

Artículo de revisión

## **Pancreatitis asociada al tratamiento con losartán**

Pancreatitis associated with losartan treatment

Jonathan Luis Gonzabay Muñoz<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0009-0003-7430-3223>

<sup>1</sup> Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

\*Autor para la correspondencia: [ui.jonathangm18@uniandes.edu.ec](mailto:ui.jonathangm18@uniandes.edu.ec)

### **RESUMEN**

La pancreatitis aguda es una enfermedad potencialmente letal con un pronóstico dependiente del desarrollo de insuficiencia orgánica e infección secundaria de necrosis pancreática. A pesar de los avances en su tratamiento, la pancreatitis aguda grave sigue asociada a altas tasas de mortalidad. Este estudio tuvo como objetivo interpretar, a través de una revisión bibliográfica, la pancreatitis asociada al tratamiento con losartán, un bloqueador de los receptores de angiotensina (BRA). Se realizó una búsqueda exhaustiva en PubMed de artículos publicados entre 2014 y 2024, seleccionando ocho estudios relevantes. Los resultados indican que losartán no se asocia significativamente con un mayor riesgo de pancreatitis aguda en pacientes hipertensos, según estudios de casos y controles y de cohortes. Además, los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA), incluyendo losartán, muestran propiedades antiinflamatorias que pueden beneficiar a pacientes con enfermedades inflamatorias como la pancreatitis

crónica. Sin embargo, se reportaron casos aislados de pancreatitis inducida por sobredosis de losartán y lesiones hepáticas asociadas a su uso combinado con otros medicamentos. Se concluye que losartán y otros BRA parecen ser seguros y efectivos para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con riesgo de pancreatitis, ofreciendo además beneficios antiinflamatorios y protectores. No obstante, se requiere un monitoreo cuidadoso en pacientes que reciben múltiples terapias farmacológicas para optimizar la seguridad del tratamiento. Estos hallazgos subrayan la necesidad de más investigaciones para comprender mejor las interacciones entre losartán y la pancreatitis, así como para desarrollar estrategias de manejo más efectivas.

**Palabras clave:** pancreatitis; tratamiento; hipertensión; losartán; necrosis pancreática.

## ABSTRACT

Acute pancreatitis is a potentially lethal disease with a prognosis dependent on the development of organ failure and secondary infection of pancreatic or peripancreatic necrosis. Despite advancements in its treatment, severe acute pancreatitis remains associated with high mortality rates. This study aimed to interpret, through a literature review, pancreatitis associated with losartan treatment, an angiotensin receptor blocker (ARB). An exhaustive search was conducted in PubMed for articles published between 2014 and 2024, selecting eight relevant studies. The results indicate that losartan is not significantly associated with an increased risk of acute pancreatitis in hypertensive patients, according to case-control and cohort studies. Additionally, renin-angiotensin system (RAS) inhibitors, including losartan, exhibit anti-inflammatory properties that may benefit patients with inflammatory diseases such as chronic pancreatitis.

However, isolated cases of pancreatitis induced by losartan overdose and liver injuries associated with its combined use with other medications were reported. It is concluded that losartan and other ARBs appear to be safe and effective for treating hypertension in patients at risk of pancreatitis, also offering anti-inflammatory and protective benefits. Nevertheless, careful monitoring is required for patients receiving multiple pharmacological therapies to optimize treatment safety. These findings highlight the need for further research to better understand the interactions between losartan and pancreatitis and to develop more effective management strategies.

**Keywords:** pancreatitis; treatment; hypertension; losartán; Pancreatic necrosis.

Recibido: 14/08/2024

Aprobado: 23/09/2024

## Introducción

La pancreatitis, una inflamación del páncreas, representa un desafío clínico significativo debido a su potencial gravedad y etiología compleja. Comprender la pancreatitis inducida por fármacos, específicamente asociada con agentes antihipertensivos como el losartán, es crucial tanto para la práctica clínica como para la seguridad del paciente. El losartán, un antagonista de los receptores de angiotensina II comúnmente prescrito para la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, ha sido reportado en casos de pancreatitis inducida por fármacos, lo que subraya la necesidad de una evaluación más profunda y sistemática de esta asociación.

El uso de losartán y otros bloqueadores de los receptores de angiotensina ha aumentado considerablemente en las últimas décadas debido a su eficacia y perfil de seguridad relativamente favorable en comparación con otros antihipertensivos. Sin embargo, informes recientes han sugerido una posible relación entre el tratamiento con losartán y la aparición de pancreatitis, lo cual ha generado preocupación en la comunidad médica. Este estudio se sitúa en un contexto de creciente interés y necesidad de esclarecimiento sobre los efectos adversos de los tratamientos farmacológicos de uso común.

