



USMP

UNIVERSIDAD DE
SAN MARTÍN DE PORRES

Centro de Investigación de Seguridad de Medicamentos

Instituto de Investigación
Facultad de
Medicina Humana

Resolución Decanal
N° 0105-2017-FMH-USMP

Boletín institucional

Segurimed

Enero - Marzo de 2023.
Volumen 8 | número 1.



Síguenos en
idimedicinausmp

Editorial

En el primer número de 2023 del Boletín Segurimed, se presentan tres temas de gran interés en la población, como son asociación entre edulcorantes artificiales y riesgo de cáncer, penfigoide ampolloso como reacción adversa de los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y Pérdida de la visión asociada con los rellenos faciales de ácido hialurónico.

Comité de redacción.



Asociación entre edulcorantes artificiales y riesgo de cáncer.



Imagen: ospat.com.ar

Debras C, et al. de la Sorbonne Paris Nord University, Francia, en marzo de 2022 han publicado un estudio donde han encontrado una asociación entre el consumo de edulcorantes artificiales y cáncer⁽¹⁾. Los edulcorantes artificiales son sustancias con un sabor dulce muy intenso y se usan en pequeñas cantidades para reemplazar el sabor de una cantidad mucho mayor de azúcar⁽²⁾. Los utilizados en la actualidad son el Aspartame y acesulfame. -K, sucralosa Ciclamates (E952), sacarina (E954), thaumatin (E957), neohesperidine dihydrochalcone (E959) steviol glycosides (E960) y aspartame-acesulfame salt. A nivel mundial, estas sustancias están contenidas en más de 6000 productos de consumo masivo; se emplean para intensificar el sabor dulce y evitar el aumento del contenido de azúcar⁽³⁾.

Recientemente se ha puesto atención sobre la seguridad de los edulcorantes artificiales, específicamente en dos puntos esenciales, su seguridad y riesgo cardiovascular (paradójicamente se consumen para disminuirlo) y su probable asociación con cáncer. Azad et al. de la Universidad de Manitoba, Canadá, en el 2017, publicaron un metaanálisis donde encontraron que estos estarían asociados con un aumento de índice de masa corporal (obesidad) y el riesgo cardiometabólico⁽⁴⁾. Sobre su relación con cáncer, hasta el momento solo existían estudios a modelos animales, algunos in vitro^(5,6) y solo dos en humanos^(7,8).

En octubre de 2022, se publicó otro estudio meta-analítico, que incluye 14 investigaciones sobre el tema, y encontraron una asociación entre el consumo de bebidas con edulcorantes artificiales y riesgo de leucemia⁽⁹⁾. El artículo de Debras et al. es importante, porque hasta el momento es la investigación con una cohorte de participantes mas grande, que incluyó a más de 102 865 adultos franceses y se halló una asociación entre su consumo y el cáncer de mama, otros relacionados a obesidad (cáncer colorrectal, de estómago, hígado, boca, faringe, laringe, esófago, de ovario, endometrio y próstata) (Hazard ratio= 1.13 [95 % CI 1.03 - 1.25], P-trend = 0.002) ⁽¹⁾.

Las evidencias sobre esta probable asociación implican tres acciones de la comunidad científica; primero, apoyar a las instituciones de salud públicas y a más estudios relacionados al tema; segundo, tomar medidas de regulación sobre estas sustancias y tercero, considerar que la disminución de su consumo contaría entre los factores modificables para la prevención de cáncer.

