

Lesiones pulmonares asociadas a sulfasalacina en paciente con espondiloartropatía seronegativa

Sr. Director: La sulfasalacina se ha usado de forma global desde la década de los cuarenta, cuando se prescribió por primera vez para la colitis ulcerosa¹. Su uso ha ido en aumento progresivamente pero como fármaco antirreumático, como parte de combinaciones terapéuticas para esta enfermedad². De hecho, se ha observado un aumento de su uso por los reumatólogos², al tiempo que un descenso en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal.

La sulfasalacina tiene efectos adversos clínicamente importantes en más del 20% de los pacientes. Los más comunes son náuseas y vómitos, erupciones cutáneas, artralgias, fiebre y disfunción hepática¹. La toxicidad pulmonar es un efecto adverso raro, aunque uno de los más serios³. En una revisión reciente de la relación sulfasalacina/toxicidad pulmonar, se encontraron 50 casos con esa afección⁴. La mayoría fueron descritos en pacientes con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerosa, pero sólo 2 casos en pacientes con artritis seronegativa⁴. Presentamos un caso de neumonitis inducida por sulfasalacina en una paciente en tratamiento con el fármaco por espondiloartropatía seronegativa.

Se trata de una mujer de 43 años, con diagnóstico de espondiloartropatía indiferenciada B-27 positiva, de 6 años de evolución con lumbalgia, coxalgia y artritis periférica a pesar del tratamiento antiinflamatorio, por lo que se decidió tratamiento con sulfasalacina en dosis creciente semanal hasta alcanzar 1.500 mg al día desde el 18 de abril de 2002. El 26 de mayo de 2002, acudió al hospital con una erupción cutánea leve, disnea, fiebre, tos e infiltrados pulmonares. En la exploración física presentaba crepitantes en la auscultación. Radiológicamente, se observó un infiltrado alveolar ligero en el seno costofrénico izquierdo. Presentaba neumonía, que se trató con levofloxacino y deflazacort, y se suspendió el tratamiento con sulfasalacina. La paciente se recuperó y se le dio de alta. Dos semanas después, tomó nuevamente sulfasalacina por iniciativa propia cuando comenzó a mejorar, y nuevamente se desarrollaron disnea, fiebre, tos, erupción cutánea e infiltrados pulmonares. Los signos clínicos fueron roncus, crepitantes y estertores en la auscultación, con erupción cutánea eritematopuriginosa descamativa en tronco y porciones proximales de extremidades. Radiológicamente presentaba



Figura 1. Tomografía axial computarizada pulmonar de alta resolución: infiltrados bilaterales mal definidos.

infiltrados pulmonares; se realizó tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) pulmonar, que mostró infiltrados bilaterales mal definidos en lóbulos medio y superiores (fig. 1). Los valores analíticos mostraron un recuento de leucocitos de 14.300/ml, con el 35% de eosinófilos; la VSG fue de 65 mm; así como elevación de enzimas hepáticas (GOT, 92 U/l; GPT, 210 U/l; GGT, 179 U/l, y fosfatasa alcalina, 312 U/l). La gasometría mostró un pH de 7,39, una pO₂ de 59 mmHg y una pCO₂ de 36 mmHg. La broncoscopia reveló una inflamación bronquial. La biopsia transbronquial mostró un infiltrado eosinófilo. El lavado broncoalveolar mostró un aumento ligero del número de eosinófilos. Nuevamente, se suspendió la sulfasalacina, así como todos los demás fármacos, y se inició tratamiento con prednisona. Con esta pauta, se resolvieron los síntomas respiratorios en 2 semanas tras la retirada del fármaco. Se realizó una nueva TACAR a los 2 meses, que fue normal.

La sulfasalacina es un compuesto de ácido 5-aminosalicílico y sulfapiridina, unidos por un enlace azo. La sulfapiridina es el componente del fármaco que probablemente más se ha implicado en las reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, el salicilato también se puede ver involucrado, como sucede con el ácido acetilsalicílico, con reacciones de hipersensibilidad: neumonía eosinofílica y síndrome de Kawasaki-like^{5,6}. Al igual que el componente del fármaco imbricado en la toxicidad pulmonar no está claro, el mecanismo de toxicidad tampoco⁴. Parece que existiría un mecanismo idiosincrásico, no dependiente de la dosis, ya que se ha descrito con una duración de tratamiento de 0 y 120 meses y una dosis diaria de 1 a 8 g⁴.

Está bien establecida la evidencia de la retirada del fármaco en el momento en que se sospecha la toxicidad pulmonar, por la rápida resolución de los síntomas en la mayoría de los casos, ya que incluso hay publicados casos de muerte del paciente cuan-

do no se retiró el fármaco⁷. La enfermedad pulmonar producida por sulfasalacina debe distinguirse de la enfermedad intersticial pulmonar primaria, que en el caso que presentamos se demuestra por la reaparición de los síntomas con la toma de sulfasalacina por la paciente y la desaparición de éstos cuando se le retiró⁴. Nuestra paciente se trató con corticoides, aunque la evidencia de su uso en la toxicidad pulmonar que se sospecha inducida por sulfasalacina no está bien documentada, y actualmente está basado en la severidad de los síntomas y en la evolución clínica⁴.

Algunos autores concluyen que, a pesar del aumento de prescripción de sulfasalacina en las enfermedades reumáticas⁸, la toxicidad pulmonar sigue siendo infrecuente y el efecto adverso más importante continúa siendo el hemático⁹. Sin embargo, debido al aumento de su uso, cabe esperar que se observe un mayor número de efectos adversos.

J. López-Escudero, J.M. Ramos, J. Tovar,
J.M. Millán y V. Romero

Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Elche. Elche. Alicante. España.

Bibliografía

1. Peppercorn MA. Sulphasalazine: pharmacology, clinical use, toxicity and related new drug development. *Ann Intern Med* 1984;3:377-86.
2. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220-5.
3. Valcke Y, Pauwels R, Van der Straeten M. Bronchoalveolar lavage in acute hypersensitivity pneumonitis caused by sulphasalazine. *Chest* 1987;92:572-3.
4. Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, Barton JR. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J* 2002;19:756-64.
5. Hiramatsu K, Takeda Y, Yamauchi Y, Suzuki T, Kudo K. A case of eosinophilic pneumonia induced by Pelex granule. *Nihon Kokuri Gakkai Zasshi* 2002;40:220-4.
6. Waanders H, Thompson J. Kawasaki-like syndrome after treatment with mesalazine. *Am J Gastroenterol* 1991;86:219-21.
7. Leino R, Liipo K, Ekforts T. Sulphasalazine-induced reversible hypersensitivity pneumonitis and fatal fibrosing alveolitis: reports of two cases. *J Intern Med* 1991;229:553-6.
8. Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernández-Garduno A, Goicoechea-Robles MV. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulphasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002;61:941-2.
9. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2002;51:536-9.