

Caso clínico

Uso de linagliptina y una probable asociación con un cuadro de coledocolitiasis

Montero-Sánchez P. (1), Islas-Rodríguez J.P.(2), García-Guerrero E.M. (3), Romero-Rosa S, (3) Cortez-Resendez A. (3)

(1) Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), (2) Universidad del Valle de México (UVM), campus Zapopan, Jalisco, (3) Universidad Autónoma de Guadalajara (UAG).

Resumen

Introducción: la diabetes mellitus es una enfermedad en la cual el páncreas no produce la insulina adecuada o los tejidos periféricos no la utilizan. La linagliptina, un inhibidor de DPP4 novedoso para el tratamiento de la diabetes, ha presentado un buen perfil de seguridad y pocos efectos adversos, además de funcionar adecuadamente en el control de la glucemia y frenando la progresión a la falla de las células B pancreáticas, siendo útil en pacientes con insuficiencia renal. **Caso clínico:** masculino de 74 años que inicia su padecimiento el día 25 de junio (20 días antes de presentarse a consulta) con astenia, adinamia, anorexia, fiebre, acolia, coluria, dolor abdominal e ictericia; los datos se iniciaron al consumo de linagliptina, la cual se prescribió por ser paciente con DM II y al no haber sitagliptina que era junto con metformina sus hipoglucemiantes de costumbre. Tras los estudios diagnósticos se llega a la conclusión de que se trata de coledocolitiasis y que probablemente solo fue coincidencia con el consumo de linagliptina y no una toxicidad del fármaco. **Comentarios:** siempre en la práctica médica diaria estar al pendiente de nuevas reacciones o interacciones medicamentosas y más con fármacos novedosos. **Discusión:** aunque se pensaba que el cuadro clínico podía haber sido desencadenado por el uso de linagliptina, la evaluación diagnóstica concluyó en coledocolitiasis, pero aun así cabría la duda de si la linagliptina actuó como factor para que se desencadenara el cuadro. **Conclusión:** es difícil dada la poca experiencia con el uso de los DPP4 y la poca bibliografía de reacciones adversas mencionar una asociación firme en este caso clínico.

Palabras clave: DM, Inhibidores DPP4, Perfil de seguridad, Insuficiencia renal, control de glucemia

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus type 2 is an illness in which the pancreas does not produce sufficient insulin for the body, or the receptors of the peripheral tissues are down regulated. Linagliptin is a DPP4 inhibitor used for the treatment of diabetes, and it has shown to have a safety profile with few side effects. Patients with renal insufficiency may also benefit from Linagliptin; it controls hypoglycemic states and reduces the progression of pancreatic beta cell failure. **Clinical case:** On June 25th 2016, a 74-year-old male reported having symptoms of asthenia, adynamia, anorexia, fever, acholia, choluria, abdominal pain, and jaundice for the past 20 days. The patient was on a daily regimen of Sitagliptin and Metformin combination; however, he was prescribed Linagliptin due to non-availability of Sitagliptin. Shortly after taking this new medication, his symptomatology began. After several medical exams, doctors came to the conclusion that his symptomatology was due to choledocholithiasis, rather than a side effect of the new medication, Linagliptin. Doctors deemed it a coincidence. **Commentary:** In daily medical practice, the entire medical team should always be aware and vigilant of any new reactions or interactions between drugs, especially with new drugs. **Discussion:** Although the clinical presentation of the patient was originally thought to be a linagliptin side effect, further evaluation of the patient concluded a diagnosis of choledocholithiasis. However, there is still doubt on linagliptin possible involvement as a triggering factor for this patient's clinical presentation. **Conclusion:** It is difficult to conclude an association due to the lack of experience with DPP4 and few documented side effects, therefore it is difficult to firmly state a direct association of Linagliptin consumption with this patient's clinical case.

