

**Índice**

1. Pancreatitis por medicamentos
2. ...Y ahora el bosque no nos deja ver los árboles
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos

**ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA**

<https://www.notificaram.es>

**Suscripción gratuita en:**

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

o en

<https://seguridadmedicamento.salud.madrid.org/>

**Comité de Redacción:**

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.  
Carmen Ibáñez Ruiz

**Pancreatitis por medicamentos****1**

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio del páncreas, que puede ser autolimitado o extenderse a nivel local e incluso producir complicaciones a distancia. Se estima que la incidencia anual de pancreatitis aguda se sitúa entre 13 y 45 casos/100.000 personas, con una frecuencia similar en ambos sexos y un riesgo que se incrementa con la edad, siendo infrecuente en menores de 20 años<sup>1</sup>.

Aproximadamente un 3-13% de las pancreatitis agudas se cronifican, en España la incidencia de pancreatitis crónica es de 4,66 casos por 100.000 habitantes-año (IC 95% 4,65-4,67)<sup>2</sup>.

Aunque dos tercios de los pacientes con pancreatitis aguda evolucionan favorablemente, el tercio restante presenta una importante morbilidad y un incremento del riesgo de mortalidad. Existen diversas clasificaciones de gravedad de la pancreatitis aguda que pretenden categorizar el riesgo de los pacientes, basadas en la presencia y grado de extensión de necrosis pancreática y en la aparición de complicaciones locales o sistémicas. En un estudio de cohortes prospectivo realizado en 23 hospitales españoles que incluyó 1.655 pacientes proponen tres categorías: Leve (PA sin complicaciones), Moderada (con dos subcategorías, baja morbilidad y alta morbilidad) y Grave (presencia de fallo orgánico persistente o múltiple). No existe incremento de riesgo de mortalidad en la pancreatitis aguda leve, la mortalidad es baja en la moderada, mientras que en las graves el riesgo de muerte alcanza el 50%<sup>3</sup>.

En España, en adultos, las causas más frecuentes de pancreatitis aguda son la litiasis biliar (59%) y el alcohol (15%)<sup>3</sup>. Otras causas menos frecuentes se relacionan con enfermedades periampulares, factores

mecánicos (por ejemplo intervenciones quirúrgicas o endoscópicas en la zona), enfermedades metabólicas (hiperlipemia, hipercalcemia) o infecciosas. Los medicamentos se consideran una causa poco frecuente, responsables de un 0,1-2% de las pancreatitis agudas. Sin embargo, es importante tenerlos en cuenta, puesto que el manejo de las pancreatitis agudas inducidas por medicamentos requiere la retirada del medicamento causante, y el no identificarlo puede implicar retrasos críticos para la evolución del paciente<sup>4,5</sup>. En este sentido, el 25% de los casos de pancreatitis por medicamentos precisan atención en Cuidados Intensivos<sup>4</sup>.

Aunque muchos medicamentos se han asociado con la aparición de pancreatitis, desde el primer caso notificado con clortalidona y cortisona en los años 50, su baja frecuencia hace generalmente imposible su detección en ensayos clínicos e incluso en meta-análisis, por lo que habitualmente el conocimiento proviene de la notificación espontánea de casos individuales (incluidos los publicados) y más raramente de estudios de caso-control. Por tanto, para muy pocos medicamentos se ha podido establecer una relación causal clara, aunque se sospeche. En los casos notificados puede ser difícil descartar causas alternativas, especialmente en pacientes con múltiples comorbilidades, tratamientos y factores de riesgo y además con frecuencia no se dispone de suficiente información sobre dosis y fechas, lo que dificulta la evaluación de causalidad. En el caso de las publicaciones, suele además existir un sesgo hacia la publicación de los casos más graves y con medicamentos nuevos<sup>5</sup>.

