



Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



CASO CLÍNICO

Pericarditis aguda asociada a mesalazina



C. Saldaña Dueñas* y O. Nantes Castillejo

Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 16 de diciembre de 2015; aceptado el 15 de febrero de 2016
Disponible en Internet el 22 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Pericarditis;
Mesalazina

Resumen Dentro de los fármacos habitualmente utilizados para el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal se encuentran los 5-ASA y entre ellos la mesalazina. A pesar de tener buen perfil de tolerancia y escasas reacciones adversas, que habitualmente son leves, se incluyen también algunas severas como las cardiovasculares. Aunque infrecuente, la pericarditis asociada al uso de mesalazina es una entidad que hay que tener en cuenta en estos pacientes. La aparición de dolor torácico de características pleuríticas nos debe poner en alerta de posibles complicaciones.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pericarditis;
Mesalazine

Acute pericarditis related to mesalazine

Abstract Among the commonly drugs used for the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) we found the 5-ASA and among them there is mesalazine. Despite having a good tolerability profile and a low rate of adverse reactions, which are usually mild, they also include severe reactions such as cardiovascular ones. Although it is rare, pericarditis associated with the use of mesalazine is an entity that must be taken into account in these patients. The onset of pleuritic chest pain should alert physicians for possible complications.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Caso clínico

Paciente de 25 años diagnosticado de pancolitis ulcerosa en marzo de 2010 que respondió bien a corticoides.

En diciembre de 2010 presentó nuevo brote que precisó nuevamente tratamiento con prednisona. No toleró el tratamiento inmunomodulador pautado (AZA/6MP) por intolerancia y dolor torácico. Presentó comportamiento corticodependiente (reagudización clínica al descender la dosis a 10 mg/día). Buena respuesta clínica tras leucocitoaféresis en mayo de 2011, con reagudización posterior sin respuesta a propionato de beclometasona por lo que se realizó en diciembre de 2011 un nuevo tratamiento con

* Autora para correspondencia.

Correos electrónicos: crisaldu@hotmail.com,
cristinasaldana@navarra.es (C. Saldaña Dueñas).

leucocitoaféresis y se asoció como inmunomodulador tacrolimus (0,1-0,2 mg/kg) con el que se mantiene hasta el episodio actual.

Ingresa en Digestivo por empeoramiento clínico destacando el aumento de deposiciones diarias (unas 10) la mayoría sanguinolentas, sin respeto nocturno y que asocian dolor abdominal en flanco izquierdo. Asocia tenesmo rectal y febrícula de 37,3 °C. Presenta además dolor en tobillos aunque sin inflamación. Tampoco se observan llagas ni úlceras en la mucosa oral o alteraciones dermatológicas. Ha perdido 5 kg de peso en el último mes.

Ante la sospecha de brote agudo y pérdida de respuesta a tacrolimus se decide ingreso para iniciar tratamiento con infliximab.

Tratamiento: omeprazol 20 mg 1-0-0; tacrolimus 6 mg/día; Clipper® 2 cp/día; mesalazina (Mezavant®) 1.200 mg 4 comprimidos/día (desde junio de 2011, previamente mesalazina en formulación de Claversal® 3 g diarios desde el diagnóstico).

En la exploración física presentaba presión arterial de 130/90 mm Hg. Pulso de 112 lpm y Sat.O2: 96%. Sin alteraciones a la exploración, con auscultación cardiopulmonar normal. Con un abdomen blando, depresible, ligeramente doloroso en fosa iliaca izquierda, con ruidos hidroaéreos presentes y aumentados.

Se trata de un paciente con una colitis ulcerosa cortico-dependiente y con fracaso a terapias previas. Inicialmente ingresa por síntomas de reactivación de su enfermedad de base y se administra la primera dosis de infliximab (dosis de 5 mg/kg) con buena respuesta inicial.

Durante el ingreso el paciente presenta febrícula con picos febriles de hasta 38,9 °C, realizándose múltiples estudios microbiológicos con resultados negativos (hemocultivos, cultivos de esputo, coprocultivos, micobacterias...) así como amplia batería infecciosa con serologías y Mantoux negativos.

Asociado al proceso febril refiere un dolor torácico pleurítico en hemitórax izquierdo exacerbado con la inspiración. Se solicita radiografía de tórax (fig. 1) sin apreciarse condensaciones neumónicas y se inicia antibioterapia empírica con levofloxacino 500 mg iv/24 h persistiendo la fiebre.



