

TEMA 5. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS SOBRE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON MESALAZINA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Pedro Guerrero Jiménez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen de Valme. Sevilla.

Los aminosalicilatos, cuyo principal componente es el 5-Aminosalicílico (5-ASA) también llamado Mesalazina, poseen acción local sobre la mucosa intestinal inflamada y son susceptibles de ser administrados por vía oral o rectal, habiendo demostrado su eficacia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La molécula de 5-Aminosalicílico no puede administrarse como tal, ya que se absorbería en los primeros tramos del tubo digestivo, impidiendo que alcance segmentos más distales, que son precisamente los más frecuentemente inflamados. Surgen así nuevas formulaciones galénicas en las que se recubre la molécula de Mesalazina para ser liberada en diferentes partes del intestino (tabla 1).

Salicilatos en el tratamiento de la colitis ulcerosa

La Sulfasalazina o Sulfapiridina, cuyo principio activo es el ácido 5-Aminosalicílico, fue el primer salicilato empleado con éxito para el tratamiento de la CU ¹. Numerosos ensayos controlados han demostrado la superioridad del 5 ASA sobre el placebo para inducir la remisión de la CU. Un meta-análisis realizado por Sutherland et al. ² sobre 8 trabajos randomizados que incluían a más de 900 enfermos, mostró una ventaja terapéutica evidente del 5ASA sobre placebo con una OR de 2 (95% de IC, para unos valores entre 1,5 y 2,7). Recientemente, la última revisión de la Cochrane ³ muestra resulta-

Tabla I. Características de los diferentes Salicilatos disponibles

Producto	Liberación	Nombre comercial	Lugar de acción
Mesalazina (microgranulos de etil-celulosa)	Tiempo	Pentasa	Desde Duodeno hasta cólon izquierdo
Mesalazina (Eugradit-L)	pH > 6	Claversal, Salofalk	Ileon preterminal,- Colon Izq.
Mesalazina (Eugradit-S)	pH >7	Lixacol	Ileon terminal –Colon Izq.
Sulfasalazina	Enlace AZO	Salazopirina	Colon
Olsalazina	Enlace AZO	Rasal: retirada del mercado	Colon
Balsalazina	Enlace AZO	No comercializada	Colon
5-ASA MMx	pH depend	No comercializada en España	Colon

dos similares. Aunque este tipo de revisiones presenta una heterogeneidad muy marcada entre los diferentes ensayos que hace difícil la interpretación de los resultados, la OR para conseguir la remisión completa global fue menor del 0,53 (IC: del 95%: entre 0,36 a 0,79). Respecto a la curación de la mucosa, dos de los estudios analizados demostraron capacidad significativa para inducir la remisión endoscópica aunque el fármaco era superior al placebo con una OR de 0.67 (IC del 95% entre 0.47 y 0.95) ³.

Respecto a la dosis de Mesalazina, no se encontraron diferencias significativas entre las dosis de 1.5, 3 ó 4.5 gr./d aunque, en este trabajo ⁴, dosis <2gr/d mostraban un marcado entretencimiento para obtener respuesta terapéutica. Los estudios ASCEND I y ASCEND II que comparan dosis de 2,4 con 4,8 g/d no encontraron diferencias significativas para una pauta u otra en cuanto a conseguir respuesta terapéutica (59% y 72% a las 6 semana de tratamiento respectivamente) ⁵. La revisión Cochrane de 2003⁶ como la de 2006³, sugieren una mayor tendencia, aunque no significativa, a relacionar eficacia con mayor dosis, aunque esta tendencia sea una consecuencia marginal de las revisiones.

Un aspecto importante a comentar sería sobre las diferencias entre la Mesalazina y su precursor la Salazopirina, desde el punto de vista de su eficacia. La última revisión de la Cochrane no encuentra diferencias significativas en la respuesta terapéutica para una formulación u otra, siendo la OR combinada para ambas de 0.83 (IC del 95% entre 0.60 y 1.13); tampoco había diferencias en cuanto a la remisión endoscópica OR de 0.66 (IC del 95% 0.42 a 1.04) y una p =0.287 para los 6 estudios que hacían referencia a este aspecto ³.

