



Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



CASO CLÍNICO

Pancreatitis inducida por mesalacina en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal



M. Chaparro*, V. Jusué, L. García-Buey y J.P. Gisbert

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa e Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

Recibido el 23 de enero de 2015; aceptado el 30 de enero de 2015
Disponible en Internet el 5 de mayo de 2015

PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Enfermedad de Crohn;
Colitis ulcerosa;
Aminosalicilatos;
Mesalacina;
Sulfasalacina;
Pancreatitis

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Crohn's disease;
Ulcerative colitis;
Aminosalicylates;
Mesalazine;
Sulfasalazine;
Pancreatitis

Resumen Los aminosalicilatos son los fármacos de primera elección en el tratamiento de la colitis ulcerosa leve a moderada. En general, son fármacos seguros y bien tolerados. Sin embargo, se han descrito casos de pancreatitis como posible complicación del tratamiento con aminosalicilatos. Se ha sugerido que el mecanismo por el que estos fármacos podrían inducir inflamación a nivel pancreático es idiosincrásico. Por otro lado, aunque los episodios de pancreatitis inducidas por aminosalicilatos son generalmente leves, el riesgo de recurrencia es alto, incluso cuando se administran por vía rectal; por tanto, debe hacerse una monitorización estrecha en el caso de que se decida iniciar de nuevo el tratamiento en un paciente que ya sufrió pancreatitis por aminosalicilatos. Presentamos el caso de una paciente con colitis ulcerosa que tuvo una pancreatitis secundaria al tratamiento con mesalacina oral; tanto el tratamiento con mesalacina por vía rectal como la administración de una formulación distinta de mesalacina oral provocaron la reaparición de sendos episodios de pancreatitis en esta paciente.
© 2015 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Mesalazine-induced pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease

Abstract Aminosalicylates are the drugs of first-choice in the management of patients with mild to moderate ulcerative colitis. In general they are safe and well-tolerated drugs. Nevertheless, cases have been described where a pancreatitis has developed as a possible complication of the treatment with aminosalicylates. It has been suggested that the mechanism these drugs use to induce inflammation on a pancreatic level is idiosyncratic. Conversely, even if cases of mesalazine-induced pancreatitis are usually mild, their recurrence rate is high, even when administered rectally. Therefore, a close monitoring must be carried out in the event that a patient

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mariachs2005@gmail.com (M. Chaparro).

who already suffered mesalazine-induced pancreatitis needs to be provided with the treatment again. We present the case of a patient with ulcerative colitis who developed a pancreatitis secondary to oral treatment with mesalazine; both the rectally administered mesalazine as well as a different formulation or oral mesalazine developed the recurrence of episodes of pancreatitis.

© 2015 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los compuestos de mesalacina, también conocidos como aminosalicilatos, son los fármacos más ampliamente utilizados en el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU). Estos fármacos, en general, se consideran seguros, ya que los efectos secundarios asociados a su uso son escasos y leves. La pancreatitis es una complicación descrita, aunque infrecuente, asociada al tratamiento con mesalacina¹. En el caso de que un paciente desarrollara una pancreatitis secundaria al tratamiento con mesalacina oral, podría considerarse su administración por vía rectal antes de contraindicar definitivamente este tratamiento, ya que, teóricamente, la concentración alcanzada en sangre sería menor. No obstante, la experiencia sobre la seguridad de esta estrategia es muy limitada.

Caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 30 años diagnosticada de CU izquierda en julio de 2012. En el momento del diagnóstico inició tratamiento con mesalacina 1,5 g/día por vía oral, con buena respuesta. Una semana más tarde, la paciente acudió al Servicio de Urgencias por dolor abdominal. A la exploración física presentaba dolor a la palpación en epigastrio. La concentración de amilasa sérica era de 447 U/L y la de lipasa de 1.123 U/L; el resto de los parámetros analíticos, incluidas las pruebas de función hepática, fueron normales. Las cifras de calcio y triglicéridos se encontraban dentro de los rangos de normalidad y no refería antecedentes familiares de pancreatitis. No se observó la presencia de colelitiasis en la ecografía abdominal. Tras excluir otras causas posibles, la paciente fue diagnosticada de pancreatitis inducida por aminosalicilatos, por lo que se suspendió la mesalacina. El dolor abdominal cedió pocas horas después y tanto los valores de amilasa como de lipasa séricas alcanzaron los niveles normales en 3 días. Tras la completa resolución del episodio de pancreatitis la paciente inició de nuevo tratamiento con mesalacina, esta vez en forma de espuma rectal, y fue dada de alta.