El problema principal que aborda este estudio es la falta de claridad y evidencia concluyente sobre la relación entre el tratamiento con losartán y el desarrollo de pancreatitis. A pesar de algunos casos reportados en la literatura, la información disponible es limitada y, en muchos casos, anecdótica. Esta falta de datos sólidos dificulta la capacidad de los médicos para tomar decisiones informadas sobre el manejo y la prevención de la pancreatitis en pacientes que requieren tratamiento con losartán. A través de una revisión exhaustiva de la literatura, este estudio pretende arrojar luz sobre esta asociación, evaluando la evidencia disponible y proporcionando una base para futuras investigaciones y prácticas clínicas más seguras.

Los antecedentes investigativos indican que la pancreatitis aguda es una condición impredecible y con potencial fatalidad. Su pronóstico depende en gran medida del desarrollo de insuficiencia orgánica y de la infección secundaria de la necrosis pancreática o peripancreática. Durante la última década, el manejo de la pancreatitis aguda ha progresado hacia un enfoque multidisciplinario, personalizado y con intervenciones mínimamente invasivas. A pesar de los avances en el tratamiento y en los cuidados intensivos, la pancreatitis aguda severa sigue estando asociada con elevadas tasas de mortalidad.<sup>(1)</sup>

Por su parte, la pancreatitis crónica es un síndrome fibroinflamatorio multifactorial donde episodios repetidos de inflamación del páncreas provocan un reemplazo extenso por tejido fibroso. Esto resulta en dolor crónico, insuficiencia exocrina y endocrina del páncreas, disminución de la calidad de vida y una reducción de la esperanza de vida. La incidencia y prevalencia de la pancreatitis crónica están en aumento y actualmente no existe un tratamiento curativo. Utilizando nuevos algoritmos de diagnóstico, la pancreatitis crónica definitiva puede ser diagnosticada únicamente con criterios de imagen, mientras que la pancreatitis crónica probable requiere la presencia de características clínicas y criterios de imagen.<sup>(2)</sup>

Respecto al Losartán, puede indicarse que es un bloqueador de los receptores de angiotensina (BRA) aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para tratar diversas afecciones médicas, incluyendo la hipertensión y la nefropatía diabética. Losartán inhibe la liberación de vasopresina inducida por la angiotensina II, la liberación de catecolaminas suprarrenales, las respuestas presoras rápidas y lentas, la sed, la hipertrofia e hiperplasia celular, la neurotransmisión noradrenérgica y el aumento del tono simpático.<sup>(3)</sup>

En este contexto, el objetivo del estudio es interpretar a través de revisión bibliográfica la pancreatitis asociada al tratamiento con losartán.

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática destinada a evaluar la asociación entre el tratamiento con losartán y la aparición de pancreatitis. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica reciente en la base de datos PubMed.

La búsqueda se llevará a cabo en PubMed utilizando términos MeSH y palabras clave específicas. El algoritmo de búsqueda incluyó las siguientes combinaciones de términos:

("Losartan" OR "Angiotensin II Receptor Blockers" OR "ARBs") AND ("Pancreatitis" OR "Pancreatic Inflammation")

Se utilizaron filtros para limitar los resultados a artículos publicados en los últimos 10 años (2014-2024).

### Proceso de búsqueda

- **Identificación de estudios:** se realizó una búsqueda inicial en PubMed utilizando el algoritmo de búsqueda definido. Se recopilaron los artículos relevantes basados en los títulos y resúmenes.
- **Selección de estudios:** dos revisores independientes evaluaron los títulos y resúmenes de los artículos identificados para determinar su elegibilidad. Se definió que de encontrarse artículos duplicados se eliminarían.
- **Evaluación completa de textos:** los artículos seleccionados se evaluaron en su totalidad para confirmar su inclusión, verificando que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión definidos.
- **Extracción de datos:** se extrajeron datos relevantes de los estudios incluidos, como autor, año de publicación, diseño del estudio, tamaño de la muestra, resultados principales, y conclusiones sobre la relación entre losartán y pancreatitis.

### Criterios de inclusión

- Artículos publicados entre 2014 y 2024.

- Estudios que investiguen la asociación entre el tratamiento con losartán y la pancreatitis o al menos se relaciones en cierta medida con el tema.
- Estudios en humanos (excluyendo estudios en animales o in vitro).
- Artículos en inglés o español.

### **Criterios de exclusión**

- Artículos duplicados.
- Revisiones no sistemáticas, editoriales, cartas al editor, y opiniones.

### **Análisis de datos**

Se utilizó un enfoque narrativo para sintetizar los hallazgos de los estudios incluidos. Se evaluó la calidad metodológica de los estudios mediante herramientas estándar, como la escala de Newcastle-Ottawa para estudios observacionales. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos para facilitar la comparación y la interpretación de los datos.<sup>(15)</sup>

El análisis se centró en identificar patrones comunes, discrepancias, y la calidad de la evidencia disponible. Se discutieron las implicaciones clínicas y las recomendaciones para la práctica médica basada en los hallazgos de la revisión.

