



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2023
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Relación entre gliflozinas y pancreatitis
aguda: Una revisión sistemática
Relationship between gliflozins and acute
pancreatitis: A systematic review**

Marina Stopa Couto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6061-5256>

Marina.stopacouto@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana

Marcelo Adrián Estrin

ORCID: <https://orcid.org/0000-00025748-3109>

Marceloadrian.estrin@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana

Relación entre gliflozinas y pancreatitis aguda: Una revisión sistemática

Relationship between gliflozins and acute pancreatitis: A systematic review

Autores: Stopa M. , Estrin M.

Resumen

Introducción: La pancreatitis aguda es una inflamación repentina del páncreas con posibilidad de presentar complicaciones severas. La diabetes es una enfermedad metabólica de condición crónica, causante de una gran parte de la morbimortalidad mundial. Aproximadamente el 90% de los pacientes con diabetes sufren diabetes del tipo II. Se realizaron varios estudios al respecto, y con muestras bastante amplias en términos cuantitativos. Dentro del tratamiento de la diabetes tipo II existen los hipoglucemiantes de los cuales hay un grupo llamado gliflozinas o también inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa (SGLT2is) como por ejemplo la canagliflozina y la empagliflozina. **Material y métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura disponible en bases de datos como PubMed, realizando pesquisas específicas que permitan identificar los reportes de casos de pancreatitis aguda asociada al uso de gliflozinas. Para ello se realizó una lectura exhaustiva de todos los artículos disponibles. **Resultados:** De los 4 artículos analizados la incidencia promedio de pancreatitis en pacientes que utilizaron gliflozinas fue de 0,38%. **Conclusión:** Se concluye que no es posible establecer relación causal entre el uso de gliflozinas y la aparición de pancreatitis aguda.

Palabras Clave: "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Mesh]; "Pancreatitis"[Mesh]; "Humans"[Mesh]; "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]; "Systematic Review" [Publication Type]

Abstract

Background: Acute pancreatitis is a sudden inflammation of the pancreas with the possibility of presenting severe complications. Diabetes is a chronic metabolic disease, the cause of a large part of global morbidity and mortality. Approximately 90% of patients with diabetes suffer from type II diabetes. Several studies were carried out in this regard, and with fairly large samples in quantitative terms. Within the treatment of type II diabetes there are hypoglycemic agents, of which there is a group called gliflozins or also inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2is) such as canagliflozin and empagliflozin. **Material and methods:** A systematic review of the literature available in databases such as PubMed was carried out, carrying out specific investigations to identify case reports of acute pancreatitis associated with the use of gliflozin. For this, an exhaustive reading of all the available articles was carried out. **Results:** Of the 4 articles analyzed, the average incidence of pancreatitis in patients who used gliflozin was 0.38%. **Conclusion:** We conclude that it is not possible to establish a causal relationship between the use of gliflozin and acute pancreatitis.

Keywords: "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Mesh]; "Pancreatitis"[Mesh]; "Humans"[Mesh]; "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]; "Systematic Review" [Publication Type]

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es una inflamación repentina del páncreas con posibilidad de presentar complicaciones severas. Resulta ser una de las causas más comunes de internación por patologías gastrointestinales [1].

La diabetes es una enfermedad metabólica de condición crónica, causante de una gran parte de la morbimortalidad mundial. Aproximadamente el 90% de los pacientes con diabetes sufren diabetes del tipo II [2]. Dentro del tratamiento de la diabetes tipo II existen los hipoglucemiantes de los cuales hay un grupo llamado gliflozinas o también inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa (SGLT2is) como por ejemplo la canagliflozina y la empagliflozina. [3]

Un artículo [1] que analizó 44912 pacientes no encontró asociación entre inhibidores SGLT2 y riesgo aumentado de pancreatitis con diabetes mellitus tipo II. Otro artículo [3], mostró que los agonistas del receptor péptido glucagón-like (GLP-1) presentan un alto riesgo de generar úlceras gástricas hemorrágicas, pero no pancreatitis aguda.

