

068-23/CNFV/DFV/DNFD

26 de octubre de 2023.

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

De: **MAGISTRA ELVIA C. LAU R.**  
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

## NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

### POSIBLE ASOCIACIÓN DE SEPTICEMIA POR *BACILLUS CLAUSII* POSTERIOR AL USO DE PROBIÓTICOS.

**EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, PRODUCTO DEL ANÁLISIS Y EVALUACIÓN DE REPORTES DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) dando seguimiento a la información de seguridad que se recibe en los Formularios de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) a través del portal en línea de Noti-FACEDRA, desea comunicar que hemos recibido un reporte proveniente de literatura médica enviado por la Industria farmacéutica, donde se describe un caso de septicemia por *Bacillus Clausii*.

El *Bacillus Clausii* es una bacteria en forma de bacilo, Gram positiva, móvil, formadora de esporas y que actualmente es uno de los microorganismos usados como probióticos en el contexto de diarrea infecciosa o secundaria a uso de antibióticos en muchos países del mundo.

Los probióticos son definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “microorganismos vivos, que, administrados en forma adecuada, tienen un impacto positivo sobre la salud del individuo”. Estos tienen que cumplir una serie de características, las cuales son: ausencia o virulencia muy baja y ser etiquetados como “generalmente seguros” por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y “presunción de seguridad cualificada” por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), además de capacidad de resistir su paso por el tracto digestivo y tener estudios y/o ensayos clínicos que certifiquen su uso y seguridad. <sup>(1)</sup>

#### **Sobre el *Bacillus Clausii*:**

**El *B. Clausii* sobrevive al tránsito en el intestino y mantiene un título intestinal considerable hasta 12 días después de una administración oral única, lo que pudo ocurrir en el caso reportado causando la persistencia de la bacteremia por *B. Clausii*.**

**Las cepas de *B. clausii* muestran diferentes capacidades de sobrevivir y persistir, lo que sugiere una cepa de adaptación a este medio, las esporas son estables al calor y pueden sobrevivir en ambientes con mala nutrición, deshidratación y bajo pH. En voluntarios sanos el *B. Clausii* fue capaz de germinar, crecer y de multiplicarse en el tracto gastrointestinal lo que podría explicar la persistencia de esta bacteria en hemocultivos.**

Boyle et al propuso criterios mayores y menores para evaluar el riesgo de sepsis por probióticos (Tabla 1), en nuestro caso la paciente presentaba un criterio mayor, que fue la desnutrición, y, tres criterios menores, como el daño epitelial por la diarrea severa, el CVC y la coadministración de antibióticos de amplio espectro con resistencia a los probióticos, como cefalosporinas.

El huésped con alteración en su inmunidad experimenta dificultades para la supresión de bacterias exógenas, por ende, se aumenta el riesgo de sepsis por el uso de probióticos, tal es el caso de los pacientes pediátricos con desnutrición aguda, que a su vez tiene el epitelio intestinal deteriorado por ese mismo mecanismo, lo que aumenta en gran medida que se produzca traslocación bacteriana hacia el torrente sanguíneo y la aparición de sepsis. <sup>(1)</sup>

068-23/CNFV/DFV/DNFD

26 de octubre de 2023.

Página 2/4

<b>Tabla 1: Criterios para evaluar el riesgo de sepsis por probióticos en la práctica clínica</b>
<b>Criterios mayores</b> Inmunodeficiencia (incluyendo desnutrición grave o cáncer) Neonatos prematuros
<b>Criterios menores</b> Catéter venoso central Barrera epitelial intestinal incompetente (procesos diarreicos severos, inflamación intestinal) Administración de probióticos por yeyunostomía Probióticos con capacidad alta de adhesión a la mucosa intestinal o patogenicidad conocida Administración concomitante de antibióticos de amplio espectro a los cuales probióticos son resistentes Enfermedad valvular (únicamente por lactobacilos)

