



Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



CASO CLÍNICO

Falsa hipersensibilidad a mesalazina como causa de escalamiento terapéutico



M. Calafat^{a,*}, N. Depreux^b, M. Mañosa^{a,c}, E. Cabré^{a,c}, L. Zacarías^a y E. Domènech^{a,c}

^a Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^b Servei d'Al·lergologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas

Recibido el 19 de junio de 2015; aceptado el 22 de junio de 2015

Disponible en Internet el 18 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Mesalazina;
Colitis ulcerosa;
Hipersensibilidad

Resumen La mesalazina es el fármaco de elección en pacientes con formas leves-moderadas de colitis ulcerosa, tanto para inducir la remisión clínica como para su mantenimiento. De hecho, la mitad de los pacientes se controlarán únicamente con mesalazina a lo largo de su evolución. Globalmente, se considera un fármaco seguro, con pocos efectos adversos. Aún así, se han descrito algunos casos de hipersensibilidad a aminosalicilatos de carácter idiosincrático que suelen conllevar la retirada del fármaco y, por tanto, limitar de forma notable las posibilidades de manejo terapéutico, especialmente en pacientes con actividad leve o moderada o en pacientes con afectación exclusiva rectal. Presentamos 2 casos de proctitis ulcerosa, en los que se sospechó alergia a la mesalazina, lo que conllevó un control inadecuado de la enfermedad. Tras la realización del estudio inmunoalérgico, se descartó reacción de hipersensibilidad, se reintrodujo el fármaco y se logró la remisión clínica de forma rápida y prolongada.

© 2015 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Mesalazine;
Ulcerative colitis;
Hypersensitivity

False hypersensitivity to mesalazine caused by treatment escalation

Abstract Mesalazine is the drug of choice in patients with mild-moderate forms of ulcerative colitis, both for inducing clinical remission and for maintenance. In fact, half of patients will be controlled with mesalazine only during their progress. It is overall considered a safe drug, with few adverse effects. Still, some cases of hypersensitivity to aminosalicylates of idiosyncratic nature have been described, which could lead to the withdrawal of the drug. This could notably

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: margalidasard.calafat@gmail.com (M. Calafat).

limit the chances of therapeutic management, especially in patients with a mild or moderate activity or in those with exclusively rectal involvement. We present 2 cases of ulcerative proctitis where an allergy to mesalazine was suspected, what led to an inadequate control of the disease. Upon completion of the immunoallergic study the sensitivity was ruled out, the drug was reintroduced and fast and prolonged clinical remission was achieved.

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

Introducción

La mesalazina es el fármaco de elección en pacientes con colitis ulcerosa (CU) tanto para inducción de la remisión de formas leves-moderadas como para el tratamiento de mantenimiento tras alcanzar la remisión con mesalazina o corticoides. En las formas limitadas al recto (proctitis ulcerosa), la mesalazina tópica ha demostrado ser el fármaco de mayor eficacia, incluso superior a los esteroides, constituyendo en estos casos la principal alternativa terapéutica^{1,2}. Aunque suele ser bien tolerada y presenta un buen perfil de seguridad, pueden aparecer efectos adversos leves dependientes de la dosificación (como intolerancia digestiva, epigastralgia, mialgias) que mejoran disminuyendo la dosis del fármaco. Con menor frecuencia, se han descrito reacciones de hipersensibilidad medicamentosa que requieren la interrupción del tratamiento³. En caso de intolerancia a mesalazina y ante la necesidad de un tratamiento de mantenimiento tanto para el control de los síntomas como para prevenir el desarrollo de displasia a largo plazo, las tiopurinas y los agentes anti-TNF se plantean como las únicas alternativas razonables, con el riesgo que la propia inmunosupresión representa en pacientes en los que, por la evolución de la enfermedad, no estaría justificada. Presentamos 2 casos de pacientes con proctitis ulcerosa erróneamente diagnosticados de alérgicos a la mesalazina lo cual comportó cambios en su manejo terapéutico con un control inadecuado de su enfermedad.