Se realizaron varios estudios al respecto, y con muestras bastante amplias en términos cuantitativos. Los efectos que se observaron en pacientes con diabetes tipo II y se trató de establecer su relación con el inhibidor SGLT2 son principalmente la amputación de miembro inferior, fractura de huesos, cetoacidosis diabética, lesión renal aguda, infecciones del tracto urinario, tromboembolismo venoso y pancreatitis aguda. Para estas investigaciones se dividió la muestra de pacientes, y se administró SGLT2 a una mitad de ellos, y GLP1 a otros, resultando en su gran mayoría poco fiables los resultados para aseverar que el inhibidor primero mencionado tenía una influencia directa en tales efectos secundarios [4].

Distintos estudios [5] que también trabajaron en base a una muestra dividida en pacientes a los que se administraba SGLT2 y GLP1, lograron encontrar un aumento de riesgo del 33% en fracturas óseas, 5% para lesión renal aguda, 19% para infección del tracto urinario, 38 % para tromboembolismo venoso y 112% para pancreatitis aguda

Aun dicho esto, tomando como ejemplo el análisis de una muestra realizada [6], los resultados obtenidos por el programa de CANVAS, respecto a la relación del SGLT2 en pacientes con diabetes Tipo II, y otros programas de investigación difirieron, tornando controversial el criterio para aseverar un vínculo entre estos.

Respecto a infecciones del tracto urinario, tromboembolismo venoso, lesiones renales y otras, los estudios [7][8] no lograron establecer un aumento del riesgo entre aquellos pacientes con diabetes II a los que se les administraron gliflozinas y aquellos que utilizaron el placebo [9].

Dicho todo esto, podemos señalar que existe una relación entre la reducción de la densidad mineral ósea de los pacientes con diabetes tipo II que utilizan inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa [10], pero cualquier otro tipo de efecto colateral es controversial, lo cual resulta en la imposibilidad de acreditar un efectivo aumento del

riesgo de padecer ciertas enfermedades señaladas anteriormente.

La pregunta PICO fue: ¿Existe relación causal entre el uso de gliflozinas y la pancreatitis aguda?

Con este trabajo se espera conocer el estado del arte hasta la fecha de la relación existente entre las gliflozinas y la pancreatitis aguda, suponiendo que no hay relación ya que por el mecanismo de acción del fármaco no debería de producirse inflamación en el páncreas, para ello es necesario revisar los reportes de casos que existen alrededor del mundo sobre pancreatitis en pacientes tratados con gliflozinas.

Para la confección de este marco teórico, se realizó una búsqueda bibliográfica con terminologías Mesh y operador booleano "AND". Se utilizaron los términos Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Mesh]) con 5120 resultados, luego se busca "Pancreatitis"[Mesh] con 55753 resultados.. Luego se busca "Pancreatitis"[Mesh] , Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Mesh]) AND "Pancreatitis"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh], lo cual arrojó 11 resultados.

La pregunta que motivó esta investigación, con temática sugerida por docentes de la Universidad Abierta Interamericana, fue ¿Existe relación causal entre el uso de gliflozinas y la pancreatitis aguda?, esta pregunta sigue el formato PICO para la elaboración de preguntas de investigación.

El objetivo de la investigación es investigar la relación o asociación entre el uso de gliflozinas como tratamiento de la diabetes tipo II y la incidencia de pancreatitis aguda en pacientes que reciben el tratamiento anteriormente mencionado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura disponible en bases de datos como PubMed, realizando pesquisas específicas que permitan identificar los reportes de casos de pancreatitis aguda asociada al uso de gliflozinas. Para ello se realizó una lectura exhaustiva de todos los artículos científicos disponibles que reportaron pancreatitis aguda asociada al uso de gliflozinas.

Los Criterios de Inclusión fueron: Artículos que reportaron pancreatitis asociada al uso de gliflozinas, artículos que describieron relación entre gliflozinas y pancreatitis aguda y artículos que relacionaron gliflozinas con pancreatitis aguda. Artículos publicados entre los años 2012 y 2022 inclusive.

Los criterios de Exclusión fueron: Artículos a los que no se pudo acceder a su texto completo. y artículos realizados sobre poblaciones no humanas. El ámbito de estudio fue el de la virtualidad de la Universidad Abierta Interamericana.