Figura 1 Radiografía de tórax: campos pulmonares bien ventilados, silueta cardiovascular normal. Hilos prominentes. No imágenes de condensaciones o infiltrados.



Figura 2 TAC abdomen: engrosamiento uniforme y circunferencial del recto y un segmento proximal del sigma con un colapso parcial de su luz sin apreciarse colecciones.

Comienza con cefalea y sensación de aturdimiento por lo que dada la clínica se decide realizar TAC craneal previa a punción lumbar para descartar foco meníngeo, ambos finalmente sin alteraciones.

Se completa estudio mediante TAC toracoabdominal, apreciándose afectación de recto-sigma en relación con su colitis ulcerosa sin otros hallazgos asociados (fig. 2).

Desde el punto de vista digestivo experimenta mejoría sintomática con disminución del número de deposiciones y con práctica desaparición de la rectorragia. A pesar de la buena respuesta inicial persiste la fiebre sin identificar claramente un foco infeccioso por lo que se decide posponer la segunda dosis de infliximab e iniciar tratamiento mediante leucocitoaféresis a la cual responde clínicamente de forma parcial.

Ante la persistencia del dolor torácico y episodios de taquicardia se decide completar el estudio mediante ecocardiografía para descartar endocarditis infecciosa. Esta muestra un ventrículo izquierdo no dilatado, con fracción de eyección conservada, un ventrículo derecho normofuncionante y mínimo derrame pericárdico.

El electrocardiograma mostraba un ritmo sinusal a 111 lpm similar a los previos con ondas T negativas de V5-V6 no descritas en electrocardiogramas previos. En los análisis de sangre realizados, la troponina I era de 0,01 ng/ml (rango normal de 0-0,028), la creatinina b era de 12 U/l (30-200), no presentaba leucocitosis ni eosinofilia, los ANA eran negativos y tenía una PCR de 23,3 mg/L (1-10).

Se repite radiografía de tórax sin apreciarse imágenes de condensación.

Aunque el paciente ya había estado en tratamiento con mesalazina (Claversal® a dosis de 3 ramos diarios) la nueva formulación con Mezavant® y en mayores dosis (4,8 g) hicieron pensar en una posible causalidad entre el cuadro clínico y el reinicio de esta medicación.

Se decide por tanto suspender el tratamiento con Mezavant® y a partir de esa fecha no vuelve a presentar fiebre, desaparece el dolor torácico y la frecuencia cardiaca se normaliza, reforzando la posible causalidad.

Desde el punto de vista cardiológico el paciente no precisó de nuevos estudios complementarios.

En cuanto a la evolución de la colitis ulcerosa, tras la resolución del cuadro febril se reinició infliximab, presentando un cuadro de lesiones cutáneas y dificultad respiratoria interpretado como reacción alérgica.

Posteriormente ha seguido tratamiento con Humira® desde octubre de 2013, suspendido por pérdida de respuesta en mayo de 2014. Inició tratamiento con Golimumab en mayo de 2014 y se añadió metotrexato en julio de 2014. Intensificado Golimumab a 100/4 sem en febrero de 2014. Desde entonces se encuentra asintomático con seguimiento ambulatorio.

Discusión

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) puede presentar manifestaciones cardiovasculares ya sea por la propia afectación sistémica de la enfermedad o por reacciones adversas a tratamientos¹⁻³.

Dentro de sus manifestaciones extraintestinales (presentes en el 25-40% de los pacientes) pueden desarrollarse miopericarditis o pleuritis. La pericarditis es la alteración más típica, presente hasta en el 70% de los casos.

Estas manifestaciones pueden aparecer en el propio curso de la enfermedad (entre el 0,19% en enfermedad de Crohn y el 0,23% en colitis ulcerosa) sin relación con la actividad. Se asocia sobre todo a enfermedad colónica, principalmente en varones de edad media con colitis ulcerosa desde meses hasta los 10 años del diagnóstico de la EII⁴.

Asimismo puede deberse a reacciones adversas a fármacos usados en el tratamiento de mantenimiento de estas enfermedades principalmente aminosalicilatos (como la sulfasalazina, mesalazina, olsalazina y basalazida)¹.

Los 5-ASA se utilizan tanto en el tratamiento de mantenimiento como en la inducción de la remisión con un buen perfil de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes son dolor abdominal y diarrea, presente en el 10% de los pacientes. Dentro de las reacciones adversas más infrecuentes se incluyen alteraciones pulmonares, renales y afectación cardiovascular (síndrome de Kawasaki, lupus-like, miopericarditis...) aunque son infrecuentes⁵⁻⁷. Pueden aparecer tanto en la administración oral como en la tópica (siendo en esta última excepcional).

