

# Pancreatitis Aguda como consecuencia del uso de Orlistat

## Acute Pancreatitis as consequence of the use of Orlistat

Claudia Mariela Cruz Copa<sup>1</sup>, Mariela Delgadillo Céspedes<sup>1</sup>, Juan Pablo Delgadillo López<sup>1</sup>  
Dr. Gonzalo Torres Ortiz<sup>2</sup>

### RESUMEN

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio del páncreas desencadenada por la auto digestión ante la activación de sus pro fermentos, tiene un manejo urgente ya que pone en peligro la vida del paciente. El reciente ingreso de *Orlistat*, un fármaco inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática para tratar la obesidad, a través de su venta creciente sin receta se ha estado traduciendo en una mayor frecuencia de eventos adversos sobre todo gastrointestinales (diarrea grasa, esteatorrea, incontinencia, pero con insignificantes efectos sistémicos) con complicaciones por un mal uso, entre éstos la pancreatitis cuyo mecanismo causal no está aún determinado en su totalidad. Hasta la fecha se han reportado a la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) 99 casos de pancreatitis aguda relacionadas con el uso de *Orlistat*, no habiéndose encontrado reportes de casos similares en América Latina.

En el caso clínico una adolescente de 15 años de edad, desencadenó un cuadro típico de severa pancreatitis aguda con necrosis de más del 50% asociada a colección peripancreática clasificada como Baltazar D- E, Ranson de 5 a 6, secundaria al consumo de *Orlistat* para su obesidad grado III, apoyando esto con los criterios de probabilidad de Naranjo.

### ABSTRACT

Acute pancreatitis is an inflammatory process of the pancreas, triggered by self digestion before activation of their pro fermentos, it has a urgent management because it endangers the life of the patient. The recent accession of *Orlistat*, an inhibitor drug of lipase gastric and pancreatic to treat obesity, through its growing sale without a prescription has been translated in a greater frequency of especially gastrointestinal adverse events (fatty diarrhea, steatorrhea, incontinence, but with negligible systemic effects) with complications from misuse, among these pancreatitis whose causal mechanism is not yet determined in its entirety. To date, the U S Food and Drug Administration (FDA) have been reported 99 cases of acute pancreatitis associated with the use of *Orlistat*, not having found reports of similar cases in Latin America.

In the clinical case a 15-year-old teenager, triggered a typical pattern of severe acute pancreatitis with more than 50% necrosis associated with peripancreática collection classified as Baltazar D-E, Ranson of 5-6, secondary to the use of *Orlistat* for his obesity grade III, supporting this with the criteria of probability of Naranjo.

### INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio del páncreas desencadenada por la auto digestión ante la activación de sus pro fermentos<sup>1</sup>, tiene un manejo urgente ya que pone en peligro la vida del paciente<sup>2</sup>.

Los fármacos como causa de pancreatitis aguda (PA) son menos frecuentes que la coledocistitis y alcohol, sin embargo, dada la extensa lista de medicamentos que se consideran causantes de PA, no es tan extraño encontrar a pacientes con este cuadro, en el que la única causa posible es la introducción reciente de un nuevo medicamento<sup>1</sup>.

En 1997 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de *Sibutramina* y *Orlistat* para tratar la

obesidad, éste último (nombre comercial *Xenical, Alli*), es un inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática que actúa a nivel local impidiendo la absorción de las grasas de la dieta<sup>3</sup>; su venta sin receta se ha estado traduciendo en una mayor frecuencia de eventos adversos de suma importancia debido a las complicaciones por un mal uso. Los graves efectos secundarios de *Orlistat* son sobretodo gastrointestinales, daño hepático biliar y la rara pancreatitis cuyos mecanismos causales aún no determinados es que implica efectos locales de las enzimas pancreáticas / metabolitos en los conductos acinares y el duodeno<sup>4</sup>, o una relacionada coledocistitis.

A nivel mundial hasta la fecha se han reportado a la FDA 99 casos de pancreatitis aguda relacionadas

<sup>1</sup>Estudiantes de Medicina, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia.