Este enfoque metodológico garantizó una revisión sistemática y rigurosa, proporcionando una visión clara y actualizada de la relación entre el tratamiento con losartán y la pancreatitis.

## **Resultados**

A continuación, se muestran los resultados más relevantes de los ocho artículos identificados en este estudio:

## 1. Artículo 1: la proteína $\alpha$ -Klotho y sus efectos terapéuticos:<sup>(4)</sup>

Este artículo revisa las propiedades antienvjecimiento de la proteína  $\alpha$ -Klotho (Klotho) y su relación con diversas enfermedades, destacando los siguientes puntos relevantes:

- Propiedades antienvjecimiento de Klotho: se observa que la sobreexpresión de Klotho prolonga la vida útil en modelos animales, mientras que su deficiencia se asocia con varias patologías, incluyendo enfermedades renales, cardiovasculares, neurodegenerativas y cáncer.
- Mecanismos de acción: Klotho actúa como correceptor para el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) y como una hormona endocrina pleiotrópica soluble. Inhibe vías relacionadas con el envejecimiento como TGF- $\beta$ , IGF-1, Wnt y NF- $\kappa$ B, y aumenta las enzimas antioxidantes protectoras a través de Nrf2 y FoxO.
- Relevancia clínica: la terapia preclínica con Klotho mostró mejoras en enfermedades renales, cardiovasculares y neurodegenerativas. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina, incluyendo losartán, han demostrado aumentar los niveles de Klotho en ensayos clínicos.
- Medicamentos y Klotho: además de losartán, otros medicamentos como la fluvastatina, rapamicina, everolimus y la vitamina D han mostrado aumentar los niveles de Klotho.

Este artículo establece una base para explorar la relación entre losartán y la pancreatitis a través de la modulación de Klotho, destacando la importancia de esta proteína en la regulación de diversas patologías y su potencial terapéutico.

## 2. Artículo 2: asociación de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II y la pancreatitis aguda<sup>(5)</sup>



Este estudio de casos y controles a nivel nacional investigó la relación entre el uso de bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) y la incidencia de pancreatitis aguda en Suecia. Los hallazgos principales son los siguientes:

- Diseño del estudio: el estudio incluyó a residentes suecos de 40 a 84 años y se llevó a cabo entre 2006 y 2008. Se identificaron 6161 casos de pancreatitis aguda y 61637 controles de la población general.

Métodos: La identificación de casos se realizó a través del Registro Nacional de Pacientes y los datos de recetas del Registro de Medicamentos Prescritos. Se utilizó un análisis de regresión logística multivariable para calcular los odds ratios (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95 %.

- Resultados:
  - ✓ Riesgo Relativo: el uso de BRA se asoció con una disminución del riesgo de pancreatitis aguda en comparación con los no usuarios (OR ajustado 0,77; IC del 95 %: 0,69-0,86).
  - ✓ Comparación con IECA: los usuarios de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) mostraron un aumento del riesgo de pancreatitis aguda (OR ajustado 1,11; IC del 95 %: 1,01-1,21).
  - ✓ Gravedad de la pancreatitis: la disminución del riesgo fue significativa tanto para la pancreatitis aguda grave (OR ajustado 0,71; IC del 95 %: 0,59-0,85) como para la pancreatitis aguda leve (OR ajustado 0,81, IC del 95 %: 0,70-0,94).

Este estudio sugiere que el uso de BRA, incluyendo losartán, está asociado con un menor riesgo de pancreatitis aguda. La asociación protectora fue significativa tanto para los casos de pancreatitis aguda grave como leve, destacando el potencial beneficio de estos fármacos en la reducción del riesgo de esta condición.

### 3. Artículo 3: comparación de Inhibidores de la ECA y BRA en la incidencia de pancreatitis aguda<sup>(6)</sup>

Este estudio comparativo investigó la relación entre el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA) con la incidencia de pancreatitis aguda, utilizando los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos (DCCd) como referencia. Los puntos clave del estudio son los siguientes:

- Objetivo: determinar la asociación entre el uso de IECA y BRA con la incidencia de pancreatitis aguda, en comparación con DCCd.
- Diseño del estudio: se formaron dos cohortes de nuevos usuarios de IECA y BRA, utilizando datos del Reino Unido desde 1998 hasta 2018, con seguimiento hasta 2019.
- Métodos:
  - ✓ Primera Cohorte: incluyó 304083 iniciadores de IECA y 194431 iniciadores de DCCd.
  - ✓ Segunda Cohorte: incluyó 29160 iniciadores de BRA y 203610 iniciadores de DCCd.
  - ✓ Análisis: se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox ajustados y ponderados para estimar los cocientes de riesgos instantáneos (HR) con intervalos de confianza (IC) del 95 %.
- Resultados:
  - ✓ IECA vs. DCCd: Los IECA se asociaron con un mayor riesgo de pancreatitis aguda (64,3 vs. 45,2 por 100,000 años-persona; HR 1,45; IC del 95 %: 1,15-1,83).

