

Pancreatitis medicamentosa por deferasirox: reporte de un caso

Drug-Induced Pancreatitis Due to Deferasirox: A Case Report

Juan Sebastián Matamoros-Muñoz,^{1*} Luisa Sánchez,² Laura Alzate,³ Diego Alejandro Pinto-Pinzón.⁴

ACCESO ABIERTO

Citación:

Matamoros-Muñoz JS, Sánchez L, Alzate L, Pinto-Pinzón DA. Pancreatitis medicamentosa por deferasirox: reporte de un caso. Revista. colomb. Gastroenterol. 2025;40(1):118-123.

<https://doi.org/10.22516/25007440.1211>

¹ Médico interno, Fundación universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.

² Médico, Universidad El Bosque. Residente de Medicina Interna, Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.

³ Estudiante de Medicina, Clínica Universitaria Sanitas, Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.

⁴ Médico Internista, Coordinador Postgrado Medicina Interna Unisanitas, Fundación Universitaria Sanitas, Clínica Universitaria Colombia. Bogotá, Colombia.

*Correspondencia: Juan Sebastián Matamoros-Muñoz. sebasmatamoros5vf.sm@gmail.com

Fecha recibido: 07/05/2024

Fecha aceptado: 24/05/2024

Resumen

La inflamación del páncreas, llamada *pancreatitis*, es un motivo de consulta común, y es uno de los más representativos cuando el dolor abdominal es el motivo de consulta para acudir a una sala de emergencia; representa un alto costo para todo el sistema de salud, pues solo uno de cada tres pacientes cursa con pancreatitis moderada a grave, con un aumento significativo de morbimortalidad y tasa de complicaciones. Actualmente, las principales etiologías incluyen causas obstructivas de origen biliar o no biliar por reflujo y ausencia de flujo de enzimas al intestino que se activan en el parénquima degradándolo, el alcoholismo y la hipertrigliceridemia son mecanismos relacionados con la toxicidad celular luego del metabolismo de estas moléculas. La pancreatitis inducida por fármacos es una afección rara relacionada con antibióticos, analgésicos y antidepresivos. El deferasirox es un quelante del hierro especialmente utilizado en pacientes que necesitan múltiples transfusiones para evitar la sobrecarga de hierro. Ha sido poco correlacionado con el desarrollo de pancreatitis, aunque existen datos que podrían corroborarla; adicionalmente la farmacéutica responsable de su producción incluye esta entidad como una posible complicación en los aspectos técnicos. Este artículo presenta el caso de una paciente de 71 años de edad que desarrolló pancreatitis moderada a grave sin complicaciones importantes. Los médicos descartaron las causas más frecuentes de pancreatitis, por lo que concluyeron que el agente desencadenante fue el quelante del hierro deferasirox.

Palabras clave

Pancreatitis, pancreatitis aguda, dolor abdominal, deferasirox, Ejade.

Abstract

Pancreatitis, or inflammation of the pancreas, is a common reason for medical consultation, particularly in emergency departments when patients present with abdominal pain. It represents a significant financial burden on healthcare systems, as one in three cases progresses to moderate or severe pancreatitis, leading to increased morbidity, mortality, and complications. Currently, the primary causes of pancreatitis include obstructive biliary and non-biliary factors, resulting from reflux and the absence of enzyme flow into the intestine. This leads to enzyme activation within the pancreatic tissue, causing self-digestion. Alcohol consumption and hypertriglyceridemia contribute to cellular toxicity due to the metabolic breakdown of these substances. Drug-induced pancreatitis is a rare condition associated with antibiotics, analgesics, and antidepressants. Deferasirox, an iron chelator primarily used in patients requiring frequent blood transfusions to prevent iron overload, has rarely been linked to pancreatitis. However, available data suggest a possible correlation, and the pharmaceutical manufacturer lists pancreatitis as a potential adverse effect in the drug's technical specifications. This report presents the case of a 71-year-old female patient who developed moderate to severe pancreatitis without major complications. Physicians ruled out the most common causes of pancreatitis and concluded that the triggering factor was the iron-chelating agent deferasirox.

