# NITROSAMINAS EN MEDICAMENTOS

David Terán Escandón

Mónica Gutiérrez Cadena

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 representa un riesgo para cualquier paciente que consuma dichos medicamentos. Por esta razón, en el 2018 se realizó un retiro mundial de varias marcas de losartán, lo cual impactó profundamente a la industria farmacéutica. Sin embargo, posteriormente se han detectado nitrosaminas en otros medicamentos. A cinco años de este suceso, aunque se ha incrementado el conocimiento sobre estas impurezas, también se han encontrado en un número creciente de productos.

Las nitrosaminas son compuestos formados por la reacción entre nitritos, nitratos y ciertas aminas, resultando en la estructura mostrada en la figura 1. Las nitrosaminas o sus precursores se encuentran en muchos 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-nitrosodietilamina (NDMA), son cancerígenas en animales y lo más probable es que también lo sean en humanos (figura 2).

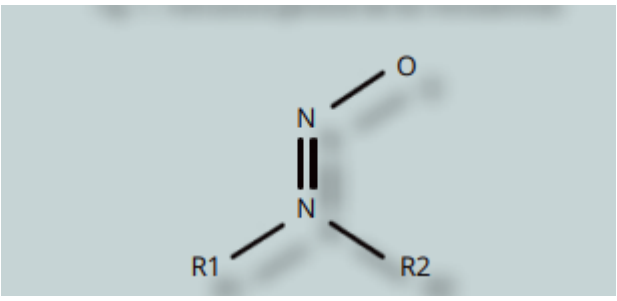


**Figura 1.** Estructura general de las nitrosaminas. Modificado de Fernández-Alba R, Agüera A. Nitrosamines. Encyclopedia of Analytical Science.2005; 197-202.

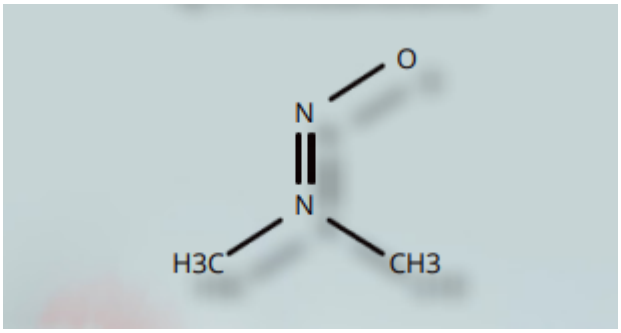


**Figura 2.** Estructura de la N-nitrosodietilamina. Tomado de Beard JC, Swager TM. An Organic Chemist's Guide to *N*-Nitrosamines: Their Structure, Reactivity, and Role as Contaminants. The Journal of Organic Chemistry. 2021; 86(3): 2037-2057.

Sin embargo, no todas las nitrosaminas tienen el mismo potencial carcinogénico; de hecho, se estima que hasta el 18% de ellas no tienen riesgo carcinogénico 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 ha llevado a una actualización en los marcos regulatorios (2). Uno de los problemas con este marco es el uso del umbral de preocupación toxicológica (TTC, por sus siglas en inglés), un estándar desarrollado por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria para establecer un límite aceptable para sustancias con potencial toxicidad en productos de consumo diario, pero para las cuales no se tienen datos definitivos sobre la magnitud del riesgo. Este "nivel aceptable" se establece en 1.5 µg/día de la sustancia en cuestión (4). Sin embargo, dada la heterogeneidad de las estructuras de las nitrosaminas, es posible que las más comunes, particularmente NDMA, representen un riesgo a dosis mucho menores que el TTC (5), mientras que otras, como se ha mencionado, no presentan riesgo alguno.

En 2018, se encontraron trazas de NDMA en el bloqueador de receptores de angiotensina II valsartán, y posteriormente también se hallaron en otros

medicamentos de la misma clase, especialmente en el más utilizado a nivel mundial, el losartán (6, 7). Este hallazgo condujo a un retiro masivo de productos de esta clase terapéutica en todo el mundo y al establecimiento de límites aceptables para la exposición a NDMA a través de medicamentos. La investigación duró poco más de un año y se descubrió que muchas compañías farmacéuticas subcontrataban la fabricación de 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. Casi todos los lotes contaminados estaban relacionados de alguna manera con Zhejiang Huahai (8).

Esta compañía sintetizaba los sartanes a partir de un anillo de tetrazol en lugar de azida de sodio, lo que aumentaba considerablemente la posibilidad de obtener NDMA durante el proceso, que luego no podía eliminarse. El método del anillo de tetrazol permite sintetizar grandes cantidades de sartanes más rápidamente y a menor costo (8).

Cabe señalar que estos retiros provocaron una escasez de estos productos, lo que resultó en un aumento de precios y problemas de tratamiento para un número aún no cuantificado de pacientes (9). Esto ocurrió justo antes de la pandemia de COVID-19, por lo que las disrupciones causadas por las cuarentenas globales aún no se habían producido.

Posteriormente, a finales del 2018 y principios del 2019, se realizaron retiros similares, aunque a menor escala y con menor cobertura mediática, al detectarse nitrosaminas en pioglitazona y ranitidina (10).