<sup>2</sup>Asesor, Vicepresidente de la Sociedad Boliviana de Cirugía. Cochabamba, Bolivia

Correspondencia a:  
Claudia Mariela Cruz Copa  
marielita\_2890@hotmail.com

**Palabras claves:** Pancreatitis aguda, Orlistat, Obesidad

**Keywords:** Acute Pancreatitis, Orlistat, Obesity

**Procedencia y arbitraje:** no comisionado, sometido a arbitraje externo.

**Recibido para publicación:**  
30 de septiembre de 2011  
**Aceptado para publicación:**  
11 de noviembre de 2011

**Citar como:**  
Rev Cient Cienc Med  
2011;14(2): 35-38

#### Abreviaciones y acrónimos utilizados en este artículo:

**FDA** = Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

**PA** = Pancreatitis Aguda

**RHA +** = Ruidos Hidroaéreos Positivos

**UCI** = Unidad de Cuidados Intensivos

**NPO** = Nada por Vía Oral

**GPT** = Transaminasa glutámico-pirúvica

**GOT** = Transaminasa Glutámico Oxalacética

**ERCP** = Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica

**EV** = Endovenosa

con el uso de *Orlistat*, descritas de acuerdo al conocimiento de la literatura, no habiéndose encontrado reportes de casos similares en América Latina<sup>5</sup>.

El diagnóstico de PA por fármacos es más probable cuando se cumplen 4 condiciones (según la escala de probabilidad de Naranjo): *a*) se descartan las causas más frecuentes; *b*) hay un intervalo de tiempo apropiado entre la introducción del fármaco y la inducción de la PA (de 4 a 8 semanas); *c*) hay un claro mecanismo patogénico subyacente, y *d*) el más importante, recidiva del cuadro al reintroducir el medicamento<sup>6,7</sup>.

Por lo dicho anteriormente, nos damos el placer de presentar el caso clínico de una adolescente que desarrolló pancreatitis aguda secundaria a la terapia con *Orlistat* en la ciudad de Cochabamba – Bolivia.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 15 años de edad, estudiante, procedente de la ciudad de Cochabamba es referida al servicio de cirugía mujeres del Hospital clínico Viedma por presentar un cuadro de más o menos 28 horas de evolución, caracterizado por presentar dolor de tipo espasmódico e intermitente en epigastrio, de leve intensidad en un inicio que fue progresando hasta ser insoportable, irradiándose al flanco derecho e izquierdo, acompañado de náuseas que llegaron al vómito en 4 oportunidades, de contenido alimentario en un inicio, volviéndose porráceo y luego bilioso en moderada cantidad, que en última instancia la llevaron a desmayarse. Indica que anteriormente tuvo episodios similares pero leves después de la ingesta copiosa de alimentos y cuyo dolor calmaba con mate de coca.

Dentro de sus antecedentes la paciente cursa con obesidad grado III en tratamiento por 90 días con *Orlistat* (120 mg 3 veces al día) y *Sibutramina* (10mg día), con un cumplimiento irregular, ya que en las oportunidades que olvidó tomar el medicamento se automedicó con dosis dobles o triples para compensarlo, además refiere llevar una alimentación de tipo compulsiva, rica en grasas saturadas y carbohidratos, y mantener una vida sedentaria. No refiere consumir bebidas alcohólicas ni fumar.

Al examen físico la paciente se encuentra en regular estado general, orientada en las tres esferas, afebril, mucosas húmedas y rosadas, con catarsis y eliminación de gases negativa.

Los signos vitales FR: 18/min, pulso: 82 /min, temperatura: 36,7, P. Arterial 110/60mmhg, peso 90Kg.

Al examen regional se observa en nariz presencia de sonda naso gástrica a caída libre con contenido

bilioso de mas o menos 300 cc para 6 horas; en abdomen se evidencia distensión a expensas de tejido celular subcutáneo, RHA (+) hipoactivos, blando, depresible, doloroso a la palpación superficial y profunda a nivel del hipocondrio derecho y epigastrio. A nivel genitourinario se observa Sonda Foley conectado a bolsa colectora con contenido de orina colúrica de +/- 200 cc para 6 horas.