Keywords: DM, I DPP4, Security profile, Kidney disease, glycemia's control

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce, ya sea por resistencia o alteraciones en ésta. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia, que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos.¹

A medida que la diabetes mellitus 2 (DM 2) evoluciona, la pérdida progresiva en la función de la célula B es la clave que hace indispensable la intensificación del tratamiento. Debido a la cronicidad de la DM 2 los fármacos convencionales acusan crecientes limitaciones, entre ellas: incremento en el riesgo de hipoglucemia (sulfonilureas, insulina), ganancia de peso corporal (sulfonilureas, tiazolidinedionas, insulina), efectos gastrointestinales (metformina) o edema e insuficiencia cardíaca, así como disminución de la densidad mineral ósea (tiazolidinedionas). A diferencia del tratamiento con tales agentes convencionales, los inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) parecen ser eficaces para evitar la progresiva declinación en la función de la célula B, preservar la capacidad secretora de insulina y no afectar el peso corporal. Estas características los convierten en agentes idóneos para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con DM 2.²

La linagliptina un inhibidor de la DPP-4, aprobado en Alemania el 23 de junio del 2011 por la agencia europea de medicamentos, para su uso en pacientes con DM 2, se recomendó en monoterapia para quienes no tienen un adecuado control pese a la dieta y el ejercicio; además, en quienes la metformina no es tolerada o en quienes tienen insuficiencia renal.³ También en doble terapia con metformina o con insulina, y en triple terapia con metformina-sulfonilureas o con metformina-insulina. No está autorizada en doble terapia con sulfonilureas, ni con pioglitazona, o como terapia combinada de inicio, y está contraindicada en DM 1 o cetoacidosis diabética. En general, la administración en monoterapia de los distintos iDPP-4 induce reducciones promedio en la glucosa plasmática de ayuno de 18 mg/ dL (10 a 35 mg/dL), en la glucosa posprandial de 25 mg/dL (20 a 60 mg/dL) y en la HbA1c de 0.7% (0.4 a 1%)⁸. Hasta el momento, no se ha evaluado su efecto sobre la morbilidad. En la mayoría de los estudios el comparador es placebo. En un ensayo, la combinación linagliptina + metformina fue estadísticamente inferior a glimepirida + metformina, aunque cumplía el criterio

de no inferioridad cuestionado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Linagliptina no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, mientras que sitagliptina, saxagliptina y vildagliptina sí. Aun así, no existe evidencia de que linagliptina ofrezca ventajas significativas respecto a otras gliptinas en cuanto a eficacia y seguridad. Se debe establecer su seguridad a largo plazo, en relación con los efectos derivados de la inhibición de la enzima DPP-4 relacionados con el sistema inmunitario (infecciones, reacciones de hipersensibilidad, lesiones cutáneas, etc.) y la posibilidad de desarrollar pancreatitis, así como su seguridad cardiovascular.⁴

Mecanismo de acción

Es un derivado de xantina que inhibe la forma reversible y competitiva de la enzima DPP-4 (dipeptidil-peptidasa 4) implicada en la degradación de las hormonas incretinas GLP-1 (péptido similar al glucagón) y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa). Tal inactivación reduce la vida media (t1/2) de GLP-1 a uno o dos minutos, y la de GIP a cinco a siete minutos. Estas hormonas incretinas aumentan la secreción de insulina y disminuyen la secreción de glucagón con un comportamiento glucosa dependiente, asimismo regulan la proliferación y la citoprotección de las células B.^{5,2}

Dosis recomendada: 5-10 mg día. Si se añade a metformina, mantener la dosis de ésta; en combinación con sulfonilurea o con insulina, considerar una dosis menor de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia. Puede tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día.