Keywords

Pancreatitis, acute pancreatitis, abdominal pain, deferasirox, Ejade.



INTRODUCCIÓN

La inflamación del páncreas, llamada *pancreatitis*, es una afección común. Representa el principal motivo de consulta de origen gastrointestinal en Estados Unidos, generando gran morbimortalidad, así como un aumento de los costos relacionados con la atención médica. Esta condición representa hasta 275.000 hospitalizaciones anuales y su incidencia varía de 13 a 45 casos por 100.000 habitantes al año en Estados Unidos^(1,2).

Es importante mencionar que los tres diagnósticos abdominales asociados con mayores costos en salud son el sangrado gastrointestinal, las patologías de la vesícula biliar y la pancreatitis, lo que representa un gasto de más de 12 mil millones de dólares anuales. La pancreatitis es responsable de hasta 195.000 visitas al servicio de urgencias y 562.000 visitas ambulatorias en 2018 en Estados Unidos, de las cuales hasta el 65,6% de estos pacientes acaban hospitalizados, con un costo medio por hospitalización de 23.472 dólares por paciente^(3,4).

En Colombia, las dos etiologías principales son la pancreatitis de causa biliar y la alcohólica. La mayoría de los casos son leves y tienen un curso satisfactorio; sin embargo, hasta un 30% son casos de moderados a graves y su mortalidad aumenta drásticamente, del 5% al 35%. En el país, su incidencia es de 34 por 100.000 habitantes^(5,6).

En los países desarrollados se ha descrito que la obstrucción por cálculos biliares representa el 38% de los casos. El mecanismo por el que se genera pancreatitis está relacionado con el alojamiento de un cálculo en la vía biliar que provoca su obstrucción y, en consecuencia, aumenta la presión ductal y disminuye el flujo, lo que hace que las enzimas producidas en el páncreas exocrino se activen en su interior⁽⁷⁾. El alcohol se considera la segunda causa más común, aunque su fisiopatología no está claramente establecida. Estudios han descrito que el alcohol puede ser metabolizado parcialmente por el páncreas exocrino mediante mecanismos oxidativos y no oxidativos; sin embargo, al degradarse y eliminarse primero la molécula se une a los ácidos grasos, lo que forma ésteres etílicos de ácidos grasos lipófilos, moléculas que en baja concentración son bien toleradas por las células pancreáticas; pero cuando hay acumulación, interfiere con el gradiente de calcio para la exocitosis de las moléculas y también causa toxicidad mitocondrial al interrumpir la fosforilación oxidativa con una caída secundaria del trifosfato de adenosina, lo que provoca la muerte celular⁽⁸⁾.

Una causa controvertida y rara es la hipercalcemia. Los pacientes con patologías que se relacionan con un aumento de los niveles séricos de calcio pueden presentar pancreatitis, ya que el depósito de sales de calcio resulta citotóxico para estas células y, así mismo, el aumento de las concen-

traciones de calcio extracelular aumenta la liberación y posterior activación del tripsinógeno, lo que provoca la autodigestión del páncreas⁽⁹⁾.

PRESENTACIÓN DE CASO

Se trata de una paciente femenina de 71 años con antecedentes de síndrome mielodisplásico asociado a anemia crónica con indicación de soporte transfusional cada 25 días por la especialidad de hematología, en manejo con deferasirox, quien consultó por dolor abdominal de predominio en el epigastrio asociado a múltiples episodios eméticos de contenido alimentario. Se inició manejo con omeprazol, sucralfato y alginato de sodio; sin embargo, la paciente no respondió al manejo, por lo que se realizaron estudios adicionales (**Tabla 1**).

