

En poco menos de dos meses hemos sufrido 3 sobresaltos protagonizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS y por la EMA (agencia europea del medicamento, por sus siglas en inglés).

El primero de ellos fue el 21/11/2019 al ser alertadas por las autoridades sanitarias suizas de la presencia de la impureza **N-nitrosodietilamina (NDEA)** en lotes de medicamentos con principio activo valsartán fabricado por Mylan Laboratories Limited (India) y comercializados en varios países europeos, han sido un total de 119 presentaciones de medicamentos pertenecientes a 17 laboratorios farmacéuticos se han visto afectados. Los detalles se pueden consultar en este enlace: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2018/NI_ICM-CONT_08-2018-retirada-valsartan.htm

Tanto el **N-nitrosodietilamina (NDEA)** como el **N-nitrosodimetilamina (NDMA)** pertenecen a la clase de **nitrosaminas** y se clasifican como probables carcinógenos humanos. Los datos sobre los niveles de **NDEA** son actualmente muy limitados. En cuanto al **NDMA** y en línea con la evaluación previa de la EMA, el riesgo de cáncer a lo largo de la vida se considera bajo y dosis dependiente, estimándose en orden de 1 en 5.000, para un paciente adulto, que haya tomado un medicamento de valsartán a la dosis más alta (320 mg) todos los días de julio de 2012 a julio de 2018. Fecha en que la compañía Zhejiang Huahai, cambió su proceso de fabricación. Los pacientes que han tomado tratamientos con dosis más bajas o durante periodos de tiempo más cortos, tendrán un riesgo menor. El riesgo también será inferior para los pacientes que hayan tomado valsartán producido por Zhejiang Tianyu, que tenía cantidades más pequeñas de NDMA que valsartán producido por Zhejiang Huahai. La estimación de bajo riesgo está respaldada, en cierta medida, por un estudio danés que rastreó a los pacientes que habían tomado medicamentos que contenían valsartán de Zhejiang Huahai en los últimos 6 años. Sin embargo, los autores señalan que los pacientes fueron seguidos durante un período relativamente corto (4,6 años de media).

La segunda alerta se produjo entre el 16 y el 25/01/2019, esta vez con el principio activo irbesartan/hidroclorotiazida, pero el mismo componente tóxico la impureza **N-nitrosodietilamina (NDEA)** presentado en España por Aurovitas Spain, Viso, Sandoz y Stada en distintas presentaciones. Todas tenían el mismo común denominador, el principio activo fue fabricado por la empresa china ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO. LTD (China) y la misma sustancia tóxica N-nitrosodietilamina -NDEA-.

Gracias a los controles rigurosos de la agencia europea del medicamento, se ha lanzado a tiempo esta alerta de seguridad. Estas reiteraciones de alarmas ocasionan gran malestar y preocupación entre los usuarios españoles, las empresas chinas deben adoptar sus protocolos de seguridad a los estándares europeos y las autoridades europeas deben garantizarlas con frecuentes visitas *in situ* y revisiones de protocolos y productos; o bien optar por fabricarlos en Europa con los criterios de calidad acreditados en nuestro continente. Es mucho lo que nos jugamos en esta práctica: la salud de nuestros pacientes y la confianza global en el sistema sanitario.

La tercera notificación saltó a los medios especializados el 28 de enero de 2019. Las empresas que comercializan medicamentos que contienen inhibidores selectivos de los cotransportadores sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) en colaboración con la EMA y la AEMPS han emitido un comunicado informando del riesgo de gangrena de Fournier (GF) (fascitis necrotizante perineal) y el uso de gliflozinas. Tenemos que puntualizar que:

- La gangrena de Fournier es una infección rara pero grave y potencialmente mortal para el paciente.
- Consiste básicamente en una infección urogenital o absceso perineal que puede preceder a la aparición de una fascitis necrotizante.
- Se indica a los pacientes que busquen atención médica urgente, si experimentan dolor intenso, aumento de la sensibilidad a la palpación, eritema o hinchazón en el área genital o perineal acompañado de fiebre o malestar general.
- Ante la sospecha de gangrena de Fournier, se debe interrumpir la administración del iSGLT2 e instaurar inmediatamente el tratamiento que corresponda (incluyendo antibióticos y desbridamiento quirúrgico).
- Entre 2004 y 2012 en USA se evaluaron la incidencia de GF, dos estudios arrojaron valores dispares que oscilaron entre 1.6 a 12 caso de GF por 100.000 hospitalizaciones. El 52% de ellas eran diabéticas

Ya la FDA advirtió a finales de agosto de 2018, que los iSGLT2 podrían estar asociados con riesgo de padecer en diabéticos la temida fascitis necrotizante del periné, o gangrena de Fournier. Desde 2013 hasta 2018, la FDA identificó 12 casos de gangrena de Fournier entre pacientes que utilizan inhibidores de la SGLT2 (7 hombres y 5 mujeres). La gangrena se desarrolló tras el inicio de tratamiento con un inhibidor de SGLT2 varios meses antes. Todos los pacientes fueron hospitalizados y tuvieron cirugía. Un paciente falleció. La FDA reconoce que puede haber más casos que no hayan sido denunciados. Como comparación con otros medicamentos antidiabéticos, la revisión de la FDA identificó solo seis casos de gangrena de Fournier durante un periodo de más de 30 años.

Este importante, aunque raro efecto secundario, ya se recoge en la guía de práctica clínica de la diabetes ADA 2019 y lo incluyen como factor a tener en cuenta en la selección del grupo de antidiabéticos.

En 2017, unos 1.7 millones de pacientes de EE. UU, sacaron recetas de un inhibidor del SGLT2 en farmacias minoristas para pacientes ambulatorios. Todos los iSGLT2 se encontraron con este efecto secundario (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina ertugliflozina. Las marcas de los inhibidores SGLT2 aprobados por la FDA incluyen Invokana, Invokamet, Invokamet XR, Farxiga, Xigduo XR, Qtern, Jardiance, Glyxambi, Synjardy, Synjardy XR, Steglatro, Segluromet y Steglujan.

Los pacientes que tomen estos medicamento deben recibir una atención médica inmediata cuando comiencen a tener síntomas tales una gran sensibilidad perineal, acompañada de enrojecimiento o una inflamación en los genitales, fiebre de más 38 °C, con sensación general de malestar.

Referencias

1. Revisión de impurezas en los medicamentos denominados “sartanes”. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-containing-tetrazole-group>
2. International Agency for Research Cancer, IARC, WHO. Agents classified by the IARC Monographs. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>

3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS [Web]. Alertas farmacéuticas. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentosUsoHumano/home.htm>
4. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Nota de prensa de 9 de julio de 2018. Sustitución en farmacias de los medicamentos con principio activo valsartán afectados por la alerta de la AEMPS. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4346>
5. https://www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentosUsoHumano/2019/docs/calidad_6_2019_Irbesartan-Stada.pdf
6. Onder CE et al. Fournier's gangrene in a patient on dapagliflozin treatment for Type 2 Diabetes. J Diabetes. 2019 Jan 2. doi: 10.1111/1753-0407.12896. [Epub ahead of print]
7. Omer T, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitor dapagliflozin and Fournier's gangrene: a life-threatening severe adverse outcome: case report [abstract no. P206]. Diabet Med. 2018;35(Suppl 1):100. https://doi.org/10.1111/dme.27_13571
8. Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP, et al. Gangrena de Fournier: epidemiología basada en la población y resultados . J Urol. 2009 ; 181 : 2120-2126.
9. Furr J, Watts T, Street R, Cross B, Slobodov G, Patel S. Tendencias contemporáneas en el manejo hospitalario de la gangrena de Fournier: factores predictivos de la duración de la estancia y la mortalidad según la muestra basada en la población . Urología. 2017 ; 102 : 79-84.
10. Sorensen MD, Krieger JN, Rivara FP, et al. Gangrena de Fournier: epidemiología basada en la población y resultados . J Urol. 2009 ; 181 : 2120-2126.