Efectos Adversos

Uno de los principales es la hipoglucemia y le siguen efectos gastrointestinales como: diarrea, náuseas, estreñimiento, este último visto más en el uso con insulina. Otras Reacciones como nasofaringitis, dolor de espalda y extremidades, hipertensión, pancreatitis, alteraciones cardíacas como IAM, miocarditis y reacciones de hipersensibilidad.⁵

En la bibliografía solo se ha reportado un caso de toxicidad hepática en un paciente de 75 años con infección asintomática por virus de hepatitis C, que apareció primero con linagliptina y posteriormente con sitagliptina. El primer evento sucedió a las 5 semanas de comenzar el tratamiento con linagliptina, tras unos exámenes de rutina para una cirugía de catarata se observó alteraciones

significativas en el perfil hepático el cual, a los 3 meses de retirado el fármaco, se normalizo y en la segunda ocasión se le indicó metformina/sitagliptina 850/50 mg, 2 veces al día y dado el antecedente, se solicitó perfil hepático, el cual mostraba citolisis que cedió tras dos meses de suspendido el fármaco. Cabe destacar que la edad del paciente, la infección por VHC y los medicamentos concomitantes que ya consumía (atorvastatina, venlafaxina y ácido alendronico) pudieron hacer más vulnerable la presencia de este efecto secundario.⁶

Aunque a lo largo de la historia el uso de los iDPP-4 se ha hablado de que predisponen a pancreatitis, un metanálisis publicado en marzo del 2015 menciona que no se encontró diferencia significativa para la presentación de pancreatitis aguda en el uso de DPP-4 con Odds ratio de 1.09: 95% CI (0.84-1.40), por lo cual, pacientes con DM2 y uso de estos medicamentos no tienen mayor riesgo de presentar pancreatitis.⁷

Ventajas Farmacológicas

No se dispone de evidencia de que la linagliptina ofrezca ventajas clínicamente significativas respecto al resto de los antidiabéticos orales en cuanto a su eficacia y seguridad a largo plazo aun es desconocida por lo que no supone un avance frente a las alternativas terapéuticas disponibles.⁸ Pero estudios en ratas con el uso de linagliptina más una dieta normal, y otro solo con dieta por 60 días, aportó resultados impresionantes de que aquellos animales tratados con este medicamento la masa de islotes y células B fue mayor.⁹ Lo cual es indicativo de que evita el deterioro celular, fisiopatogenia propia que se va presentando en la DM 2.

En cuanto a la seguridad, las principales ventajas de los iDPP-4 estriban en que su administración se relaciona con una incidencia muy baja de episodios de hipoglucemia, son muy bien tolerados y su efecto en el peso corporal es neutro. Además, en general, tienen una vida media (t1/2) prolongada, lo que permite la dosificación única diaria.

La excreción de los iDPP-4 es por vía renal, con excepción de la de linagliptina, que es por vía enterohepática; al tener una excreción no renal, la administración de linagliptina no requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal disminuida.⁹ Por lo tanto en monoterapia y en tratamiento combinado con metformina, linagliptina satisface los criterios de eficacia terapéutica planteados en el metanálisis de referencia y por lo cual es de los más usados.¹⁰ Además, la linagliptina en particular ha demostrado efectos antioxidantes y antiinflamatorios

que atenúan las complicaciones cardiovasculares de la diabetes y mayor potencia vasodilatadora directa.

La absorción por vía oral es excelente para linagliptina > 70%.

Distribución:

- Se distribuyen ampliamente en el organismo.
- No cruzan la barrera hematoencefálica en gran medida.
- Son capaces de cruzar la placenta libremente.
- La unión a proteínas es muy baja; sólo linagliptina se encuentra unida.

Interacciones con otros Medicamentos

La linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo débil y de débil a moderado; además, es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P de forma leve. Con los medicamentos que se ha visto interacción es: rifampicina y ritonavir al alterar las concentraciones de los fármacos.¹¹

Caso Clínico

Se trata de paciente masculino de 74 años que inicia su padecimiento el día 25 de junio (hace 20 días a la consulta) con ataque al estado general, astenia adinamia anorexia, fiebre (no cuantificada), acolia, coluria, dolor abdominal e ictericia, el paciente asocia los datos al inicio de consumo de linagliptina, la cual se prescribió por ser paciente con DM II y al no haber sitagliptina, que era junto con metformina sus hipoglucemiantes de costumbre, y refiere mejora del cuadro al suspender la linagliptina.