- ✓ BRA vs. DCCd: Los BRA no se asociaron con un mayor riesgo de pancreatitis aguda (40,1 vs. 47,6 por 100 000 años-persona; HR 0,88; IC del 95 %: 0,60-1,31).

El estudio concluye que los IECA se asociaron con un aumento moderado del riesgo de pancreatitis aguda en comparación con los DCCd. En contraste, no se observó una asociación significativa entre los BRA y la pancreatitis aguda, lo que sugiere que los BRA, incluyendo losartán, podrían ser una opción más segura en términos de riesgo de pancreatitis.

#### **4. Artículo 4: efectos antiinflamatorios de los inhibidores de la ECA y los BRA<sup>(7)</sup>**

Este artículo revisa los hallazgos recientes sobre los efectos antiinflamatorios de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA). Los puntos clave del artículo son los siguientes:

- **Inflamación y tratamiento:** la inflamación es una respuesta inmunitaria esencial, pero su desregulación puede llevar a enfermedades inflamatorias graves. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos, aunque efectivos, tienen numerosos efectos secundarios.
- **Sistema Renina-Angiotensina (SRA):** tradicionalmente conocido por regular la presión arterial, el SRA también está implicado en la respuesta inflamatoria. La angiotensina II, al unirse a los receptores AT1, no solo eleva la presión arterial, sino que también juega un papel en la inflamación.
- **Evidencia de efectos antiinflamatorios:** datos recientes indican que los IECA y los BRA no solo son eficaces como antihipertensivos, sino que también poseen propiedades antiinflamatorias.

- Enfermedades inflamatorias: la revisión destaca que los IECA y los BRA han demostrado eficacia en la reducción de la inflamación en diversas enfermedades, incluyendo:
  - ✓ Aterosclerosis
  - ✓ Artritis
  - ✓ Esteatohepatitis
  - ✓ Colitis
  - ✓ Pancreatitis
  - ✓ Nefritis

Este artículo proporciona evidencia de que los BRA, como losartán, pueden tener beneficios antiinflamatorios adicionales a su uso antihipertensivo. Estos efectos pueden ser particularmente relevantes en la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias, incluida la pancreatitis.

#### **5. Artículo 5: estudio de Casos y Controles sobre el uso de losartán y la pancreatitis aguda<sup>(8)</sup>**

Este estudio de casos y controles basado en la población utilizó la base de datos del Programa Nacional de Seguro de Salud de Taiwán para investigar la relación entre el uso de losartán y la pancreatitis aguda en pacientes hipertensos. Los puntos clave del artículo son los siguientes:

- Objetivo: evaluar la relación entre el uso de losartán y la incidencia de pancreatitis aguda.
- Diseño del estudio: incluyó 1449 sujetos hipertensos de 20 a 84 años con un primer episodio de pancreatitis aguda (grupo de casos) y 2479 sujetos hipertensos sin pancreatitis aguda (grupo control), emparejados por sexo, edad, comorbilidades y año de diagnóstico.

- Métodos:
  - ✓ Definiciones de Uso de Losartán:
    - ❖ Nunca uso de losartán: sujetos que nunca recibieron una prescripción de losartán.
    - ❖ Uso actual de losartán: sujetos cuyo último comprimido de losartán se detectó dentro de los 7 días anteriores a la fecha de diagnóstico de pancreatitis aguda.
    - ❖ Uso tardío de losartán: sujetos cuyo último comprimido de losartán se detectó  $\geq 8$  días antes de la fecha de diagnóstico de pancreatitis aguda.
  - ✓ Análisis: se utilizaron modelos de regresión logística incondicional multivariable para medir las odds ratios (OR) y los intervalos de confianza (IC) del 95 %.
- Resultados:
  - ✓ Uso Actual de Losartán: la OR ajustada de la pancreatitis aguda fue de 0,96 (IC del 95 %: 0,68 a 1,37) en comparación con aquellos que nunca usaron losartán, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.
  - ✓ Uso Tardío de Losartán: la OR ajustada de la pancreatitis aguda fue de 1,05 (IC del 95 %: 0,80 a 1,37), también sin significancia estadística.

El estudio concluye que no se detectó una asociación significativa entre el uso de losartán y la pancreatitis aguda en pacientes hipertensos. Esto sugiere que losartán no aumenta significativamente el riesgo de pancreatitis aguda, aunque se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos.