Referencias bibliográficas:

- (1). Debras C, et al. Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study. PLoS Med. 2022 Mar 24;19(3):e1003950. Doi: 10.1371/journal.pmed.1003950.
- (2). Chattopadhyay S, et al. Artificial sweeteners - a review. J Food Sci Technol. 2014 Apr;51(4):611-21. Doi: 10.1007/s13197-011-0571-1. Epub 2011 Oct 21.
- (3). Open Food Facts. [Internet]. 2020. [cited 2023 febrero 23]. <https://world.openfoodfacts.org/discover>
- (4). Azad MB, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. CMAJ. 2017;189(28): E929-E939. Doi:10.1503/cmaj.161390
- (5). Maghiari AL, et al. High concentrations of aspartame induce pro-angiogenic effects in ovo and cytotoxic effects in HT-29 human colorectal carcinoma cells. Nutrients. 2020; 12:3600. <https://doi.org/10.3390/nul1213600>
- (6). Alleva R, et al. In vitro effect of aspartame in angiogenesis induction. Toxicol In Vitro. 2011; 25:286-93.
- (7). Schernhammer ES, et al. Consumption of artificial sweetener- and sugar-containing soda and risk of lymphoma and leukemia in men and women. Am J of Clin Nutr. 2012; 96:1419-28. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.030833>
- (8). Lim U, et al. Consumption of aspartame- containing beverages and incidence of hematopoietic and brain malignancies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15:1654-9. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0203>
- (9). Yin T, et al. Artificially Sweetened Beverage Consumption and Cancer Risk: A Comprehensive Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. Nutrients. 2022 Oct 22;14(21):4445. Doi: 10.3390/nul4214445. PMID: 36364707; PMCID: PMC9658995.

Penfigoide ampoloso asociado a inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (DPP4i)



Imagen: mskcc.org

En enero del 2023 Kridin et al. de la Universidad de Lübeck, Germany, dieron a conocer los resultados de un estudio que tenía el objetivo de investigar el riesgo de Penfigoide ampoloso (PA), en pacientes con diabetes expuestos a DPP4i, y a la vez realizar el análisis de duración-respuesta, es decir, el tiempo de aparición de esta reacción adversa medicamentosa (RAM) ⁽¹⁾. Estos investigadores encontraron que la exposición a DPP4i se asoció con un incremento del 80 % (OR, 1.81; 95 % CI, 1.46–2.08; P < 0.001.) de riesgo de AP en aquellos que los usaban; adicionalmente, evidenciaron que esta RAM podía presentarse uno a dos años después del inicio del tratamiento; en algunos casos, se exteriorizó hasta seis años después del inicio de la exposición a estos fármacos⁽¹⁾. Previamente, los mismos investigadores, en el 2018, publicaron un estudio sistemático donde encontraron que la exposición a DPP4i se asocia con un riesgo 3.2 veces mayor de PA⁽²⁾.

Los DPP4i (Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina y Alogliptina) son antidiabéticos orales que están indicados en diabetes mellitus tipo 2 (DM). Su mecanismo de acción implica el bloqueo de la degradación de las hormonas incretinas, como el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa, mejora la secreción de insulina dependiente de glucosa y la reducción del glucagón posprandial⁽³⁾. El PA es una enfermedad relativamente frecuente de la piel, de origen autoinmune y que, generalmente, afecta a las personas mayores. Se ha observado que sus principales desencadenantes son fármacos, vacunas, radioterapia y radiación ultravioleta⁽⁴⁾.

Entre los medicamentos asociados a PA están algunos neurolépticos, antagonistas de la aldosterona, inhibidores de PD-1/PD-L1 (los de proteínas de puntos de control de PD-1 como nivolumab y pembrolizumab, o de PD-L1 como atezolizumab, avelumab y durvalumab) y, recientemente, DPP4i⁽⁵⁾. La frecuencia de PA asociada a DPP4i, aparentemente, podría variar dependiendo de tipo de fármaco de esta clase, se ha observado que el riesgo podría ser mayor con vidagliptin o linagliptina^(2,6).

Las implicancias de estos hallazgos en relación con PA y DPP4i son la suspensión de estas medicinas en pacientes con diabetes y la evaluación exhaustiva del riesgo versus el beneficio de su administración en aquellos susceptibles a RAM, como son los adultos mayores.