El paciente además de presentar DM II tiene antecedentes de dislipidemia, por lo cual consume sinvastatina y ezetimibe; e Hipertensión arterial sistémica en tratamiento con enalapril, alcoholismo crónico de 35 años de evolución, una o dos veces por semana, hasta llegar a la embriaguez.

El paciente se presenta al servicio de gerontología donde se decide envía a tomar exámenes de laboratorio reportando BT de 30.5, BD de 25.6, BI de 4.89, AST 70, ALT 54, gamaglutamil trasnpeptidas de 119, FA de 323.5, Na de 129 y cloro de 88, glucosa de 140 y triglicéridos de 524 resto de los estudios normales, por lo que no se mencionan.

También se solicitó antígeno contra hepatitis B y C, los cuales fueron negativos; acudiendo también al servicio de epidemiología quien sugiere probable efecto adverso por el cambio a linagliptina.

El USG de hígado y vías biliares reporta vesícula biliar con presencia de lodo biliar y lito cuyo diámetro mayor son de 20 x 11 mm, en relación a litiasis vesicular crónica, colédoco de 7 mm. Resto de valoración de hígado y vías biliares de características ecográficas normales y se sugiere valoración por el servicio de cirugía general, por lo cual se canaliza al HRVGE, al servicio de cirugía general por no tener la certeza de si el cuadro clínico era ocasionado por el consumo de linagliptina o se tratase de otro problema de la vía biliar y/o de patología hepática.

A su llegada al hospital el servicio de cirugía canaliza a urgencias al paciente donde se toman laboratorios en los cuales evidencia un síndrome colestásico a expensas de BT de 7.44, BD 5.79, BI 1.65, ALT 109, AST 93, DHL 442, amilasa 95, lipasa 76, por lo cual se toma USG de hígado y vías biliares donde se reporta colelitiasis con dilatación de vías biliares con colédoco que mide 11 mm.

El paciente pasa a CEPRE donde se muestra un colédoco dilatado con imágenes sugestivas de litos, los cuales se extraen previa esfinterectomía y mediante el balón con arrastre se observa adecuado vaciamiento del medio.

El paciente evolucionó adecuadamente presentándose asintomático con disminución de las bilirrubinas en BT de 5.84, BD 4.72, BI 1.12, ALT 85.9, AST 76, DHL 347. Con adecuada tolerancia de la vía oral a dieta blanda y evacuaciones presentes con los siguientes signos T. 36.2, FC89, FR19 y TA 103/60. Por lo que se da de alta.

Comentario

En la práctica médica diaria siempre se debe de prestar especial atención a las posibles reacciones farmacológicas y reportarse para que la sociedad médica establezca datos que ayuden a la adecuada prescripción de medicamentos y siendo los DPP4 fármacos novedosos seguir al tanto de probables nuevos efectos indeseados.

Discusión

Dada la correlación del paciente con la sintomatología se pensó en que probablemente podía haber sido desencadenada por el consumo del linagliptina, y más por los laboratorios de inicio que no sugerían un colédoco con dilatación importante (aunque según

las guías se considera los límites de dilatación de 6-10 mm¹²⁾ y elevación mixta de las bilirrubinas, aunque no muy importante de la bilirrubina indirecta y no el clásico patrón obstructivo.

Además de los efectos comunes y las recientes publicaciones de daño hepático y pancreatitis asociadas al fármaco. Se envió a clínica de 3er nivel donde se correlacionaron exámenes de laboratorio llegando al diagnóstico de coledocolitiasis y explicando que no fue más que coincidencia la toma de linagliptina con el inicio del cuadro de coledocolitiasis. O que probablemente se trate de un efecto de agudización del problema de litiasis ya crónico que presentaba el paciente por el uso de linagliptina, ya que se empiezan a ver efectos adversos de estos medicamentos faltaría más estudios de correlación. Además de individualizar en el caso de que nuestro paciente consume otros medicamentos. Se desconoce si el paciente alguna vez presentó pancreatitis agregada ya que cuando se tomaron enzimas pancreáticas estas estaban ligeramente elevadas y tiene varios factores aún más que la coledocolitiasis para presentarla como el alcoholismo y la hipertrigliceridemia.

