



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

Julio - setiembre de 2023.
Volumen 8 | número 3.



Síguenos en
[idimedicinausmp](https://www.facebook.com/idimedicinausmp)

Editorial

En la presente edición del boletín Segurimed, se analizan tres temas importantes: la asociación de síndrome metabólico y bebidas con edulcorantes artificiales, la fractura atípica de fémur asociada con bifosfonatos y denosumab, y la neumonitis asociada con los fármacos inhibidores de puntos de control inmunológico.



Comité de redacción.

Asociación de síndrome metabólico con bebidas con edulcorantes artificiales.



Imagen: yomecuido.com.pe

En enero de 2023, se publicó una revisión sistemática sobre la asociación entre el excesivo consumo de bebidas con edulcorantes artificiales (refrescos “zero” calorías, gaseosa, refresco, fresco o soda) y síndrome metabólico ⁽¹⁾. El estudio encontró 21 investigaciones que demuestran la existencia de evidencias de que su consumo excesivo está asociado a resultados negativos en la salud mental (síndrome de depresión y trastornos alimentarios como la bulimia); remodelación cardíaca (aumento de tamaño de aurícula y ventrículo izquierdos); empeoramiento de la retinopatía y aumento de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en diabéticos, y mayor riesgo de fracturas de cadera en mujeres posmenopáusicas ⁽¹⁾. Otro hallazgo importante fue la probable asociación del consumo de estas bebidas por mujeres embarazadas y el posterior retraso en el neurodesarrollo infantil ⁽²⁾. Recientemente, investigadores ⁽²⁾ del Aarhus University Hospital en Dinamarca publicaron un artículo donde demostraron que los edulcorantes artificiales (acesulfame, cyclamate, sacarina y sucralosa) cruzan la barrera placentaria e ingresan a la circulación fetal; por consiguiente, estas sustancias potencialmente podrían cambiar la programación metabólica del recién nacido ⁽³⁾.

Según estas investigaciones, se hace necesario el llamado a la acción para fomentar el conocimiento de los riesgos asociados a estas bebidas como una medida preventiva para evitar enfermedades relacionadas al síndrome metabólico (diabetes mellitus, cardiopatía coronaria, hipertensión y obesidad).

Referencias bibliográficas:

- (1). Escobar Gil T et al. Artificially Sweetened Beverages Beyond the Metabolic Risks: A Systematic Review of the Literature. *Cureus*. 2023 Jan 1;15(1):e33231. doi: 10.7759/cureus.33231
- (2). Cohen JF, Rifas-Shiman SL, Young J, Oken E: Associations of prenatal and child sugar intake with child cognition. *Am J Prev Med*. 2018, 54:727-35. 10.1016/j.amepre.2018.02.020
- (3). Leth-Møller M et al. Transplacental Transport of Artificial Sweeteners. *Nutrients*. 2023 Apr 25;15(9):2063. doi: 10.3390/nu15092063. PMID: 37432196; PMCID: PMC10181363.

Fractura atípica de fémur asociada con bifosfonatos y denosumab



Imagen: buscandorespuestas.lne.es

En julio de 2023, se ha publicado un estudio basado en los datos contenidos en el sistema de reporte de reacciones adversas de la FDA (FAERS), sobre la relación entre fractura atípica de fémur y fármacos usados, paradójicamente, para el tratamiento de la osteoporosis como los bifosfonatos y denosumab ⁽¹⁾. El objetivo de su uso contra la osteoporosis es mejorar la arquitectura ósea con la finalidad de prevenir la fractura vertebral y no vertebral, especialmente de cadera, en una población susceptible a síndrome de caídas como los adultos mayores. Los bifosfonatos se utilizan porque inhiben la resorción ósea; también se emplean los biológicos (anticuerpos monoclonales) como denosumab, odanacatib y romosozumab ⁽²⁾. El primero inhibe la acción de los osteoclastos por medio de la inactivación de los receptores RANK (Ligando del Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B).

En esta investigación se utilizó el diseño de análisis de desproporcionalidad del registro del FAERS; se encontró 1692 registros de esta reacción adversa y señales de desproporcionalidad estadísticamente significativas con alendronato, denosumab, pamidronato, risedronato, zoledronato, ibandronato y teriparatide ⁽¹⁾.

La fractura atípica de fémur es una reacción adversa poco frecuente (3 a 5 por 1000 fracturas de cadera) de los bifosfonatos y algunos anticuerpos monoclonales como denosumab. Tiene características muy peculiares como ocurrir con un trauma menor o incluso sin este; en la radiografía, tiene un trazo de orientación, no es conminuta y un tiempo prolongado de recuperación. Como prevención de esta reacción adversa se ha recomendado que después de 3 a 5 años de su administración, debería reevaluarse, sugiriéndose la suspensión después de este periodo ⁽³⁾. Debe tomarse en cuenta que los beneficios de los bifosfonatos duran uno a dos años después de su suspensión ⁽⁴⁾.