Referencias bibliográficas:

- (1). Kridin K et al. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor (DPP4i) confers increased odds of bullous pemphigoid even years after drug initiation. *Arch Dermatol Res.* 2023 Jan;315(1):33-39. Doi: 10.1007/s00403-021-02317-9. Epub 2022 Jan 15.
- (2). Kridin K et al. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Aug; 85(2):501-503. Doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.048.
- (3). Makrilakis K. The Role of DPP-4 Inhibitors in the Treatment Algorithm of Type 2 Diabetes Mellitus: When to Select, What to Expect. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Jul 30;16(15):2720. Doi: 10.3390/ijerph16152720.
- (4). Stavropoulos PG et al. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Sep;28(9):1133-40. Doi: 10.1111/jdv.12366. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24404939.
- (5). Liu SD et al. Association Between Medication Use and Bullous Pemphigoid: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020 Aug 1;156(8):891-900. Doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1587.
- (6). Harano Y et al. Risk heterogeneity of bullous pemphigoid among dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A population-based cohort study using Japanese Latter-Stage Elderly Healthcare Database. *J Diabetes Investig.* 2023 Jun;14(6):756-766. Doi: 10.1111/jdi.14004.

Pérdida de la visión asociada con los rellenos faciales de ácido hialurónico.



Imagen: alluringclinic.com

Recientemente se han publicado dos revisiones sistemáticas ^(1,2) sobre las complicaciones oculares después de la aplicación de ácido hialuronato cosmético (AH). Sus hallazgos divulgan que las inyecciones perioculares presentan dos reacciones adversas más frecuentes que son el dolor ocular y pérdida de visión ⁽²⁾. Hasta diciembre de 2022, se han publicado 144 casos con esta complicación ⁽³⁾ que tuvieron las siguientes características: todos fueron en mujeres, se presentaron en forma aguda e inmediata a su aplicación y fueron unilaterales; la mitad, aproximadamente, presentaron pérdida parcial de la visión. Las inyecciones de HA en la nariz, la glabella y la frente fueron las áreas más comúnmente afectadas; esta complicación no se observó cuando se aplicó en la parte inferior de la cara, incluidos el mentón, la mandíbula y los labios. La pérdida de visión parcial parece que tiene un mejor pronóstico que la pérdida completa ⁽¹⁾.

En relación con el volumen administrado de AH, se ha indicado que los pequeños como 0.2 ml pueden causar pérdida permanente y completa de la visión; aparentemente un mecanismo embólico estaría implicado en esta reacción adversa severa. De hecho, se ha reportado la oclusión de la arteria oftálmica y la de la arteria central de la retina que fueron los dos patrones de obstrucción arterial más comúnmente involucrados, seguidos por la oclusión de la rama de la arteria retiniana; esta parece que tiene un mejor pronóstico de recuperación de la visión, desafortunadamente es pobre cuando hay oclusión de estas arterias de la retina ⁽¹⁾.

En el tratamiento, se ha colocado hialuronidasa vía subcutánea e intravenosa, con recuperación visual en diferentes grados; aunque la vía retrobulbar no fue exitosa⁽³⁾; además, se ha administrado ácido acetilsalicílico y corticoides.

Cerca de la mitad de los pacientes, no mejoraron con el tratamiento instaurado⁽²⁾. Se hace necesario extremar los cuidados en la administración estética de estos rellenos faciales para evitar complicaciones severas.

Referencias

- (1). Kapoor KM et al. Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. *Aesthetic Plast Surg.* 2020 Jun;44(3):929–944. Doi: 10.1007/s00266-019-01562-8.
- (2). Mortada H et al. Ocular Complications Post-Cosmetic Periocular Hyaluronic Acid Injections: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg.* 2022 Apr;46(2):760–773. Doi: 10.1007/s00266-021-02730-5.
- (3). Xiao H et al. Administration Method and Potential Efficacy of Hyaluronidase for Hyaluronic Acid Filler-Related Vision Loss: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg.* 2022 Dec 27. Doi: 10.1007/s00266-022-03215-9.