

# FÁRMACOS DE LIBERACIÓN RETARDADA COMO CAUSA INFRECUENTE DE OBSTRUCCIÓN EN ENFERMEDAD DE CROHN

DELAYED – RELEASE DRUGS LIKE AN INFREQUENT CAUSE OF INTESTINAL OBSTRUCTION IN CROHN'S DISEASE

M. Alcaide-Lucena<sup>1</sup>, J. Gómez-Sánchez<sup>1</sup>, S. Alonso-García<sup>2</sup>, B. Mirón-Pozo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

<sup>2</sup>Hospital de Santa Ana. Motril, Granada.

## Resumen

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente al tracto gastrointestinal. Una de las complicaciones más frecuentes en los brotes de esta enfermedad es la obstrucción intestinal, debida a la estenosis inflamatoria o fibrosa, que en ocasiones puede verse agravada por causas mecánicas inusuales como ocurre en los casos que a continuación se describen.

Presentamos el caso de dos pacientes con EC en tratamiento con mesalazina oral de liberación retardada con episodios previos de suboclusión intestinal, que presentan episodio agudo de obstrucción completa que requiere ingreso hospitalario, e intervención quirúrgica de uno de ellos al no resolverse con tratamiento conservador.

**Palabras clave:** Crohn, liberación retardada, mesalazina oral, obstrucción intestinal.

## Abstract

Crohn's disease (CD) is a gastrointestinal chronic inflammatory disease. One of the most common complications of this disease is intestinal obstruction due to inflammatory or fibrous stenosis, which can sometimes get worsened by unusual mechanic causes. Here we describe a non-previously reported cause.

We present two cases of CD patients with history of intestinal subocclusion treated with oral mesalazine that presented an acute episode of complete intestinal obstruction requiring hospitalization and, in one of them, surgical intervention.

**Keywords:** Crohn, substained release, oral mesalazine, intestinal obstruction.

## Caso clínico

**Caso 1:** mujer de 23 años diagnosticada en mayo de 2015 de EC con afectación ileal (L1) en tratamiento con corticoides, azatioprina, mesalazina oral tanto en comprimidos como de liberación retardada en la evolución de la enfermedad. Desde su diagnóstico ha presentado varios episodios de suboclusión intestinal por estenosis de íleon (B2) resueltos mediante tratamiento conservador. El enteroTAC de control solicitado en consulta nos muestra dilatación de intestino delgado retrógrada a

### CORRESPONDENCIA

Miriam Alcaide Lucena  
Hospital Universitario San Cecilio  
18012 Granada  
[miriam.alcaide.lucena@gmail.com](mailto:miriam.alcaide.lucena@gmail.com)

Fecha de envío: 04/09/2018  
Fecha de aceptación: 30/10/2018

un asa de íleon medio, con engrosamiento en su pared y contenido hiperatenuante en su interior, en relación con medicación no absorbida (25-30 comprimidos) (Figuras 1 y 2).

En mayo de 2016 requiere ingreso en Cirugía General por nuevo episodio de obstrucción intestinal, iniciándose tratamiento conservador. Ante la no mejoría de la paciente y los hallazgos radiológicos, se decide intervención quirúrgica. Se realiza resección de aproximadamente 10 cm de íleon medio, dónde se encuentra el área estenótica que produce la obstrucción. En la apertura de la pieza quirúrgica se aprecian los comprimidos no digeridos.

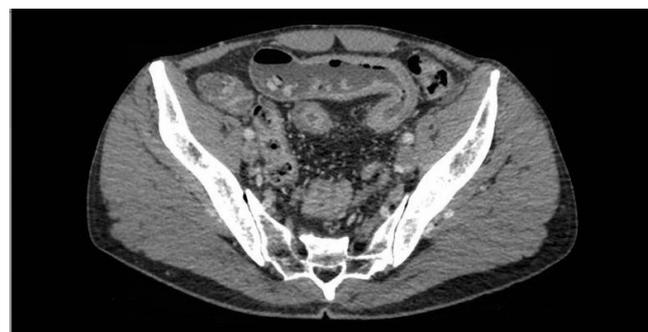
**Caso 2:** varón de 46 años diagnosticado de EC en agosto de 2013, con afectación ileal (L1) y estenosis en íleon distal (B2). Durante el curso de la enfermedad ha recibido tratamiento con corticoides, azatioprina, mesalazina tanto en comprimidos como cápsulas de liberación retardada de mantenimiento, y adalimumab en diferentes etapas. El paciente ha cursado varios ingresos en Cirugía General por cuadros suboclusivos, los cuáles han presentado buena respuesta a tratamiento conservador y corticoterapia.

A principios de 2018 consulta en Urgencias por cuadro de distensión abdominal y dolor, asociado a disminución en las deposiciones, náuseas y vómitos. Se realiza TAC que evidencia cambio de calibre en íleon terminal y válvula ileocecal, con engrosamiento parietal circunferencial que condiciona reducción de la luz y contenido hiperatenuante en su interior, en relación con medicación no absorbida (Figuras 3 y 4). Se decide ingreso en Cirugía general y tras manejo conservador, el paciente evoluciona de forma favorable con resolución completa del cuadro, sin necesidad de intervención quirúrgica y siendo dado de alta a la semana. En el seguimiento posterior en consulta, presenta buena evolución con control de su medicación habitual.