Tres semanas más tarde la paciente acudió a la consulta de la Unidad Monográfica de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) refiriendo diarrea con sangre (2-3 deposiciones al día), compatible con un brote leve de CU. Se indicó tratamiento con dipropionato de beclometasona y azatioprina 2,5 mg/kg/día, con el fin de evitar el uso de mesalacina oral

por el antecedente de pancreatitis. Además, se continuó con la administración de mesalacina rectal.

La paciente presentó una buena respuesta al tratamiento pero un mes más tarde acudió al Servicio de Urgencias por dolor abdominal intenso en epigastrio, irradiado «en cinturón» a la espalda. La concentración sérica de amilasa y lipasa estaban de nuevo elevadas –500 U/L y 1.200 U/L, respectivamente– y las transaminasas y la bilirrubina se encontraban dentro de los límites de la normalidad. Dentro del estudio etiológico de pancreatitis se realizó una ecografía endoscópica, en la que se observó barro biliar en la vesícula y, posteriormente, una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, en la que no se identificaron alteraciones de la vía biliar ni del páncreas. Durante el procedimiento se extrajo barro biliar y se realizó una esfinterotomía endoscópica. Debido a los hallazgos encontrados en la ecografía endoscópica y de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, no se pudo descartar un origen biliar de la pancreatitis.

Unos días más tarde, tras haber informado detalladamente a la paciente de las posibilidades diagnósticas y las alternativas terapéuticas, se realizó un nuevo intento de tratamiento con mesalacina oral. A las pocas horas de la administración del fármaco, la paciente presentó de nuevo dolor abdominal con elevación de la amilasa; el resto de los parámetros analíticos se encontraban dentro de la normalidad. El tratamiento con mesalacina se interrumpió una vez más y el dolor desapareció en pocas horas. La inmediata aparición de pancreatitis al administrar el fármaco junto con la rápida mejoría de la paciente tras la suspensión de la mesalacina se consideró evidencia suficiente para apoyar el origen farmacológico del cuadro. Además, se concluyó que probablemente la mesalacina por vía rectal habría originado el segundo episodio de pancreatitis de esta paciente.

Al día siguiente del alta se reanudó el tratamiento con azatioprina. En la actualidad, tras 2 años de seguimiento, la paciente se encuentra en remisión y sin efectos secundarios derivados del tratamiento.

Discusión

La incidencia de pancreatitis aguda en los pacientes con EII es de aproximadamente 38/100.000 pacientes-año¹. Aunque se trata de una complicación infrecuente, su prevalencia es mayor que la descrita en la población general. Existen diversas causas que se han relacionado con el aumento de

incidencia de pancreatitis aguda en estos pacientes, como son una mayor prevalencia de colelitiasis, el empleo de determinados fármacos, la presencia de alteraciones anatómicas o diversas alteraciones inmunológicas asociadas¹⁻³.

En general, el diagnóstico de pancreatitis secundaria a fármacos es un diagnóstico de exclusión, tras descartar otras etiologías más probables como la colelitiasis o el consumo excesivo de alcohol⁴. Con respecto a los fármacos, las tiopurinas son la principal causa de pancreatitis en los pacientes con EII^{5,6}. En concreto, se ha descrito que hasta el 5% de los pacientes que reciben fármacos tiopurínicos pueden presentar pancreatitis⁶.

Aunque con menor frecuencia que en el caso de las tiopurinas, diversos autores también han asociado el consumo de mesalacina con la aparición de pancreatitis. La pancreatitis secundaria a aminosalicilatos se describió por primera vez asociada a sulfasalacina, que está formada por una molécula de mesalacina y una de sulfapiridina, y en un primer momento se atribuyó el efecto a la molécula de

sulfapiridina⁷. Sin embargo, posteriormente se han descrito casos de pancreatitis con otros compuestos de mesalacina que no incluyen sulfonamidas. De hecho, actualmente se considera que el riesgo de pancreatitis es incluso mayor con la mesalacina que con la sulfasalacina⁸.

