibióticos betalactámicos con formulaciones orales y parenterales, los cuales se prescriben con frecuencia a nivel ambulatorio y hospitalario. Este grupo, uno de los más grandes entre los antibióticos betalactámicos, cubren un amplio espectro que hace posible su uso en diversas especialidades médicas. Las cefalosporinas se utilizan en el tratamiento de la septicemia, neumonía, meningitis, infecciones de las vías biliares, peritonitis, infecciones de las vías urinarias, así como la profilaxis preoperatoria o el tratamiento de agranulocitosis febril. La farmacología de las cefalosporinas es similar a la de las penicilinas, y su excreción es principalmente renal. Actualmente, existen cinco generaciones de cefalosporinas, diferenciadas principalmente por su estructura o espectro de actividad (1,2,3).

El mecanismo de acción exacto de las cefalosporinas no se ha dilucidado completamente. Sin embargo, se sabe que los antibióticos β -lactámicos se unen a varias enzimas en la membrana citoplasmática bacteriana que participan en la síntesis de la pared celular y la división celular (4). Las cefalosporinas de primera y segunda generación tienen un espectro antimicrobiano similar y son útiles para tratar infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, otitis media e infecciones de la piel y los tejidos blandos. Las cefalosporinas de tercera generación presentan una mayor actividad que las de segunda generación frente a ciertas bacterias gramnegativas. (3) Las cefalosporinas de cuarta generación, por su parte, tienen un extenso espectro de acción comparadas con las de tercera generación y ofrecen una gran estabilidad contra Beta-lactamasas, además de tener poca o ninguna capacidad para inducir la producción de Beta-lactamasas tipo I (5).

Se adjunta el informe con algunas sugerencias en la redacción. Así mismo, respecto a la ficha informativa, se sugiere revisar el uso de las mayúsculas en los nombres DCI de los medicamentos en la redacción, resaltar las conclusiones y recomendaciones, considerar si el párrafo de los antecedentes se podría resumir o no considerar, para poder darle mayor tamaño y espacio al resto de contenido, también se sugiere utilizar colores más claros que no saturen la vista y permitan una lectura más fluida.

El principal efecto secundario de las cefalosporinas es la hipersensibilidad, y se ha reportado que la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación ocurre en hasta el 10% de los pacientes alérgicos a la penicilina, mientras que, para las cefalosporinas de tercera generación, este porcentaje disminuye al 2-3%, (3).

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda y potencialmente mortal, causada por la liberación repentina de mediadores de los mastocitos. Asimismo, el síndrome de Kounis (SK) se define como la aparición de síntomas cardiovasculares secundarios a reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. El SK se consideraba una afección poco frecuente, pero ahora se ha identificado con mayor frecuencia como causa de eventos coronarios agudos en pacientes sin antecedentes de enfermedad coronaria arterial (EAC, por sus siglas en inglés). Este síndrome es un evento coronario agudo desencadenado por reacciones alérgicas a alimentos, fármacos, exposiciones ambientales y varias condiciones. Los casos de SK más reportados han sido provocados por medicamentos en pacientes varones de edad avanzada (7,8,9).

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) realizó la detección, análisis y gestión de señales de la base de datos nacional de farmacovigilancia (VigiFlow) utilizando la herramienta VigiLyze. La revisión identificó Sospechas de Reacción Adversa (SRA) descritas como signos y síntomas del SK con el uso de cefalosporinas.

II. RESULTADOS Y ANÁLISIS

a. Reportes en la base de datos nacional identificados con VigiLyze

El CENAFyT ha recibido un total de 4333 notificaciones de SRA que reportaron el uso de cefalosporinas (IFAs señaladas en la Tabla 2) desde el 1 de enero de 1999 al 16 de julio del 2024. Entre los reportes notificados, no se identificaron casos de SK.

Del total de las notificaciones, se identificaron 82 casos reportados para el SOCⁱ: Trastornos cardiacos, de los cuales se seleccionaron 42 reportes que consideraron como SRA principal el PTⁱⁱ: Taquicardia (39 casos) y que incluyeran 1 o más signos y síntomas descritos en la Tabla 1. Adicionalmente se consideraron reportes con 2 o más reacciones incluidas en los signos y síntomas descritos en la Tabla 1, tales como los siguientes PT:

- Angina pectoris, hipotensión, síncope y prurito (**1 caso**)
- Electrocardiograma con QT prolongado, bradicardia, hipotensión (**1 caso**)
- Eritema, bradicardia, hipotensión (**1 caso**)

ⁱ **SOC (Sistema de Clasificación de Órganos)**: Nivel de jerarquía más alto de agrupación de Sospechas de Reacciones Adversas según el Diccionario médico de actividades regulatorias (MedDRA, por sus siglas en inglés).

ⁱⁱ **PT (Término Preferido)**: es un descriptor distinto (concepto médico único) para un síntoma, signo, diagnóstico de enfermedad, indicación terapéutica, investigación, procedimiento quirúrgico o médico y característica de antecedentes médicos sociales o familiares.

De acuerdo con la búsqueda realizada en la base de datos nacional, empleando la herramienta proporcionada por el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC, por sus siglas en inglés), el componente de información (IC₀₂₅) a nivel nacional no mostró significancia de desproporcionalidad (IC₀₂₅ = -0.5) para cefalosporinas con el SOC: Trastornos cardiacos. Asimismo, a nivel global, tampoco se observó desproporcionalidad a nivel de IC₀₂₅ = -0.2 para cefalosporinas y SOC: Trastornos cardiacos. Es preciso señalar que se aplicaron filtros para reducir el número de duplicados (De-duplicated).

