

Tratamiento hipolipemiante de la pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia severa por everolimus en un paciente con tumor neuroendocrino

Lipid lowering treatment of severe hypertriglyceridemia with acute pancreatitis caused by everolimus in a patient with a neuroendocrine tumor

<https://doi.org/10.23938/ASSN.0859>

J. de Carlos Artajo¹, N. Castro Unanua², E. Muruzábal Huarte², R. Vera García², A. Irigaray Echarri¹, J. Zubiria Gortázar¹, E. Anda Apiñániz¹

RESUMEN

Everolimus es un inhibidor de mTOR, empleado en oncología y como inmunosupresor en el trasplante de órgano sólido. Sus efectos adversos a nivel metabólico son muy frecuentes, especialmente los más severos. Puede ocasionar hiperglucemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, por lo que la monitorización de los parámetros metabólicos en las sucesivas visitas es vital para detectar e iniciar tratamientos que puedan prevenir las complicaciones.

Se presenta el caso de una mujer con diagnóstico de tumor neuroendocrino intestinal que desarrolló dos pancreatitis agudas secundarias a hipertrigliceridemia severa por everolimus. Tras inicio de tratamiento con fibratos y omega-3, se normalizó la cifra de triglicéridos sin presentar nuevas complicaciones metabólicas ni digestivas secundarias al fármaco. La recomendación en pacientes con cáncer en tratamiento activo con everolimus es mantener los triglicéridos por debajo de 500 o 300 mg/dL, dependiendo de si la esperanza de vida es inferior o superior a un año, respectivamente.

Palabras clave. Hipertrigliceridemia. Everolimus. Pancreatitis aguda. Tratamiento hipolipemiante.

ABSTRACT

Everolimus is an mTOR inhibitor, approved as a treatment for cancer and as an immunosuppressant agent in solid organ transplantation; it frequently produces toxic metabolic effects, particularly of the most severe kind. Its use can cause hyperglycemia, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia; thus, metabolic values should be monitored regularly to prevent these adverse events.

We present the case of a woman with an intestinal neuroendocrine tumor who developed two episodes of acute pancreatitis, secondary to severe hypertriglyceridemia caused by everolimus. After treatment with fibrates and omega-3, triglyceride levels returned to baseline, without developing new metabolic or digestive complications. Targeted levels of triglyceride for cancer patients treated with everolimus, should be below 500 or 300 mg/dL, depending on whether life expectancy is less or longer than one year, respectively.

Keywords. Hypertriglyceridemia. Everolimus. Acute pancreatitis. Lipid-lowering therapy.

An. Sist. Sanit. Navar. 2020; 43 (1): 103-106

1. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.
2. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona.

Recepción: 06/01/2020

Aceptación provisional: 11/02/2020

Aceptación definitiva: 27/03/2020

Correspondencia:

Joaquín de Carlos Artajo
Monasterio de Tulebras 2, 3 B
31011 Pamplona (Navarra)

E-mail: joaquin.decarlos.artajo@navarra.es

INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia (HTG) es el exceso de triglicéridos (TG) en sangre, generalmente con cifras superiores a 150 mg/dL. Las causas que la originan pueden ser adquiridas (obesidad, diabetes, hipotiroidismo, embarazo), farmacológicas (tamoxifeno, estrógenos, antiretrovirales, inmunosupresores como everolimus) o, con menor frecuencia, hereditarias¹.

Los efectos adversos a nivel metabólico de cualquier grado, y en especial aquellos más severos (de grado 3 y 4), son frecuentes durante el tratamiento con everolimus², un inhibidor de la vía PI3K/AKT/mTOR³. La mayor parte de los pacientes con HTG se encuentran asintomáticos, aunque presentan mayor riesgo cardiovascular; sin embargo, niveles superiores a 1.000 mg/dL pueden provocar pancreatitis aguda⁴.

Se presenta el caso de una mujer con diagnóstico de tumor neuroendocrino intestinal que desarrolló dos pancreatitis agudas secundarias a HTG severa por everolimus. Finalmente, tras inicio de tratamiento hipolipemiante con fibratos y ácidos grasos poliinsaturados n-3 (omega-3) normalizó la cifra de TG, sin presentar nuevas complicaciones metabólicas.

CASO CLÍNICO

Mujer de 45 años sin antecedentes personales de interés que fue derivada al servicio de Digestivo en septiembre de 2016, tras presentar varios episodios suboclusivos, dolor abdominal y pérdida ponderal del 23% de su peso (15 kg) en tres meses.

Tras varios meses de estudio, los hallazgos de la tomografía axial computarizada sugirieron una lesión en íleon distal, con dilatación intestinal secundaria. En marzo de 2017 se apreció, durante una laparotomía exploradora, una tumoración en íleon distal, por lo que se realizó una resección de íleon terminal. El diagnóstico anatómopatológico fue de tumor neuroendocrino moderadamente diferenciado, grado 2, pT3N1, estenosante, con 5 mitosis/10 campos de gran aumento, e índice de proliferación celular estimado por inmunocitoquímica para Ki-67 del 15%.

