

Caso clínico

Pancreatitis aguda severa y precoz por liraglutide

Liraglutide-induced severe early acute pancreatitis

Dr. Jesús Sedeño-Díaz

Especialista en Medicina Interna.
Unidad de Diabetes Mellitus. Hospital
Antequera. Málaga.

Dr. Antonio Ruiz-Serrato

Especialista en Medicina Interna.
Hospital Antequera. Málaga.

Dra. María José Vallejo-Herrera

Interno Residente en Medicina Interna.
Hospital Antequera. Málaga.

Dr. Jesús Villar-Jiménez

Especialista en Medicina Interna.
Hospital Antequera. Málaga.

Dra. Dessirée Gómez-Lora

Especialista en Medicina Interna y
Especialista en Oncología Médica.
Hospital Antequera. Málaga.

Dr. Miguel Ángel García-Ordóñez

Jefe de Servicio y Director de UGC
Medicina Interna. Hospital Antequera.
Málaga.

RESUMEN: Arch Med Interna 2014 - 36(3):119-121

Los agonistas GLP-1 presentan como efectos secundarios más frecuentes las náuseas y vómitos que son de carácter leves y moderados, siendo transitorios y dosis dependiente sin necesidad de suspender el fármaco en la mayoría de casos. Estos efectos ocurren más frecuentemente con exenatide y raramente con liraglutide, sin conocer un caso clínico de tal severidad y sobre todo precocidad. Se describe una mujer de 55 años caucasiana con diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución asociadas que presentó cuadro de dolor abdominal, náuseas, vómitos incoercibles e hiperlipasemia de aparición súbita tras la primera dosis de titulación de liraglutide, completando solo 2 dosis en 48 horas, consultando en urgencias donde se apreció fracaso renal agudo y descompensación hiperosmolar que requirió su ingreso en unidad de cuidados intensivos. Al emplear la escala de probabilidad de reacción a fármaco de Naranjo obtenemos dicha reacción como probable, sin encontrar otras alternativas justificables clínicamente.

Palabras clave: liraglutide; pancreatitis, vómitos, diabetes.

ABSTRACT: Arch Med Interna 2014 - 36(3):119-121

The most frequent side effects seen with GLP-1 agonists are mild and moderate nausea and vomiting, which are typically transient and dose-dependent, in most cases not requiring discontinuation of the drug. These effects occur most frequently with exenatide, and rarely with liraglutide; no clinical cases with such a severity –and especially with such an early occurrence– had been previously reported. The case herein described is that of a 55-year-old Caucasian female with a long-standing Type 2 diabetes mellitus, who presented with sudden abdominal pain, nausea, relentless vomiting and increased lipase serum levels after the first dosage of liraglutide, after completing only 2 dosages in 48 hours. The patient was seen at the emergency room, where she was diagnosed acute renal failure and hyperosmolar decompensation that required admission at the intensive care unit. According to Naranjo's odds scale, the reaction was considered to be likely related to the drug; no other alternatives were considered to be clinically justified.

Keywords: liraglutide; pancreatitis, vomiting, diabetes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica con un deterioro progresivo de la función de células beta del páncreas debido a secreción inadecuada o reducción de la sensibilidad de insulina. Es esencial cambiar el estilo de vida, con intervenciones en dieta y ejercicio, siendo difícil su adherencia y frecuentemente insuficiente para mantener el control glucémico. Recientemente se han encontrado alteraciones en el sistema incretina (GLP1 y GIP) en DM2, sin estar claro si constituyen un defecto pri-

mario o secundario. Liraglutide es un agonista de GLP-1 que se emplea como terapia adicional cuando el tratamiento con metformina es insuficiente en el control glucémico, pudiendo iniciarse precozmente si se persigue la pérdida de peso o evitar hipoglucemias. La Asociación Americana de Endocrinólogos (ACCE) considera los agonistas GLP-1 como tratamiento de 1º y 2º línea por su perfil de seguridad y eficacia⁽¹⁾. La EASD y ADA 2012 tras el fracaso de modificaciones del estilo de vida más metformina, considera en segundo escalón los agonistas de GLP-1 siendo una alternativa terapéutica menos validada⁽²⁾.

CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años con DM2 de 15 años de diagnóstico que acudió a urgencias por cuadro clínico de dolor abdominal epigástrico y vómitos persistentes de 48 horas de duración. La sintomatología comenzó tras la primera inyección de liraglutide 0,6 mg/día, completando el tratamiento con sólo dos dosis de liraglutide junto a insulina detemir 38 U/IU/día y metformina 1.700 mg/día, tratamiento que sustituía al previo con insulina premezclada 30/70, a la dosis de 76 U/IU/día y sitagliptina 100 mg/día.

La paciente no padecía complicaciones micro-macrovasculares, así como una función renal basal normal aunque mantenía un mal control metabólico (HbA1c 10,3%). Además presentaba dislipemia tratada con estatinas, obesidad (IMC 34%) y síndrome depresivo. Cinco años antes se intervino de colecistectomía por cólico biliar litiasico sintomático, quedando asintomática desde entonces. No tenía alergias medicamentosas y realizaba tratamiento con venlafaxina 75 mg/día, ketazolam 30 mg/día, atorvastatina 80 mg/día, sin presentar ningún cambio en la medicación en los 2 años anteriores, así como ausencia de traumatismo o cirugía abdominal previa (¿y la colecistectomía?), consumo de alcohol o empleo de AINEs, IECA o ARAII.

La exploración física presentaba tensión arterial 105/65 mmHg, frecuencia cardíaca:100 lat/min, talla 158 cm, peso 86 kg, IMC 34,45 kg/m², aceptable estado general, sin otros hallazgos en el resto de exploración. Analíticamente presentaba leucocitos 33.300/L (89%N), hemoglobina 11,7 g/dl, hematocrito 36%, plaquetas 573.000/mL, glucosa 977 mg/dl, creatinina 2,22 mg/dl, Na 130 mmol/l, K 5,5 mmol/l, lipasa 965 U/l al ingreso, con cifra máxima de 1282 U/l (valores normales:40-393). Crasis normal. Gasometría arterial con pH 7.06, pCO₂ 24 mmHg, HCO₃ 6.6 mmol/L, EB -22 mmol/l, láctico 30 mg/dl, saturación de O₂ 96%. En orina indicios de proteínas, glucosuria 1,000 mg/dl, cuerpos cetónicos 150 mg/dl con sedimento normal; Cr 121 mg/dl, Na 42 mmol/L y K 25 mmol/L. Radiografía de torax y ecografía abdominal sin hallazgos patológicos.

Ingresó en UCI para tratamiento antiemético, reposición hidroelectrolítica y manejo hiperglucémico con insulina en perfusión endovenosa. Tras normalizar el equilibrio ácido-base y las alteraciones electrolíticas y controlar la hiperglucemia, se realiza cambio a insulina basal más análogos, según protocolo de manejo terapéutico, con insulina en régimen basal-bolus, más pauta de ajuste, manteniendo cifras de glucemia en rango.

En dicho ingreso se realizó colangiografía magnética que no presentaba hallazgos patológicos y un TC abdominal con contraste tras recuperación de función renal, que mostraba un discreto edema generalizado pancreático sin otros hallazgos. Tras 5 días de hospitalización la paciente presentó normalización de la función renal y lipasa, encontrándose asintomática y con tolerancia oral plena al alta. Posteriormente, en revisiones ambulatorias, la paciente ha permanecido asintomática, sin clínica digestiva tras la supresión de liraglutide.

DISCUSIÓN

Los ensayos clínicos LEAD se realizaron en pacientes con DM2 con fracaso para el control glucémico con dieta, ejercicio o terapia oral donde se comparaba liraglutide en monoterapia o terapia combinada. Liraglutide presentó como efectos secundarios más frecuentes los gastrointestinales

que incluyeron náuseas y vómitos leves-moderados transitorios y dosis dependiente, sin necesidad de suspender el fármaco en la mayoría de los casos⁽³⁻⁵⁾. En LEAD-2 menos del 10% sufrieron náuseas, mientras que en LEAD-4 la incidencia de náuseas era similar en el brazo de liraglutide comparado con placebo. La retirada del fármaco por efectos gastrointestinales se produjo en 5% y un 4% en LEAD-2 y LEAD-3 respectivamente.