La Tabla 1 resume las características de los 42 casos reportados (serie de casos) al CENAFyT que incluyeron el uso de cefalosporinas y el reporte de las SRA referidas, incluyendo taquicardia u otros signos y síntomas descritos en la Tabla 1. Los datos muestran un 57.1% de notificaciones para pacientes de sexo femenino y un 42.9% para pacientes de sexo masculino. Asimismo, el grupo etario de los pacientes que notificaron las SRA varió de 2 a 83 años (mediana = 37), observándose que el grupo con mayor número de notificaciones fue el de 18 a 44 años (n = 26, 61.9%) tanto para los grupos de sexo masculino (n = 8) y femenino (n = 18). Un total de 7 reportes se notificaron como graves y 31 como no graves.

Las indicaciones de uso para las cefalosporinas incluidas en la Tabla 2, tales como trastorno del tracto urinario, profilaxis antibiótica (aborto incompleto, apendicitis aguda y litiasis), faringitis aguda, infección de tracto urinario, neumonía no especificada e infección no especificada; están descritas en las indicaciones de las fichas técnicas autorizadas para las cefalosporinas correspondientes. Por otro lado, se notificó el uso de una cefalosporina en 5 casos para tratar afecciones relacionadas con la enfermedad producida por la COVID-19, como infecciones respiratorias y COVID-19. Al respecto, la Norma Técnica de Salud "Manejo de personas afectadas por COVID-19 en áreas de atención crítica de adultos" (10) plantea el uso de antimicrobianos ante la existencia de una infección bacteriana concomitante a la enfermedad producida por la COVID-19.

Asimismo, la indicación de hepatomegalia no se encuentra descrita para ceftazidima. Sin embargo, entre las indicaciones terapéuticas se describe su uso para infecciones intrabdominales complicadas. Las dosis reportadas de cefalexina, ceftazidima, cefazolina y ceftriaxona se encontraban dentro de lo indicado en las fichas técnicas autorizadas a nivel nacional. Para los casos de cefepima, se usó la dosis máxima

autorizada en su ficha técnica, mientras que para cefuroxima se reportó el uso una dosis superior a la autorizada en su ficha técnica a nivel nacional (500mg 2 veces al día).

El tiempo de inicio de las primeras SRA relacionadas con trastornos cardiacos por cefalosporinas fue de cero días en 30 casos (71.4%), mientras que en 6 casos (14.3%) la SRA se desarrolló entre 1 y 2 días. En 3 casos se reportaron tiempos de inicio de la SRA de 15 días (ceftriaxona), 90 días (cefazolina) y 1095 días o 3 años (ceftazidima).

Un total de 13 casos notificaron la resolución de las SRA luego del retiro de cefazolina (4 casos) y ceftriaxona (9 casos). Solo en 1 caso se observó que el retiro del producto farmacéutico no favoreció a la resolución de la SRA (ceftazidima).

Un total de 8 casos notificaron otros medicamentos sospechosos entre los cuales se describen antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antibióticos beta-lactámicos, así como medicamentos antimaláricos, antiparasitarios y quinolonas, incluyendo un anestésico local como lidocaína y gluconato de calcio. Asimismo, se reportaron medicamentos concomitantes como aminoglucósidos, AINE, anticonvulsivantes, benzodiacepinas y bloqueadores H2.

Entre los antecedentes clínicos de los pacientes se reportó alergia a gentamicina (1), alergia a penicilina (1), gestante (1) y fibrosis pulmonar (1); así como una paciente que fue hospitalizada por pre-eclampsia y presentó una cesárea complicada.



Tabla 1. Descripción de los casos reportados al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia para la combinación

	N° Casos ^a	Indicación	Dosis mg/24 hr	Casos que notificaron otros medicamentos sospechosos (n = 8)	Casos que notificaron medicamentos concomitantes (n = 9)	Sexo Femenino = 24 Masculino = 18	Edad (años)	RAM Grave / No grave 7 / 31	Tiempo de inicio ^b
Cefalexina	1	(1) Trastorno del tracto urinario	(1) 1500mg	NR	0	(1) Masculino	24	0 / 1	0 días
Cefepime	1	NR	(1) 6000mg	NR	NR	(1) Masculino	33	0 / 1	0 días
Ceftazidima	2	(1) Hepatomegalia	(2) 2000mg	NR	(1) Metronidazol; (1) Ranitidina, Metamizol, Hioscina	(1) Femenino (1) Masculino	23 - 58	1 / 1	0 - 1095 días (1) 0 días (1) 1095 días o 3 años
Cefuroxima	2	NR	(1) 3000mg	(1) Bencilpenicilina procaínica; (1) Lidocaína.	(1) Vancomicina, Metamizol, Gluconato de Calcio	(2) Masculino	48 - 65	0 / 2	0 días
Cefazolina	9	(1) Profilaxis antibiótica (1) Faringitis aguda	1000 - 3000mg (2) 1000mg (5) 3000mg	(1) Metamizol	(1) Metamizol, Ranitidina; (1) Gentamicina, Tramadol, Metamizol	(8) Femenino (1) Masculino	27 - 59	3 / 6	0 - 90 días (7) 0 días (1) 90 días
Ceftriaxona	27	(5) Infección de tracto urinario (4) Infección respiratoria por COVID-19 (2) Neumonía NE (2) Infección NE (1) Litiasis (1) COVID-19 (1) Apendicitis aguda (1) Aborto	950 - 3000mg (2) 950mg (8) 1000mg (1) 1800mg (10) 2000mg (2) 3000mg (1) 4000mg	(1) Metamizol; (1) Dexametasona; (1) Hidroxicloroquina, Azitromicina, Dexametasona, Paracetamol; (1) Hidroxicloroquina; (1) Ivermectina, Dexametasona; (1) Ciprofloxacino; (1) Gluconato de calcio; Dexametasona	(1) Amikacina; (1) Ciprofloxacino, Amikacina, Metamizol; (1) Metamizol, Acido Valproico, Diazepam; (1) Gentamicina	(15) Femenino (12) Masculino	2 - 83	3 / 21	0 - 15 días (18) 0 días (5) 1 día (1) 2 días (1) 15 días

