

CASO CLINICO

Mesalazina y fracaso renal agudo

C. González-Portal, E. Gago, M. L. Sánchez Núñez, R. Velázquez* y J. Alvarez Grande
 Servicio de Nefrología. *Servicio de Digestivo. Hospital Covadonga. Oviedo.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer joven, diagnosticada de enfermedad de Crohn con afectación ileocólica, que tras 8 meses de tratamiento con mesalazina, cuya dosis se había aumentado de 1,5 a 3 g/día durante los últimos 3 meses, presenta un fracaso renal agudo oligúrico (urea, 166 mg/dl; creatinina, 8,3 mg/dl), que llegó a precisar varias sesiones de hemodiálisis.

El cuadro, que tenía las características de una nefropatía intersticial apareció 12 semanas después de haberse aumentado la dosis de mesalazina, lo que nos inclina a pensar en su efecto tóxico más que en una reacción de hipersensibilidad. La evolución tras la retirada del fármaco fue satisfactoria, recuperando la diuresis, con una lenta y progresiva mejoría de la función renal, siendo al cabo de 3 meses la creatinina inferior a 1 mg/dl; la proteinuria, que había llegado a 1,2 g/día se negativizó, con desaparición de la microhematuria.

Coincidiendo con el fracaso renal agudo presentó pancitopenia intensa con una médula ósea hipoplásica, sin signos de hemólisis. Fue tratada con factor estimulante de crecimiento de granulocitos, transfusiones y eritropoyetina. A los 3 meses, al igual que la función renal, las 3 series se habían normalizado.

Debido al amplio uso de la mesalazina, insistimos en la necesidad de realizar frecuentes controles de la función renal en los pacientes que están recibiendo tratamiento con este tipo de fármacos.

Palabras clave: **Crohn. Mesalazina. Fracaso renal agudo. Pancitopenia.**

MESALAZINE AND ACUTE RENAL FAILURE

SUMMARY

We report a young woman who had Crohn's disease with ileocolic involvement. The patient was treated with mesalazine during a period of 8 months, developing oliguric acute renal failure (urea 166 mg/dl, creatinine 8,3 mg/dl), that required several hemodialysis sessions.

Several weeks later after receiving an increase in the mesalazine dose the patient showed features of an interstitial nephritis, suggesting a toxic effect rather than a hypersensitivity reaction. The patient's progress was adequate once the me-

Recibido: 20-XII-96.
 En versión definitiva: 31-III-97.
 Aceptado: 14-IV-97.

Correspondencia: Dra. C. González-Portal.
 Servicio de Nefrología.
 Hospital Central de Asturias (H. Covadonga).
 C/ Celestino Villamil, s/n.
 33006 Oviedo.

dication was eliminated, regaining diuresis and exhibiting a slow and progressive improvement of renal function. Three months later, serum creatinine level was lower than 1 mg/dl, proteinuria was undetectable though it had reached 1.2 g per day, and microhematuria had disappeared.

At the same time as the acute renal failure occurred, she presented an intense pancytopenia with hypoplastic bone marrow, showing no signs of hemolysis. The patient was treated with granulocytic colony stimulating factor, transfusions and erythropoietin. Three months later as renal function recovered these hematological changes were normalized.

Due to the wide use of mesalazine, we suggest the need to make frequent checks on hematological and renal function in patients receiving this type of treatment.

Key words: **Crohn's disease. Mesalazine. Acute renal failure. Pancytopenia.**

INTRODUCCION

Desde hace varias décadas, la sulfasalazina es uno de los fármacos que se han venido utilizando para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. La sulfasalazina está constituida por un derivado sulfamídico: la sulfapiridina, responsable de la mayor parte de los efectos adversos del producto, y por el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), considerado como el componente activo y cuyo mecanismo de acción se ha relacionado con su capacidad para inhibir la cicloxigenasa¹. En el mercado existen diversos preparados y formas de administración del 5-ASA; en el caso de que la molécula se encuentre unida a resinas inertes se le conoce con el nombre de mesalazina.

En relación con el empleo de mesalazina se han comunicado algunos casos de nefrotoxicidad, tanto en animales de experimentación² como en seres humanos, en los que, si bien se ha descrito diabetes insípida nefrogénica³ y síndrome nefrótico⁴, es la nefritis intersticial la patología renal que con mayor frecuencia ocasiona este fármaco^{5, 6}.

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de enfermedad de Crohn que desarrolló un fracaso renal agudo varios meses después de haber iniciado tratamiento con mesalazina, tras un aumento de la dosis.