#### **Artículo 6: Caso de Pancreatitis Aguda Inducida por Sobredosis de Losartán<sup>(9)</sup>**

Este artículo describe un caso clínico de pancreatitis aguda inducida por sobredosis de losartán, destacando la posibilidad de que este medicamento cause inflamación pancreática en circunstancias específicas. Los puntos clave del artículo son los siguientes:

- Definición de pancreatitis aguda: inflamación del páncreas, comúnmente causada por cálculos biliares y consumo de alcohol. Menos frecuentemente, puede ser inducida por medicamentos.
- Clasificación de medicamentos: los medicamentos que pueden causar pancreatitis aguda se dividen en cinco subgrupos (clases Ia-V), basados en casos reportados, reacción a la reexposición y un período constante de latencia.
- Descripción del caso:
  - ✓ Paciente: Mujer de 34 años.
  - ✓ Circunstancias: Intento de suicidio mediante sobredosis de pastillas de losartán.
  - ✓ Evolución: Desarrolló síntomas de pancreatitis aguda casi una semana después de la sobredosis.
  - ✓ Exclusiones: No había presencia de cálculos biliares, consumo de alcohol u otra toxicidad por drogas.
- Implicaciones: este caso sugiere que una sobredosis de losartán puede inducir pancreatitis aguda, aunque es una situación rara y específica.

El caso reportado en este artículo sugiere que losartán puede inducir pancreatitis aguda en situaciones de sobredosis, aunque no se observó en condiciones de uso normal del medicamento. Esto resalta la importancia de considerar la sobredosis

como un factor de riesgo potencial para pancreatitis aguda inducida por medicamentos.

### **Artículo 7: caso de lesión hepática asociada al tratamiento con liraglutida<sup>(10)</sup>**

Este artículo describe un caso clínico de lesión hepática inducida por liraglutida en una paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad del hígado graso e hipertensión. Los puntos clave del artículo son los siguientes:

- Fondo: la liraglutida es un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) utilizado para tratar la DM2. Aunque generalmente se considera seguro, se han reportado algunos efectos secundarios graves.
- Presentación del caso:
  - ✓ Paciente: mujer de 41 años con DM2, enfermedad del hígado graso e hipertensión.
  - ✓ Tratamiento: recibía metformina, liraglutida y losartán.
  - ✓ Síntomas: acudió al Servicio de Urgencias con dolor abdominal difuso. Las pruebas funcionales hepáticas (PFL) indicaron lesión hepatocelular.
  - ✓ Investigación: se descartó hepatitis autoinmune mediante exámenes de laboratorio y ecografía abdominal.
  - ✓ Intervención: se suspendió la liraglutida y se administró N-acetilcisteína. Los síntomas del paciente se resolvieron al quinto día de hospitalización, y las PFL comenzaron a mejorar al sexto día. Los niveles de enzimas hepáticas volvieron a la normalidad después de dos meses.
- Conclusión: la liraglutida es un fármaco efectivo para el tratamiento de la DM2, pero puede causar efectos secundarios raros, como lesión hepática y pancreatitis. Es crucial que los médicos estén conscientes de estos riesgos potenciales.

Este caso subraya la importancia de monitorear los efectos secundarios de los medicamentos en pacientes con DM2 e hipertensión. Aunque la liraglutida es generalmente segura, es esencial vigilar posibles complicaciones hepáticas y pancreáticas.

### **Artículo 8: efectos de los inhibidores del sistema Renina-Angiotensina en la pancreatitis crónica alcohólica<sup>(1)</sup>**

Este estudio evaluó los efectos de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA), como losartán y ramipril, sobre los niveles séricos de biomarcadores de fibrosis y glucosa en ayunas en pacientes con pancreatitis crónica (PC) alcohólica.

Los puntos clave del artículo son los siguientes:

- Fondo: la PC provoca deterioro de funciones exocrinas y endocrinas y fibrosis progresiva. Se ha demostrado la presencia de receptores del SRA en diferentes células pancreáticas.
- Objetivo: evaluar los efectos de los inhibidores del SRA sobre los biomarcadores de fibrosis y los niveles de glucosa en ayunas en pacientes con PC alcohólica.
- Métodos:
  - ✓ Población: 77 pacientes ambulatorios con PC alcohólica (edad media 43 años, 62 varones).
  - ✓ Grupos de Estudio: pacientes divididos en 5 grupos según el inhibidor del SRA administrado (ramipril 2,5 o 5 mg, losartán 12,5 o 25 mg).
  - ✓ Monitoreo: muestras de sangre venosa tomadas mensualmente durante un año para controlar niveles séricos de MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2 y ácido hialurónico (HA) mediante ELISA.
- Resultados:



- ✓ Participación: 45 pacientes completaron el estudio.
- ✓ Biomarcadores de fibrosis: no se encontraron fluctuaciones significativas en los niveles séricos de HA entre los grupos. Los niveles de MMP-2 ( $P = 0,06$ ) y la relación MMP-2/TIMP-1 ( $P = 0,06$ ) mostraron una tendencia creciente en el grupo de losartán 25 mg.
- ✓ Niveles de glucosa en ayunas: dosis altas de ramipril y losartán redujeron significativamente los niveles de glucosa en ayunas.

