

Pancreatitis aguda de probable asociación a saxagliptina: a propósito de un caso

Acute pancreatitis probably associated with saxagliptin: about a case

Emiliano Pagliero¹  Florencia Belén Cabrera¹, Pablo Lucero¹, Ignacio Gutiérrez Magaldi¹.

1. Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Medicina Interna

Correspondencia: Emiliano Pagliero. e-mail: emi1pagliero@gmail.com

Resumen

La pancreatitis aguda es causa frecuente de consulta en Urgencias. Su etiología corresponde en el 80% a litiasis biliar y alcoholismo, en tercer lugar, a hipertrigliceridemia y el resto de las etiologías mucho menos frecuentes, puntualmente causas farmacológicas tienen baja incidencia (menos del 5%). La pancreatitis farmacológica es escasamente descrita, su diagnóstico se realiza por exclusión descartando etiologías comunes, pero la sospecha resulta fundamental para evitar progresión de la enfermedad, disminuir complicaciones y evitar recurrencias. Se presenta el caso de un hombre de 68 años con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, medicado con saxagliptina, que consulta por epigastralgia irradiada al dorso, de intensidad severa. La tomografía computada de abdomen evidenció signos de pancreatitis focal aguda edematosa intersticial. Tras descartar las causas principales de pancreatitis aguda, se sospecha como posible asociación la Saxagliptina: inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), fármacos relacionados con un pequeño, pero estadísticamente significativo aumento del riesgo de pancreatitis aguda.

Palabras claves: Pancreatitis; Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV; saxagliptina

Abstract

Acute pancreatitis is a frequent cause of emergency consultation. Its etiology corresponds in 80% to biliary lithiasis and alcoholism, in third place to hypertriglyceridemia and the rest of the etiologies much less frequent, punctually pharmacological causes have a low incidence (less than 5%). Pharmacological pancreatitis is scarcely described, its diagnosis is made by exclusion, ruling out common etiologies, but suspicion is essential to prevent disease progression, reduce complications, and avoid recurrences. We present the case of a 68-year-old man with a history of type 2 diabetes mellitus, treated with saxagliptin, who consulted for severe epigastric pain radiating to the back. Computed tomography of the abdomen showed signs of interstitial edematous acute focal pancreatitis. After ruling out the main causes of acute pancreatitis, Saxagliptin is suspected as a possible association: dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, drugs associated with a small but statistically significant increased risk of acute pancreatitis.

Keywords: Pancreatitis; IV Dipeptidyl-Peptidase Inhibitors; saxagliptin

Introducción

La PA (pancreatitis aguda) es la inflamación brusca del páncreas que resulta de la activación de enzimas digestivas liberadas por el páncreas exocrino dentro de las células acinares provocando su auto digestión y estimulación potente de macrófagos que inducen la producción de citoquinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral e interleucinas, eventos claves en la patogénesis. En cuanto a su etiología el 80% corresponden a litiasis biliar y alcoholismo. Las etiologías restantes son mucho menos frecuentes, y puntualmente las causas farmacológicas tienen muy baja incidencia (menos del 5%), constituyendo una causa usualmente subdiagnosticada por la baja tasa de sospecha clínica y el desconocimiento general de los medicamentos que pueden producirla^{1,2}.

Desde la introducción de los inhibidores de la DPP-4 como terapia antidiabética han sido notificados casos de PA en dicha población que tomaban estos medicamentos, por lo que en su momento generó polémica y controversias. A partir de esta situación, a petición de la FDA (Federal Drug Administration) se realizaron estudios posteriores a la comercialización de este grupo de fármacos mostrando finalmente que el riesgo de PA es mayor en esta población que recibe esta clase de medicamentos³.

Se trata de una patología escasamente descrita, cuyo diagnóstico se realiza generalmente por exclusión, pero cuya sospecha resulta fundamental para evitar la progresión de la enfermedad, disminuir la tasa de complicaciones agudas y evitar recurrencias, especialmente en pacientes con importantes factores de riesgo³.

A propósito de su baja incidencia y luego de una extensa búsqueda bibliográfica con escasos resultados en cuanto a casuística correspondiente a PA de probable asociación con saxagliptina, presentamos el siguiente caso de posible asociación etiológica con inhibidores de la DPP-4, destacando la importancia de llevar a cabo una minuciosa disquisición diagnóstica entre las diversas causas etiológicas de pancreatitis, con el objetivo de efectuar un diagnóstico temprano y disminuir la tasa de recurrencias de esta patología.

Caso clínico

Varón de 68 años de edad con antecedente de talasemia menor, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo, en tratamiento con enalapril 20 mg/12 hs, saxagliptina 5 mg/día, y levotiroxina 200 mcg/24 hs.

Colecistectomizado, ex tabaquista de 40 paquetes/año, niega ingesta de alcohol significativa.