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

Prueba	Valor observado	Valor de referencia
Amilasa	721 U/L	28-100 U/L
Lipasa	1539 U/L	13-60 U/L
ALT	103,6 U/L	0-31 U/L
AST	97,8 U/L	0-32 U/L
Bilirrubina total	1,41 mg/dL	0-1 mg/dL
Bilirrubina directa	0,96 mg/dL	0-0,3 mg/dL
Bilirrubina indirecta	0,45 mg/dL	
Hemograma		
Hemoglobina	9,1 g/dL	12,3-15,3 g/dL
Leucocitos	13,2 10 ³ /µL	4,5-11,3 10 ³ /µL
Plaquetas	210 10 ³ /µL	150-450 10 ³ /µL
Calcio sérico	10 mg/dL	8,8-10,2 mg/dL
Triglicéridos	88,7 mg/dL	0-150 mg/dL
PCR	5,8 mg/dL	0-5 mg/L

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; PCR: proteína C-reactiva. Tabla elaborada por los autores.

En este contexto se consideró el diagnóstico de pancreatitis, por lo que se solicitaron estudios complementarios para determinar la posible causa. Se realizó una ecografía abdominal que no demostró alteraciones, teniendo en cuenta que no se pudo valorar el páncreas por la interposición de gases con un informe de estado poscolecistectomía. La colangiorresonancia mostró el aumento del tamaño pancreático y la intensidad de señal de manera difusa con

alteración de la grasa adyacente, líquido peripancreático que se extiende bilateralmente pararrenal anterior y hacia el espacio parietocólico, así como las regiones perihepáticas y periesplénicas; adicionalmente, se reportó ectasia de la vía biliar extrahepática, sin que se observara ninguna causa obstructiva (**Figura 1**).

La paciente presentó pancreatitis clínica y paraclínica. Descartadas las causas más frecuentes, se solicitó una evaluación al servicio de gastroenterología, donde se determinó que se trataba de pancreatitis moderada a grave. Al continuar con más exámenes para establecer el origen, se le realizó una ecografía endoscópica, que reportó pancreatitis

aguda, sin dilatación de la vía biliar, sin litiasis, en ausencia de vesícula biliar y papila normal.

La paciente evolucionó lentamente hacia la mejoría con progresiva tolerancia a la dieta al inicio y avance de esta, así como modulación del dolor abdominal. Como no se encontraron causas típicas de pancreatitis, se revisó nuevamente la historia farmacológica de la paciente y se encontró una asociación del quelante de hierro con pancreatitis; estos reportes describen que es más frecuente en pacientes pediátricos, probablemente debido a la mayor incidencia de patologías hematológicas, pero aun así existe un riesgo al utilizar deferasirox en pacientes adultos. El servicio de