Se identifican principalmente 2 mecanismos por los que aparece pericarditis aguda asociada a la mesalazina: uno de ellos, a través de un mecanismo de hipersensibilidad que se desarrolla a partir de las 48 h o pocas semanas de comenzar el tratamiento (habitualmente antes del mes)^{1,2}.

Otro de los mecanismos por el cual se puede presentar está en relación con la formación de autoanticuerpos tipo síndrome lupus-like inducido por el fármaco en pacientes predispuestos (ANA positivos) que se caracteriza por fiebre, artralgias, mialgias, dolor torácico y pericarditis. Finalmente a través de un mecanismo idiosincrásico, que se refiere a la susceptibilidad individual (mediada por genes) de presentar reacciones adversas no mediadas por hipersensibilidad, que no son predecibles e independientes de la dosis administrada.

La clínica aparece entre 2-4 semanas del comienzo del tratamiento pero puede variar hasta los 6 años del inicio del mismo^{3,6}.

Cursa con disnea (76%), dolor torácico pleurítico (65%) y tos (22%). Una clínica más larvada se asocia con el uso concomitante de corticoides^{5,6}.

Analíticamente puede haber una elevación moderada de las enzimas cardíacas (troponina y CPK). En la radiografía

de tórax no se suelen ver alteraciones aunque en ocasiones se identifican leves infiltrados en la base izquierda. El electrocardiograma muestra alteraciones difusas de la repolarización con elevación difusa del ST^{1,4}.

El tratamiento se basa en la supresión del fármaco y la administración de antiinflamatorios no esteroideos. Hay que tener en cuenta que los antiinflamatorios no esteroideos pueden desencadenar un brote de EII por lo que cuando este tratamiento falla o está contraindicado se pueden administrar corticoides¹⁻⁴.

El diagnóstico se realiza por la cronología clínica y de la respuesta ante la supresión del fármaco. No existen series amplias de pacientes y la prueba de reintroducción actualmente no está indicada ante la posibilidad de reacciones adversas severas (incluso taponamiento cardíaco o fibrilación ventricular).

Las alteraciones electrocardiográficas y el derrame suelen resolverse en torno a los 7-14 días de la suspensión del tratamiento^{3,5}.

Conclusión

Como conclusión debemos recordar que en el curso de la EII pueden aparecer manifestaciones extraintestinales dentro de las cuales la aparición de pericarditis puede tener, aunque de forma infrecuente, repercusiones importantes.

Los fármacos 5-ASA presentan muy buen perfil de tolerancia con reacciones adversas habitualmente leves (dolor abdominal, diarrea). Sin embargo ante la aparición de dolor torácico y disnea en este tipo de pacientes hay que descartar que se trate de una pericarditis.

No obstante no debemos olvidar que son pacientes inmunocomprometidos por lo que las causas infecciosas deben ser excluidas y tenidas en cuenta.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gujral N, Friedenberg F, Friedenberg J, Gabriel G, Kotler M, Levine G. Pleuropericarditis Related to the Use of Mesalamine. *Dig Dis Sci*. 1996;41:624-6.
2. Calafat M, Mañosa M, Cabré E, Domènech E. [Acute pericarditis associated with oral or topical mesalazine therapy in patients with ulcerative colitis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37:254-5.

3. Waite RA, Malinowski JM, Pharm D. Possible mesalamine-induced pericarditis: Case report and literature review. *Pharmacotherapy*. 2002;5-8.
4. Park EH, Kim BJ, Huh JK, Jeong EH. Recurrent mesalazine-induced myopericarditis in a patient with ulcerative colitis. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012;2005-7.
5. Sierra Ausín M, Rascarachi G, Díez Rodríguez R, Arias Rodríguez L, del Pozo Maroto E, Muñoz Núñez F. [Mesalazine-induced acute pericarditis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:338-9.
6. Elmer P, Simon L, Yuhico O, Bharati P, Knohl S. Myo-pericarditis and congestive heart failure secondary to mesalamine use associated with completely reversible cardiac dysfunction. *J Med Cases*. 2012;3:214-6.
7. Vázquez-Morón JM, Pallarés-Manrique H, Martín-Suárez IJ, Benítez-Rodríguez B, Ramos-Lora M. Crohn's-like disease in a patient with common variable immunodeficiency treated with azathioprine and adalimumab. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:299-302.