



USMP

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE
MEDICINA HUMANA

Boletín institucional **Segurimed**

Enero - Marzo de 2018
Volumen 3 | Número 1.

Centro de Investigación de
Seguridad de Medicamentos



Síguenos en
[idimedicinausmp](#)

Resolución Decanal N° 0105-2017-FMH-USMP.

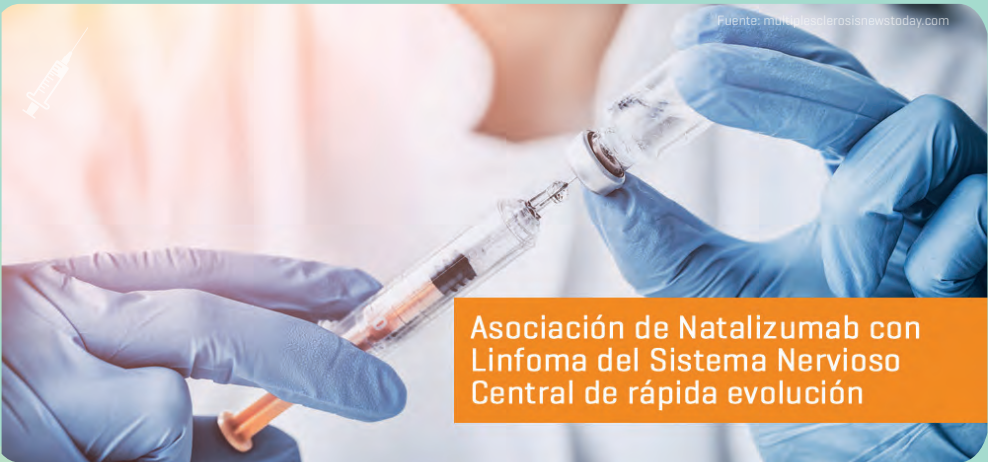
Editorial

A nombre del equipo de redacción de SEGURIMED, agradecemos profundamente la gran aceptación que hemos tenido al premiarnos con más de 10 396 visitas alcanzadas en la web. Ello nos compromete aún más a seguir informando sobre la seguridad de los medicamentos. En el presente número de nuestro boletín, comunicamos sobre el lanzamiento de una señal sobre la asociación de natalizumab con linfoma del sistema nervioso central de rápida evolución; además, analizamos la seguridad del edulcorante sucralosa a propósito de un último estudio que se ha dado a conocer.



Finalmente, comentamos una reciente investigación metanalítica publicada en la revista *European Journal of Clinical Pharmacology* por los investigadores de nuestro instituto sobre hospitalizaciones inducidas por reacciones adversas a medicamentos en personas mayores.

Dr. Frank Lizaraso Soto
Director del Instituto de Investigación



Asociación de Natalizumab con Linfoma del Sistema Nervioso Central de rápida evolución

El último número del boletín informativo de la OMS ha analizado la señal de una probable asociación de natalizumab con linfoma del sistema nervioso central de rápida evolución. La OMS define una señal como información de una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, se desconoce la relación o esta ha sido documentada de forma incompleta previamente. Natalizumab es un anticuerpo humanizado recombinante que actúa inhibiendo la integrina b4b1 que limita el paso de los linfocitos a través de la barrera hematoencefálica, bajo esta acción inmunomoduladora, está indicada en el tratamiento de la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn. La indicación en esclerosis múltiple remitente-recurrente severa es para pacientes que no responden al tratamiento adecuado, con una o más lesiones que potencian el gadolinio o cuyas lesiones han empeorado significativamente entre dos resonancias magnéticas. El estudio reporta 16 casos de linfoma del sistema nervioso central (CNSL) en asociación con natalizumab contenidos en la Base de Datos VigiBase de la OMS, que conserva información de reacciones adversas reportadas de 114 países del mundo. Los pacientes tenían una media de edad de 44 años [rango 28 a 59], no poseían antecedentes de estar inmunocomprometidos, fueron diagnosticados con CNSL después de la tercera dosis en seis casos, después de la séptima en dos, mientras que en tres pacientes se realizó una biopsia antes de la tercera. Solo un caso reflejó un tratamiento más prolongado de 21 ciclos antes del inicio del CNSL. El reporte de esta señal es muy importante, porque el diagnóstico diferencial entre SNSL y una recrudescencia de esclerosis múltiple es difícil, el cual tiene como consecuencia el subreporte, es decir, el subdiagnóstico de CNSL.

La hipótesis que podría explicar esta asociación es que natalizumab, por su mecanismo de acción, alteraría la inmunovigilancia de células neoplasias del sistema nervioso central y potencia la aparición o progresión de SNSL preexistente.

En enero de 2018, se publicó un estudio sistemático cualitativo donde se reportaron 8 casos de linfoma primario del sistema nervioso central asociado de natalizumab, los autores recomiendan analizar el riesgo-beneficio de indicar este anticuerpo monoclonal de forma indefinida a pacientes con esclerosis múltiple, teniendo cuidado de monitorizar y evaluar la posibilidad de CNSL.

Lectura recomendada:

- Sartori, D et al. Natalizumab and rapidly evolving central nervous system lymphoma in VigiBase. Drug Safety, Vol. 40. N.º 10. 5 THE WAREHOUSE WAY, NORTHCOTE 0627, AUCKLAND, NEW ZEALAND: ADIS INT LTD; 2017.
- Nixon M et al. Natalizumab-Associated Primary Central Nervous System Lymphoma. World Neurosurg. 2018 Jan;109:152-159.