Nota: (a) Casos que incluyeron una cefalosporina como medicamento sospechoso; (b) Tiempo de inicio de la SRA desde la administración de la cefalosporina; **NE:** No especificada; **NR:** No Reportado.



La Tabla 2 muestra las cefalosporinas autorizadas a nivel nacional y las SRA notificadas al CENAFyT, observándose las SRA como taquicardia y algunos de los signos y síntomas descritos en la Tabla 1.

Tabla 2: SRA notificadas para cefalosporinas autorizadas a nivel nacional

	N° Casos	SRA notificadas para la serie de casos
Cefalexina	1	(1) Taquicardia, (1) Prurito
Cefepima	1	(1) Taquicardia, (1) Disnea.
Ceftazidima	2	(2) Taquicardia, (1) Disnea, (1) Prurito, (1) Sequedad de boca.
Cefuroxima	2	(1) Taquicardia, (1) Hiperhidrosis, (1) Enrojecimiento, (1) Prurito, (1) Dolor de cabeza, (1) Erupción, (1) Bradicardia, (1) Hipotensión.
Cefazolina	9	(9) Taquicardia, (6) Erupción, (3) Prurito, (1) Molestias en el pecho, (1) Urticaria, (1) Disnea, (1) Hiperhidrosis, (1) Mareos, (1) Vértigo, (1) Hipotensión.
Ceftriaxona	27	(25) Taquicardia, (8) Erupción, (6) Disnea, (5) Prurito, (5) Hipotensión, (3) Náuseas, (2) Dolor de cabeza, (2) Dolor, abdominal, (2) Disminución del apetito, (2) Tos, (2) Desorientación, (2) Mareos, (2) Palidez, (2) Hiperhidrosis, (1) Dolor en el pecho, (1) lavado, (1) Angina de pecho, (1) Síncope, (1) Erupción séptica, (1) Aumento de la ALT, (1) Bradicardia, (1) Intervalo QT prolongado, (1) Eritema, (1) Dolor en el pecho, (1) Estado de confusión, (1) Diarrea, (1) Prurito en el lugar de aplicación, (2) Urticaria, (1) Disfagia, (1) Taquipnea, (1) Hiperventilación, (1) Hipersensibilidad, (1) Disminución de la saturación de oxígeno, (1) Hipertensión, (1) Pirexia, (1) Laringoespasma, (1) Escalofríos, (1) Flatulencia, (1) Hipotermia.

b. Síndrome de Kounis

La activación de los mastocitos es responsable de la liberación de numerosos mediadores inflamatorios con el potencial de causar vasoespasmo de la arteria coronaria o erosión de la placa ateromatosa con ruptura. Estos mediadores liberados pueden estar preformados, como en el caso de la histamina, proteasas neutras (quimasa y triptasa), factor activador de plaquetas; o pueden ser recién sintetizados, como las citocinas, quimiocinas, productos del ácido araquidónico, leucotrienos y prostaglandinas. Aunque la histamina, serotonina y leucotrienos son los mediadores vasoactivos más importantes, la histamina, la principal amina liberada durante las reacciones alérgicas, es la que se sabe que estimula los receptores H1 y H2, lo que resulta en el SK (9).

Se han descrito tres variantes del SK: Variante tipo I (espasmo de la arteria coronaria, sin factores de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria); variante tipo II (antecedentes de aterosclerosis coronaria); y variante tipo III (antecedentes de implantación de stent coronario). Las características clínicas del SK incluyen la aparición simultánea de isquemia miocárdica aguda y reacciones alérgicas agudas. Las cefalosporinas se han señalado como una causa cada vez más frecuente del SK.

Se evaluaron 25 reportes de casos en los cuales el tiempo desde la exposición al desencadenante hasta la aparición del SK fue de 30 minutos en el 80% (n = 20) de los pacientes con SK inducido por cefalosporinas (8). Asimismo, la literatura señala que entre los factores de riesgo del SK se incluyen antecedentes de alergia previa, hipertensión, tabaquismo, diabetes e hiperlipidemia. Se han encontrado varias causas que desencadenan el SK y se continúan identificando más. El desencadenante más común del SK son los antibióticos, seguido de las picaduras de insectos. Otras causas incluyen alimentos y látex. Los medicamentos que pueden desencadenar el SK incluyen analgésicos, antibióticos, glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y medicamentos contra el cáncer (11).

Algunos reportes han demostrado que este síndrome se ha observado en todas las razas, grupos de edad (de 2 a 90 años) y ubicaciones geográficas. El SK no parece ser una enfermedad rara, pero se informa y se reconoce con poca frecuencia en la literatura y en la práctica clínica. Esto se debe a casos que no se detectan, no se reconocen y/o no se diagnostican. Además, existe una escasez de estudios prospectivos a gran escala que determinen su prevalencia e incidencia exacta (12).