En adultos mayores, es importante la revisión de medicamentos que potencialmente podrían entrar a un proceso de desprescripción (suspensión), por ejemplo, los bifosfonatos en pacientes con demencia severa (donde, probablemente, los riesgos superan los beneficios), podría evaluarse incluir en el protocolo ⁽⁵⁾, con el objetivo de prevenir esta fractura.

Referencias bibliográficas:

- (1). Xiao Y et al. Atypical femur fracture associated with common anti-osteoporosis drugs in FDA adverse event reporting system. *Sci Rep.* 2023 Jul 5;13(1):10892. doi: 10.1038/s41598-023-37944-x.
- (2). Saag KG et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoal708322. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892457.
- (3). Black DM et al. Atypical Femur Fractures: Review of Epidemiology, Relationship to Bisphosphonates, Prevention, and Clinical Management. *Endocr Rev.* 2019 Apr 1;40(2):333-368. doi: 10.1210/er.2018-00001. PMID: 30169557.
- (4). Adams AL, et al. Bisphosphonate Drug Holiday and Fracture Risk: A Population-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(7):1252-1259
- (5). Niznik JD et al. Patterns of oral bisphosphonate deprescribing in older nursing home residents with dementia. *Osteoporos Int.* 2022 Feb;33(2):379-390. doi: 10.1007/s00198-021-06141-9. Epub 2021 Sep 4. PMID: 34480586; PMCID: PMC8813888

Neumonitis asociada con los fármacos inhibidores de puntos de control inmunológico.



Imagen: clikisalud.net

Recientemente se han publicados sendos estudios sobre la neumonitis asociada con los fármacos inhibidores de puntos de control inmunológico (FIPCI) ^(1,2); estos son biológicos y han sido aprobados por la FDA para su uso en diferentes tumores sólidos, entre los cuales están nivolumab, pembrolizumab (PD-1inhibitor) y atezolizumab (PD-L1 inhibitor); su mecanismo es impedir la acción de proteínas denominadas puntos de control, que son sintetizadas por las células cancerosas para evitar que estas sean destruidas por el sistema inmunitario, especialmente las células T.

Se han reportado reacciones adversas de los FIPCI, las cuales tienen las características de ser inmune-mediadas, entre estas están prurito, erupción cutánea, diarrea, colitis, hipofisitis, tiroiditis, pancreatitis, nefritis, pruebas de función hepática elevadas y neumonitis ⁽³⁾. De todas las RAM la más importante y grave, aunque poco frecuente, es la neumonitis. Ma et al., en un trabajo metanalítico, encontraron una incidencia de 3 % de neumonitis inducida por estos fármacos en pacientes con melanoma, carcinoma urotelial y carcinoma de cabeza y cuello ⁽⁴⁾. Las características clínicas de esta asociación pueden ir desde casos asintomáticos con ciertas alteraciones radiológicas pulmonares, tos no productiva, o graves con disnea e insuficiencia respiratoria aguda ⁽⁵⁾.

El tratamiento en la neumonitis leve es la interrupción del tratamiento y observación; en grave, los pacientes podrían requerir terapia inmunosupresora como infliximab (anticuerpo, antifactor de necrosis tumoral) y micofenolato de mofetilo ⁽⁶⁾.

Referencias bibliográficas:

- (1). Araki T, et al. Antiplatelet drugs may increase the risk for checkpoint inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients. *ESMO Open*. 2023 Oct 16;8(6):102030. doi: 10.1016/j.esmoop.2023.102030.
- (2). Hong B, et al. Pulmonary Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors-Based Therapy: Current Perspectives and Future Directions. *Drug Saf*. 2023 Dec;46(12):1313-1322. doi: 10.1007/s40264-023-01357-6. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37934397.
- (3). Nagai, H., and Muto, M. (2018). Optimal management of immune-related adverse events resulting from treatment with immune checkpoint inhibitors: a review and update. *Int. J. Clin. Oncol*. 23, 410–420. doi: 10.1007/s10147-018- 1259-6
- (4). Ma K, et al (2018) The Relative Risk and Incidence of Immune Checkpoint Inhibitors Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Meta-Analysis. *Front. Pharmacol*. 9:1430. doi: 10.3389/fphar.2018.01430
- (5). Nishino, M., et al. (2016). Anti-PD-1 inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol. Res*. 4, 289–293. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15- 0267
- (6). Friedman, C. F., et al (2016). Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol*. 2, 1346–1353. doi:10.1001/jamaoncol.2016.1051