

Fiebre por mesalazina



Fever induced by mesalazine

La mesalazina (ácido 5-aminosalicílico) es un fármaco efectivo para conseguir y mantener la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente en la colitis ulcerosa¹. Se considera un fármaco seguro, con una buena tolerancia y con efectos adversos poco frecuentes, entre los que destacan por su potencial gravedad cuadros de hipersensibilidad con afectación renal, pulmonar o miopericárdica que en ocasiones se acompañan de fiebre²; sin embargo, la fiebre como síntoma predominante en un cuadro de hipersensibilidad por mesalazina es extremadamente rara³. En otro orden de cosas, la fiebre por fármacos supone un problema clínico considerado infrecuente, aunque su incidencia real se desconoce porque probablemente, en muchas ocasiones el cuadro no se diagnostica adecuadamente⁴. La lista de fármacos implicados es muy extensa, aunque destacan por su frecuencia los antibióticos betalactámicos⁵. Presentamos un caso de fiebre inducida por mesalazina.

Mujer de 57 años sin antecedentes de interés excepto enfermedad de Crohn A3L3B1 según la clasificación de Montreal, asociada a espondiloartropatía, con afectación de columna y sacroileitis bilateral, sin tratamiento habitual excepto celecoxib. Negaba consumo previo de alcohol, otros tóxicos o productos de herboristería. Consultó por un brote leve de la enfermedad por lo que se inició tratamiento con mesalazina oral a dosis de 3 g/día. A los 15 días comenzó con un cuadro de fiebre de hasta 39 °C, dolor torácico, dificultad respiratoria y vómitos. En la exploración destacaba únicamente PA 90/40 mmHg, sin otros hallazgos significativos. Entre los datos de laboratorio destacaban GPT 215 U/L, GOT 170 U/L, GGT 222 U/L, FA 179 U/L y PCR 2,69 mg/dl. Los valores de bilirrubina, procalcitonina, marcadores de daño miocárdico y hemoglobina, así como el recuento de plaquetas y leucocitario fueron normales. Se inició tratamiento con fluidoterapia, antibioterapia de amplio espectro, esteroides y perfusión de noradrenalina y se suspendió la mesalazina, presentando una evolución clínica favorable, con desaparición de la fiebre en las primeras 24 h. Los cultivos de sangre y orina, las serologías de VEB, VHC y CMV y la determinación de autoanticuerpos fueron negativos. La serología de VHB mostró un patrón de inmunidad. El electrocardiograma, la radiografía de tórax y una TC abdominal fueron normales. Se realizó un angio-TC que descartó la presencia de tromboembolismo pulmonar y un ecocardiograma transtorácico que no mostró alteraciones de la contractilidad ventricular, derrame pericárdico u otros datos de valor patológico. Tras la estabilización clínica se realizó una prueba de provocación controlada con 500 mg de mesalazina oral, presentando de nuevo fiebre elevada a las pocas horas de la reexposición, que cedió con tratamiento sintomático. En el seguimiento tras el alta se observó la normalización de las alteraciones de la analítica hepática, que tampoco estaban presentes en determinaciones previas al episodio. El caso fue comunicado a la Unidad de Farmacovigilancia de Osakidetza-Servicio Vasco de Salud.

La fiebre por fármacos se define como una reacción febril relacionada con la administración de un fármaco, que desaparece al interrumpirlo, en la que no se identifican otras

causas que la expliquen u otras manifestaciones clínicas específicas asociadas^{4,5}. El mecanismo más probable de producción de la fiebre es una reacción de hipersensibilidad. Su reconocimiento precoz es vital para evitar complicaciones, hospitalizaciones prolongadas, procedimientos diagnósticos o tratamientos innecesarios, así como nuevas exposiciones al fármaco implicado.

Los efectos adversos de la mesalazina son poco frecuentes y similares a los del placebo en los ensayos clínicos; los más frecuentes son diarrea (3%), cefalea (2%), náuseas (2%), erupciones cutáneas (1%) y trombocitopenia (<1%)⁶. Se han comunicado casos aislados de toxicidad pulmonar, miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico, hepatitis granulomatosa, pancreatitis, eosinofilia, nefritis intersticial o síndrome nefrótico^{2,7}, cuyo mecanismo patogénico más probable es la existencia de una reacción de hipersensibilidad al fármaco similar al síndrome *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS)², aunque en ocasiones es difícil discernir si estas manifestaciones pueden corresponder a complicaciones de la enfermedad de base, no relacionadas con la exposición a la mesalazina⁷. En muchos de estos casos, la fiebre acompaña a los otros hallazgos clínicos; sin embargo, los casos de fiebre como síntoma predominante asociados al uso de mesalazina son muy escasos^{3,8-10} y tienen en común que la sospecha clínica fue precoz y la retirada de la mesalazina muy rápida. En el caso que presentamos la fiebre fue el síntoma predominante, la hepatotoxicidad fue leve y reversible y el ECG, los estudios de laboratorio, el ecocardiograma y la TC descartaron la existencia de miocarditis o afectación cardíaca o pulmonar. Al igual que en casos similares, la interrupción del tratamiento con mesalazina se realizó muy precozmente y cabe suponer que su mantenimiento podría haber conducido hacia un cuadro más grave con hepatotoxicidad o afectación cardíaca más relevantes. En casos previos de fiebre inducida por mesalazina se ha documentado la reaparición de la fiebre tras utilizar diferentes formulaciones de la misma³ y en un caso adicional se ha realizado, tras la resolución de la sintomatología, una pauta de desensibilización que fue exitosa⁸.