Caso clínicos

Caso clínico 1

Mujer de 57 años, sin antecedentes alérgicos ni personales de interés, diagnosticada de una CU con afectación limitada a los primeros 15 cm de la ampolla rectal en una colonoscopia completa realizada a raíz de la aparición de síndrome rectal y rectorragia. Se inició tratamiento con mesalazina oral y tópica que fueron retiradas a las 72 h de iniciado el tratamiento por un cuadro de fiebre, epigastralgia y elevación de reactantes de fase aguda, pero con determinación de amilasa, lipasemia y TC abdominal normales. Posteriormente, se instauró tratamiento tópico con budesonida, quedando asintomática hasta 5 meses más tarde, cuando presentó nuevamente clínica rectal. Se prescribió tratamiento tópico combinado con supositorios de mesalazina

y espuma de acetato de triamcinolona. Presentó 72 h más tarde edema facial (no labial, palpebral ni lingual) con *rash* cutáneo generalizado urticariforme y pruriginoso de predominio en zona facial, sin clínica sistémica asociada. La paciente abandonó todo el tratamiento, resolviéndose la sintomatología en 24 h sin tratamiento específico alguno. El cuadro se orientó como probable reacción alérgica a mesalazina y se derivó al Servicio de Alergología donde se realizaron test cutáneos (*prick test* e intradermorreacciones) frente a mesalazina (concentración 1/1 y 1/10) según descripción previamente publicada⁴, que resultaron negativos. Previo consentimiento informado de la paciente y valorando riesgo/beneficio, se realizó test de tolerancia oral controlada a la mesalazina (dosis acumulada de 800 mg), sin presentar reacciones adversas, por lo que finalmente se descartó alergia, se reintrodujo el fármaco (vía tópica) sin reacciones adversas ni nuevas recaídas clínicas.

Caso clínico 2

Mujer de 53 años diagnosticada de proctitis ulcerosa 14 años antes en otro centro, con afectación exclusiva de los primeros 5 cm de ampolla rectal en la colonoscopia. Se pautó tratamiento tópico con mesalazina. Presentó, a las 2 h de la primera administración, lesiones micropapulares en abdomen, no pruriginosas, sin angioedema, disnea ni otra clínica sistémica. El episodio se autolimitó en una semana tras la retirada del fármaco. El cuadro se orientó como posible alergia a mesalazina y se aconsejó no reintroducir el fármaco en el futuro. A pesar de la extensión mínima de la enfermedad, constatada repetidamente en diversos controles endoscópicos, la paciente presentaba clínica persistente y llegó a requerir diversos cursos de corticoides orales y tópicos, con escasa respuesta, por lo que se inició tratamiento con azatioprina a los 10 años del diagnóstico. Cuatro años más tarde, la paciente persistía con sintomatología rectal que interfería de forma notable en su calidad de vida, por lo que fue referida a nuestro centro. Dada la historia previa no concluyente de alergia a mesalazina, y ante la necesidad de un mejor control clínico de la enfermedad, se consultó al Servicio de Alergología. Se realizaron las pruebas cutáneas pertinentes⁴ que resultaron negativas, así como un test de provocación oral a mesalazina (dosis acumulada de 800 mg) con resultado también negativo. Tras descartarse alergia, se decidió reintroducir mesalazina tópica (supositorios) a dosis

de 1 g/día, sin reacciones adversas. Se consiguió la remisión clínica y endoscópica de la enfermedad en pocas semanas.

Discusión

La mitad de los pacientes con CU no requerirán nunca curso alguno de corticoides sistémicos⁵. Entre aquellos que requieren algún curso de corticoides, el 30% podrán seguir terapia de mantenimiento a largo plazo con mesalazina sin necesidad de inmunosupresores ni anti-TNF⁶. Por tanto, la mesalazina constituye el fármaco más utilizado en el tratamiento de la CU, tanto para el tratamiento de los brotes de actividad como para el mantenimiento de la remisión. Más allá de su eficacia y utilidad clínica, la mesalazina es además un fármaco bien tolerado, con un buen perfil de seguridad. Aún así, pueden aparecer efectos adversos de carácter idiosincrático potencialmente graves⁷ que obligarían a suspender el tratamiento, como son las reacciones de hipersensibilidad.

El primer aminosalicilato utilizado en la CU, la sulfasalazina, contaba con un mayor número de reacciones adversas y de hipersensibilidad, asociadas fundamentalmente a la porción sulfamídica (sulfapiridina) del fármaco^{4,8}. Tras la introducción en el mercado de los nuevos aminosalicilatos, se redujo la incidencia de efectos secundarios⁹. A pesar de ello, se han descrito en la literatura algunos casos de reacciones de hipersensibilidad a 5-ASA^{8,10-12}. En general, las reacciones mediadas por IgE o alergias medicamentosas son reacciones que se manifiestan en las primeras horas tras la administración del fármaco, independientes de la dosis, con afectación cutánea en más del 80% de los casos (en forma de *rash* o lesiones urticariformes que podrían estar acompañadas de angioedema), afectación bronquial, digestiva (vómitos, diarreas) incluso pérdida de conocimiento, o afectación de más de un órgano, tratándose entonces de una anafilaxia. La clínica desaparece tras la retirada del fármaco y precisa en muchos casos de tratamiento sintomático e incluso, en algunas ocasiones, del uso de adrenalina. En caso de reexposición al mismo fármaco reaparecería la sintomatología, por lo que se recomienda evitar la exposición del causante alergénico en el futuro. Es importante destacar que no todas las reacciones adversas con implicación cutánea son debidas a mecanismos de hipersensibilidad mediada por IgE⁴, por lo que debe realizarse un diagnóstico diferencial y un estudio inmunoalérgico adecuado.

