



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

Octubre - diciembre de 2023.
Volumen 8 | número 4.



Síguenos en
idimedicinausmp

Editorial

En la presente edición del Boletín Segurimed, se analiza la cetoacidosis diabética euglucémica (CDE) inducida por inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i), las reacciones adversas de hipersensibilidad asociadas a fármacos pegilados y la hiponatremia inducida por fármacos psicotrópicos.

Comité de redacción.



Cetoacidosis diabética euglucémica (CDE) inducida por inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i).



Imagen: lasexta.com

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i) son un grupo relativamente nuevo de antidiabéticos orales utilizados en diabetes tipo 2 (DM2). Estos precisamente al inhibir los receptores SGLT2 a nivel de los túbulos proximales renales, disminuyen la reabsorción de glucosa y su umbral renal, aumenta la excreción renal y reduce los niveles séricos ⁽¹⁾. La FDA, hasta la actualidad, ha aprobado cinco medicamentos de este grupo ("flozinas") entre los cuales están canagliflozina, dapagliflozina, ertugliflozina, empagliflozina y bexagliflozina.

Hasta la fecha, se ha publicado una revisión de 108 casos de cetoacidosis diabética euglucémica (CDE), inducida por SGLT2i ⁽²⁾; como es ampliamente conocido, esta es una complicación frecuente de la DM2, y sus criterios diagnósticos consisten en una triada, que son la hiperglucemia superior a 250 mg/dl, cetonemia y acidosis metabólica con desequilibrio aniónico elevado. En cambio, la CDE es similar a la cetoacidosis diabética, excepto que no tiene el componente de hiperglicemia ⁽³⁾. En el análisis sumario de los casos reportados se evidenciaron las siguientes características clínica: los síntomas comúnmente informados fueron gastrointestinales (náuseas/vómitos 65%, dolor abdominal 37 %) y respiratorios (disnea 31 %), el 88 % de los pacientes tenía DM2 subyacente, y el SGLT2i más comúnmente involucrado fue la empagliflozina (47 %).

El factor desencadenante, en la mayoría (79 %), fue la infección aguda grave (38%), que incluyó pacientes con sepsis, con coronavirus 2019, otras enfermedades virales y pancreatitis aguda. Por otro lado, se encontró que el 62 % requirió cuidados en unidades intensivas, pero solo una minoría, soporte orgánico en forma de ventilación mecánica invasiva (13 %), vasopresores (7 %) o terapia de reemplazo renal (6 %). La mortalidad global fue de 2 %.

Ante un caso de CDE inducida SGLT2i, la Agencia Europea de Medicamentos ha recomendado suspenderlo inmediatamente hasta que se haya identificado y resuelto un aparente factor precipitante ⁽⁴⁾. Dado que la cirugía mayor podría ser uno de estos, la FDA ha recomendado suspenderlos tres días antes, debe tomarse en cuenta que se excretan principalmente a través de los riñones, aunque en pacientes con insuficiencia, la suspensión podría ser antes de este plazo ⁽⁵⁾. Dentro de las medidas preventivas para evitar esta reacción adversa también está el ayuno prolongado, una dieta baja en carbohidratos o cetogénica, el consumo excesivo de alcohol y la deshidratación ⁽⁵⁾.

Referencias bibliográficas:

- (1). Xu B, et al. The current role of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus management. *Cardiovasc Diabetol.* 2022 May 25;21(1):83.
- (2). Juneja D et al. Sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors induced euglycemic diabetic ketoacidosis: A meta summary of case reports. *World J Diabetes.* 2023 Aug 15;14(8):1314-1322.
- (3). Chow E, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT-2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2023 Oct;11(5):e003666. doi: 10.1136/bmjdr-2023-003666
- (4). European Medicines Agency. EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes. Feb 25, 2016. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors>
- (5). Danne T, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care* 2019; 42: 1147- 1154

Reacciones adversas de hipersensibilidad asociados a fármacos pegilados



Imagen: isanidad.com

La PEGilación (PEG: polietilenglicol) es un procedimiento que consiste en la conjugación química de una o más moléculas de polietilenglicol (PEG) a un compuesto farmacológicamente activo con el objetivo principal de aumentar su vida media ⁽¹⁾. Hasta la actualidad, la FDA ha aprobado el uso terapéutico de más de 21 proteínas, péptidos, fragmentos de Ab y oligonucleótidos PEGilados ⁽²⁾. Entre los fármacos más utilizados, están 40K-PEG-interferon alfa-2 y 12K-PEG-interferon alfa-2b para hepatitis C and B, el 60K-PEG factor VIII antihemofílico recombinante Factor VIII y el 20K-PEG- factor VIII antihemofílico recombinante Factor utilizados en hemofilia A.