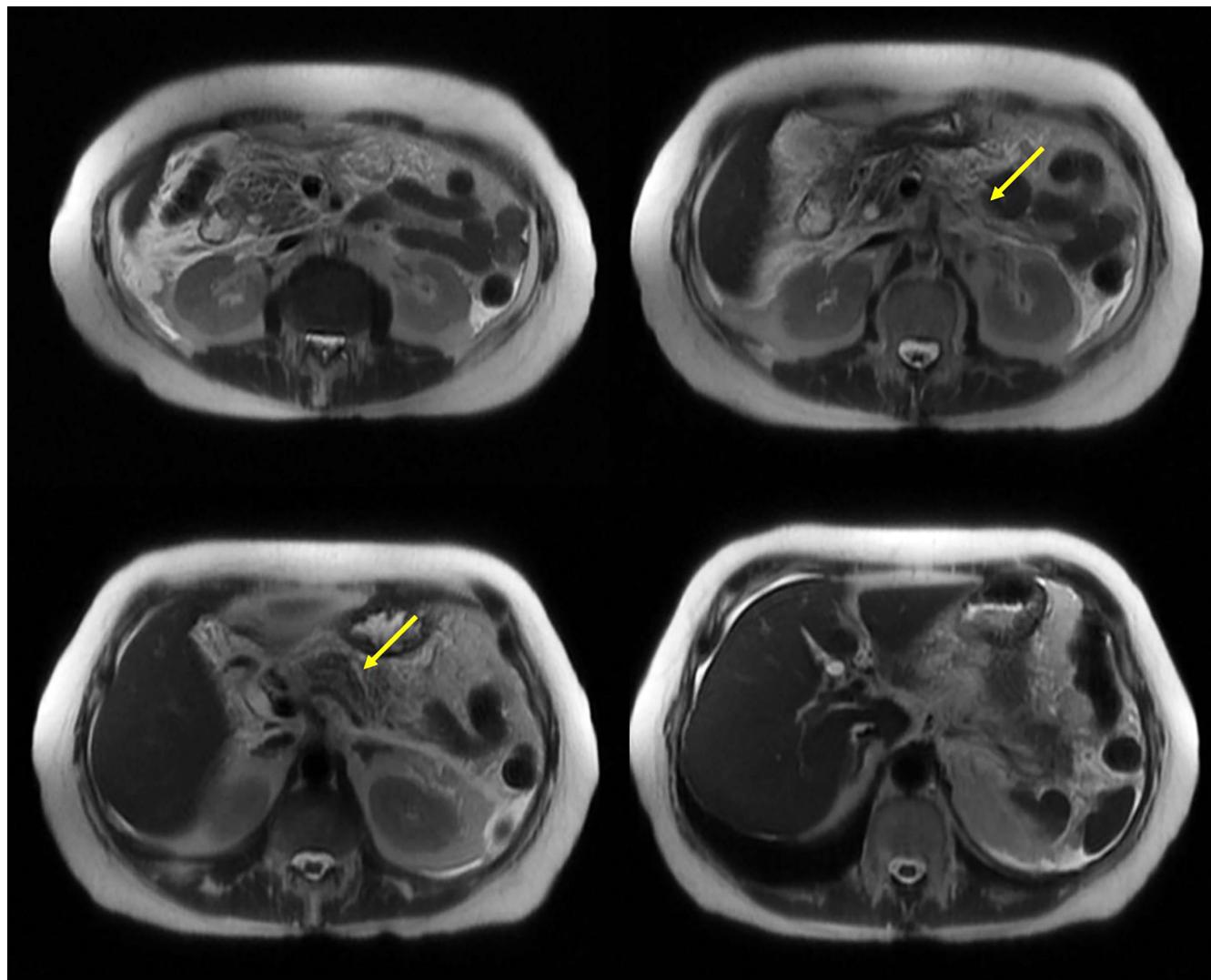


Figura 1. Colangiorresonancia abdominal. Se observa el páncreas con aumento difuso de tamaño e intensidad de señal con alteración de la grasa adyacente, líquido peripancreático que se extiende bilateralmente pararrenal anterior y hacia las goteras parietocólicas, así como las regiones perihepáticas y periesplénicas. Imágenes propiedad de los autores.

hematología coincidió con el abordaje de esta etiología, por lo que suspendió la administración de este fármaco. Finalmente, la paciente tuvo una evolución clínica favorable, con normalización de los parámetros bioquímicos, por lo que fue dada de alta de la hospitalización. El siguiente paso es evaluar si la paciente necesitará reiniciar un quelante de hierro debido a las frecuentes y múltiples transfusiones teniendo en cuenta el riesgo de recurrencia de la pancreatitis.

DISCUSIÓN

El deferasirox es un fármaco quelante del hierro, desarrollado por Novartis, aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en 2005 como fármaco para el manejo de la sobrecarga de hierro, una condición común en pacientes que requieren transfusiones frecuentes por diferentes patologías⁽¹⁰⁾. Actúa generando enlaces irreversibles con el hierro férrico en proporción 1:1 con una posterior eliminación fecal del complejo formado, de modo que se elimina el exceso de hierro. Es importante mencionar que no existen sistemas endógenos que respondan al aumento de los niveles de hierro, solo existen mecanismos para almacenarlo⁽¹¹⁾.