Los principales síntomas y signos clínicos del SK se asocian con reacciones alérgicas subclínicas, clínicas, agudas o crónicas acompañadas de sintomatología cardíaca. Una variedad de cambios electrocardiográficos que van desde la elevación o depresión del segmento ST hasta cualquier grado de bloqueo y arritmias cardíacos que se asemejan a la intoxicación por digitálicos siempre se asocian con los síntomas y signos cardíacos (Tabla 3) (11).

Tabla 3. Hallazgos clínicos y de laboratorio en el síndrome de Kounis.

Síntomas clínicos	Signos clínicos	Signos electrocardiográficos	Señales de laboratorio
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dolor torácico agudo ✓ Molestias en el pecho al tragar ✓ Disnea ✓ Desmayo ✓ Dolor de cabeza ✓ Malestar general ✓ Náuseas ✓ Prurito ✓ Picazón en la piel ✓ Síncope ✓ Vómitos 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bradicardia ✓ Paro cardiorrespiratorio ✓ Extremidades frías ✓ Diaforesis ✓ Hipotensión ✓ Palidez ✓ Palpitaciones ✓ Erupción cutánea ✓ Muerte súbita ✓ Sudoración ✓ Taquicardia 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fibrilación auricular ✓ Ritmo bigeminado ✓ Bloqueo cardíaco ✓ Ritmo nodal ✓ Bradicardia sinusal ✓ Taquicardia sinusal ✓ Depresión o elevación del segmento ST ✓ Aplanamiento y/o inversión de la onda T ✓ Prolongación del complejo QRS ✓ Prolongación del segmento QT ✓ Ectópicos ventriculares ✓ Fibrilación ventricular 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Angiografía coronaria (espasmo, trombosis) ✓ Eosinofilia ✓ Aumento de enzimas cardíacas y especialmente CPK-MB ✓ Aumento de troponinas ✓ Cardiomegalia en radiografía de tórax ✓ Cámaras cardíacas dilatadas en ecograma ✓ Eosinófilos, y/o mastocitos en biopsia coronaria ✓ RMN: concentración de gadolinio subendocárdico ✓ SPECT: detecta isquemia

c. Literatura y etiquetado

A nivel nacional, las cefalosporinas autorizadas incluyen ceftriaxona, cefalexina, cefuroxima, cefadroxilo, cefaclor, cefixima, cefazolina, cefepima, ceftazidima, cefradina, cefotaxima, cefalotina y cefprozilo (6). Se revisaron las fichas técnicas de algunos productos farmacéuticos que contienen las cefalosporinas señaladas anteriormente, y se identificó que para ceftriaxona (13,14) y cefuroxima (15), se incluye información referida al SK en las secciones de:

- Advertencias y precauciones: SK se describe como parte de la información referida a hipersensibilidad.
- Reacciones adversas: SK se describe dentro del "SOC: Trastornos cardiacos" con una frecuencia "Desconocida".

Es preciso señalar que para la revisión señalada anteriormente se accedió a un total de 55 fichas técnicas disponibles en el portal web de la Digemid (16). La Tabla 4 muestra los productos farmacéuticos autorizados a nivel nacional que contienen cefalosporinas y las condiciones de sus registros sanitarios (R.S.), así como otros detalles de la revisión de las fichas técnicas disponibles en el portal web de Digemid (17).

Tabla 4. Cefalosporinas autorizadas a nivel nacional

	Generación	IFA	RS Vigente	RS Vencido*	Total R.S.	N° de FT revisadas	N° FT que incluyen SK
CEFALOSPORINAS	1era	Cefazolina	13	2	15	4	0
		Cefalotina	1	1	2	1	0
		Cefadroxilo	32	2	34	6	0
		Cefalexina	60	14	74	5	0
		Cefradina	9	1	10	4	0
	2da	Cefuroxima	39	12	51	6	1
		Cefaclor	16	0	16	4	0
		Cefprozilo	2	0	2	2	0
	3ra	Cefotaxima	5	0	5	3	0
		Cefixima	14	2	16	5	0
		Ceftriaxona	92	15	107	8	2
		Ceftazidima	7	3	10	3	0
	4ta	Cefepima	10	1	11	3	0
Total			300	53	353	55	3

Nota: (*): Producto farmacéutico con registros sanitarios vencidos en proceso de reinscripción; IFA: Ingrediente Farmacéutico Activo; FT: Fichas técnicas.

European Medicines Agency – EMA

El 25 de enero del 2024, el Grupo de Coordinación para Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado de medicamentos de uso humano (CMDh,

por sus siglas en inglés) comunicó su posición respecto a ceftriaxona, señalando que el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) emitió conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización para ceftriaxona. Las conclusiones se basaron teniendo en cuenta los datos disponibles sobre el SK en la literatura y en reportes espontáneos, incluyendo siete casos con una relación temporal estrecha, sin factores de confusión y un mecanismo de acción plausible; por lo que, el PRAC considera que una relación causal entre ceftriaxona y el SK es al menos una posibilidad razonable. El comunicado señala que el PRAC concluyó que la información de seguridad de los productos que contienen ceftriaxona debe modificarse e indica que el CMDh está de acuerdo con las modificaciones planteadas (18).