La Mesalazina se ha impuesto sobre la Salazopirina por los efectos secundarios de la segunda (30%) ⁷. La última revisión de la Cochrane ³ analiza 7 estudios y confirma que el número de efectos secundarios fue mayor de forma significativa para los pacientes tratados con Salazopirina que con Mesalazina: OR:0.34 (IC:95%: 0.19 a 0.63). En un trabajo donde se revisan casi 700 pacientes seguidos durante mas de 5 años, los efectos adversos son referidos en 20% de los que eran tratados con salazopirina respecto al 6.5% de los que lo eran con Mesalazina ⁸.

Respecto al mantenimiento de la remisión, la Mesalazina se mostró superior a placebo de forma claramente significativa independientemente de la dosis (< 1gr/d, 1 a 1,9 g/d, ó > a 2gr/d), aunque no se observó, como ocurría con la inducción, una tendencia a depender de la dosis; la OR fue de 0.47 (IC 0.36 a 0.62) con un NNT = 6 ⁹. Si comparamos la eficacia de la Mesalazina con la de la Salazopirina, en la revisión de la Cochrane ⁹, sobre 11 ensayos y mas de 1500 pacientes, cuando se analizaba el fracaso para el mantenimiento de la remisión clínica o endoscópica (abandonos y recaídas) la Salazopirina se mostró superior a la Mesalazina, con una OR de 1,29 (IC:95% entre 1,05 y 1,57) y un NNT negativo; esta significación estadística era evidente para el análisis a los seis primeros meses, perdiéndose dicha significación cuando se analizaban los resultados a 12 meses. Respecto a los efectos adversos durante el tratamiento de mantenimiento, fueron similares para ambos fármacos, si bien es cierto que en los estudios de mantenimiento solo se incluían pacientes que ya habían mostrado ser tolerantes a la Salazopirina.

En las formas distales (proctitis y colitis izquierdas) con afectación hasta el ángulo esplénico del colon, las formulaciones tópicas de la Mesalazina (supositorios, espuma o enemas) son una alternativa no solo como monoterapia sino como tratamiento combinado para mejorar la eficacia en el tratamiento de fase aguda de las formas leves y moderadas de la enfermedad, al conseguir concentraciones hasta 100 veces superiores de 5-Aminosalicilico sobre la mucosa enferma ¹⁰. La evidencia de la eficacia de estas formulaciones deriva del meta-análisis de Marshall ¹¹, donde la Mesalazina por vía rectal era claramente superior al placebo con una OR de 7,4 (IC del 95% para 4,7 a 11,5) tanto para conseguir la remisión clínica como para la mejoría de los índices histológico y endoscópico. Respecto a la dosis, las diferentes formas de presentación de estas formulaciones tópicas no afectan a los resultados ¹².

Dos estudios comparan los resultados del tratamiento con Mesalazina oral, tópica o asociación de ambas, en el tratamiento de las formas izquierdas de CU; en el primero de ellos, Safdi M et al ¹³ concluyen que las tres formas fueron bien toleradas, produciéndose mas precozmente el alivio sintomático de la rectorragia con la combinación de ambas vías que con el uso aislado de cada una de ellas. Esta ventaja no se confirma en otros estudios realizados como en el de GETECCU ¹⁴, donde no se aprecia un predominio significativo de ninguna alternativa Cohen RD et al. ¹⁵ en otro meta-análisis encuentra que las formas tópicas son mas eficaces que las formas orales y que la respuesta no es dosis dependiente, pero que sí está en función del tiempo de tratamiento siendo el índice de remisión casi el doble cuando se mantiene 4 semanas en lugar de 2. Lamet M et al. ¹⁶ compara la eficacia de los supositorios de 500 mg frente a los de 1 g de 5ASA tampoco encuentra diferencias entre ambas presentaciones. Saro C ¹⁷, en una revisión sobre el tratamiento con 5ASA en las formas distales de CU, concluye que el uso de 5ASA para el tratamiento tópico de la CU distal activa leve-moderada presenta un nivel de evidencia 1a, y un grado de recomendación A. El tratamiento combinado tópico y oral en la CU distal activa leve-moderada tiene un nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A, siendo las formas tópicas de 5ASA más eficaces que los esteroides tópicos con un nivel de evidencia 1b y un grado A de recomendación.