El mecanismo patogénico de la pancreatitis inducida por mesalacina es desconocido. Por un lado, algunos autores han propuesto que podría deberse al aumento de la permeabilidad en los conductos pancreáticos por el efecto directo del ácido salicílico⁹. Otros autores han observado que la mesalacina promueve la formación de radicales libres que podrían dañar el tejido pancreático¹⁰. Finalmente, la teoría más extendida es que podría deberse a una reacción idiosincrásica¹. Diversos hallazgos apoyarían esta última teoría: a) la relación entre la mesalacina y la aparición de pancreatitis aguda no es dosis dependiente; b) la mayoría de los casos se producen en las 6 primeras semanas de tratamiento; c) los síntomas suelen resolverse a los pocos días de haber interrumpido el tratamiento; d) la pancreatitis puede

Tabla 1 Evolución tras la readministración del tratamiento con aminosalicilatos en pacientes con pancreatitis secundaria a estos fármacos

Autor (año)	N	N*	Fármaco causante de la pancreatitis	Fármaco en la siguiente exposición	Evolución
Abdullah ⁷ (1993)	1	1	Sulfasalacina oral	Enemas de mesalacina Mesalacina oral cubierta Eudragit Mesalacina oral cubierta etilcelulosa	Pancreatitis de nuevo Pancreatitis de nuevo Pancreatitis de nuevo
Andersen ¹¹ (2001)	3	3	Mesalacina oral	Mesalacina oral	Pancreatitis de nuevo
Arai ¹² (2011)	1	1	Mesalacina oral de liberación controlada	Mesalacina oral de liberación pH-dependiente	Pancreatitis de nuevo
Bermejo ⁵ (2008)	3	1	Mesalacina oral	Mesalacina oral	Pancreatitis de nuevo
Block ¹³ (1970)	1	1	Salicilazosulfapiridina oral	Salicilazosulfapiridina oral	Pancreatitis de nuevo
Brazer ¹⁴ (1988)	1	1	Sulfasalacina oral	Sulfasalacina oral	Pancreatitis de nuevo
Chiba ¹⁵ (1987)	1	1	Sulfasalacina oral	Sulfasalacina oral	Pancreatitis de nuevo
Daniel ¹⁶ (2004)	3	3	Mesalacina oral	Enema de 4-ASA	No pancreatitis
Debongnie ¹⁷ (1994)	1	1	Mesalacina oral	Sulfasalacina oral	Pancreatitis de nuevo
Delgado ¹⁸ (1991)	1	1	Sulfasalacina oral	Sulfasalacina oral Mesalacina oral	Pancreatitis de nuevo Pancreatitis de nuevo
Eckardt ¹⁹ (1991)	2	2	Mesalacina oral	Mesalacina oral	Pancreatitis de nuevo
Fernández ²⁰ (1997)	2	2	Mesalacina oral	Mesalacina oral	Pancreatitis de nuevo
Fiorentini ⁹ (1990)	2	1	Mesalacina oral	Mesalacina oral	Pancreatitis de nuevo
Garau ²¹ (1994)	3	2	Sulfasalacina oral	Olsalacina oral Olsalacina oral	Pancreatitis de nuevo Pancreatitis de nuevo
Isaacs ²² (1990)	1	1	Sulfasalacina oral	Mesalacina enema	Pancreatitis de nuevo
Kim ²³ (2007)	1	1	Supositorios de mesalacina	Supositorios de mesalacina	Pancreatitis de nuevo
Lankisch ²⁴ (1995)	5	1	Mesalacina oral	Mesalacina oral	No pancreatitis
Marteau ²⁵ (1996)	3	3	Mesalacina oral cubierta etilcelulosa	Mesalacina oral cubierta etilcelulosa	Pancreatitis de nuevo
Radke ²⁶ (1993)	1	1	Enema de mesalacina	Sulfasalazina Mesalacina oral	No pancreatitis
Shin do ²⁷ (2010)	1	1	Mesalacina oral	Mesalacina oral	Pancreatitis de nuevo

N: número de pacientes con pancreatitis inducida por mesalacina; N*: número de pacientes con pancreatitis inducida por mesalacina que recibieron mesalacina de nuevo.

aparecer incluso con la administración rectal del fármaco, y e) el cambio por otro aminosalicilato conduce a la reaparición de la pancreatitis en la mayoría de los pacientes¹.