Autoridades reguladoras internacionales

Se revisaron las fichas técnicas autorizadas en agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria como España - AEMPS (19), Canadá - Health Canada (20), Australia – TGA (21), Reino Unido – MHRA (22) y de los EE.UU. – FDA (23); con la finalidad de identificar la descripción del SK como parte de la información de seguridad (Tabla 5).

Tabla 5. Secciones de las fichas técnicas autorizadas a nivel internacional y que contienen información referida al síndrome de Kounis

	Advertencias y precauciones					Reacciones adversas				
	AEMPS	HC	TGA	MHRA	FDA	AEMPS	HC	TGA	MHRA	FDA
Cefotaxima	No	No	No	No	(-)	No	No	Si	No	(-)
Ceftriaxona	Si	No	No	Si	No	Si	No	No	Si	No
Cefuroxima	Si	No	No	Si	No	Si	No	No	Si	No
Cefalexina	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Cefadroxilo	No	No	(-)	No	(-)	No	No	(-)	No	(-)
Cefaclor	(-)	(-)	No	No	(-)	(-)	(-)	No	No	(-)
Cefixima	No	(-)	(-)	No	No	No	(-)	(-)	No	No
Cefazolina	No	(-)	No	No	No	No	(-)	No	No	No
Cefepime	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Ceftazidima	Si	(-)	No	No	No	Si	(-)	Si	No	No
Cefradina	(-)	(-)	(-)	No	(-)	(-)	(-)	(-)	No	(-)
Cefalotina	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Cefprozilo	(-)	No	(-)	(-)	(-)	(-)	No	(-)	(-)	(-)

Nota: (-): Ficha técnica no identificada en la web oficial de la autoridad reguladora internacional respectiva.

Es preciso señalar que la búsqueda realizada para las fichas técnicas de la FDA se basó en las actualizaciones de los últimos 5 años, a través de su portal web oficial (24).

Información publicada en la literatura

Fang W. y colaboradores recopilaron reportes de casos de SK inducido por cefalosporina mediante la búsqueda en bases de datos chinas e inglesas (PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, VIP database y Wanfang database). La revisión incluyó un total de 25 artículos después de la revisión completa del texto, incluyendo a veinticinco pacientes (17 hombres y 8 mujeres), los cuales fueron principalmente de Europa (siete de Turquía), con una edad media de 61 años (33-92 años). Las cefalosporinas se utilizaron principalmente para la profilaxis antibiótica perioperatoria (13 pacientes) y el tratamiento de infecciones (9 pacientes).

Se observó que 13 pacientes tenían factores de riesgo para SK, tales como hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, infarto de miocardio, fumador, dislipidemia, hipotiroidismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica-EPOC, obesidad y abuso de nicotina. Además, 9 pacientes usaron otros medicamentos simultáneamente. Los resultados mostraron que la mayoría de las reacciones ocurrieron dentro de los 30 minutos (80%). Catorce pacientes experimentaron dolor torácico, 19 experimentaron hipotensión, 16 tuvieron reacciones cutáneas, 10 tuvieron síntomas respiratorios y 7 tuvieron síntomas gastrointestinales. Trece pacientes presentaron niveles elevados de troponina y 8 pacientes tuvieron niveles elevados de triptasa sérica. El electrocardiograma mostró solo elevación del segmento ST en 13 pacientes, solo depresión en 4 pacientes, mientras que en 6 pacientes se observó elevación y depresión del segmento ST. La angiografía coronaria mostró resultados normales en 12 pacientes y resultados anormales en 13 pacientes. La prueba de punción cutánea fue positiva para cefalosporina en 3 pacientes. Asimismo, 24 de los 25 pacientes se recuperaron después de recibir tratamiento antialérgico y para el síndrome coronario agudo, observándose un fallecimiento. Los autores concluyen que los médicos y farmacéuticos deben conocer el SK inducido por cefalosporinas para garantizar el uso de intervenciones terapéuticas y medidas preventivas adecuadas. Asimismo, señalan que se pueden utilizar antihistamínicos y esteroides para tratar las reacciones alérgicas y pueden necesitarse nitratos y/o bloqueadores de los canales de calcio para tratar los espasmos de las arterias coronarias (8).

III. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Las cefalosporinas son antibióticos betalactámicos que se prescriben con frecuencia a nivel ambulatorio y hospitalario. Su amplio espectro de acción hace posible su uso en distintas especialidades médicas. La farmacología de las cefalosporinas es similar a la de las penicilinas, y su excreción es principalmente renal.
2. A nivel nacional, las cefalosporinas están autorizadas para el tratamiento de infecciones bacterianas, así como para la profilaxis preoperatoria. Se identificaron 300 productos farmacéuticos que contienen cefalosporinas con registro sanitario (R.S.) vigente y 53 se encuentran en proceso de reinscripción.
3. El principal efecto secundario de las cefalosporinas es la hipersensibilidad. Se ha reportado que la reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación ocurre en hasta el 10%, y en cefalosporinas de tercera generación en un 2-3%, de los pacientes alérgicos a la penicilina.
4. La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad sistémica aguda y potencialmente mortal. Asimismo, el SK se define como síntomas cardiovasculares secundarios a reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. El SK se consideraba una afección poco frecuente, pero ahora se ha identificado con mayor frecuencia como causa de eventos coronarios agudos en pacientes sin antecedentes de enfermedad coronaria arterial (EAC).
5. El SK es un síndrome coronario agudo causado por una reacción alérgica a alimentos, fármacos, exposiciones ambientales y otras condiciones. Los casos de SK más reportados han sido provocados por medicamentos en pacientes varones de edad avanzada. Se han descrito tres variantes del SK: Variante tipo I (espasmo de la arteria coronaria, sin factores de riesgo de enfermedad cardíaca coronaria); variante tipo II (antecedentes de aterosclerosis coronaria); y variante tipo III (antecedentes de implantación de stent coronario). Las características clínicas del SK son la aparición simultánea de isquemia miocárdica aguda y reacciones alérgicas agudas.
6. El CENAFyT ha recibido un total de 4333 notificaciones de SRA que reportaron el uso de cefalosporinas autorizadas a nivel nacional (cefalexina, cefepima, ceftazidima, cefuroxima, cefazolina y ceftriaxona) desde el 1 de enero de 1999 al 16 de julio del 2024.
 - a. Entre las SRA remitidas al CENAFyT, no se reportaron casos de síndrome de Kounis, evidenciándose la dificultad de reportar y/o diagnosticar estos casos, tal

