

Título: Nitrosaminas en medicamentos

Autores: Dr. David Terán-Escandón, Dra. Mónica Gutiérrez-Cadena

Afiliación Práctica privada

Contacto: dterane@gmail.com

Resumen

Las nitrosaminas son impurezas ocasionalmente encontradas durante la síntesis de ingredientes farmacéuticos activos entre otros lugares; su importancia radica en su potencial carcinogénico, lo que a su vez, implica un riesgo para todo paciente que consuma tales medicamentos, precisamente por ello, en 2018 hubo un retiro mundial de varias marcas de losartán que impactó profundamente a la industria farmacéutica, sin embargo, posteriormente, se han hallado nitrosaminas en otros medicamentos. A cinco años de distancia, si bien se ha incrementado el conocimiento con respecto a estas impurezas, también éstas han sido halladas en cada vez más productos.

Las nitrosaminas son compuestos formados por la reacción entre nitritos, nitratos y ciertas aminas, resultando en la estructura mostrada en la figura 1. [1]

Las nitrosaminas o sus precursores se encuentran en multitud de productos de consumo diario como carnes procesadas, bebidas alcohólicas, cosméticos y humo de cigarrillo. En años recientes,

se ha descubierto que la desinfección del agua potable con dicloramina puede resultar en la formación de trazas de nitrosaminas [1]. Desde hace varios años se sabe que las nitrosaminas, en particular la N-nitrosodietilamida (NDMA) son cancerígenos en animales y, se espera, también lo sean en el humano [2].

Sin embargo, no todas las nitrosaminas tienen el mismo potencial carcinogénico, de hecho, se calcula que hasta 18% de ellas no lo tienen en absoluto [3].

En los últimos años, las nitrosaminas han llamado más la atención después de que se descubriera que varios medicamentos de uso común contenían niveles inaceptables de nitrosaminas, lo que, a su vez, ha llevado a un marco regulatorio actualizado [2]. Uno de los problemas que acarrea este marco es el uso del umbral de toxicidad de preocupación (TTC, por sus siglas en inglés), un estándar desarrollado por la Autoridad Europea de Seguridad en Alimentos para establecer un límite aceptable sobre sustancias con riesgo de toxicidad en productos de consumo diario, pero que además, son sustancias sobre las que no se tienen datos definitivos sobre la magnitud de riesgo, y este “nivel aceptable” es el consumo de 1.5 µg/día de la sustancia en cuestión [4]. Sin embargo, dada la heterogenicidad de la estructura de las nitrosaminas, es posible que las más comunes de ellas, en particular NDMA, representen un riesgo con dosis mucho menores al TTC [5], mientras que otras, como se ha dicho, no poseen riesgo en absoluto.

En 2018, se hallaron trazas de NDMA en el inhibidor de receptores de angiotensina II valsartán, posteriormente también se hallaron en otros medicamentos de la misma clase, especialmente en el más usado de ellos a nivel mundial, el losartán [6, 7]. Este hallazgo llevó a un retiro masivo de productos de esta clase terapéutica en todo el mundo, así como el establecimiento de límites aceptables de exposición a NDMA a través de medicamentos. La investigación duró poco más de un año y se descubrió que muchas compañías farmacéuticas subrogaban sus productos a otras

fábricas, particularmente en India, que, a su vez, compraban el ingrediente farmacéutico activo a una fábrica en China llamada Zhejiang Huahai. Prácticamente todos los lotes contaminados se relacionaron de alguna u otra manera a Zhejiang Huahai [8].

Lo que hacía esta compañía era sintetizar los sartanes a partir de un anillo tetrazol, en lugar de azida de sodio, lo que aumentaba considerablemente la posibilidad de obtener NDMA durante el proceso, mismo que después, no podía eliminarse. El método del anillo tetrazol permite sintetizar grandes cantidades de sartanes, en menor tiempo y a menor costo [8].

Cabe señalar que estos retiros produjeron una escasez de este tipo de productos, lo que condujo a un alza de precios y a problemas de tratamiento en un número aún no cuantificado de pacientes [9]. Nótese que esto sucede justo antes de la pandemia de COVID-19, por lo que, las interrupciones consecuencia de las cuarentenas a nivel mundial aún no habían ocurrido.

Posteriormente, a finales de 2018 y principios de 2019, hubo retiros similares, aunque en menor escala y con menor cobertura mediática al detectarse nitrosaminas en pioglitazona y ranitidina [10].