EXPOSICION DEL CASO

Mujer de 18 años, diagnosticada 5 años antes de enfermedad de Crohn con afectación ileocólica. Durante este tiempo había presentado varios brotes de su enfermedad, siendo además intervenida de fístula y absceso perianal en dos ocasiones.

Tres meses antes había ingresado por un cuadro de dolor abdominal y vómitos; recibía tratamiento

con 6-metilprednisolona (40 mg/día), azatioprina (50 mg/día) y mesalazina (1,5 g/día); esta última la venía tomando desde hacía cinco meses. Ante la falta de respuesta clínica, y dada la existencia de intolerancia digestiva, se suspendieron los esteroides y la azatioprina, se aumentó la dosis de mesalazina a 3 g/día y se añadió tratamiento con 6-mercaptopurina a dosis de 100 mg/día, apreciándose una mejoría clínica importante, motivo por el cual la paciente era dada de alta. En este momento, la función renal era rigurosamente normal (creatinina sérica de 0,9 mg/dl y proteinuria negativa) y en el resto de la analítica destacaba la existencia de una anemia (hemoglobina, 7,9 g/l; hematócrito, 27%) normocítica y normocrómica con 216.000 plaquetas y 3.800 leucocitos; dicha anemia se había interpretado como secundaria a la enfermedad inflamatoria intestinal.

Una semana antes del ingreso actual presenta malestar general, astenia y anorexia, por lo que acude a urgencias. Estaba afebril, taquicárdica con tensión arterial de 80/50, bien perfundida y con la excepción de su aspecto cushingoides y de la supuración del absceso perianal no existían otros datos relevantes en la exploración física. En la analítica presentaba un deterioro de la función renal (urea: 166 mg/dl; creatinina: 8,3 mg/dl; sodio 133 mEq/l; potasio, 3,8 mEq/l; bicarbonato: 21 mmol/L), con un sodio en orina de 103 mmol/L; proteinuria de 1,2 g/24 horas y 35 hematíes/campo en el sedimento, junto con una pancitopenia en sangre periférica. Se descartó la existencia de uropatía obstructiva mediante ecografía abdominal.

En el momento del ingreso, y ante la posibilidad de que tanto el fracaso renal agudo como el cuadro hematológico pudieran estar en relación con los fármacos que estaba recibiendo, se suspendieron la 6-mercaptopurina y la mesalazina. Durante las primeras 72 horas se mantuvo tratamiento con fluidoterapia endovenosa y se administraron esteroides por la

misma vía, asistiendo a una disminución progresiva del volumen de diuresis y elevación de la creatinina a 9,7 mg/dl, por lo que se decide iniciar tratamiento sustitutivo, realizándose un total de cuatro sesiones de hemodiálisis. Al cabo de diez días comienza a producirse un incremento progresivo de la diuresis, que paralelamente se acompaña de recuperación de la función renal, la creatinina se estabiliza en torno a 5 mg/dl y va descendiendo lentamente hasta alcanzar un valor de 2 mg/dl, momento en que la paciente es dada de alta, dieciocho días más tarde.

Coincidiendo con el fracaso renal agudo, la paciente presenta pancitopenia intensa, sin datos de hemólisis. Mediante aspirado medular se descarta proceso blástico, y en la biopsia de cresta ilíaca se objetiva únicamente una médula ósea hipoplásica. En los días siguientes se produce una disminución aún más severa de las tres series hematopoyéticas, sin llegar a presentar graves complicaciones secundarias; por este motivo precisó múltiples transfusiones tanto de concentrados de hematíes como de plaquetas; al mismo tiempo se inició tratamiento con factor estimulante de granulocitosis a dosis de 30 millones de unidades/día, que se mantuvo durante seis días, y con hierro oral y eritropoyetina subcutánea continuando con este tratamiento en su domicilio.

Desde el alta hospitalaria, la paciente siguió recibiendo dosis decrecientes de esteroides orales, sin presentar nuevos brotes de su enfermedad intestinal. Pasados tres meses, la función renal se había normalizado (creatinina 0,9 mg/dl; proteinuria negativa), así como las cifras de plaquetas, leucocitos y serie roja, por lo que se suspendió el tratamiento con hierro y eritropoyetina.

DISCUSION

Es ampliamente conocido el efecto nefrotóxico de los antiinflamatorios no esteroideos, pudiendo ocasionar una extensa gama de lesiones renales, desde necrosis tubular o papilar hasta una nefropatía intersticial o un proceso glomerular. El 5-ASA tiene una estructura similar a la fenacetina y a la aspirina que junto con el paracetamol son causas reconocidas de nefropatía por analgésicos⁷.