Este estudio sugiere que losartán en dosis altas puede aumentar la actividad de MMP-2 en suero en pacientes con PC alcohólica, lo que podría influir en el recambio de proteínas de la matriz extracelular en el páncreas. Además, tanto losartán como ramipril en dosis altas pueden reducir los niveles de glucosa en ayunas, lo cual es beneficioso en el manejo de la PC alcohólica.

En la Tabla 1 se resumen los ocho artículos revisados.

**Tabla 1-** Resumen de los estudios sobre losartán y pancreatitis

No.	Diseño	Población	Resultados Principales	Conclusión
1	Revisión de propiedades de Klotho	Diversos estudios preclínicos y clínicos	Losartán aumenta Klotho, protegiendo contra múltiples patologías	Potencial beneficio en diversas enfermedades, incluyendo posible relevancia en pancreatitis
2	Casos y controles	Residentes suecos de 40-84 años (2006-2008)	Uso de BRA asociado con menor riesgo de pancreatitis aguda (OR ajustado 0,77)	Uso de BRA, incluyendo losartán, podría reducir el riesgo de pancreatitis aguda
3	Comparación de cohortes	Nuevos usuarios de IECA, BRA y DCCd en el Reino Unido (1998-2018)	IECA asociado con mayor riesgo de pancreatitis aguda (HR 1,45); BRA no asociado con mayor riesgo (HR 0,88)	Los BRA, incluyendo losartán, no aumentan el riesgo de pancreatitis aguda

4	Revisión de efectos antiinflamatorios	Diversos estudios preclínicos y clínicos	IECA y BRA muestran propiedades antiinflamatorias en varias enfermedades inflamatorias, incluyendo pancreatitis	Los BRA pueden tener beneficios antiinflamatorios adicionales
5	Casos y controles	Sujetos hipertensos de 20-84 años en Taiwán (2000-2011)	No se encontró una asociación significativa entre uso de losartán y pancreatitis aguda (OR ajustada 0,96)	Losartán no aumenta significativamente el riesgo de pancreatitis aguda
6	Caso clínico	Mujer de 34 años con sobredosis de losartán	Desarrollo de pancreatitis aguda casi una semana después de la sobredosis	Losartán puede inducir pancreatitis aguda en situaciones de sobredosis
7	Caso clínico	Mujer de 41 años con DM2, hígado graso e hipertensión	Lesión hepática inducida por liraglutida; resolución tras suspensión del fármaco	Importancia de monitorear efectos secundarios de liraglutida, incluyendo pancreatitis
8	Estudio clínico	77 pacientes con PC alcohólica	Dosis altas de losartán aumentan actividad de MMP-2; reducen niveles de glucosa en ayunas	Losartán puede influir en fibrosis pancreática y controlar glucosa en PC alcohólica

## Discusión

Los estudios analizados proporcionan una visión diversa y compleja sobre la relación entre losartán y la pancreatitis, así como los efectos de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) en general. Los hallazgos sugieren que losartán, al igual que otros bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA), no está significativamente asociado con un mayor riesgo de pancreatitis aguda en pacientes hipertensos, como se evidencia en el estudio de casos y

controles en Taiwán y el estudio de cohortes en el Reino Unido. Esta conclusión es consistente con la observación de que los BRA no muestran un aumento en el riesgo de pancreatitis aguda en comparación con otros antihipertensivos, como los bloqueadores de los canales de calcio.

Por otro lado, los estudios también indican que los inhibidores del SRA, incluyendo losartán, poseen propiedades antiinflamatorias que pueden ser beneficiosas en la gestión de enfermedades inflamatorias, como se muestra en la revisión de sus efectos antiinflamatorios y el estudio sobre la pancreatitis crónica alcohólica. Losartán, en particular, parece influir en la actividad de las metaloproteinasas de matriz (MMP-2), lo que sugiere un potencial impacto en la remodelación de la matriz extracelular del páncreas. Este hallazgo es relevante ya que la fibrosis pancreática es un componente clave de la pancreatitis crónica.

Además, la evidencia de que losartán puede aumentar los niveles de la proteína antienvjecimiento Klotho añade otra dimensión a su perfil terapéutico. Klotho tiene propiedades protectoras contra múltiples patologías, incluidas las enfermedades renales y cardiovasculares, y su aumento podría tener implicaciones positivas en la prevención de la pancreatitis a través de mecanismos aún por explorar.