En relación con la atribución de la causalidad de la fiebre con la exposición a mesalazina, nuestro caso cumple los criterios establecidos en el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia¹¹, alcanzando una puntuación de 9, que permite calificar la reacción adversa como definida; sin embargo, para asegurar este último punto se exige la reexposición al fármaco, que no está exenta de riesgos y no debe realizarse en casos graves⁴.

Bibliografía

1. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:617-29.
2. Sposato B, Allegri MP, Riccardi MP, Chigiotti S, Nencioni C, Riccardi B, et al. Mesalazine-induced multi-organ hypersensitivity. *Clin Drug Investig*. 2010;30:413-7.
3. Slim R, Amara J, Nasnas J, Honein K, Jaoude JB, Yaghi C, et al. Isolated fever induced by mesalamine treatment. *World J Gastroenterol*. 2013;19:1147-9.

4. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy*. 2010;30:57–69.
5. Vodovar D, LeBeller C, Mégarbane B, Lillo-Le-Louet A, Hanslik T. Drug fever: A descriptive cohort study from the French national pharmacovigilance database. *Drug Saf*. 2012;35:759–67.
6. Rogler G. Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:157–65.
7. Ferrusquía J, Pérez-Martínez I, Gómez de la Torre R, Fernández-Almira ML, de Francisco R, Rodrigo L, et al. Gastroenterology case report of mesalazine-induced cardiopulmonary hypersensitivity. *World J Gastroenterol*. 2015;21:4069–77.
8. Gonzalo MA, Alcalde MM, García JM, Alvarado MI, Fernandez L. Desensitization after fever induced by mesalazine. *Allergy*. 1999;54:1224–5.
9. Galofré N, Cirera I, Supervía A, Peña MJ. Fiebre e hipotensión tras la administración oral de mesalazina. *Med Clin (Barc)*. 1995;104:358.
10. Bain JA. Mesalamine-induced fever: An important reminder to prescribers. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015;24:259.
11. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo

del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:461–4.

Izaskun Pizarro Carbajo^a, Alfonso Gutiérrez Macías^{b,*}, Markel Cea Gómez^a e Itxaso Lombide Aguirre^b

^a *Unidad de Medicina Familiar y Comunitaria, OSI Bilbao-Basurto, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, Vizcaya, España*

^b *Servicio de Medicina Interna, OSI Bilbao-Basurto, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, Vizcaya, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alguma6725@outlook.es (A. Gutiérrez Macías).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.03.009>
0210-5705/

© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

Hepatoblastoma: éxito de terapia combinada con embolización arterial preoperatoria



Hepatoblastoma: A success report using a combination therapy with preoperative arterial embolization

El hepatoblastoma es el tumor hepático más frecuente en la edad pediátrica, representando un 90% de todos los tumores malignos del hígado. Se diagnostica con más frecuencia en los primeros 3 años de vida^{1,2}. Su clínica es muy sutil, siendo sus principales manifestaciones la distensión y la palpación de masa abdominal. Para el diagnóstico es necesaria la cuantificación de la alfa-fetoproteína (AFP), estudios de imagen compatibles y clínica sugestiva, sin embargo la histología tumoral también juega un papel importante¹. Durante las últimas 3 décadas se ha logrado un aumento importante en la supervivencia de estos pacientes, alcanzando en la actualidad alrededor del 75-80%. Este aumento se debe a la evolución de los tratamientos².

Niño de 2 años, sin antecedentes personales o familiares patológicos, con buen aspecto general, sin síntomas previos, acude a urgencia de pediatría por clínica de bronquiolitis. En la exploración física fue detectada una hepatomegalia, sin otros hallazgos, por lo que se procedió a una ecografía abdominal (hepatomegalia) y determinación de los niveles de la AFP (152.370 ng/ml). Ante la sospecha de tumor del hígado, el niño fue derivado a la consulta de oncología pediátrica, donde se realizó estudio radiológico (fig. 1: voluminoso tumor de 11 cm de longitud y 6 cm de grosor, confinado al lóbulo hepático derecho, sin exceder el ligamento redondo, sin trombosis portal, pero con compresión/envolvimiento de los vasos del hilo hepático) y

una biopsia hepática, que confirmó el diagnóstico de hepatoblastoma del tipo fetal. Teniendo en consideración el sistema de estadiamiento y de riesgo *Pretreatment Extent of Disease* (PRETEXT) propuesto por la *Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique-Epithelial Liver Tumor Study Group* (SIOPEL), el tumor fue calificado como PRETEXT III, siendo inoperable, y por lo tanto se inició tratamiento con cisplatino³. La decisión posterior de empezar un tratamiento con quimioterapia más agresiva, con cisplatino, carboplatino y doxorubicina se basó en la sospecha de envolvimento de los vasos del hilo hepático. Después de 3 ciclos de quimioterapia se efectuó angiorresonancia que reveló una reducción global de la masa tumoral, compuesta por 3 nódulos adyacentes: el más central con 5,4 cm de diámetro transversal y anteroposterior y 6,7 cm de diámetro cráneo-caudal; en la zona posterior una masa de 4,2 cm de diámetro transversal y en la región más



Figura 1 Imagen de la tomografía del abdomen al diagnóstico.