**MECANISMO**

Se proponen cinco principales mecanismos de producción de la pancreatitis por medicamentos<sup>4,5</sup>:  
 1) Daño estructural por compresión, obstrucción o inflamación del conducto pancreático (medicamentos que producen hepatitis colestásica, coleditiasis, espasmo del esfínter de Oddi, edema del conducto pancreático...) 2) Por toxicidad directa o a través de metabolitos tóxicos (a nivel mitocondrial, por formación de radicales libres...) 3) Metabólico (medicamentos que producen hipertrigliceridemia o hipercalcemia) 4) Vascular (isquemia pancreática por émbolos de colesterol, por bajo flujo en relación con insuficiencia cardiaca, vasoconstrictores, vasculitis...) 5) Reacción inmuno-mediada (se considera este mecanismo cuando la pancreatitis aparece en el primer mes de tratamiento, o en los primeros tres días tras una reexposición).

En la tabla 1 se pueden ver medicamentos que se han relacionado con la aparición de pancreatitis y el mecanismo propuesto, aunque la mayoría de los casos comunicados se consideran idiosincráticos, y en otras ocasiones se plantea que pueda existir más de un mecanismo implicado, como por ejemplo en el caso de los anticonceptivos orales en el que se considera que puede relacionarse tanto con la aparición de hipertrigliceridemia como de isquemia por hipercoagulabilidad<sup>4</sup>.

**NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS RECIBIDAS EN EL SEFV**

En la base española de sospechas de reacciones adversas a medicamentos FEDRA hasta el 22/02/2019 hay 1.243 notificaciones espontáneas que incluyen alguna reacción adversa contenida en el término de alto nivel (HLT) Pancreatitis aguda y crónica. Se consideraron graves 1.206 casos (97%) por los siguientes motivos: 64 (5%) fueron mortales, 867 (70%) por precisar ingreso hospitalario, 200 (16%) por poner en peligro la vida del paciente, 72 (6%) por prolongar hospitalización, 14 (1%) por producir discapacidad permanente o significativa, 203 (16%) tenían más de uno de los criterios de gravedad mencionados y 201 (16%) aunque no cumplieran ninguno de los criterios anteriores se consideraron graves por ser médicamente significativas. El 22%

**Tabla 1. Mecanismos propuestos para los medicamentos relacionados con la aparición de pancreatitis<sup>5</sup>**

TIPO DE MECANISMO	MECANISMO PROPUESTO	MEDICAMENTOS PROBABLE O POSIBLEMENTE RELACIONADOS
ESTRUCTURAL	Hepatitis colestásica	<b>Azatioprina, citarabina</b> , rofecoxib
	Espasmo del esfínter de Oddi	<b>Opiáceos (codeína)</b> , macrólidos ( <b>eritromicina</b> ), <b>octreótida</b> ,
	Edema del conducto pancreático	IECA ( <b>enalapril</b> )
	Constricción del conducto pancreático (inhibición de prostaglandinas)	AINE ( <b>sulindaco</b> , indometacina, aspirina, inhibidores de la COX-2)
TOXINAS	Colelitiasis	Ceftriaxona, dipiridamol, estatinas <b>Paracetamol, inhibidores de la transcriptasa inversa (didanosina), isoniazida, metronidazol, valproico, mesalazina, pentamidina, asparaginasa, antidiabéticos (sitagliptina, exenatida, metformina), tetraciclina, minociclina, tigeciclina, doxiciclina, estatinas (pravastatina),</b>
	Hipertrigliceridemia	<b>Estrógenos, diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida, ácido etacrínico) corticoides, betabloqueadores,</b> inhibidores de la proteasa, antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina y quetiapina), <b>clomifeno, interferón alfa, propofol, tamoxifeno,</b> retinoides (isotretinoína)
METABÓLICOS	Hipercalcemia	Calcio intravenoso, vitamina D
VASCULAR		Contrastes (iopamidol), procainamida, <b>estrógenos</b> (anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva)
INMUNOMEDIADA		<b>Azatioprina, mercaptopurina, sulfasalazina</b>

de las notificaciones de pancreatitis en FEDRA han sido comunicadas por profesionales sanitarios o ciudadanos de Madrid.

De los 1.243 casos, en 44 (3,5%) no consta el sexo del paciente, 632 (50,1%) eran hombres y 567 (45,6%) mujeres. En cuanto al grupo de edad, no consta en 80 casos (6,4%), eran pacientes en edad pediátrica 81 (6,5%), adultos 739 (59,4%), y mayores de 65 años 343 (27,6%). En los 1.119 casos (90%) en los que consta edad numérica, el rango va de 16 meses a 95 años con una mediana de 46,7 años.