RESULTADOS

Para seleccionar los artículos que ingresaron a la revisión sistemática se buscaron artículos científicos que hayan

incluido las terminologías MeSH de "Pancreatitis" y de "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors", conectados a través de operador booleano "AND", con filtro de los últimos 10 años (2012 a 2022 inclusive). Esto permitió encontrar 12 artículos específicos. De los 12 artículos, 1 no fue posible extraer datos ya que no reportaba cantidad de pacientes, 7 no fueron posibles acceder para su lectura completa y por eso fueron desestimados para la presente revisión.

De los 4 artículos seleccionados, se extrajeron datos y fueron dispuestos en la **[Tabla1]** para una disposición más prolija de los datos.

De los 4 artículos analizados, 1 fue estudio observacional [1], 1 reporte de caso [12], 1 revisión sistemática [2] y 1 estudio de cohorte [7]. El total de pacientes que utilizaron gliflozinas fue de 179.317, con una media de 44830 y una mediana de 18575. De ese total de pacientes, la cantidad de pacientes que presentaron pancreatitis fue de 339, una media de 85 y una mediana de 91. La incidencia promedio de pancreatitis en pacientes que utilizaron gliflozinas fue de 0,38% (desestimando un artículo de reporte único caso).

Los estudios [1][2][7], concluyen que no es posible establecer relación causal entre el uso de gliflozinas y pancreatitis aguda.

DISCUSIÓN

Interpretando los resultados obtenidos la gliflozina más utilizada en todos los casos fue la Canagliflozina. Observando los resultados de forma estrictamente cuantitativa, valoramos una incidencia del 0,38% para pancreatitis por uso de gliflozinas. Al analizar cualitativamente las limitaciones de los estudios, deducimos que no hay información real sobre la seguridad del uso de SGLT2 debido a que el tamaño de las muestras de pacientes no son lo suficientemente grandes para ser representativas, también en dos de los estudios [7][12] la calidad de los datos no es confiable y existe distorsión de los datos estadísticos.

Por otra parte, a pesar de que los datos no son significativos, la evidencia obtenida no apunta hacia una relación causal entre pancreatitis y uso de gliflozinas, por lo que tampoco sería correcto afirmar que su utilización es perjudicial o riesgosa.

Para futuras investigaciones se sugiere un tipo de diseño de estudio que permita recopilar más cantidad de pacientes utilizando gliflozinas con el objetivo de conocer la incidencia de pancreatitis aguda en estos pacientes y teniendo en cuenta como variables a las comorbilidades previas de los pacientes analizados y especificar si tenían buen manejo y control de su diabetes tipo II, así como también, la edad, el sexo y la etnia.

CONCLUSION

En vistas de la evidencia bibliográfica analizada en la presente revisión, se concluye que no es posible establecer relación causal entre el uso de gliflozinas y la aparición de pancreatitis aguda.

CONFLICTOS DE INTERÉS

En este trabajo no se realizó ninguna intervención. Se respetó el código de ética y los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tang H, Yang K, Li X, Song Y, Han J. Pancreatic safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020 Feb;29(2):161-172. doi: 10.1002/pds.4943. PMID: 32017292.
2. Yuan Z, DeFalco F, Wang L, Hester L, Weaver J, Swerdel JN, Freedman A, Ryan P, Schuemie M, Qiu R, Yee J, Meininger G, Berlin JA, Rosenthal N. Acute pancreatitis risk in type 2 diabetes patients treated with canagliflozin versus other antihyperglycemic agents: an observational claims database study. *Curr Med Res Opin.* 2020 Jul;36(7):1117-1124. doi: 10.1080/03007995.2020.1761312. Epub 2020 May 14. PMID: 32338068.
3. Wang YW, Lin JH, Yang CS. Meta-analysis of the association between new hypoglycemic agents and digestive diseases. *Medicine (Baltimore).* 2022 Aug 26;101(34):e30072. doi: 10.1097/MD.00000000000030072. PMID: 36042668; PMCID: PMC9410596.
4. Kmietowicz Z. SGLT2 inhibitors for diabetes are linked to increased risk of lower limb amputation. *BMJ.* 2018 Nov 14;363:k4828. doi: 10.1136/bmj.k4828. PMID: 30429136.
5. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925
6. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:157-66. doi:10.1210/jc.2015-3167
7. Ueda P, Svanström H, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, Gudbjörnsdóttir S, Hveem K, Jonasson C, Pasternak B. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ.* 2018 Nov 14;363:k4365. doi: 10.1136/bmj.k4365. PMID: 30429124; PMCID: PMC6233755.
8. Jabbour S, Seufert J, Scheen A, Bailey CJ, Karup C, Langkilde AM. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from