Aunque la eficacia de los probióticos ha sido probada en condiciones específicas, su uso en niños está masivamente extendido por su percepción como productos inocuos, no obstante, evidencia reciente plantea preocupaciones sobre su seguridad en población pediátrica debido a que se han descrito infecciones oportunistas graves después de su uso. D' Agostin et al realizaron una revisión sobre infecciones invasivas relacionadas con el uso de probióticos en población pediátrica encontrando un total de 49 casos reportados desde 1995 hasta junio del 2021, siendo los agentes causantes el *Lactobacillus spp.* (35%), *Saccharomyces spp.* (29%), *Bifidobacterium spp.* (31%), *Bacillus clausii* (4%), y *Escherichia coli* (2%), más del 80% era en niños menores de 2 años y el 69,4% la condición asociada fue la sepsis, como ocurrió en el caso reportado. <sup>(1)</sup>

Tabla 4. Casos reportados de bacteremia por <i>Bacillus clausii</i> en la literatura mundial						
Autor	Año reporte	Edad	Perfil del paciente	Tratamiento	Evolución	Susceptibilidad
Gargar JD, Divinagracia RM <sup>6</sup>	2019	(3) Adultos	Neumonía-Estadio IV Cáncer Neumonía- Estadio IV cáncer Colitis Isquémica-Choque séptico	No especificado	Fallecido Recuperado Recuperado	No descrita
Joshi S et al. <sup>12</sup>	2019	5 meses	Cardiópata operado Desnutrición	Vancomicina	Fallecimiento	Penicilina Vancomicina
Khatri AM et al. <sup>14</sup>	2021	17 meses	Previamente Sano	Ceftriaxona Ampicilina Gentamicina Levofloxacina Vancomicina Vancomicina VO Levofloxacina VO	Recuperado	Ceftriaxona Levofloxacina Vancomicina
García JP et al. <sup>15</sup>	2021	87 años	EPOC Hipertensión Arterial	Vancomicina Cefepima Ampicilina Gentamicina	Recuperada	Vancomicina, Ciprofloxacina
Princess I et al. <sup>13</sup>	2019	Mediana Edad	Diabetes tipo 2. Trombosis de vena cerebral	Teicoplanina	Recuperada	Ciprofloxacina Vancomicina

Sin duda, las infecciones por *B. clausii* son excepcionalmente infrecuentes (Tabla 4) y se observan principalmente en los grupos de mayor riesgo que incluyen a pacientes con algún tipo de inmunosupresión, como ocurre en los extremos de la vida, en neonatos por su inmadurez inmunológica y en ancianos por su reducida inmunidad, en relación a ciertas enfermedades como SIDA, neoplasias o leucemia; en relación a desnutrición primaria o secundaria, al uso de inmunosupresores en pacientes trasplantados, con enfermedades crónicas, incluidos los que requieren nutrición parenteral y con catéteres intravenosos centrales.

La administración de probióticos como tratamiento concomitante en pacientes con desnutrición o algún grado de inmunosupresión debe darse con cautela como parte del abordaje inicial y considerar si el paciente presenta criterios como desnutrición o daño epitelial intestinal por diarrea severa, que predispongan al desarrollo posterior de bacteriemia o sepsis por *Bacillus clausii*.

068-23/CNFV/DFV/DNFD  
 26 de octubre de 2023.  
 Página 3/4

### **Situación en Panamá:**

En la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, actualmente se encuentran registrados con el principio activo ***Bacillus Clausii*** los siguientes productos:

Nombre comercial	Laboratorio Fabricante	País	Registro Sanitario
<b>Enterogermina Plus® 4000 millones/5mL suspensión oral</b>	Opella Healthcare Italy S.R.L	Italia	94555
<b>Esporas de Bacillus Clausii® 2000 millones en 5mL suspensión oral</b>	Unique Biotech Limited	India	111685
<b>Enterogermina® 2 billones/5mL suspensión oral</b>	Laboratoire Unither de Francia	Francia	70914
<b>Enterogermina® 2 billones/5mL suspensión oral</b>	Opella Healthcare Italy S.R.L	Italia	80804