como se señala en la literatura. Sin embargo, entre los reportes de SRA a nivel nacional, se pudo identificar la notificación de trastornos cardíacos ($n = 82$), de los cuales, se seleccionaron 42 casos considerando 2 o más de los signos y síntomas (taquicardia, angina pectoris, bradicardia, prolongación del intervalo QT) descritos por la literatura para el síndrome de Kounis.

- b. No se observó desproporcionalidad para la combinación de cefalosporinas y el SOC: Trastornos cardíacos, tanto a nivel nacional ($IC_{025} = -0.5$) como a nivel global ($IC_{025} = -0.2$).
- c. Los 42 casos reportados muestran un 57.1% de notificaciones para pacientes de sexo femenino y un 42.9% para pacientes de sexo masculino. El grupo etario de los pacientes que notificaron las SRA fue de 2 a 83 años (Mediana = 37), con un mayor número de notificaciones en el de 18 a 44 años ($n = 26$, 61.9%) tanto para los grupos de sexo masculino ($n = 8$) y femenino ($n = 18$). Un total de 7 reportes se notificaron como graves y 31 como no graves.
- d. A nivel nacional se notificaron SRA para las siguientes cefalosporinas: cefalexina ($n = 1$), cefepima ($n = 1$), ceftazidima ($n = 2$), cefuroxima ($n = 2$), cefazolina ($n = 9$) y ceftriaxona ($n = 27$).
- e. Las indicaciones de uso de las cefalosporinas se encontraban de acuerdo con las fichas técnicas autorizadas a nivel nacional, a excepción de 6 casos en los cuales 5 se indicaron para el tratamiento de la COVID-19 (de acuerdo con la Norma Técnica de Salud "Manejo de personas afectadas por COVID-19 en áreas de atención crítica de adultos").
- f. Las dosis reportadas de cefalexina, ceftazidima, cefazolina y ceftriaxona se encontraban dentro de lo autorizado a nivel nacional. En el caso de cefepima se usó la dosis máxima autorizada en su ficha técnica, y para cefuroxima se reportó el uso una dosis superior a la autorizada (500mg 2 veces al día).
- g. El tiempo de inicio de las primeras SRA relacionadas a trastornos cardíacos para cefalosporinas fue de cero días en 30 casos (71.4%), en 6 casos (14.3%) fue de 1 a 2 días. En 3 casos se reportaron tiempos de inicio de la SRA de 15 días (ceftriaxona), 90 días (cefazolina) y 1095 días (ceftazidima) o 3 años.
- h. 13 casos notificaron la resolución de las SRA luego del retiro de cefazolina (4 casos) y ceftriaxona (9 casos).
- i. 8 casos notificaron otros medicamentos sospechosos entre los cuales se describen antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antibióticos beta-lactámicos, así como medicamentos antimaláricos, antiparasitarios y quinolonas, incluyendo un anestésico local como lidocaína y gluconato de calcio. Asimismo, se

- reportaron medicamentos concomitantes como aminoglucósidos, AINE, anticonvulsivantes, benzodiacepinas y bloqueadores H2.
- j. Entre los antecedentes clínicos de los pacientes se reportaron 2 casos con factores de riesgo para desarrollar el SK (Alergia a gentamicina y alergia a penicilina).
7. La revisión de información de las fichas técnicas autorizadas a nivel nacional identificó que en algunos productos farmacéuticos que contienen ceftriaxona y cefuroxima, se incluía información referida al síndrome de Kounis (SK) en las secciones de advertencias y precauciones, así como en la de reacciones adversas.
 8. El SK se ha observado en todas las razas, grupos de edad (de 2 a 90 años) y ubicaciones geográficas. El SK se reporta y se reconoce con poca frecuencia en la literatura y en la práctica clínica, y en algunos casos no se detectan, no se reconocen y/o no se diagnostican. Además, hay escasez de estudios prospectivos a gran escala que determinen su prevalencia e incidencia exacta.
 9. La EMA, a través del CMDh, emitió las conclusiones para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de productos que contienen ceftriaxona, para los cuales se considera que una relación causal entre ceftriaxona y el SK es al menos una posibilidad razonable. Las modificaciones planteadas incluyen actualización de la información respecto a la aparición del SK en la sección de advertencias y precauciones, así como en la de reacciones adversas.
 10. Agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria como España, Australia y Reino Unido presentan información referida al SK en las fichas técnicas de cefalosporinas como: Cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima y ceftazidima.
 11. La determinación de la señal potencial se fundamenta en los reportes de SRA que notificaron un tiempo de inicio de cero días en el 71.4% de los casos, lo cual coincide con lo referido en la literatura (30 minutos). Asimismo, a nivel internacional se observa un mayor número cefalosporinas con fichas técnicas autorizadas que contienen información referida al SK ($n = 4$), en comparación con las fichas técnicas autorizadas a nivel nacional ($n = 2$). Además, se observa que los reportes notificados a nivel nacional, para las SRA relacionadas con el SK, incluyeron cefalexina, cefepima, ceftazidima, cefuroxima, cefazolina y ceftriaxona.
 12. La evaluación de los 42 reportes de SRA notificados para cefalosporinas y la revisión de la información disponible en la literatura científica, así como las publicaciones de agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria, sugieren una señal potencial de SK con el uso de las cefalosporinas (efecto de clase).