Consultó por dolor abdominal localizado en epigastrio, con irradiación a dorso, de carácter transfixiante, de intensidad severa, de 72 horas de evolución, asociado a náuseas y varios registros subfebriles. Negó otros síntomas. Al examen físico se constataba abdomen blando, depresible, doloroso a la palpación profunda en epigastrio sin defensa ni peritonismo.

El laboratorio evidenció: leucocitos: (12.4 miles/UI con neutrófilos segmentados 82%, linfocitos 6%), Proteína C Reactiva: 197 mg/l, (GOT 19 U/l GPT 16 U/l GGT 27 U/l FAL 154 U/l BT 1,94 mg/dl BI 1,06 mg/dl BD 0,88 mg/dl), amilasa (52 U/l) y lipasa (67 U/l).

Se solicita Tomografía Computada de abdomen con contraste endovenoso, que reveló hallazgos compatibles con pancreatitis focal edematosa intersticial, ausencia de colecciones, que se categorizaron como Grado B (clasificación de Balthazar). Se decide su internación en sala común y se inicia tratamiento con hidratación, analgesia, medidas de sostén y ayuno.

Habiendo descartado ingesta alcohólica significativa, se solicita una colangiopancreatografía por resonancia magnética, la cual evidenció ausencia de imágenes litiasicas en vía biliar. El dosaje de triglicéridos resultó normal (55 mg/dl). Por otro lado, no presentaba indicios clínicos de infección intercurrente ni hallazgos de hipercalcemia en la analítica, no refería antecedentes de pancreatitis hereditaria o enfermedades autoinmunes relacionadas, así como tampoco se evidenciaron anomalías anatómicas del páncreas y de vía biliar en los estudios imagenológicos realizados. El paciente evoluciona estable hemodinámicamente, afebril, con buen manejo del dolor y mejoría de parámetros inflamatorios (Leucocitos: 5.5 miles/UI; PCR: 64 mg/l) por lo que se progresa a dieta liviana con buena tolerancia. Finalmente, en contexto de paciente que había comenzado 2 semanas antes con saxagliptina como antidiabético oral, se sospecha una posible asociación con dicho inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), por lo cual se suspende dicho fármaco. Se otorga alta institucional.

Una semana después, se controló al paciente por consultorios externos, donde se lo encontró sin dolor abdominal, con buena tolerancia a la

alimentación y mejoría de los parámetros inflamatorios.

Discusión

La PA es una causa frecuente de consultas en urgencias. Arribar al diagnóstico es relativamente sencillo, y buscar la etiología de la misma no suele resultar dificultosa, ya que en el 80% de los casos corresponden a causas litiásicas y alcohólicas. En tercer lugar, se encuentran las pancreatitis por hipertrigliceridemias¹.

Sin embargo la situación cambia cuando no encontramos estas causas y debemos ahondar en etiologías menos frecuentes, tales como toxinas, hipercalcemia, origen vascular, mecánico, infeccioso, idiopático, entre otras, con reportes de casos en la literatura^{1,2}.

En el caso de nuestro paciente, los estudios imagenológicos descartaron patología litiásica biliar; el interrogatorio no reveló consumo de alcohol significativo (>80-100 gramos diarios de alcohol) y el nivel plasmático de triglicéridos estaba dentro de parámetros normales, excluyendo así las tres principales causas de PA.1,2 A su vez también, se tuvieron en cuenta en la disquisición diagnóstica la exclusión de procesos infecciosos, hipercalcemia, variantes anatómicas y hallazgos clínicos que aludieran una asociación autoinmune.

Seguidamente, la PA inducida por fármacos es una entidad rara que a menudo representa un desafío para los médicos. Aunque se ha implicado a más de cien fármacos en la causa de la pancreatitis aguda, muchos informes de casos sufren de una combinación de criterios inadecuados para el diagnóstico de PA, la falta de exclusión de causas más comunes y/o la falta de una nueva provocación con el medicamento.2 Por cuestiones éticas, rara vez se ha reintroducido el fármaco para reproducir la patología cuya causa quedaría establecida⁴⁻⁷.

En el contexto de este caso en particular, en los últimos años se ha visto que la investigación sobre la manipulación farmacológica de las moléculas de DPP-4 ha dado como resultado el desarrollo de múltiples fármacos, de gran utilidad para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, los fármacos miméticos de la incretina dan como resultado una estimulación continua del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) con potenciales efectos pleiotrópicos en los tejidos pancreáticos. Cuando se toman en conjunto los ensayos aleatorios bien realizados, éstos sugieren que las terapias basadas en incretina parecen causar un aumento

absoluto estadísticamente significativo pero pequeño en el riesgo de PA³.

En definitiva, los inhibidores de DPP-4 son agentes bien establecidos y sus beneficios claramente superan los riesgos. En la mayoría de los pacientes, el riesgo absoluto de PA sigue siendo muy pequeño para impedir el uso generalizado, pero se puede justificar una precaución adicional en personas con múltiples factores de riesgo^{8,10}.