Las lecciones aprendidas del caso del losartán llevaron a varias modificaciones regulatorias, enfatizando los controles de calidad en las plantas de fabricación, especialmente en el control de impurezas y en el manejo de contaminaciones inesperadas, así como la importancia de una rápida comunicación con las autoridades regulatorias, colegios médicos y pacientes. En su momento, la rápida colaboración internacional podría ser crucial para reducir la exposición de los pacientes a impurezas peligrosas (8).

Sin embargo, ¿es esto suficiente?, Quizás no. Consideremos el siguiente ejemplo:

El 5 de septiembre del 2022, el Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) celebró una sesión en la que, en su minuta, estableció como objetivo futuro fijar 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 la recaptura de dopamina y noradrenalina utilizado como antidepresivo y auxiliar en dejar de fumar, porque, en un comunicado fechado en diciembre del 2022, el Centro Nacional para la

Capacitación y Cesación del Tabaquismo del Reino Unido informó a sus médicos sobre la falta de disponibilidad de este medicamento manufacturado por GSK debido a la presencia de nitrosaminas a partir del 1 de diciembre de 2022 (12). Esto plantea una pregunta obvia: ¿la necesidad de establecer límites aceptables por parte del CHMP está relacionada con el retiro del producto de GSK? La respuesta más probable es sí, como veremos más adelante.

Cabe destacar que, en México, GSK también comercializa el bupropión bajo la marca Wellbutrin, que enfrentó una escasez alrededor de la misma fecha en que se retiró en el Reino Unido, aunque GSK no anunció la razón de su indisponibilidad. Sería pertinente preguntar si la razón también fue la presencia de nitrosaminas. De todas maneras, en septiembre de 2023, la autoridad europea estableció 1500 ng/día como un nivel aceptable de nitroso-bupropión (13), límite al que GSK se ha ajustado, pero ¿desde cuándo sabemos que cumplen con ese límite?

Finalmente, y a partir de la experiencia con valsartán en el 2018, surge otra duda: ¿las versiones genéricas de estos medicamentos enlistados también están contaminadas? ¿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.

**Referencias bibliográficas**


1. Fernández-Alba R, Agüera A. Nitrosamines [internet].2005 [citado el 18 de agosto de 2024]; 197-202. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/topics/chemical-engineering/nitrosamines
2. Beard JC, Swager TM. An Organic Chemist's Guide to *N*-Nitrosamines: Their Structure, Reactivity, and Role as Contaminants [internet]. 2021 [citado el 18 de agosto de 2024]; 86(3): 2037-2057. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33474939/
3. Thresher A, Foster R, Ponting DJ, Stalford SA, Tennant RE, Thomas R. Are all nitrosamines concerning? A review of mutagenicity and carcinogenicity data [internet]. 2020 [citado el 18 de agosto de 2024]; 116. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0273230020301756#:~:text=Nitrosamines%20showed%20a%20greater%20correlation,of%20TD50s%20for%20each%20class.
4. Snodin DJ. Mutagenic impurities in pharmaceuticals: A critical assessment of the cohort of concern with a focus on N-nitrosamines [internet].2023 [citado

el 18 de agosto de 2024]; 141. Disponible: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0273230023000715

5. Galloway SM, Reddy MV, McGettigan K, Gealy R, Bercu J. 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 [internet]. 2013 [citado el 18 de agosto de 2024]. 66(3):326-35. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23688841/
6. U.S. FOOD &DRUG. FDA announces voluntary recall of several medicines containing valsartan following detection of an impurity [sede web]. USA: FDA; 2018 [actualizado año 2018; acceso 18 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-voluntary-recall-several-medicines-containing-valsartan-following-detection-impurity
7. U.S. FOOD &DRUG. FDA Updates and Press Announcements on Angiotensin II Receptor Blocker (ARB) Recalls (Valsartan, Losartan, and Irbesartan) [sede web]. USA: FDA; 2023 [actualizado año 2023; acceso 18 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan
8. Heads of Medicine Agencies. Lessons learnt from presence of N-nitrosamine impurities in sartan medicines [monografía en internet]. Amsterdam The Netherlands: European Medicines Agency; 2020 [ acceso el 18 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/report/sartans_lessons_learnt_exercise_report_en.pdf
9. U.S. FOOD &DRUG. Statement on the agency's ongoing efforts to resolve safety issue with ARB medications [sede web]. USA: FDA; 2019 [ actualizado año 2019; acceso 18 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-agencys-ongoing-efforts-resolve-safety-issue-arb-medications
10. OMS. Actualización sobre las impurezas de nitrosaminas [sede web]: OMS; 2019 [actualizado año 2024; acceso 18 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.who.int/es/news/item/20-11-2019-information-note-nitrosamine-impurities
11. Vice-Chair HE, Sepodes B. Committee for medicinal products for human use (CHMP) [internet]. 2022 [citado el 18 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp

12. National Centre for Smoking Cessation and Trainin. Bupropion (Zyban) back in stock [internet]. 2023 [citado el 18 de agosto del 2024]. Disponible en: https://www.ncsct.co.uk/publications/zyban_stock
13. Lipanovic D. Bupropion to be made available in the UK again from December 2023, says manufacturer [internet]. 2023 [citado el 18 de agosto de 2024]. Disponible en: https://pharmaceutical-journal.com/article/news/bupropion-to-be-made-available-in-the-uk-again-from-december-2023-says-manufacturer