### Iterconsultas y Resultados recientes

El examen de química sanguínea, presenta una bilirrubina total de 3,5 y directa de 2,2, amilasa de 987 ua/dl, glucemia de 123mg/dl y calcio de 1,02, GOT de 270ui/L y GPT de 335 ui/L

La ecografía reporta dilatación de vía biliar intra y extra hepática, y colelitiasis; se maneja con sonda naso yeyunal para nutrición parenteral vía amarilla exclusiva para DSA 50% 500ml + 10 UI de insulina cristalina regular a 20 cc/ hora. Una posterior ERCP confirma colelitiasis y estenosis de colédoco secundaria a compresión pancreática, se realiza esfinterotomía endoscópica. La Tomografía Axial Computarizada de abdomen con contraste reporta severa pancreatitis aguda con necrosis del mas del 50% relacionada a colecciones pancreáticas (figura 1) clasificándola en Baltazar D – E (ver Tabla 1) con score 7 – 8, además de demostrar íleo intestinal reflejo, moderada colestasis intrahepática, atelectasia basal bilateral a predominio izquierdo asociada a derrame pleural.

Luego de siete días de internación sin mejoría se solicita interconsulta con terapia intensiva del Hospital Viedma presentando cinco criterios de Ranson (Ver anexo), catalogando la afección en Pancreatitis Aguda grave, al día siguiente se la transfiere a un centro de especialidad (Instituto Gastroenterológico Japonés Boliviano) presentando anemia (Hb 10,5g/%), leucocitosis (17,400mm<sup>3</sup>) y aumento de segmentados (77%) compatibles con un proceso infeccioso.

Luego de dieciocho días de internación manteniendo el regular estado general en UCI, se realiza Ecografía abdominal reportando colección líquida peripancreática, e imagen compatible a pseudoquistes en relación a la cola y bazo de 9 x 7 cm de diámetro; en Tomografía Axial con contraste pancreatitis aguda con necrosis de más del 50% asociada a colección peripancreática y posterior a cola de páncreas, así como diminuta colección laminar en región periférica y anterior a esta glándula y otra en transcavidad de epíplones, (Baltazar E, con score de 8), moderada hepatomegalia con colestasis intrahepática (figura 2 y 3), atelectasia basal predominantemente izquierda, asociada a escaso derrame pleural y bandas de atelectasia laminar y paquipleuritis en base pulmonar derecha.

Adicionando una semana de internación la paciente es dada de alta, en un buen estado general y con un pronóstico de una posible cirugía posterior.

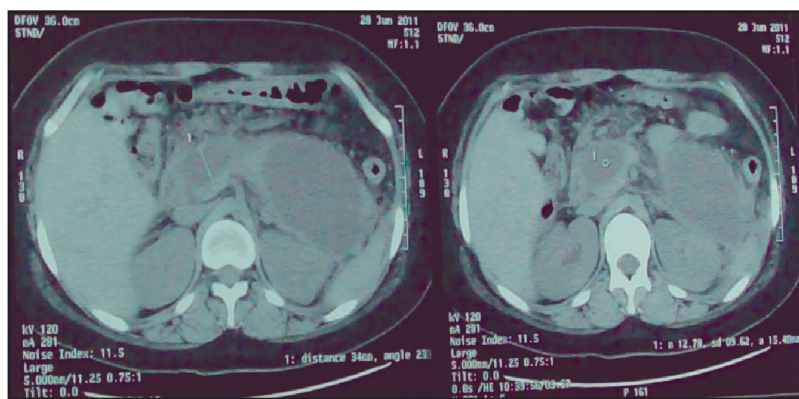
**Diagnóstico Diferencial:** *Colecistitis Aguda*; Los cálculos biliares suelen producir síntomas si originan inflamación u obstrucción tras emigrar hasta el conducto cístico o alcanzar el conducto colédoco. El síntoma más específico y característico de coledocitis es el cólico biliar. El dolor visceral resultante suele ser intenso y mantenido, o se manifiesta como una sensación de presión en el epigastrio o en el hipocondrio derecho, que con frecuencia se irradia hacia la región interescapular, la escápula derecha o el hombro. Es constante y no intermitente. El episodio de dolor vesicular que persiste más de 5 horas, los episodios de dolor vesicular suelen acompañarse de náuseas y vómitos. La elevación de la bilirrubina sérica, la fosfatasa alcalina o de ambas sugiere la presencia de un cálculo en el colédoco. La fiebre o los escalofríos con dolor vesicular suelen señalar una complicación como colecistitis, pancreatitis o colangitis. El cólico vesicular puede ser desencadenado por el consumo de una comida grasosa, por comer en abundancia después de un ayuno prolongado, o por una comida normal; suele ser nocturno.