Sin embargo, es crucial considerar el contexto de los casos aislados y específicos, como el caso de pancreatitis aguda inducida por sobredosis de losartán. Aunque raros, estos incidentes subrayan la necesidad de vigilancia clínica en situaciones de sobredosis y en la administración de dosis elevadas.

Por otro lado, el caso clínico que describe una lesión hepática inducida por liraglutida en una paciente que también estaba siendo tratada con losartán resalta la complejidad de las interacciones farmacológicas y la necesidad de un monitoreo cuidadoso de los pacientes que reciben múltiples terapias. Aunque la lesión

hepática se resuelve tras la suspensión de liraglutida, es un recordatorio de los posibles efectos adversos de las combinaciones de medicamentos.

En conclusión, losartán y otros inhibidores del SRA parecen ser opciones seguras y efectivas para pacientes hipertensos en riesgo de pancreatitis, con beneficios antiinflamatorios y protectores potenciales que merecen una mayor investigación. No obstante, los casos aislados de efectos adversos subrayan la importancia de un monitoreo cuidadoso y personalizado del tratamiento farmacológico. La complejidad de las interacciones entre diferentes medicamentos y las condiciones individuales de los pacientes requiere un enfoque integral y vigilante por parte de los profesionales de la salud.

Los autores de este estudio proponen nuevos estudios que analicen las complicaciones de la pancreatitis en pacientes con COVID-19. La pandemia de COVID-19 ha sido objeto de innumerables estudios recientes, abordando diversos aspectos de su impacto en la salud pública y la práctica clínica. Por ejemplo, Ramos Serpa *et al.* (2022) discuten los aspectos éticos de la vacunación contra el COVID-19,<sup>(12)</sup> Cobo-Álvarez *et al.* (2024) evalúan la concordancia entre médicos y estudiantes en la gravedad de COVID-19 utilizando el Kappa de Fleiss,<sup>(13)</sup> y Balseca Valle y Noroña Salcedo (2022) exploran los factores de riesgo e impacto psicológico en adolescentes durante el confinamiento.<sup>(14)</sup> A pesar de la abundancia de investigación sobre COVID-19, existe un vacío significativo en la literatura respecto a las complicaciones específicas de pacientes con pancreatitis que contraen COVID-19.

De esta forma, se espera identificar si la coinfección con COVID-19 exacerba las complicaciones de la pancreatitis, lo que podría justificar un manejo más intensivo y personalizado para estos pacientes. Además, el estudio podría revelar patrones específicos de complicaciones que no son comunes en pacientes con solo una de las condiciones. Este estudio tiene el potencial de llenar un vacío importante en la

literatura médica actual, proporcionando información crucial sobre la interacción entre la pancreatitis y COVID-19. Los hallazgos podrían influir en las guías clínicas y mejorar las estrategias de manejo para los pacientes que enfrentan ambas condiciones.

## Conclusiones

Este estudio proporciona una revisión integral de la literatura actual sobre la asociación entre el uso de losartán y la incidencia de pancreatitis, así como los efectos más amplios de los inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) en enfermedades pancreáticas. Los hallazgos sugieren que losartán, al igual que otros bloqueadores de los receptores de angiotensina II (BRA), no está significativamente asociado con un aumento en el riesgo de pancreatitis aguda en pacientes hipertensos. Estos resultados son consistentes tanto en estudios de casos y controles como en estudios de cohortes, destacando la seguridad del uso de losartán en esta población.

Además, los inhibidores del SRA, incluyendo losartán, muestran propiedades antiinflamatorias que pueden ser beneficiosas en el manejo de diversas enfermedades inflamatorias, incluyendo la pancreatitis crónica alcohólica. La capacidad de losartán para influir en los niveles de metaloproteinasas de matriz y reducir los niveles de glucosa en ayunas sugiere beneficios adicionales en la prevención y el tratamiento de la fibrosis pancreática, un componente crítico de la pancreatitis crónica.

El aumento de la proteína Klotho, asociado con el uso de losartán, también señala un posible mecanismo protector contra varias patologías, incluyendo la pancreatitis. Klotho, conocida por sus propiedades antienvjecimiento y protectoras, podría ofrecer beneficios terapéuticos adicionales que merecen ser explorados en futuros estudios.

No obstante, es importante destacar los casos aislados de efectos adversos, como el caso de pancreatitis aguda inducida por sobredosis de losartán y la lesión hepática asociada al uso de liraglutida en pacientes tratados simultáneamente con losartán. Estos incidentes subrayan la necesidad de un monitoreo clínico cuidadoso y personalizado, especialmente en situaciones de sobredosis y en pacientes que reciben múltiples terapias farmacológicas.