Sea cual fuere el mecanismo de daño pancreático inducido por los aminosalicilatos, en la mayoría de los casos la pancreatitis recurre tras el cambio por otro compuesto de la misma familia, como se resume en la [tabla 1](#)^{5,7,9,11-27}. Por un lado, la pancreatitis secundaria a fármacos es, en general, leve y responde rápidamente a la retirada del fármaco causante. Por esto, algunos autores sugieren que la aparición de un episodio de pancreatitis secundario al tratamiento con mesalacina no obliga necesariamente a la exclusión de los demás²¹. No obstante, se han publicado 3 casos de pancreatitis necrosante en asociación con sulfasalacina, 2 de ellos con desenlace fatal, sugiriendo que la etiología no siempre determina la gravedad del cuadro^{28,29}. Por tanto, en los pacientes que han presentado previamente un cuadro de pancreatitis por aminosalicilatos se debe evaluar el beneficio del tratamiento y la posibilidad de otras opciones terapéuticas antes de la reintroducción del mismo. En el caso de que se decida administrar de nuevo tratamiento con aminosalicilatos, se debe realizar una monitorización estrecha del paciente por el alto riesgo de recurrencia.

Dada la importancia de la mesalacina en el tratamiento de la CU, en aquellos pacientes que han presentado un episodio de pancreatitis secundaria a estos fármacos, sobre todo si se trata de pacientes con colitis izquierda, podría considerarse el tratamiento tópico con mesalacina como alternativa al oral, por ser menor la concentración sérica esperable de fármaco⁷. Sin embargo, la proporción que se absorbe por vía rectal no es despreciable, sino que llega a ser del 10-35%, similar al porcentaje de absorción cuando se administra por vía oral, que es de aproximadamente el 30%^{9,22}.

En nuestra paciente, el primer episodio de pancreatitis se consideró secundario al tratamiento con mesalacina, ya que se descartaron otras causas de pancreatitis, ocurrió a los pocos días de empezar el tratamiento y se resolvió inmediatamente tras la interrupción del fármaco. En el segundo episodio, no se pudo excluir totalmente la etiología biliar por la presencia de barro en la vesícula. No obstante, la paciente se encontraba en tratamiento con mesalacina por vía rectal, por lo que esta pudo ser responsable del segundo episodio de pancreatitis. Los tiopurínicos también pudieron ser causantes de la pancreatitis en esta paciente; sin embargo, la azatioprina fue bien tolerada tras su reintroducción y la mayoría de los casos de pancreatitis por tiopurínicos suelen ser precoces y reaparecer con la exposición al fármaco.

En conclusión, los aminosalicilatos pueden producir pancreatitis en pacientes con EII. El mecanismo patogénico más probable es una reacción idiosincrásica. Aunque las pancreatitis inducidas por aminosalicilatos son generalmente leves, el riesgo de recurrencia, incluso con el tratamiento rectal, es alto, por lo que se debe vigilar estrechamente a estos pacientes en caso de una nueva exposición al fármaco.

Conflicto de intereses

M. Chaparro: soporte para investigación y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Hospira, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals

J.P. Gisbert: asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Hospira, Kern Pharma, Takeda, Janssen, Pfizer, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Chiesi, Casen Fleet, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Vifor Pharma.