**Tratamiento Aplicado:** En salas de cirugía general se administra Solución fisiológica 1000cc, *Omegrastiu*, Espasmódico *Dioxadol* para estabilizar a la paciente. El manejo general se inicia en base a : 1) NPO 2) SNG, bolsa colectora 3) Posición Semifowler, vendaje intermitente de *NNEI* 4) O2 humidificado 5) EV: Solución fisiológica 1000cc + 2ml KCl + 2 ml complejo B, *Diclofenaco* + ½ *Furosemida* + 1gr. *Vitamina C*, 6) *Cefotaxima* 1gr c/8h EV, *Ciprofloxacina* 400mg c/12h EV, *Ranitidina* 50mg c/8h EV, *Metoclopramida* 1ampolla c/8h EV, *Gluconato de Ca* 1 ampolla c/12h EV, *Dipiraco* 1ampolla EV, *Dipiraco* 1ampolla EV si la temperatura > 37,5°C, *Fenoxaportion* 20mg c/24h SC, todo esto sin llegar a una evolución favorable.

## DISCUSIÓN

Después del reporte de 99 casos de pancreatitis relacionados con el consumo de *Orlistat*, la creciente tasa de obesidad refleja que el uso de este nuevo fármaco supuestamente seguro se elevará, y el estudio y detección temprana de sus efectos adversos impedirá que se llegue a complicaciones que aún son raras para el mundo.

La pancreatitis inducida por fármacos representa el 2% de todos los casos de pancreatitis<sup>8</sup>, en comparación con el 80% del alcoholismo y afección biliar. El diagnóstico de pancreatitis relacionados con las dro-



**Figura 1:** Páncreas notablemente deformado con hipo densidad generalizada y difusa apreciándose únicamente pequeño tejido pancreático libre y/o normal en la región proximal del cuerpo pancreático a nivel de la cabeza del páncreas aproximadamente 4,8 cm, cuerpo 4,7cm y a nivel de la cola 5.4cm, los contornos poco definidos, flemón peripancreático en relación a la cola del páncreas. No se evidencia aunque no se descarta pequeña colección hacia la trans cavidad de epiplones.

### CRITERIOS DE RANSON EN PANCREATITIS AGUDA NO BILIAR

Admisión o Diagnóstico	Durante las primeras 48 horas
Edad >55 años	Caída del Hematocrito 10%
Leucocitos > 16000/mm <sup>3</sup>	X ↑ BUN > 5mg /dl
Glucemia > 200mg/dl	Calcemia < 8mg/dl
LDH > 350 UI	X PaO <sub>2</sub> <60 mmHg
TGO > 250 UI	X Déficit de Base > - 4mmol/L
	Déficit estimado de fluidos > 6L

*Tabla 1:* Criterios de Ranson puntaje de 5 - 6 del paciente, con una mortalidad del 40%  
 LDH = Lactato Deshidrogenasa  
 TGO = Transaminasa Glutámico Oxalacética  
 BUN = Nitrógeno Ureico en Sangre

gas se realiza por exclusión de otras causas de pancreatitis, en el presente caso la paciente no muestra antecedente de alcoholismo, antecedentes familiares de hiperlipidemia o pancreatitis, o antecedentes de trauma, además que no consumió ningún medicamento a largo plazo asociado con una pancreatitis, apoyando a los criterios de probabilidad de Naranjo que sugiere que *Orlistat* fue el agente etiológico principal; aunque no se excluye que la evidencia de cálculos biliares en la tomografía computarizada puede haber sido un factor contribuyente, la introducción de *Orlistat* se convierte en el agente precipitante activo.