Otro efecto adverso destacable es la pancreatitis aguda con escasa incidencia en los estudios, 4 casos en LEAD, un caso en un ensayo clínico de obesidad y 2 casos recientemente publicados⁽⁶⁻⁷⁾. Recientemente se ha publicado un estudio basado en análisis de una amplia base de datos donde se sugiere que pacientes con DM2 tratados con fármacos GLP1 (Exenatide y Sitagliptina) tienen un incremento significativo del riesgo de ingreso hospitalario por pancreatitis aguda⁽⁸⁾.

Sin embargo una revisión sistemática y metaanálisis de estudios clínicos randomizados y no randomizados reciente concluye que la evidencia disponible indica que el empleo de estos fármacos presenta una incidencia de pancreatitis baja, no incrementando el riesgo de padecer esta patología⁽⁹⁾.

Nuestra paciente presentó una pancreatitis aguda precoz al inicio de la terapia con datos de severidad asociando insuficiencia renal y descompensación hiperosmolar cetósica por deshidratación, excluyéndose otras causas (el alcohol y la enfermedad litiasica biliar) de pancreatitis. En nuestro caso se produjo una consulta precoz a urgencias en sólo 48 horas del inicio de la terapia y sintomatología, con lo cual se mitigó el efecto adverso. En un paciente en tratamiento con liraglutide se ha comunicado un caso de insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda alcanzando cifras de creatinina de 22,8 mg/dl que requirió hemodiálisis, con reversión del daño renal, si bien la paciente comenzó el tratamiento con liraglutide 4 semanas antes de consultar y a la dosis de 1.8 mg/día con síntomas prácticamente desde el inicio de la terapia⁽¹⁰⁾.

Empleando la escala de probabilidad de reacción a fármaco de Naranjo et al, nuestro caso puntúa un score 6, significando una reacción probable⁽¹¹⁾. El uso crónico de otras medicaciones sin cambios hace poco probable su causalidad y del mismo modo la relación temporal junto al inicio de los síntomas y su desaparición tras retirada del fármaco, implica a liraglutide como agente causal más probable de la reacción pancreática.

En conclusión el interés de nuestro caso radica en la aparición de clínica digestiva desde la primera dosis de liraglutide 0,6 mg/día, con descompensación metabólica, produciendo un evento adverso serio (SAE) con requerimiento de ingreso hospitalario y manejo intensivo para la resolución de la insuficiencia renal aguda, con buena respuesta debido a la consulta precoz por el cuadro de vómitos incoercibles y cese del efecto tóxico sobre el páncreas. Esto refuerza las recomendaciones de iniciarlo a la dosis de 0,6 mg/día, con titulación de la dosis, considerando los eventos gastrointestinales y advirtiendo al paciente que consulte si aparecen estos síntomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009;15(6):541-59.
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR,

- Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(1):193-203.
3. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes mellitus: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. 2009;32(1):84-90.
 4. Garber A, Henry R, Ratner R, García-Hernandez PA, Rodríguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 2009;373(9662):473-81.
 5. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care*. 2009; 32(7):1224-30.
 6. Lee PH, Stockton MD, Franks AS. Acute pancreatitis associated with liraglutide. *Ann Pharmacother*. 2011;45(4):e22
 7. Knezevich E, Crnic T, Kershaw S, Drincic A. Liraglutide-associated acute pancreatitis. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(5):386-9.
 8. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagon like Peptide1–Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus. A Population-Based Matched Case-Control Study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(7):534-539.
 9. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:2366
 10. Kaakeh Y, Kanjee S, Boone K, Sutton J. Liraglutide-induced acute kidney injury. *Pharmacotherapy*. 2012;32(1): e7-11.
 11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.