El diagnóstico de alergia medicamentosa no es sencillo. La orientación diagnóstica se basa en la historia clínica de la reacción, compatible o no con una reacción mediada por IgE, y con la ayuda de herramientas como *prick test*, *patch test*, pruebas *in vitro* como IgE específicas o test de activación a basófilos, que en muchas ocasiones no están validadas para muchos fármacos (baja sensibilidad). Para confirmar o descartar una posible hipersensibilidad mediada por IgE, debemos basarnos en la prueba de exposición oral al fármaco implicado que constituye el estándar de oro (contraindicado en el caso de anafilaxia). Si se confirma la alergia medicamentosa y existe una necesidad real de medicación, se puede valorar la realización de pruebas de desensibilización^{13,14}.

En los casos presentados, las pacientes fueron diagnosticadas inicialmente de alergia a la mesalazina únicamente a

partir de la sospecha clínica. Ambos casos presentaron reacciones cutáneas, sintomatología y cronología en apariencia compatibles con reacciones alérgicas, lo que conllevó la decisión de retirar de forma definitiva el tratamiento con mesalazina. La mala evolución clínica obligó a replantearse el diagnóstico inicial y, gracias al resultado negativo de las pruebas, las pacientes pudieron beneficiarse de la reintroducción del fármaco, lo que comportó una buena evolución de su enfermedad y, secundariamente, de su calidad de vida. Consideramos que esta situación es especialmente relevante en pacientes con proctitis ulcerosa, en los que la mesalazina tópica constituye el tratamiento de elección¹, siendo en muchos casos incluso superior al tratamiento oral tanto en eficacia como en rapidez para aliviar los síntomas. Por otra parte, disponemos de poca evidencia sobre la eficacia de los inmunosupresores y agentes anti-TNF en el tratamiento de las proctitis. Su uso supone un riesgo y un coste probablemente innecesarios si se tolera el tratamiento tópico. Las reacciones de hipersensibilidad a 5-ASA son poco frecuentes pero muy limitantes y, por tanto, es importante realizar un estudio inmunoalérgico adecuado para confirmar o descartar esta entidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2012;6:965-90.
2. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;20:CD004115.
3. Ransford RAJ, Langman MJS. 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.
4. Vázquez Fuertes L, Martínez-Cócera C, Robledo Echarren T, Domínguez Ortega J, González Gutiérrez ML. Inducción de tolerancia en la hipersensibilidad a mesalazina (5-ASA). *An Med Interna*. 2005;22:586-8.
5. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: A population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:481-9.
6. García-Planella E, Mañosa M, van Domselaar M, Gordillo J, Zabana Y, Cabré E, et al. Long-term outcome of ulcerative colitis in patients who achieve clinical remission with a first course of corticosteroids. *Dig Liver Dis*. 2012;44:206-10.
7. Buurman DJ, de Monchy JG, Schellekens RC, van der Waaij LA, Kleibeuker JH, Dijkstra G. Ulcerative colitis patients with an inflammatory response upon mesalazine cannot be desensitized: A randomized study. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:399-405.
8. Ding H, Liu XC, Mei Q, Xu JM, Hu XY, Hu J. Ulcerative colitis flare induced by mesalamine suppositories hypersensitivity. *World J Gastro*. 2014;20:3716-8.

9. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2:CD000544.
10. Aparicio J, Carnicer F, Girona E, Gómez A. Cutaneous hypersensitivity reaction to mesalazine. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:620-1.
11. 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.
12. Charles J, Bourrain JL, Tessier A, Lepoittevin JP, Beani JC. Mesalazine and paraphenylenediamine allergy. *Contact Dermatitis.* 2004;51:313-4.
13. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE. New desensitization regimen with mesalamine granules in a patient with ulcerative colitis and mesalamine intolerance. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:E8-9.
14. Gonzalo MA, Alcalde MM, García JM, Alvarado MI, Fernández L. Desensitization after fever induced by mesalazine. *Allergy.* 1999;54:1224-32.