Si bien se ha descrito un caso de síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis a cambios mínimos⁴ y otro de diabetes insípida nefrogénica³, y aunque clínicamente se manifiesta en menos de 1 por cada 500 pacientes que son tratados con este fármaco, es la nefropatía intersticial la patología más comúnmente hallada como efecto nefrotóxico de la mesalazina⁶. En nuestro caso, la paciente presenta-

ba un fracaso renal agudo, en el que, si bien existía algún dato, como la hipotensión, que nos inclinaba a sospechar en la hipoperfusión como mecanismo responsable del fracaso renal, otros, como la acidosis metabólica o el sodio en orina, nos podrían hacer pensar en una etiología parenquimatosa, cuyo estudio anatomopatológico probablemente hubiera correspondido al de una nefropatía intersticial, tal y como ha sido descrito previamente por otros autores^{5,6} en relación con el tratamiento con mesalazina. No realizamos biopsia renal debido a las complicaciones que pudieran derivarse del cuadro hematológico, sobre todo del riesgo de sangrado por el bajo recuento de plaquetas que presentaba la enferma.

Actualmente se desconoce cuál es el mecanismo por el que la mesalazina ejerce su efecto nefrotóxico, barajándose, entre otros, un fenómeno de hipersensibilidad celular dosis dependiente⁹, ya que en todos los casos existe un intervalo de tiempo entre el inicio del tratamiento farmacológico y la aparición del daño renal^{5,6}, período que en nuestra enferma fue de 8 meses y de 3 desde que se aumentó la dosis de mesalazina a 3 g/día.

De momento no se ha encontrado ningún test de laboratorio que indique el comienzo del daño renal, por lo que se ha sugerido la necesidad de determinar el nivel de creatinina mensualmente durante los tres primeros meses, trimestralmente a lo largo del primer año y después una vez al año mientras se continúe recibiendo tratamiento con mesalazina⁶.

En esta paciente, de un modo similar al caso comunicado por García-Díaz y cols.⁸, la evolución fue totalmente satisfactoria, puesto que al cabo de tres meses las cifras de función renal eran rigurosamente normales. Sin embargo, otros autores⁵ señalan un pronóstico incierto; el grupo World⁶ encontró diferencias pronósticas entre aquellos que habían recibido el fármaco durante menos de diez meses: 5 de 6 pacientes recuperaron la función renal, mientras que en el grupo que había sido tratado durante un período de 18 a 34 meses, únicamente en el 30% se logró una recuperación de la función renal.

No hemos encontrado referencias sobre las alteraciones hematológicas ocasionadas por la mesalazina, por lo que pensamos que la pancitopenia que presentó nuestra paciente estaba en relación con la 6-mercaptopurina que había recibido, hecho éste ampliamente documentado¹⁰.

Debido a su frecuente uso hoy en día para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, queremos hacer hincapié sobre la necesidad de efectuar controles periódicos de la función renal en todos aquellos pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento con mesalazina.

BIBLIOGRAFIA

1. Villaseca J, Casellas F, Guarner F: Enfermedad inflamatoria intestinal. En: *Medicina interna*. Farreras Rozman, Ed: Mosby/Doyma Libros SA, pp. 180-182. Madrid, 1995.
2. Calder IC, Funder CC, Green CR, Ham KN, Tange JD: Nephrotoxic lesions from aminosalicilic acid. *Br Med J* 2: 152-154, 1972.
3. Masson EA, Rodhes JM: Mesalazine associated nephrogenic diabetes insipidus presenting as weight loss. *Gut* 33: 563-564, 1992.
4. Novis BH, Korzets Z, Chen P, Bemheimm J: Nephrotic syndrome after treatment with 5-aminosalicylic acid. *Br Med J* 296: 1442, 1988.
5. Thuluvath PJ, Ninkovic M, Calam J, Anderson M: Mesalazine induced interstitial nephritis. *Gut* 35: 1493-1496, 1994.
6. World MJ, Stevens PE, Ashton MA, Rainford DJ: Mesalazine-associated interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 614-621, 1996.
7. Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B y cols.: Analgesics and the kidney: Summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 27: 162-165, 1996.
8. García-Díaz M, Nevado L, Berenguer A, Bureo JC, Bureo P, Sáez de Santamaría J: Insuficiencia renal aguda asociada a ácido 5-aminosalicílico en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 18: 18-21, 1995.
9. Järnerot G: New salicylates as maintenance treatment in ulcerative colitis. *Gut* 35: 1155-1158, 1994.
10. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI: 6-mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 111 (8): 641-649, 1989.