13. La consideración de efecto de clase se sustenta en la información que señala que el SK se observa en todas las razas, grupos etarios y regiones geográficas; sin embargo, el reporte, reconocimiento y/o diagnóstico de este síndrome en la práctica clínica es escaso. Por lo que se requiere realizar un monitoreo posterior a la combinación cefalosporinas y SK, a fin de garantizar el uso de intervenciones terapéuticas y medidas preventivas adecuadas. En ese sentido, resulta necesario solicitar que los reportes espontáneos de SRA incluyan datos de seguridad más específicos que permitan confirmar posibles casos de SK, tales como los antecedentes clínicos de los pacientes con la finalidad de identificar factores de riesgo para desarrollar este síndrome.
14. Los profesionales de la salud deben ser conscientes de este posible riesgo del síndrome de Kounis en los pacientes que usan cefalosporinas. En caso de presentarse este tipo de síntomas, notifique mediante los medios disponibles que proporciona la Digemid a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, entre los que se encuentran el reporte electrónico (eReporting: <https://primaryreporting.who-umc.org/PE>).

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UpToDate. Cephalosporins. [Fecha de acceso: 16-jul-2024]. Última actualización: 16-ago-2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cephalosporins>
2. Jordan E, Voide C, Petignat PA, Gobin N. Céphalosporines: quelques considérations en pratique Clinique [Cephalosporins in clinical practice]. Rev Med Suisse. 2020 Oct 14;16(710):1906-1911. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33058575/>
3. Medicines Complete. British National Formulary-BNF. Cephalosporins – Overview. [Fecha de acceso: 16-jul-2024]. Actualizado: 03-feb-2021. Disponible en: <https://www.new.medicinescomplete.com/#/content/bnf/805483592?hspl=cephalosporins>
4. Gallagher J., Williams-Bouyer N., Villarreal C., Heggors J., y Herndon D. [Encyclopedia of Food Microbiology - Cephalosporin. Chapter 12. Treatment of infection in burns. \(Second Edition\). 2014.](#) [Fecha de acceso: 16-jul-2024]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/cephalosporin>
5. Rivas KB., Rivas MA., Dávila EL. y Rodríguez M. Cefalosporinas de la primera a la cuarta generación. [Fecha de acceso: 16-jul-2024]. Última actualización: Dic-2022.

- Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692002000200003
6. Base de datos SI-DIGEMID. Resultado de búsqueda por Denominación Común: Cefalotina, Cefazolina, Cefadroxilo, Cefalexina Cefuroxima, Cefaclor, Cefradina, Cefprozilo, Cefotaxima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefixima, Cefepima. Fecha de consulta: 10-jul-2024.
 7. UpToDate. Anaphylaxis: Acute diagnosis. [Fecha de acceso: 16-jul-2024]. Última actualización: 16-ago-2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-acute-diagnosis>
 8. Fang W, Song L, Deng Z, Sun W, Li Z, Wang C. Analysis of Clinical Features of Kounis Syndrome Induced by Cephalosporin. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Apr 26;9:885438. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9086825/>
 9. Rodríguez-Ruiz C, Puig-Carrión G, Delgado-Nieves A, López-Candales A. Kounis Syndrome: A More Commonly Encountered Cause of Acute Coronary Syndrome. *Heart Views.* 2019 Jul-Sep;20(3):122-125. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6791094/>
 10. Ministerio de Salud. Resolución Ministerial N° 094-2022/MINSA, aprueba la Norma Técnica de Salud "Manejo de personas afectadas por COVID-19 en áreas de atención crítica de adultos". Disponible en: <https://bvs.minsa.gob.pe/local/fi-admin/RM-094-2022-MINSA.pdf>
 11. Karunathilake P, Ralapanawa U, Jayalath T, Abeyagunawardena S. Kounis Syndrome Secondary to Medicine-Induced Hypersensitivity. *Case Rep Med.* 2021 Oct 1;2021:4485754. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8500773/>
 12. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med.* 2016 Oct 1;54(10):1545-59. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2016-0010/html>
 13. DIGEMID. Ficha técnica: CEFALOGEN® 1g Polvo para Solución Inyectable IV. [Fecha de acceso: 24-jul-2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE05383_FT_V01.pdf
 14. DIGEMID. Ficha técnica: CEFALOGEN® 1g Polvo para Solución Inyectable IM. [Fecha de acceso: 24-jul-2024]. Disponible en:

https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE05381_FT_V01.pdf

15. DIGEMID. Ficha técnica: CEFUXINIL® 500 mg Tableta Recubierta-Cefuroxima. [Fecha de acceso: 24-jul-2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2024/EN06654_FT_V01.pdf
16. DIGEMID. Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/fichasTecnicas/>
17. DIGEMID. Fichas técnicas consultadas de los siguientes R.S.: [EE11808](#), [EE12267](#), [EE11808](#), [EE11606](#), [EE05381](#), [EE05383](#), [EN05192](#), [EN05065](#), [EE10040](#), [EN04394](#), [EN09175](#), [EN05656](#), [EN05223](#), [EE02294](#), [EN06654](#), [EE12058](#), [EE10951](#), [EE09630](#), [EN01188](#), [EN04454](#), [EN01370](#), [EE04379](#), [EE09960](#), [EE02199](#), [EE00966](#), [EN07803](#), [EN03296](#), [EN09086](#), [EN08572](#), [EN02060](#), [EN06553](#), [EE11915](#), [EE05203](#), [EE01678](#), [EE08622](#), [EE11581](#), [EE03556](#), [EE03539](#), [EE00669](#), [EE11534](#), [EE09881](#), [EE02239](#), [EE10133](#), [EE02190](#), [EE00717](#), [EN00428](#), [EE05932](#), [EN08247](#), [EN00806](#), [EE11412](#), [EE09194](#), [EE01701](#), [EE11486](#), [EN06631](#), [EN06252](#). Fecha de acceso: 24-jul-2024.
18. European Medicines Agency-EMA. Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for Active substance: ceftriaxone. [Fecha de acceso: 30-jul-2024]. Publicado: 25-ene-2024. Disponible en: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/PSUSAS/a-f/ceftriaxon2_beschluss_cmdh.pdf?__blob=publicationFile
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-AEMPS. Fichas técnicas revisadas: [Valoran](#), [Ceftriaxona Fresenius Kabi](#), [Ceftriaxona LDP Torlan](#), [cefuroxima cinfa](#), [Cefuroxima Normon comp.](#), [Cefuroxima Stada](#), [Zinnat susp oral](#), [Cefuroxima Normon iny.](#), [Cefalexina Normon](#), [Kefloridina Forte](#), [Duracef caps.](#), [Duracef susp. oral](#), [Cefadroxilo Desgen](#), [Denvar](#), [Cefixima Mabo](#), [Cefixima Normon](#), [Cefazolina Qilu](#), [Cefazolina LDP-TORLAN](#), [Cefazolina Normon](#), [Cefepima Accord](#), [Zavicefta](#). Fecha de acceso: 16-jul-2024.
20. Health Canada, Fichas técnicas revisadas: [CEFOTAXIME SODIUM FOR INJECTION BP](#), [Cefotaxime Sodium for Injection BP](#), [CEFTRIAXONE FOR INJECTION](#), [cefTRIAXone Sodium for Injection BP](#), [JAMP Cefuroxime](#), [ASN-CEPHALEXIN](#), [rLUPIN-CEPHALEXIN](#), [CEFADROXIL](#), [JAMP Cefadroxil](#), [Cefepime for Injection](#), [CEFEPIME FOR INJECTION USP](#), [Cefepime for Injection-USP](#), [CEFPROZIL Powder for Oral Suspension](#). Fecha de acceso: 18-jul-2024.

21. Therapeutic Goods Administration-TGA. Fichas técnicas revisadas: [CEFOTAXIME SODIUM FOR INJECTION](#), [CEFTRIAZONE-AFT](#), [FRANXONE](#), [AL-CEFUROXIME](#), [CEPHACOR](#), [APO- CEPHALEXIN](#), [CECLOR](#), [CEFACTOR SUN](#), [CEFAZOLIN-AFT](#), [CEFEPIME-AFT](#), [CEFEPIME ALPHAPHARM](#), [ZAVICEFTA](#). Fecha de acceso: 19-jul-2024.
22. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA. Fichas técnicas revisadas: [Cefotaxime 1.0g](#), [Cefotaxime 2.0g](#), [Ceftriaxone 2g](#), [Cefuroxime Inj 250mg.](#), [Cefuroxime Inj. 750mg](#), [Cefalexin tab. BP](#), [Cefalexin Oral susp. BP](#), [Cefadroxil 500mg](#), [Cefadroxil 500mg Caps.](#), [Cefaclor 500mg Caps.](#), [Cefaclor 125mg/5ml susp.](#), [Cefixime 200mg Film-coated](#), [Cefixime 400mg Film-coated](#), [Cefazolin 1g Powder fo Inj.](#), [Cefazolin 2g Powder Inj.](#), [Renapime 1g Powder](#), [Renapime 2g Powder](#), [Ceftazidime 500mg powder inj.](#), [Ceftazidime 250mg poder inj.](#), [Cefradine 250mg caps.](#), [Nycef Syrup 250mg/5ml](#). Fecha de acceso: 22-jul-2024.
23. Food and Drug Administration-FDA. Fichas técnicas revisadas: [CEFTRIAZONE AND DEXTROSE IN DUPLEX CONTAINER](#), [ROCEPHIN](#), [ROCEPHIN KIT](#), [CEFTIN](#), [CEFUROXIME AND DEXTROSE IN DUPLEX CONTAINER](#), [ZINACEF](#), [KEFLEX](#), [SUPRAX](#), [SUPRAX \(Cefixime\)](#), [CEFAZOLIN IN PLASTIC CONTAINER](#), [MAXIPIME](#), [CEFTAZIDIME IN DEXTROSE CONTAINER](#). Fecha de acceso: 23-jul-2024.
24. Food and Drug Administration-FDA. Drug Safety-related Labeling Changes (SrLC). [Fecha de acceso: 26-jul-2024]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>