Tres ensayos compararon una gliptina con un placebo en un total de aproximadamente 36.000 pacientes, durante un periodo superior a 18 meses. Las gliptinas estudiadas fueron saxagliptina, alogliptina, y sitagliptina. La incidencia de PA fue del 0,21% con saxagliptina frente a un 0,11% con placebo, del 0,44% con alogliptina frente a un 0,30% con placebo, y del 0,32% con sitagliptina frente a un 0,17% con placebo⁹.

Un estudio de casos y controles de base poblacional que tenía como objetivo probar si las terapias basadas en GLP-1 como exenatida y sitagliptina, se asocian con un mayor riesgo de PA encontró que efectivamente había mayores probabilidades de hospitalizaciones por PA¹¹. Otro estudio realizado llamado TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) en el que se evaluó la incidencia de PA y cáncer de páncreas en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular que fueron tratados con sitagliptina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4i) demostró que la pancreatitis y el cáncer de páncreas fueron eventos poco frecuentes con tasas que no fueron estadísticamente significativas entre los grupos de sitagliptina y placebo, aunque numéricamente más participantes de sitagliptina desarrollaron pancreatitis y menos desarrollaron cáncer de páncreas¹⁰.

Conclusión

la PA tiene morbilidad y mortalidad significativa, por lo cual resulta mandatorio un diagnóstico temprano y un exhaustivo estudio de sus causas que nos permitan no sólo establecer la terapia oportuna sino también disminuir la tasa de complicaciones y recurrencias. Se debe advertir a la población diabética que recibe tratamiento con DPP-4i cuales son los síntomas de la PA ya que podrían padecer esta afección y resulta importante la consulta con urgencia en tal caso.

Bibliografía

1. E. Sanz de Villalobos y J. M. Larrubia Marfil, Pancreatitis Aguda, Revista española de enfermedades digestivas, 2010 Oct, vol.102 no.9
2. M. Lourdes Ruiz Rebollo et al. Pancreatitis Aguda Farmacológica. Gastroenterología Hepatología. Junio Julio 2016, Vol. 39. Núm. 6. páginas 424-425
3. Enric Esmatjes Mompó. Seguridad de los fármacos basados en incretinas (“Seguridad de los fármacos basados en incretinas” 2011). Av. Diabetol. 2011; 27 (5): 151-153.
4. Ruiz Rebollo ML, Tafur Sánchez C, Martín Asenjo M, Udaondo Cascante MA, González Hernández JM. Pancreatitis aguda farmacológica. Gastroenterol Hepatol. 2016; 39:424-425.
5. Lee CF, Sun MS, Tai YK. Saxagliptin-induced recurrent acute pancreatitis. Intern Med. 2014;53(12):1351-4.
6. Shridhar N Iyer 1, Almond J Drake, R Lee West, Carlos E Mendez, Robert J Tanenberg. Case report of acute necrotizing pancreatitis associated with combination treatment of sitagliptin and exenatide. Endocrine practice. Enero/Febrero 2012. e10- e13. Vol 18 N1
7. Mariko Sue, Aya Yoshihara, Koji Kuboki, Naoki Hiroi and Gen Yoshino. A case of severe Acute necrotizing pancreatitis after Administration of sitagliptin. Clinical Medicine Insights. 2013:6 23-27
8. Roshanov PS, Dennis BB. Incretin-based therapies are associated with acute pancreatitis: Meta-analysis of large randomized controlled trials. Diabetes Res Clin Pract. 2015 Dec;110(3): e13-7.
9. Tkáč I, Raz I. Combined Analysis of Three Large Interventional Trials with Gliptins Indicates Increased Incidence of Acute Pancreatitis in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2017 Feb;40(2):284-286.
10. Buse JB, et al; TECOS Study Group. Pancreatic Safety of Sitagliptin in the TECOS Study. Diabetes Care. 2017 Feb;40(2):164-170.
11. Sonal Singh, Hsien-Yen Chang, Thomas M Richards, Jonathan P Weiner, Jeanee M Clark, Jodi B Segal. Glucagon Like peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. Jama internal medicine. 2013, febrero 25. E1 E6
12. Shridhar N Iyer 1, Almond J Drake, R Lee West, Carlos E Mendez, Robert J Tanenberg. Case report of acute necrotizing pancreatitis associated with combination treatment of sitagliptin and exenatide. Endocrine practice. Enero/Febrero 2012. e10- e13. Vol 18 N1
13. Mariko Sue, Aya Yoshihara, Koji Kuboki, Naoki Hiroi and Gen Yoshino. A case of severe Acute necrotizing pancreatitis after Administration of sitagliptin. Clinical Medicine Insights. 2013:6 23-27.