En febrero de 2023, investigadores de la Universidad de Verona estudiaron el riesgo de reacciones de hipersensibilidad de estos fármacos con el uso de la base de datos del sistema italiano de notificación espontánea de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de 2009 a 2021. Ellos encontraron que la frecuencia de notificaciones de reacciones de hipersensibilidad fue mayor entre los medicamentos PEGilados que entre los no PEGilados (11,7 % frente a 9,4 %, $p < 0,0001$) ⁽²⁾. Por ejemplo, la frecuencia de mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de reacciones de hipersensibilidad fue de 10 días (rango: 0 a 61) para los primeros y de 36 (rango: 3 a 216) para los otros. Los autores sugieren una posible implicación de la PEGilación en el desencadenamiento de reacciones de hipersensibilidad relacionadas con los medicamentos, clínicamente relevantes ⁽²⁾.

Por otro lado, el estudio mostró una notificación desproporcionada de reacciones de hipersensibilidad para la mayoría, entre las cuales estaban eginterferón alfa-2b, peginterferón beta-1a, certolizumab pegol, pegvisomant, pegaspargasa y doxorrubicina liposomal pegilada, frente a sus respectivos comparadores no pegilados ⁽²⁾. Se han postulados dos mecanismos para este fenómeno; primero, que su administración puede estar asociada con reacciones de hipersensibilidad de moderadas a graves, principalmente debido a la activación del sistema del complemento ⁽³⁾, también denominado pseudoalergia relacionada con la activación del complemento), y el segundo está en relación con la producción de anticuerpos anti-PEG, que a su vez, pueden conducir a una aceleración de la eliminación de la circulación sanguínea (fenómeno *acceleration of the blood clearance* o ABC) del fármaco pegilado; la consecuencia de este es la pérdida de eficacia, además de la reacción de hipersensibilidad ⁽⁴⁾.

Debe resaltarse que este es el primer estudio sobre Reacciones adversas de hipersensibilidad asociada a fármacos pegilados fundamentado en reportes espontáneos de una base de datos de farmacovigilancia; es necesario otros de fase IV con el objetivo de ampliar los conocimientos del tema, dadas sus implicancias en la seguridad de este tipo de medicamentos.

Referencias bibliográficas:

- (1). Turecek PL, et al. PEGylation of biopharmaceuticals: a review of chemistry and nonclinical safety information of approved drugs. *J Pharm Sci.* 2016;105(2):460–75.
- (2). Crisafulli S, et al. Is PEGylation of Drugs Associated with Hypersensitivity Reactions? An Analysis of the Italian National Spontaneous Adverse Drug Reaction Reporting System. *Drug Saf.* 2023 Apr;46(4):343–355.
- (3). Hamad I, Hunter AC, Szebeni J, Moghimi SM. Poly (ethylene glycols) generate complement activation products in human serum through increased alternative pathway turnover and a MASP-2-dependent process. *Mol Immunol.* 2008;46(2):225–32.
- (4). Povsic TJ, et al. Pre-existing anti-PEG antibodies are associated with severe immediate allergic reactions to pegnivacogin, a PEGylated aptamer. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(6):1712–5

Hiponatremia inducida por fármacos psicotrópicos.



Imagen: asefarma.com

Seifert et al., del Departamento de Psiquiatría de la Escuela de Medicina de Hannover, han publicado un estudio sobre hiponatremia inducida por fármacos psicotrópicos ⁽¹⁾. Un paciente la padece cuando la concentración sérica de sodio (Na) es menor de 130 mmol/l. La hiponatremia está asociada en adultos mayores con síndrome de caídas, trastorno cognitivo y mayor riesgo de mortalidad. Las causas atribuidas son diversas, entre las cuales están los fármacos psicotrópicos. El trabajo incluyó 462 661 pacientes psiquiátricos hospitalizados, tratados en hospitales de Alemania; encontraron 210 con hiponatremia (0.05 %). El 57 % de los casos fue sintomático, 19 % presentó síntomas moderados a severos (p. ej., convulsiones, vómitos) y, aproximadamente, 7 días después de la primera dosis o del aumento del fármaco psicotrópico. Entre los medicamentos más frecuentes estuvieron dos antiepilépticos oxcarbazepina y carbamazepina, seguidos de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (Venlafaxine) o de serotonina (citalopram, fluoxetina entre otros). El riesgo se incrementó hasta 42 veces entre aquellos que adicionalmente tomaban diuréticos e inhibidores de la bomba de protones ⁽¹⁾.

Se ha recomendado que, si la hiponatremia es leve y asintomática, se debe suspender el tratamiento del medicamento probablemente asociado y restringir el consumo de agua. En el caso de que sean sintomáticos y se sospechara de hiponatremia aguda, se puede infundir solución salina hipertónica al 3 % para elevar el nivel de sodio sérico; es importante una monitorización frecuente de estos niveles de sodio para prevenir una corrección excesiva, que podría producir el síndrome de desmielinización osmótica. Como medida preventiva, es imprescindible la revisión de medicamentos en forma periódica con el objetivo de identificar a los que potencialmente puedan desencadenar hiponatremia (v. g. inhibidores de la bomba de protones) ⁽²⁾.

Referencias bibliográficas:

- (1). Seifert J, et al. Psychotropic drug-induced hyponatremia: results from a drug surveillance program—an update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2021 Aug;128(8):1249–1264.
- (2). Hoyle, G.E., Chua, M. & Soiza, R.L. Prevalence of hiponatremia in elderly patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 54, 1473.