En resumen, losartán y otros BRA se perfilan como opciones seguras y efectivas para el tratamiento de la hipertensión en pacientes con riesgo de pancreatitis, ofreciendo además beneficios antiinflamatorios y protectores que podrían mejorar los resultados clínicos. Sin embargo, la complejidad de las interacciones farmacológicas y las variaciones individuales en la respuesta al tratamiento requieren una vigilancia constante por parte de los profesionales de la salud para optimizar la seguridad y la eficacia del tratamiento. Estos hallazgos abren nuevas vías para la investigación futura, orientada a comprender mejor los mecanismos subyacentes y a desarrollar estrategias terapéuticas más efectivas y seguras para los pacientes con pancreatitis.

## Referencias bibliográficas

1. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, van Santvoort HC, Besselink MG. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2020 Sep 5;396(10252):726-734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31310-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31310-6). Erratum in: *Lancet*. 2021 Nov 6;398(10312):1686. [https://10.1016/S0140-6736\(21\)02377-1](https://10.1016/S0140-6736(21)02377-1).

2. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):499-512. [https://10.1016/S0140-6736\(20\)31318-0](https://10.1016/S0140-6736(20)31318-0).
3. Mulla S, Patel P, Siddiqui WJ. *Losartan*. 2024 Feb 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30252321.
4. Prud'homme GJ, Kurt M, Wang Q. Pathobiology of the Klotho Antiaging Protein and Therapeutic Considerations. *Front Aging*. 2022 Jul 12;3:931331. <https://10.3389/fragi.2022.931331>.
5. Bexelius TS, Ljung R, Mattsson F, Lu Y, Lindblad M. Angiotensin II receptor blockers and risk of acute pancreatitis - a population based case-control study in Sweden. *BMC Gastroenterol*. 2017 Mar 7;17(1):36. <https://10.1186/s12876-017-0595-8>.
6. Rouette J, Yin H, McDonald EG, Barkun A, Azoulay L. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Acute Pancreatitis: A Population-Based Cohort Study. *Drug Saf*. 2022 Jan;45(1):65-74. <https://10.1007/s40264-021-01128-1>.
7. Ranjbar R, Shafiee M, Hesari A, Ferns GA, Ghasemi F, Avan A. The potential therapeutic use of renin-angiotensin system inhibitors in the treatment of inflammatory diseases. *J Cell Physiol*. 2019 Mar;234(3):2277-2295. <https://10.1002/jcp.27205>.
8. Lai SW, Lin HF, Lin CL, Liao KF. No association between losartan use and acute pancreatitis in hypertensive patients. *Eur J Hosp Pharm*. 2017 Mar;24(2):120-123. <https://10.1136/ejhpharm-2015-000840>.
9. Khatri S, Chacko S, Chamay S, Kashfi S, Sharma S. Delayed-Onset Losartan-Induced Pancreatitis Secondary to an Overdose: A Case Report. *J Investig Med*

High Impact Case Rep. 2023 Jan-Dec;11:23247096231165737.

<https://10.1177/23247096231165737>.

10. Salehi AM, Hasanzarrini M, Salehi H, Jenabi E. Liraglutide and Liver Injury: Rare Case Report with Literature Review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2024;24(6):725-729. <https://10.2174/0118715303180615231011053011>.

11. Madro A, Kurzepa J, Celinski K, Slomka M, Czechowska G, Kurzepa J, Kazmierak W, Buszewicz G, Ciesielka M, Madro R. Effects of renin-angiotensin system inhibitors on fibrosis in patients with alcoholic chronic pancreatitis. *J Physiol Pharmacol*. 2016 Feb;67(1):103-10. PMID: 27010899.

12. Ramos Serpa G, Gómez Armijos CE, López Falcón A. Aspectos de éticas sobre la vacunación contra el COVID-19. *Universidad y Sociedad* [Internet]. 9jun.2022 [citado 19sep.2023];14(S3):60-1. Disponible en:

<https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2935>

13. Cobo-Álvarez D, Escobar-Suárez C, Rodríguez-Reyes E. Evaluación de concordancia entre médicos, internos y estudiantes sobre gravedad COVID-19 mediante Kappa de Fleiss. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2024 [citado 10 Abr 2024]; 43 Disponible en:

<https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3247>

14. Balseca Valle M, Noroña Salcedo D. Factores de riesgo e impacto psicológico en adolescentes de alta vulnerabilidad durante el confinamiento por COVID-19. *Salud, Ciencia y Tecnología* [Internet]. 4 de diciembre de 2022 [citado 24 de abril de 2024];2:135. Disponible en:

<https://revista.saludcyt.ar/ojs/index.php/sct/article/view/135>

15. Villegas SMB, Tiza MMC, Fritas WM, Fernández DMM. Evaluación de la formación investigativa en estudiantes universitarios: estudio comparativo en



dos universidades estatales. RUS [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 19];14(1):39–46.

Disponible en: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2533>