En los 1.243 casos se comunican 2.430 reacciones (términos preferentes), de los términos que pertenecen al HLT Pancreatitis aguda y crónica el desenlace de la reacción adversa fue recuperado o en recuperación en el 58%, recuperado con secuelas en el 2%, mortal o no recuperado en el 7% y desconocido en el 16%. Los términos notificados son 762 pancreatitis (sin especificar más), 440 pancreatitis aguda, 24 pancreatitis necrotizante, 6 pancreatitis crónica,

tres casos autoinmunes, dos casos de: absceso pancreático, infección de páncreas, pancreatitis edematosa, hemorrágica, obstructiva y recidivante. Se ha codificado un caso como alcohólica, una hemorrágica-necrótica y una isquémica.

En cuanto a los medicamentos, en las notificaciones figuran 552 principios activos diferentes que se han considerado sospechosos de haber producido la pancreatitis, solos o en interacción. En la tabla 2 se recogen los grupos de medicamentos más frecuentemente comunicados como sospechosos, y dentro de ellos los principios activos de los que hay 3 o más notificaciones. Los grupos con más de 100 notificaciones corresponden a inmunosupresores (la mayor parte con azatioprina y 6-mercaptopurina, con desproporción de notificación respecto al resto de medicamentos de la base), antineoplásicos (destacando los inhibidores de la protein-kinasa y la asparaginasa, pegilada o no, también con desproporción de notificación respecto a la base) y

antidiabéticos (sobre todo inhibidores de la 4 peptidasa, sin que exista desproporción de notificación entre ellos y análogos del péptido similar al glucagón, también sin diferencias entre ellos). Les siguen los antivirales (siendo los más notificados frente a su grupo didanosina, estavudina, lamivudina y saquinavir), los antibacterianos de

uso sistémico (con desproporción de notificación respecto a la base para la tigeclina), los inhibidores del eje renina- angiotensina (con mayor proporción de notificación respecto a su grupo para enalapril e irbesartan), los hipolipemiantes (sin diferencias entre los fármacos del grupo), antiprotzoarios (con desproporción frente a la base para

todos los recogidos en la tabla), los antiarregios, antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales (también con desproporción frente a la base para todos), los diuréticos (con desproporción frente a la base para hidroclorotiazida, furosemida y clortalidona), opiáceos (con desproporción frente a la base para codeína) y antipsicóticos (con desproporción de notificación frente a su grupo para olanzapina). También se notifican pancreatitis con desproporción significativa frente a la base con ácido valproico, propofol, octreotida y lanreotida.

El diagnóstico de una pancreatitis por medicamentos parte de un diagnóstico de pancreatitis en el que se han descartado las causas más probables. Se deben recoger cuidadosamente los datos de la medicación de los pacientes y si se sospecha que un medicamento pudiera ser la causa, debería retirarse o cambiarse a otro de una clase diferente lo antes posible. Si la pancreatitis se resuelve tras retirar el medicamento el nivel de sospecha aumentará, aunque tener la certeza de que el medicamento es la causa será prácticamente imposible salvo que tras una readministración vuelva a aparecer. No existen listas exhaustivas donde poder consultar todos los medicamentos que pueden producir pancreatitis, pero es importante pensar en ellos como causa potencial aunque infrecuente de pancreatitis, pues el retraso en su retirada empeorará el pronóstico.

**Tabla 2. Medicamentos con los que se ha notificado espontáneamente pancreatitis en España (en cursiva si no está en su ficha técnica)**