**Figura 2** ~~~~~

Caso 1: corte axial en enteroTC. Cápsulas de mesalazina oral en asa de intestino delgado dilatada.



**Figura 3** ~~~~~

Caso 2: corte axial en TC. Asa de intestino delgado dilatada con engrosamiento de pared y contenido hiperatenuante en su interior.



**Figura 1** ~~~~~

Caso 1: corte coronal enteroTC. Dilatación de asas de intestino delgado con contenido hiperatenuante a nivel de pelvis.



**Figura 4** ~~~~~

Caso 2: corte coronal en TC. Engrosamiento parietal circunferencial que condiciona reducción de la luz.

## Discusión

La obstrucción intestinal es una interrupción del tránsito de los productos de la digestión por disminución de la luz intestinal, cuyas causas más frecuentes son: síndrome adherencial, hernias, EC, neoplasias, y cuerpos extraños. La obstrucción intestinal en la EC estenótica casi nunca se presenta de forma aguda, cursando en episodios subagudos, que producen una dilatación y engrosamiento del asa preestenótica<sup>1</sup>. El cierre total intestinal de forma aguda es poco frecuente, y requiere barajar otras causas concomitantes como la impactación de cuerpos extraños en relación con alimentos digeridos, o como en los casos que describimos, por medicación no absorbida.

La mesalazina es un derivado del ácido 5-aminosalicílico empleado en el tratamiento de la EI, que encontramos tanto en formulación oral como rectal. En cuanto a la forma oral, se dispensa en comprimidos, o cápsulas de liberación retardada<sup>2</sup>. Éstas últimas están recubiertas por una capa que evita que el fármaco se libere hasta que el pH es igual o superior a 7, condición que se da a partir de la porción terminal del intestino delgado, diseñado para que libere la droga activa a lo largo del colon, y actúe localmente a nivel de la mucosa intestinal.

En cuanto a la información que tenemos actualmente acerca de la indicación de la mesalazina, es escasa y controvertida la evidencia que apoya su utilización en pacientes con EC<sup>3-5</sup>. Se presupone que son principalmente efectivas en la enfermedad que afecta al colon. Aunque no hay un claro consenso entre los documentos consultados, podría estar indicada en dosis altas para inducir la remisión en pacientes con síntomas de actividad leves y en los cuales no están indicados los corticoides, están contraindicados o el paciente rechaza tomarlos. En la Guía de Práctica Clínica de la World Gastroenterology Organisation se propone usar sulfasalazina u otra forma de 5-ASA en EC leve y sólo para enfermedad colónica<sup>6</sup>.

Más dudas hay respecto a su papel como tratamiento de mantenimiento de pacientes con EC en fase de remisión con la esperanza de prevenir la recaída de la enfermedad aunque se reconoce que la evidencia que apoya este enfoque es poco consistente<sup>7-9</sup>.

## Conclusiones

Existen agravantes que pueden producir un cierre completo en un brote de EC como el acúmulo de cápsulas de mesalazina con película para liberación retardada, el cuál no ha sido comunicado hasta la fecha en la literatura. Ante cuadros de obstrucción intestinal en pacientes con EC, debemos considerarlo como una posibilidad diagnóstica por si requiriera notificarse. Si el

evento se repitiera en más pacientes convendría ajustar el perfil de uso de los fármacos de liberación retardada en los pacientes con sospecha de estenosis ya que pueden ser causa de obstrucción, y así mismo, ver disminuidos su eficacia por alteración en la absorción. Aún más importante a tener en cuenta, en pacientes en los que no está clara su indicación el uso de este fármaco, cómo es el caso de tratamiento de mantenimiento en pacientes con EC en fase de remisión.

## Bibliografía

- Higgins PD. Measurement of Fibrosis in Crohn's Disease Strictures with Imaging and Blood Biomarkers to Inform Clinical Decisions. *Dig Dis*. 2017;35(1-2):32-37.
- Goyanes A, Hatton GB, Merchant HA, et al. Gastrointestinal release behaviour of modified-release drug products: dynamic dissolution testing of mesalazine formulations. *Int J Pharm*. 2015; 484(1-2):103-8.
- Ma C, Ascoytia C, McCarrier K, Martin M, Feagan B and Jairath V. Physicians' Perspectives on Cost, Safety, and Perceived Efficacy Determine Aminosalicylate Use in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2018.
- Ali HS, Hanafy AF, El Achy SN. Tailoring the mucoadhesive and sustained release characteristics of mesalamine loaded formulations for local treatment of distal forms of ulcerative colitis. *Eur J Pharm Sci*. 2016; 93:233-43.
- Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(1):3-25.
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Inflammatory Bowel Disease. Update August 2015.
- Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, Clement F, McBrien K, Holmes R et al. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23(3):461-472.
- Lim W, Wang Y, MacDonald J, Hanauer S. Aminosalicilatos para la inducción de remisión o respuesta en la enfermedad de Crohn. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 .
- Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016.