El *Orlistat* parece ser relativamente seguro y bien tolerado tratamiento en la pérdida de peso para su uso en la población adolescente, sin embargo, algunos estudios sugieren que existe una incidencia algo mayor de efectos adversos gastrointestinales en ellos, incluyendo *hipovitaminosis D* a pesar de los suplementos vitamínicos.

Por lo tanto, el uso de *orlistat* en pacientes <16 años de edad sigue considerándose experimental, y no hay aprobación de la FDA de la droga para su uso en niños y adolescentes en este momento.

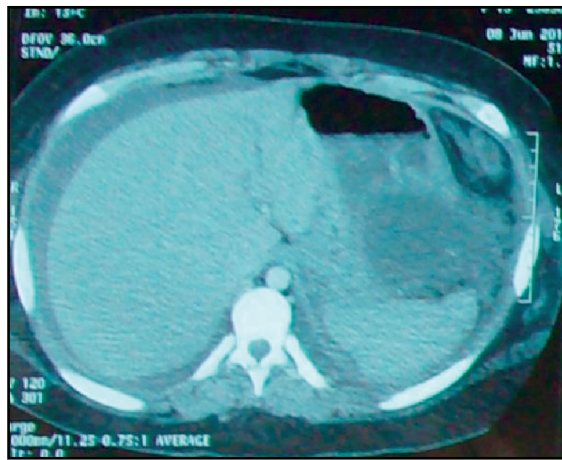


Figura 2 : Hígado ligeramente aumentado de tamaño, con disminución de la densidad del parénquima, no se evidencia lesiones focales o difusas.

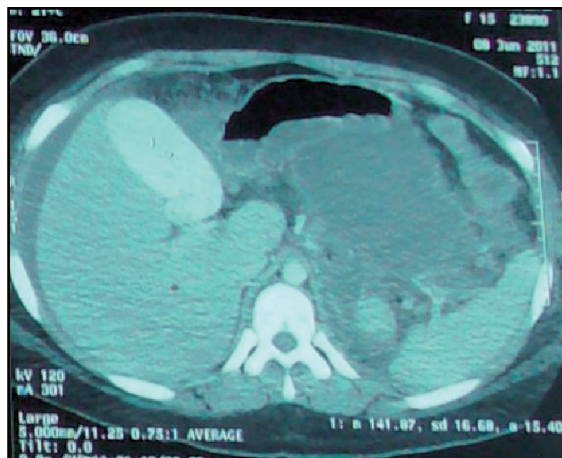


Figura 3 : Vesícula biliar distendida con presencia de medio de contraste y diminutos efectos de llenado intrínsecos.

Por ello es de gran importancia destacar que la paciente presentada en el caso clínico, una adolescente de 15 años, con una susceptibilidad mayor a los efectos adversos del medicamento, y justamente afectada por uno de los más peligrosos (alto nivel de mortalidad) y no bien estudiados aún, tuvo una buena evolución pudiéndose deber a la edad de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. García Aguilera, Xavier; Teruel Sánchez-Vegazo, Carlos; Crespo Pérez, Laura; Moreira Vicente, Víctor. **Published in Med Clin (Barc)**. 2008; 130:557. - vol.130 núm 14.
2. Whitcomb DC. **Clinical practice. Acute pancreatitis**. *N Engl J Med* 2006; 354:2142-50. Ortíz FE, Miranda NE, Moirano JJ, Fassi JC, Cirugía. 3a Edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 1993; 76.1-76.11.
3. Zhi J, Melia AT, Guerciolini R, Chung J, Kinberg J, Hauptman JB et al. **Retrospective population based analysis of the dose response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers**. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 82-5.
4. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, Nakou ES, Mikhailidis DP, Elisaf MS. **Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review**. *Drug Saf* 2008; 31:53-65
5. Steinberg WM. Acute pancreatitis. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. **Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease**. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Science; 2006. pag.1241-69.
6. 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; 30:239-45
7. Forsmark CE, Baillie J. **AGA Institute technical review on acute pancreatitis**. *Gastroenterology*. 2007; 132: 2022-44
8. Wilmink T, TW Frick. **Inducido por fármacos pancreatitis**. Seguridad de los medicamentos. 1996, 14:406-423