GRUPOS DE MEDICAMENTOS (ATC)/ principios activos
<b>INMUNOSUPRESORES (L04) 212</b>
Azatioprina 137, tacrolimus 11, micofenólico ácido 8, lenalidomida 8, ciclosporina 7, teriflunomida 5, <i>pirfenidona</i> 4, <i>basiliximab</i> 4
<b>ANTINEOPLÁSICOS (L01) 135</b>
INHIBIDORES DE LA PROTEIN-KINASA 47
Nilotinib 14, dasatinib 6, nintedanib 4, pazopanib 4, sunitinib 4, sorafenib 4, imatinib 4,
OTROS ANTINEOPLÁSICOS 40
Asparaginasa 17 pegaspargasa 11, anagrelida 4
ANTIMETABOLITOS 35
Metotrexato 12, mercaptopurina 10, <i>capecitabina</i> 9, <i>fluorouracilo</i> 3, <i>gemcitabina</i> 3
<b>EJE RENINA ANGIOTENSINA (C09) 91</b>
IECA 71
Enalapril 50, ramipril 10, lisinopril 7, captopril 4
ARA II 22
Irbesartan 8, losartan 5, valsartan 4
<b>DIURÉTICOS (C03) 49</b>
Hidroclorotiazida 30, furosemida 16, clortalidona 10, amilorida 4, indapamida 3
<b>ANTIDIABÉTICOS (A10) 153</b>
INHIBIDORES DE LA 4 PEPTIDASA 82
Sitagliptina 39, linagliptina 21, vildagliptina 18, saxagliptina 5
ANALOGOS AL PEPTIDO SIMILAR AL GLUCAGON (GLP-1) 48
Exenatida 23, Liraglutida 21
<b>ANTIVIRALES (J05) 100</b>
Didanosina 33, estavudina 27, ribavirina 24, lamivudina 20, ritonavir 16, telaprevir 13, tenofovir 13, abacavir 9, emtricitabina 8, efavirenz 7, lopinavir 6, nevirapina 6, indinavir 5, zidovudina 5, saquinavir 4, atazanavir 4, dolutegravir 4, <i>sofosbuvir</i> 4, raltegravir 3
<b>ANTIBACTERIANOS DE USO SISTÉMICO (J01) 97</b>
Trimetoprim- sulfametoxazol 18, <i>amoxicilina- clavulánico ácido</i> 10, azitromicina 8, eritromicina 6, ceftriaxona 6, tigeclina 6, claritromicina 6, levofloxacino 6, metronidazol 6, <i>tobramicina</i> 5, ciprofloxacino 5, linezolid 4, <i>ertapenem</i> 3, <i>doxiciclina</i> 3, moxifloxacino 3
<b>ANTIPROTOZOARIOS (P01) 27</b>
Meglumina 14, pentamidina 6, antimonio 1, estiboglucónico ácido 1
<b>HIPOLIPEMIANTE (C10) 91</b>
Atorvastatina 27, simvastatina 17, ezetimiba 10, pravastatina 10, fenofibrato 8, fluvastatina 7, rosuvastatina 7, gemfibrozilo 6, <i>lovastatina</i> 5
<b>ANTIARRÉICOS, ANTIINFLAMATORIOS/ANTIINFECCIOSOS INTESTINALES (A07) 58</b>
ANTIINFLAMATORIOS INTESTINALES 52
Mesalazina 43, sulfasalazina 3
ANTIPROPULSIVOS 4
<i>Loperamida</i> 4
<b>OPIÁCEOS 29</b>
Codeína 19, tramadol 9, <i>fentanilo</i> * 7
<b>ANTIPSIÓTICOS 27</b>
Olanzapina 8, paliperidona 6, aripiprazol 5, quetiapina 3, risperidona 3
<b>OTROS</b>
Valproico ácido 27, propofol 16, octreotida 4, lanreotida 4

\*En 5 casos también es sospechoso de la pancreatitis el propofol

## Bibliografía

1. Yadav D, et al. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144(6):1252-1261
2. Domínguez-Muñoz JE, et al. Estudio español multicéntrico de estimación de incidencia de la pancreatitis crónica. *Rev Esp Enferm Dig* 2016; 108(7):411-416.
3. Sternby H. Determinants of severity in acute pancreatitis. A Nation-wide multicentre prospective cohort study 2018; *Ann Surg* 2018; DOI: 10.1097/SLA.0000000000002766.
4. Jones MR, et al. Drug-induced acute pancreatitis: A review. *The Ochsner Journal* 2015; 15:45-51.
5. Hung WY, et al. Contemporary review of drug-induced pancreatitis: A different perspective. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5(4):405-415