Fuente: Base de Datos de Registro Sanitario

### **Otros probióticos**

Nombre comercial	Laboratorio Fabricante	País	Registro Sanitario
<b>AB- Digest Sticks®</b>	Erbozeta S.P.A. de San Marino	San Marino	116428
<b>AB-Inmuno cápsulas®</b>	ALIFARM, S.A.	España	116000
<b>Daeha Sachets®</b>	KOROTT, S.L.U.	España	113805
<b>Daeha cápsulas®</b>	KOROTT, S.L.U.	España	113806
<b>Vine Derm Cápsulas</b>	Korott, S.L.U. de	España	113073
<b>Biovicerin Suspensión Oral</b>	Geyer Medicamentos, S.A.	Brasil	112642
<b>Probiótico Cápsulas Nutrigar</b>	Arnet Pharmaceutical Corporation	Estados Unidos	112582
<b>Ucramil Cápsulas</b>	ADM Protexin Limited	Reino Unido	111454
<b>Biogaia GTI Tabletas Masticables Sabor Mandarina</b>	Farmasierra Manufacturing, S.L.	España	110941
<b>Gigi 12 Cápsulas</b>	CHR. Hansen A/S	Dinamarca	110832
<b>Gardenbiotix Cápsulas</b>	Carvagu S.A.	Ecuador	110595
<b>Probiocyan Cápsulas</b>	Alifarm, S.A.	España	110378
<b>Biogaia Protectis con Vitamina D Tabletas Masticables</b>	Farmasierra Manufacturing, S.L.	España	110078
<b>Multiflora Advance Cápsulas</b>	ADM Protexin Limited	Reino Unido	109144
<b>Biogaia Protectis Gotas</b>	Biogaia Production AB	Suiza	108025
<b>Biogaia Protectis con Vitamina D Gotas</b>	Biogaia Production AB	Suiza	107743
<b>Probio I 3.1 Cápsulas</b>	Alifarm S.A. Bajo Licencia de AB Biotics, S.A.	España	106163
<b>AB-Life Cápsulas</b>	Alifarm S.A. Bajo Licencia de AB Biotics, S.A.	España	105959
<b>Vivera Polvo Oral</b>	Probiotal S.P.A,	Italia	103563

Fuente: Base de Datos de Registro Sanitario

068-23/CNFV/DFV/DNFD  
26 de octubre de 2023.  
Página 4/4

A la fecha en el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) se han recibido cuatro (4) reportes de sospecha de reacción adversa a medicamentos asociadas a productos que contienen el *Bacillus Clausii* en donde las reacciones reportadas fueron diarrea, dolor de estómago, sepsis e infección por *Bacillus Clausii*.

### **Acciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha publicado una nota informativa relacionada a la seguridad del uso de **probióticos**, la cual se encuentra 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 064-23/CNFV/DFV/DNFD del 2 de octubre de 2023, titulada “Riesgo de enfermedad invasiva en bebés prematuros que reciben probióticos formulados con bacterias vivas o levaduras”.

Se solicitará a los laboratorios fabricantes de probióticos incluir en el inserto y monografía advertencia sobre el uso de probióticos en pacientes con factores de riesgos para el desarrollo de infecciones oportunistas graves (bacteriemia, fungemia y sepsis).

### **Recomendaciones a los profesionales de la salud:**

- 1) Se les recomienda a los profesionales de la salud tomar en consideración a la hora de administrar probióticos como tratamiento concomitante en pacientes con desnutrición o algún grado de inmunosupresión, el riesgo de infección oportunista que puede producir el probiótico (bacteriemia, fungemia y sepsis).
- 2) Considerar si el paciente presenta criterios como desnutrición o daño epitelial intestinal por diarrea severa, que predispongan al desarrollo posterior de bacteriemia o sepsis por *Bacillus clausii* o el probiótico que se utilice.
- 3) Recordar a los profesionales de la salud que la Ley N°1 del 10 de enero de 2001, sobre medicamentos y otros productos para la salud humana, en su artículo 60 establece la obligación de informar sobre las sospechas de reacciones adversas y fallas farmacéuticas y terapéuticas.
- 4) Los profesionales de la salud deben conocer y aplicar los criterios para evaluar el riesgo de sepsis por probióticos en la práctica clínica, tal como se describe en la tabla 1.

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](mailto: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>).

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.

### **Fuentes Bibliográficas:**

1. Muñoz, Michael, Castaño G, Elizabeth, Esquivel Suman, Raúl, & Alvarado, Manuel. (2023). Septicemia por *Bacillus clausii* posterior al uso de probióticos. Una complicación para tener presente. *Andes pediátrica*, 94(3), 379-385. <https://dx.doi.org/10.32641/andespediatr.v94i3.4417>
2. Base de Datos sobre Notificaciones de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAMS) de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 26/10/2023].
3. Base de Datos de Registro Sanitario de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas; Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 26/10/2023.]

SL/ED-----Última Línea-----