Seguridad del edulcorante Sucralosa

Lo que tienes que saber

Fuente: suresteinforma.com

Sucralosa [Splenda] es un edulcorante artificial 600 veces más dulce que la sacarosa [azúcar de mesa] y está contenido en cerca de 4500 productos en el mundo, entre bebidas y productos alimenticios; por consiguiente, los aspectos de seguridad de este nutracéutico, es de suma importancia para el público en general. Al respecto, dos estudios recientemente publicados han llamado la atención, el primero es sobre su asociación con neoplasias hematopoyéticas en modelos animales y en el segundo se encontraron niveles séricos altos de este edulcorante en niños.

Un centro de investigación del cáncer en Italia ha publicado los resultados de un bioensayo en ratones sobre la carcinogenicidad de la sucralosa a largo plazo, es decir, exponiendo este edulcorante desde la fase prenatal. Los investigadores encontraron que los animales sometidos a sucralosa tenían más alta incidencia de tumores malignos, de las cuales las neoplasias hematopoyéticas [v. gr. leucemia] se relacionaban de forma directa con la dosis crecientemente administrada. Los autores llaman la atención sobre sus hallazgos, especialmente su extrapolación en humanos y su seguridad trasplacentaria, y enfatizan en la observación de la exposición a largo plazo, especialmente en niños y personas en edad fértil. Por otro lado, debe anotarse que previamente ya se han publicado otros estudios donde no se evidenció toxicidad, la peculiaridad del estudio de Soffritti et al. es que cubre más semanas de observación e incluye la exposición prenatal. Los investigadores recomiendan efectuar más investigaciones, específicamente dirigidas a la exposición de este edulcorante a largo plazo, es decir, en las madres gestantes.


El segundo estudio encontró que los niños que toman bebidas con sucralosa tenían más altas concentraciones sanguíneas de este compuesto comparado con los adultos, la explicación es que aquellos pesan menos; por consiguiente, este edulcorante incrementa su concentración cuando menos masa exista donde distribuirse. Este es un hallazgo aparentemente bastante sencillo, pero tienen grandes implicancias. Existen estudios en modelos animales donde se demuestra que la sucralosa estimula la liberación de insulina y promueve la adipogénesis, adicionalmente, induce la P-glycoprotein y CYP3A, además de alterar el microbioma intestinal y promueve la ganancia de peso e intolerancia a la glucosa. En suma, encontrar una alta concentración sanguínea de este edulcorante en niños, potencializa sus efectos deletéreos e induce a obesidad y síndrome metabólico, y genera, de manera temprana, alta probabilidad de tener como adulto riesgo cardiovascular y diabetes mellitus. Por otro lado, los autores enfatizan que la exposición temprana, en niños, de sucralosa influye en las preferencias gustativas y dietas futuras. Igualmente, subrayan los hallazgos de otros estudios donde se ha encontrado este edulcorante en leche materna a niveles por encima detectables en el sabor.

Los dos estudios mencionados deben sopesarse con otros hallazgos sobre la seguridad de este edulcorante y se demanda más estudios sobre la genotoxicidad a largo plazo y riesgo de síndrome metabólico, especialmente en niños, adolescentes y gestantes.

Lectura recomendada:

- Allison C. Sylvestsky et al. Plasma concentrations of sucralose in children and adults. *Toxicol Environ Chem.* 2017; 99(3): 535–542
- Soffritti M. Sucralose administered in feed, beginning prenatally through lifespan, induces hematopoietic neoplasias in male swiss mice. *Int J Occup Environ Health.* 2016 Jan;22(1):7-17
- Berry C et al. Sucralose Non-Carcinogenicity: A Review of the Scientific and Regulatory Rationale. *Nutr Cancer.* 2016 Nov-Dec;68(8):1247-1261.





Hospitalizaciones inducidas por reacciones adversas a medicamentos en personas mayores

Investigadores del Centro de Investigación de Seguridad de Medicamentos de la FMH de la Universidad de San Martín de Porres, quienes trabajaron en forma conjunta con sus similares de la Universidad de Valladolid, España, publicaron en la prestigiosa revista *European Journal of Clinical Pharmacology*, un estudio metanalítico sobre hospitalizaciones inducidas por reacciones adversas en personas mayores. La investigación tuvo el objetivo de conocer la frecuencia de hospitalizaciones causadas por reacciones adversas en personas mayores a nivel global. Los adultos mayores son especialmente susceptibles a las reacciones adversas medicamentosas, las razones de esta gran susceptibilidad a las RAMs son múltiples, entre los que se encuentran las modificaciones en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos inducidos por el proceso de envejecimiento, múltiples comorbilidades y la polifarmacia en sí.

Los hallazgos principales del estudio fueron los siguientes: a) El porcentaje de hospitalizaciones inducidas por medicamentos fue de 8,7% [95% CI, 7,6–9,8%]. b) Los 10 grupos farmacológicos más frecuentemente reportados se asocian con hospitalizaciones no programadas en personas mayores y son [orden decreciente] AINEs, betabloqueadores, antibióticos, anticoagulantes antagonistas de la vitamina K [warfarina], digitálicos [digoxina], IECA, antineoplásicos, calcioantagonistas, opioides e hipoglicemiantes orales; y c) Dentro de los factores de riesgo los medicamentos denominados “potencialmente inadecuados” [criterios de Beers y otras listas explícitas similares] no están asociados en forma significativa con hospitalización por RAMs. El estudio hace un llamado a un uso racional y razonado de medicamentos en personas mayores, muchas de las reacciones adversas causantes de hospitalizaciones son potencialmente prevenibles.

Lectura recomendada:

- Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Jun;73(6):759-770.