La paciente fue valorada por el servicio de Oncología en abril de 2017, presentando buen estado general, sin nuevos episodios suboclusivos. Se completó el estudio con marcadores tumorales: ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 12,8 mg/24 h (normal: 0-10), enolasa neuronal específica de 13,22 ng/mL (normal: 0-16) y cromogranina A de 100,2 ng/mL (normal: <100). En el estudio de extensión con tomografía de emisión de positrones con ¹⁸F-fluoro-L-dopa (PET-DOPA) se observaron metástasis hepáticas y óseas, sin sobreexpresión de receptores de somatostatina determinada con gammagrafía de receptores de somatostatina (Octreoscan).

Tras el diagnóstico de tumor neuroendocrino grado 2, estadio IV, sin sobreexpresión de receptores de somatostatina, se inició tratamiento con 10 mg/día de everolimus en junio de 2017. La tolerancia al mismo fue buena y, en el primer control radiológico, la enfermedad permanecía estable, por lo que se continuó con la misma dosis.

La paciente ingresó en noviembre de 2017 con un cuadro compatible con pancreatitis aguda, con TG de 700 mg/dL, que evolucionó favorablemente con tratamiento conservador y suspensión de everolimus. Tras la normalización de TG, se reinició la administración de 10 mg/día de everolimus en diciembre de 2017, y a los dos meses ingresó de nuevo por pancreatitis aguda, con íleo paralítico secundario y TG superiores a 1.000 mg/dL. De nuevo, con tratamiento conservador y suspensión de everolimus, la paciente presentó buena evolución. Se reanudó everolimus a dosis de 5 mg/día en abril de 2018, siendo suspendido tras elevación progresiva de los TG hasta 1.000 mg/dL, ya que a la paciente no se estaba administrando ningún otro tratamiento que interaccionase con everolimus.

Ante la dificultad en el manejo de la HTG secundaria al tratamiento con everolimus, y dado el beneficio causado por este tratamiento que mantenía la enfermedad oncológica estable, se contactó con el servicio de Endocrinología. En octubre de 2018 se comenzó tratamiento con 145 mg/24 h de fenofibrato, reiniciando everolimus a 5 mg/día tras normalización de los niveles de TG. La tolerancia a ambos tratamientos fue excelente, pero no desde el punto de vista analítico, ya que los niveles de TG aumentaban progresivamente en los controles semanales, por lo que un mes después (en noviembre de 2018) se añadió omega-3 a dosis de 1.000 mg/8 h.

La normalización en la cifra de TG se alcanzó tras el inicio de la doble terapia, con fibratos y omega-3, en noviembre de 2018. Desde entonces y hasta la actualidad, la paciente continúa con cifras de TG inferiores a 100 mg/dL sin haber presentado nuevas complicaciones metabólicas (Fig. 1); la enfermedad oncológica permanece estable.

DISCUSIÓN

Everolimus, derivado semisintético de la rapamicina, es un inhibidor de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) con efecto inmunosupresor, que integra señales de múltiples vías de señalización: angiogénesis, estrés celular e hipoxia y crecimiento celular⁵. Es

empleado en oncología y como inmunosupresor en el trasplante de órgano sólido por su capacidad de inhibir la proliferación celular estimulada por factores de crecimiento ante la respuesta antigénica^{3,6}.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia superior al 30%) de los inhibidores de mTOR son estomatitis, erupciones, diarrea, náuseas, fiebre, anorexia y astenia⁷ y, a nivel endocrinológico, hiperglucemia (55% de los pacientes), hipercolesterolemia (71%) e HTG (30%)². Aproximadamente el 70% de pacientes que reciben inhibidores de mTOR presentan una elevación respecto a sus niveles previos de TG² cuyo mecanismo es desconocido. Se postula que pueda ser producto de la disminución del aclaramiento lipídico y del aumento de la síntesis hepática debida a la dificultad en el aclaramiento de quilomicrones, que genera una hiperviscosidad capilar con isquemia secundaria del tejido⁸. También puede estar implicada la mayor hidrólisis de los TG por la lipasa pancreática y acumulación de ácidos grasos libres en páncreas que son tóxicos⁹.

La HTG e hipercolesterolemia son complicaciones que ocurren también tras el empleo de inhibidores de mTOR como inmunosupresores en el trasplante de órgano sólido, por ejemplo, cardíaco. En estos pacientes se requiere un control estricto de las cifras para evitar el desarrollo de enfermedad coronaria acelerada¹⁰.

El objetivo de nivel de TG en pacientes oncológicos tratados con everolimus es mantenerlo por debajo de 300 o 500 mg/dL (dependiendo si la esperanza de vida es superior o inferior a un año, respectivamente)¹¹.