Las lecciones aprendidas del caso de losartán llevaron a varias modificaciones regulatorias, enfatizando los controles de calidad en las plantas fabricantes, particularmente en el control de impurezas y el cómo manejar contaminaciones inesperadas, la importancia de una rápida comunicación con las autoridades regulatorias, los colegios médicos y los propios pacientes. En su momento la rápida colaboración internacional podría ser crítica en reducir la exposición de pacientes a impurezas de riesgo [8].

Sin embargo, ¿esto es suficiente? Quizá no, veamos un ejemplo.

El 5 de septiembre de 2022 el Comité De Productos Medicinales Para Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) tuvo una sesión en la cual, en su minuta, pone como objetivo a futuro establecer límites permisibles de nitrosaminas en varios medicamentos:

moxifloxacina, fluoxetina, nebivolol, bisoprolol, biotina, diclofenaco, betahistina y bupropión [11].

Llama la atención este último medicamento, un inhibidor de recaptura de dopamina y noradrenalina que se usa como antidepresivo y auxiliar en dejar de fumar porque, en un comunicado fechado en diciembre de 2022, el Centro Nacional para la Capacitación y Cesación del Tabaquismo del Reino Unido emitió un comunicado a sus médicos sobre el desabasto de este medicamento manufacturado por GSK debido a la presencia de nitrosaminas a partir del día 1 de diciembre de 2022 [12]. Esto lleva a una pregunta obvia: ¿la necesidad de establecer límites aceptables por parte del CHMP está relacionado con el retiro del producto de GSK? La respuesta más probable es que sí, como veremos más adelante.

Cabe señalar que, en México, GSK comercializa también el bupropión bajo la marca Wellbutrin, la cual, cayó en desabasto más o menos en la misma fecha que se retiró del Reino Unido, aunque GSK no anunció la razón para que no esté disponible el producto, cabía preguntarse si la razón no haya sido también la presencia de nitrosaminas. De todas formas, en Septiembre de 2023, la autoridad europea definió 1500 ng/día como un nivel aceptable de nitroso-bupropión [13], nivel al que GSK se ha apegado, pero ¿a partir de cuándo sabemos que cumplen con ese límite?

Finalmente, y a partir de la experiencia de valsartán en 2018 surge otra duda: ¿las versiones genéricas de estos medicamentos enlistados están también contaminados? ¿Qué límites aceptables ha considerado COFEPRIS? ¿Cómo se ha asegurado que las farmacéuticas los estén cumpliendo?

Las compañías farmacéuticas y las autoridades regulatorias nos deben muchas respuestas.

1. [Nitrosamine - an overview | ScienceDirect Topics](#)
2. [An Organic Chemist's Guide to N-Nitrosamines: Their Structure, Reactivity, and Role as Contaminants | The Journal of Organic Chemistry \(acs.org\)](#)
3. [Are all nitrosamines concerning? A review of mutagenicity and carcinogenicity data - PubMed \(nih.gov\)](#)
4. [Mutagenic impurities in pharmaceuticals: A critical assessment of the cohort of concern with a focus on N-nitrosamines - PubMed \(nih.gov\)](#)
5. [Potentially mutagenic impurities: analysis of structural classes and carcinogenic potencies of chemical intermediates in pharmaceutical syntheses supports alternative methods to the default TTC for calculating safe levels of impurities - PubMed \(nih.gov\)](#)
6. [FDA announces voluntary recall of several medicines containing valsartan following detection of an impurity | FDA](#)
7. [FDA Updates and Press Announcements on Angiotensin II Receptor Blocker \(ARB\) Recalls \(Valsartan, Losartan, and Irbesartan\) | FDA](#)
8. [Sartans Lessons Learnt Exercise Report \(europa.eu\)](#)
9. [Statement on the agency's ongoing efforts to resolve safety issue with ARB medications | FDA](#)
10. [ACTUALIZACIÓN SOBRE LAS IMPUREZAS DE NITROSAMINAS \(who.int\)](#)
11. [PROM Minutes 5 September 2022 \(europa.eu\)](#)
12. [Microsoft Word - Zyban supply disruption - update and guidance on alternatives for clients.docx \(ncsct.co.uk\)](#)
13. [Bupropion to be made available in the UK again from December 2023, says manufacturer - The Pharmaceutical Journal \(pharmaceutical-journal.com\)](#)