Conclusión

Dada la reciente salida al mercado de estos nuevos hipoglucemiantes orales y a la poca bibliografía de efectos adversos reportados a la fecha, es difícil sopesar si en verdad se acompaña la linagliptina de efectos perjudiciales a nivel hepático-biliar como se pensaba en este caso, con la mayor utilización y experiencia que se dará del uso de estos DPP4 se comenzará a ver efectos a largo plazo y se tendrá que reportar más casos para encontrar una asociación firme, porque los estudios a la fecha afirma un perfil de seguridad muy bueno. De igual manera, señalar la importancia de la correlación clínica con los resultados de laboratorio, ya que como en el caso hasta en una segunda instancia se confirmó la dilatación de la vía biliar.

Recomendaciones

Es vital al encontrar pacientes con cuadros clínicos con varios diagnósticos probables y siempre evaluando la gravedad del cuadro, el envío a hospitales de tercer nivel donde las herramientas diagnósticas con las que se cuentan puede aclarar el ejercicio clínico diagnóstico.

Referencias bibliográficas

1. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
2. Sergio Zúñiga-Guajardo. René Rodríguez-Gutiérrez. Jorge Yamamoto-Cuevas. Sonia Citlali Juárez-Comboni. *Comparación de la eficacia de los iDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiperglucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2*. Med Int Méx 2015;31:441-453.
3. Linagliptina recomendada para su aprobación en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en Europa. Boehringer Ingelheim México y Eli Lilly and Company.23/junio/2016 índice de noticias.
4. Osakidetza. N. *Linagliptina cuarto inhibidor de la DPP-4 en el tratamiento de la DM2 y aun con dudas de seguridad a largo plazo*. Informe de evaluación completo. 202-2013.
5. Amoros-Paredes A, Martínez-Sesmero JM. *Linagliptina. hoja de evaluación de medicamentos de la Castilla-la Mancha*. Vol. XIV, No 4. 2013.
6. *Linagliptina*. Centro Andaluz de documentación e información de medicamentos FEM 2013(1).ISSN:22555773.
7. Patier-Peña JL, González-García A, López-Castellanos G, Sobrino-Grande C. *Hepatotoxicidad inducida por linagliptina y sitagliptina: ¿es un efecto de clase?*
8. Giordina CB, Sacerdote C, Nada E, Marafetti L, Baldi L. Incretin-based therapies and a cut pancreatitis risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Endocrine*2015marz, 48 (2) 461-71.PubMed.
9. *Linagliptina*. Centro Andaluz de documentación e información de medicamentos FEM 2013(1).ISSN:22555773.
10. Zúñiga-Guajardo S, Rodríguez-Gutiérrez R, Yamamoto-Cuevas J, Juárez-Comboni SC. *Comparación de la eficacia de los iDPP-4 actualmente disponibles y ventajas antihiperglucemiantes de linagliptina en pacientes con diabetes mellitus 2*. Med Int Méx 2015;31:441-453.
11. Messori A, Fadda V, Maratea D, et al. *Testing the therapeutic equivalence of alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin or vildagliptin as monotherapy or in combination with metformin in patients with type 2 diabetes*. *Diabetes Therapy* 2014; 5: 341-344.
12. Anexo i ficha técnica o resumen de las características del producto: linagliptina. Se puede encontrar: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf.
13. Irineo-Cabrales AB, Zambada-Sentíes C, Garduño-Espinosa J, Mejía-Arreguin H, Vadillo-Ortega F, Osuna-Ramírez I. *Construcción de una escala clínica-ultrasonográfica para el diagnóstico de coledocolitiasis*. *Rev. Gastroenterología Mex.*, Vol. 71, Núm. 3, 2006.