No existen guías acerca del manejo de la pancreatitis secundaria a HTG⁹. El objetivo es disminuir los TG farmacológicamente (fibratos, omega-3 y ácido nicotínico), junto a medidas de soporte (hidratación, manejo del dolor, restricción enteral)^{12,13}. La aféresis no ha mostrado mejores cifras en morbilidad de manera global¹⁰, siendo utilizada en HTG severa que asocie datos de gravedad (hipocalcemia, acidosis, datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y/o disfunción orgánica)⁴.

Los fibratos son el primer escalón y el grupo con mayor potencia para disminuir las cifras de TG en hasta un 40-60%. Actúan incrementando el catabolismo de TG y reduciendo la secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Sin embargo, deben utilizarse con precaución debido a su interacción con varios antineoplásicos (por competición con CYP3A4)¹. La suplementación con omega-3 tiene un efecto aditivo en la disminución en la cifra de TG debido a la reducción de la lipogénesis, la producción de VLDL a nivel hepático y al incremento en la oxidación de ácidos grasos; tiene buena tolerancia, ausencia de interacciones y reducción de la incidencia de enfermedad cardiovascular⁹.

Existen solo tres casos clínicos publicados de pancreatitis aguda secundaria a HTG por everolimus^{12,14,15} el primero en el año 2013¹². Todos ellos evolucionaron de manera satisfactoria tras iniciar tratamiento con los fármacos anteriormente descritos, permitiendo continuar con everolimus.

En conclusión, aunque la HTG ocurre en la mayor parte de pacientes en tratamiento con everolimus, es muy poco frecuente que esta sea tan severa como para ocasionar una pancreatitis aguda secundaria. En este caso, el fenofibrato solo o en combinación con el omega-3 son los fármacos considerados de primera línea, ya que suelen normalizar los niveles de TG rápidamente. Durante el tratamiento con inhibidores del mTOR, se recomienda realizar una monitorización estrecha de los parámetros metabólicos (glucosa, colesterol y TG) en cada visita, ya que con la detección de su alteración e inicio del tratamiento se pueden prevenir las complicaciones derivadas de dichas alteraciones.

BIBLIOGRAFÍA

- ROSENSON RS. Hypertriglyceridemia. UpToDate. Última actualización: 9 de marzo de 2020.
- LEW S, CHAMBERLAIN RS. Risk of metabolic complications in patients with solid tumors treated with mTOR inhibitors: meta-analysis. *Anticancer Res* 2016; 36: 1711-1718.
- U.S. Food & Drugs Administration. Everolimus (Afinitor). <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/everolimus-afinitor>
- SIVENDRAN S, AGARWAL N, GARTRELL B, YING J, BOUCHER KM, CHOUERI TK et al. Metabolic complications with the use of mTOR inhibitors for cancer therapy. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 190-196 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2013.04.005>
- NASHAN B. Review of the proliferation inhibitor everolimus. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11: 1845-1857. <https://doi.org/10.1517/13543784.11.12.1845>
- U.S. National Cancer Institute. Cancer treatment: Everolimus. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/everolimus>
- MOTZER RJ, ESCUDIER B, OUDARD S, HUTSON TE, PORTA C, BRACARDA S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-456. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61039-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61039-9)
- HOOGVEEN RC, BALLANTYNE CM, POWNALL HJ, OPEKUN AR, HACHEY DL, JAFFE JS et al. Effect of sirolimus on the metabolism of apoB100-containing lipoproteins in renal transplant patients. *Transplantation* 2001; 72: 1244-1250. <https://doi.org/10.1097/00007890-200110150-00011>
- TSUANG W, NAVANEETHAN U, RUIZ L, PALASCAC JB, GELRUD A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 984-991. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.27>
- CELIK S, DOESCH A, ERBEL C, BLESSING E, AMMON K, KOCH A et al. Beneficial effect of omega-3 fatty acids on sirolimus- or everolimus-induced hypertriglyceridemia in heart transplant recipients. *Transplantation* 2008; 86: 245-250. <https://doi.org/10.1097/tp.0b013e318177281e>
- BUSAIDY NL, FAROOKI A, DOWLATI A, PERENTESIS JP, DANCEY JE, DOYLE LA et al. Management of metabolic effects associated with anticancer agents targeting the PI3K-Akt-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2919-2928. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.7356>
- SUBRAMANIAM S, ZELL JA, KUNZ PL. Everolimus causing severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 5-9. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0003>
- DE GENNARO COLONNA V, PAVANELLO C, RUSCONI F, SARTORE-BIANCHI A, SIENA S, CASTELNUOVO S et al. Lipid-lowering therapy of everolimus-related severe hypertriglyceridaemia in a pancreatic neuroendocrine tumour (pNET). *J Clin Pharm Ther* 2018; 43: 114-116. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12588>
- ACHARYA GK, HITA AG, YEUNG SJ, YEUNG SJ. Diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: serious adverse effects of everolimus. *Ann Emerg Med* 2017; 69: 666-667. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.01.002>
- SARI M, EKENEL M. Everolimus-induced severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis in a patient with tuberous sclerosis. *Am J Ther* 2019; 26: e558-e559. <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000821>