El primer estudio que demostró su eficacia se publicó en *The Lancet* en 2003, que incluyó pacientes con β-talasemia que requieren apoyo transfusional frecuente. Los resultados revelaron que, al compararlo con placebo, logró reducir los niveles de hierro y, además, tener un perfil de seguridad adecuado⁽¹²⁾. Más tarde, en 2006, en la revista *Blood* se publicó un estudio que incluía pacientes con β-talasemia, que comparaba el deferasirox con la deferoxamina en cuanto a la disminución de la concentración de hierro hepático. Este estudio demostró una efectividad ligeramente mayor, sin ser estadísticamente significativa; sin embargo, el deferasirox es un agente oral que, comparado con uno de infusión lenta o de administración subcutánea, también demostró un perfil de seguridad adecuado, teniendo en cuenta que los síntomas gastrointestinales fueron frecuentes, pero se autolimitaron en menos de ocho días. Con la administración de estos medicamentos se observó una leve elevación de las transaminasas en la mayoría de los pacientes y en dos de ellos se suspendió el tratamiento por hepatitis farmacológica⁽¹³⁾.

En los estudios aleatorizados nunca se mencionó la pancreatitis relacionada con deferasirox; sin embargo, hay un estudio de seguimiento en el que se reportó un caso de pancreatitis aguda como efecto adverso⁽¹⁴⁾. En 2015, la Autoridad de Ciencias de la Salud (HSA) publicó una alerta en la que describe que se realizó una revisión de VigiBase, base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la que se identificó que había 14 posibles

casos de pancreatitis relacionados con este medicamento. En tres de estos casos pudo haber confusión con otros fármacos; sin embargo, en los 11 restantes el deferasirox fue el único fármaco asociado, por lo que le recomendaron a la empresa comercial estudiar la correlación y que el personal de salud tuviera precaución al utilizar el fármaco, así como considerar tener en cuenta el riesgo potencial incluso si es un evento raro^(15,16). En 2021, Novartis desarrolló un manual para pacientes que utilizan deferasirox en el que incluyen la pancreatitis como posible efecto adverso de este agente⁽¹⁷⁾ y diferentes entidades de vigilancia incluyeron este posible efecto adverso en las precauciones de este medicamento^(18,19).

En el caso presentado, la paciente definitivamente padecía pancreatitis dado el cuadro clínico, sus laboratorios e imágenes, y fue atendida por un grupo multidisciplinario, que incluyó especialistas en medicina interna, gastroenterología y hematología. Las principales causas de pancreatitis fueron descartadas objetivamente, por lo que el grupo tratante determinó con base en la evidencia y la experiencia clínica que se trataba de un caso de pancreatitis medicamentosa inducida por deferasirox.

CONCLUSIONES

La pancreatitis inducida por fármacos puede ser un diagnóstico desafiante y más aún en el caso de los quelantes del hierro, considerando su uso limitado y relativa infrecuencia. Es importante nunca dejar de lado las causas comunes y posteriormente individualizar el diagnóstico en cada paciente. En estos casos es importante contar con un equipo multidisciplinario de expertos para poder ofrecer el mejor abordaje y manejo a cada paciente. Este informe no pretende desalentar el uso del fármaco en cuestión, sino más bien informarle a la comunidad científica la existencia de esta posible entidad.

Conflictos de interés y aspectos éticos

Se obtuvo el consentimiento de la participante en este informe de caso. Esta investigación se basa en la historia clínica, por lo que no habrá contacto ni intervenciones con los pacientes; toda la recolección fue realizada por investigadores con base en la historia clínica. Ningún paciente estuvo en riesgo debido a las intervenciones.

Todas las conductas y acciones realizadas por los investigadores están alineadas con el informe Belmont, todos los datos fueron recopilados y analizados de manera adecuada y transparente con la participación activa del autor correspondiente y está certificado en buenas prácticas clínicas por las redes de ensayos clínicos del NIDA.