El resto de autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Pitchumoni CS, Rubin A, Das K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(4):246-53.
- Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(5):417-20.
- Kratzer W, Haenle MM, Mason RA, von Tirpitz C, Kaechele V. Prevalence of cholelithiasis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2005;11(39):6170-5.
- Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(2):143-55.
- Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, Gisbert JP, Perez-Calle JL, Vera I, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(5):623-8.
- Chaparro M, Ordás I, Cabré E, García V, Bastida G, Peñalva M, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: Long-term follow-up study of 3,931 patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1404-10.
- Abdullah AM, Scott RB, Martin SR. Acute pancreatitis secondary to 5-aminosalicylic acid in a child with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;17(4):441-4.
- 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(4):536-9.
- Fiorentini MT, Fracchia M, Galatola G, Barlotta A, de la Pierre M. Acute pancreatitis during oral 5-aminosalicylic acid therapy. *Dig Dis Sci.* 1990;35(9):1180-2.
- Grisham MB, Ware K, Marshall S, Yamada T, Sandhu IS. Prooxidant properties of 5-aminosalicylic acid. Possible mechanism for its adverse side effects. *Dig Dis Sci.* 1992;37(9):1383-9.
- Andersen V, Sonne J, Andersen M. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57(6-7):517-21.
- Arai Y, Arihiro S, Ide D, Odagi I, Itagaki M, Komoike N, et al. Acute pancreatitis due to pH-dependent mesalazine that occurred in the course of ulcerative colitis. *Case Rep Gastroenterol.* 2011;5(3):610-6.
- Block MB, Genant HK, Kirsner JB. Pancreatitis as an adverse reaction to salicylazosulfapyridine. *N Engl J Med.* 1970;282(7):380-2.
- Brazer SR, Medoff JR. Sulfonamide-induced pancreatitis. *Pancreas.* 1988;3(5):583-6.
- Chiba M, Horie Y, Ishida H, Arakawa H, Masamune O. A case of salicylazosulfapyridine (Salazopyrin)-induced acute pancreatitis with positive lymphocyte stimulation test (LST). *Gastroenterol Jpn.* 1987;22(2):228-33.
- Daniel F, Seksik P, Cacheux W, Jian R, Marteau P. Tolerance of 4-aminosalicylic acid enemas in patients with inflammatory bowel disease and 5-aminosalicylic acid-induced acute pancreatitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(3):258-60.

17. Debongnie JC, Dekoninck X. Sulfasalazine, 5-ASA and acute pancreatitis in crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 1994;19(4):348-9.
18. Delgado Fontaneda E, García Campos F, Ruiz Rebollo L, Ibarra Peña B, Moretó Canela M. Acute pancreatitis caused by salazopyrine. An unusual association. *Rev Esp Enferm Dig.* 1991;79(6):439-40.
19. Eckardt VF, Kanzler G, Rieder H, Ewe K. Pancreatitis associated with 5-aminosalicylic acid. *Dtsch Med Wochenschr.* 1991;116(14):540-2.
20. Fernandez J, Sala M, Panes J, Feu F, Navarro S, Teres J. Acute pancreatitis after long-term 5-aminosalicylic acid therapy. *Am J Gastroenterol.* 1997;92(12):2302-3.
21. Garau P, Orenstein SR, Neigut DA, Kocoshis SA. Pancreatitis associated with olsalazine and sulfasalazine in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;18(4):481-5.
22. Isaacs KL, Murphy D. Pancreatitis after rectal administration of 5-aminosalicylic acid. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12(2):198-9.
23. Kim KH, Kim TN, Jang BI. A case of acute pancreatitis caused by 5-aminosalicylic acid suppositories in a patient with ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol.* 2007;50(6):379-83.
24. Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut.* 1995;37(4):565-7.
25. Marteau P, Nelet F, Le Lu M, Devaux C. Adverse events in patients treated with 5-aminosalicylic acid: 1993-1994 pharmacovigilance report for Pentasa in France. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(6):949-56.
26. Radke M, Bartolomaeus G, Muller M, Richter I. Acute pancreatitis in Crohn's disease due to 5-ASA therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993;16(3):337-9.
27. Shin do H, Lee KH, Kim CH, Kim KH, Park SH, Chang DK, et al. A case of inferior vena cava thrombosis and acute pancreatitis in a patient with ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol.* 2010;56(4):255-9.
28. Rubin R. Sulfasalazine-induced fulminant hepatic failure and necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(5):789-91.
29. Faintuch J, Mott CB, Machado MC. Pancreatitis and pancreatic necrosis during sulfasalazine therapy. *Int Surg.* 1985;70(3):271-2.