phase IIb/III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:620-8. doi:10.1111/dom.13124

9. Kohler S, Zeller C, Iliev H, Kaspers S. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Phase I-III Clinical Trials. *Adv Ther* 2017;34:1707-26. doi:10.1007/s12325-017-0573-0

10. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:44-51. doi:10.1210/jc.2015-1860

11. Chen L, Klein T, Leung PS. Effects of combining linagliptin treatment with BI-38335, a novel SGLT2 inhibitor, on pancreatic islet function and inflammation in db/db mice. *Curr Mol Med*. 2012 Sep;12(8):995-1004. doi: 10.2174/156652412802480970. PMID: 22804249.

12. Patel KM, Pikas E, George T. Drug-Induced Necrotizing Pancreatitis With a Focus on Canagliflozin. *Am J Ther*. 2017 Jul/Aug;24(4):e496. doi: 10.1097/MJT.0000000000000561. PMID: 28639964.

ANEXO

Tabla 1.

Número de Referencia Bibliográfica	Año de publicación	Número de pacientes que utilizaron gliflozinas	Número de pacientes que sufrieron pancreatitis luego de recibir gliflozinas	Incidencia de pancreatitis asociado a gliflozina	Gliflozinas utilizadas	¿Concluye relación causal Pancreatitis aguda por uso de gliflozinas?	Limitaciones y/o sesgos que deberían ser tratadas en posteriores estudios para mayor certeza a la hora de recabar información.
1	2020 (Feb)	19.936	26	0,13%	Empagliflozina (8720/19936); Dapagliflozina (466/19936); Canagliflozina (9142/19936); Ertugliflozina (1608/19936)	Se concluye que no es posible establecer una relación causal entre el SGLT2 y la pancreatitis aguda.	Presenta severas limitaciones. Primero, por no especificar como metas primarias o secundarias la diferencia entre pancreatitis aguda, pancreatitis en general, y cancer pancreático. Segundo, los resultados pancreáticos son eventos aislados y los resultados están basados en una muestra muy pequeña sobre los RTCs disponibles. La mayoría de estos eventos fueron de una cuantitividad pequeña, y una corta duración. A largo plazo, no hay información real de aplicación práctica sobre la seguridad pancreática en relación al SGLT2
2	2020 (Jul)	142.167	156	0,11%	Canagliflozina	No se encontró una relación causal entre el uso de SGLT2 y la pancreatitis aguda.	Este estudio está sujeto a limitaciones típicas de base de datos observacionales, incluida la potencial confusión en la medición y el error de clasificación. Así, el margen de error de estos casos es ínfimo. El principal inconveniente surge del tamaño de la muestra para varias comparaciones por los distintos tipos de medicamentos administrados a los pacientes
7	2018 (Nov.)	17213	156	0,91%	Dapagliflozina (61%) Empagliflozina (38%) Canagliflozina (1%);	La seguridad de los SGLT2 es incierta. Los estudios concluyen que no hay una relación causal entre la pancreatitis aguda y el uso de gliflozinas.	Presenta una distorsión de los datos estadísticos por las limitaciones de los métodos de investigación utilizados respecto a la correcta aplicación del BIAS
12	2017 (Jul-Ago)	1	1	100,00%	Canagliflozina	Establece una relación directa entre la administración de SGLT2 y la pancreatitis aguda.	El sesgo y la calidad de la investigación en cuanto a la confiabilidad es evidente dado el tamaño de la muestra. Es imposible determinar la causalidad entre el uso de SGLT2 y la diabetes II cuando la muestra consiste en tan solo un individuo.