Los investigadores declaran abiertamente que no cuentan con apoyo económico de ningún tipo y que este proyecto de investigación tiene fines puramente académicos. Debido a los métodos de este estudio, no fue necesario

presupuesto, y los miembros del grupo investigador declaran su compromiso absoluto en la recopilación y análisis de datos sin intereses económicos.

REFERENCIAS

1. Mayerle J, Sendler M, Hegyi E, Beyer G, Lerch MM, Sahin-Tóth M. Genetics, Cell Biology, and Pathophysiology of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156(7):1951-1968.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.081>
2. Yadav D, Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-61. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.068>
3. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254-272.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>
4. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute Pancreatitis. *JAMA*. 2021;325(4):382. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.20317>
5. Muñoz D, Medina R, Botache WF, Arrieta RE. Pancreatitis aguda: puntos clave. Revisión argumentativa de la literatura. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2023;38:339-351. <https://doi.org/10.30944/20117582.2206>
6. Rojas CA, Salazar Otoya N, Sepúlveda Copete M, Maldonado Gutiérrez C, Castro Llanos AM, Gómez Córdoba Y, et al. Características clínicas de pacientes con pancreatitis aguda atendidos en un hospital de alta complejidad en Cali. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2021;36(3):341-8. <https://doi.org/10.22516/25007440.682>
7. Kundumadam S, Fogel EL, Gromski MA. Gallstone pancreatitis: general clinical approach and the role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Korean J Intern Med*. 2021;36(1):25-31. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.537>
8. Huang W, Booth DM, Cane MC, Chvanov M, Javed MA, Elliott VL, et al. Fatty acid ethyl ester synthase inhibition ameliorates ethanol-induced Ca²⁺-dependent mitochondrial dysfunction and acute pancreatitis. *Gut*. 2014;63(8):1313-24. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304058>
9. Curto C, Caillard C, Desurmont T, Sebag F, Brunaud L, Kraimps JL, et al. Pancréatite aiguë et hyperparathyroïdie primaire: étude multicentrique de l'Association francophone de chirurgie endocrinienne. *J Chir (Paris)*. 2009;146(3):270-4. <https://doi.org/10.1016/j.jchir.2009.06.016>
10. Kabil MF, Nasr M. Deferasirox: A comprehensive drug profile. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2024;49:1-18. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2023.11.001>
11. Stumpf JL. Deferasirox. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2007;64(6):606-16. <https://doi.org/10.2146/ajhp060405>
12. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Séchaud R, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet*. 2003;361(9369):1597-602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13309-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13309-0)
13. Cappellini MD. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassmia. *Blood*. 2006;107(9):3455-62. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-08-3430>
14. Vichinsky E, Bernaudin F, Forni GL, Gardner R, Hassell K, Heeney MM, et al. Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade®) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2011;154(3):387-97. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08720.x>
15. European Medicines Agency. Ficha técnica o resumen de las características del producto. European Medicines Agency; 2008 [consultado el 17 de febrero de 2024]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190719145377/anx_145377_es.pdf
16. Health Sciences Authority. Risk of pancreatitis associated with the use of deferasirox in paediatric patients [Internet]. HSA; 2015 [consultado el 17 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/risk-of-pancreatitis-associated-with-the-use-of-deferasirox-in-paediatric-patients>
17. Novartis. Jadenu® (deferasirox) Handbook. Singapore: Novartis; 2021 [consultado el 17 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.hsa.gov.sg/docs/default-source/hprg-vcb/pem-pmg-pac/jadenu_pmg_sg2305221982_17052021_adminupdate_22052023.pdf
18. Departamento de Farmacovigilancia. Informe anual. Buenos Aires: Departamento de Farmacovigilancia, Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica; 2017 [consultado el 20 de febrero de

2024]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/farmacovigilancia-informe_2017.pdf

19. Ministerio de Salud. Disposición 3363-16 [Internet]. Buenos Aires; Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos; 2016 [consultado el 20 de febrero de 2024]. Disponible en: https://boletin.anmat.gob.ar/Abril_2016/Dispo_3363-16.pdf