Salicilatos en el tratamiento de la enfermedad de Crohn

Menos evidente es el papel de los salicilatos en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn, tanto para el brote activo como para el mantenimiento de la remisión. Respecto al tratamiento del brote agudo, la mayoría de los trabajos sólo analizan la eficacia de los salicilatos como tratamiento único para el control de la enfermedad en brotes leves o moderados. La heterogeneidad de la propia enfermedad, es probablemente el origen de contradicciones o situaciones de difícil explicación para justificar los resultados dispares de respuesta para el tratamiento del brote agudo de los pacientes con EC. Así, por ejemplo, los trabajos cooperativos como el americano de Summers et al. ¹⁸ del año 1979, o como el del grupo europeo de Malchow H. ¹⁹ de 1984, mostraron eficacia para la Salazopirina a dosis de 3 - 4.5 gr./d. para inducir la remisión; sin embargo, trabajos posteriores realizados con Mesalazina a diferentes dosis (3,2 gr.- 4 gr./d) eran contradictorios para mostrar eficacia. Hanauer SB et al ²⁰ publican un meta análisis con las tres series mas grandes de pacientes tratados con

Pentasa R, donde el beneficio para inducir la remisión del brote agudo de la enfermedad no era clínicamente importante. De cualquier modo, la eficacia en los diferentes trabajos para inducir la remisión de forma completa osciló del 36% al 76%, y uno de los factores que más pueden influir en esta variabilidad es la dosis, recomendándose que dosis inferiores a 4 gr./d no deberían ser empleadas en el tratamiento del brote agudo de la enfermedad ²¹.

Respecto al empleo de los salicilatos en el tratamiento de mantenimiento de la EC, la última revisión de la Cochrane ²², que revisa una serie de trabajos aleatorios sobre más de 1500 pacientes seguidos durante 12 meses, no mostraba diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con 5 ASA o placebo con una OR de 1,00 para (IC: 95 de entre 0,80 y 1,24). En el seguimiento de 24 meses tampoco se apreció una ventaja significativa para la Mesalazina al fin de mantener la remisión clínica que se había alcanzado con tratamiento médico. En la revisión realizada por Cammá C et al. **23** sobre un total de 16 estudios y más de 2000 pacientes, el tratamiento con 5 ASA tampoco mostraba ventaja significativa sobre el placebo para mantener la remisión; en análisis multivariante apreció que la afectación ileal exclusiva, el mayor tiempo de evolución de la enfermedad y el haber obtenido la remisión del brote mediante resección quirúrgica, eran factores que conllevan mejor pronóstico.

Un aspecto interesante es el papel de los Salicilatos en la prevención de la recidiva postquirúrgica de la EC; este aspecto es igualmente controvertido, probablemente por la propia heterogeneidad de los pacientes y la variabilidad de causas que pueden justificar o retrasar la presencia de la recidiva. Desde que en 1997 apareció el meta análisis de Camma et al ²³, donde se sugiere una ligera ventaja para la Mesalazina en la prevención de la recidiva, con un NNT = 8, un segundo meta análisis de Cottone et al. ²⁴ en el año 2000, insistía en las mismas conclusiones con una OR:0.1 (IC:95% para 0.3 a 1.6), y un NNT = 12, estos datos no son por otra parte corroborados en otros estudios como los del grupo Europeo o Italiano, Además, en la práctica clínica, la eficacia será aún menor si tenemos en cuenta aspectos como el incumplimiento terapéutico (ver más abajo) o las administraciones de dosificación escasa, de nuevo del análisis de los factores favorecedores a una mayor eficacia de los salicilatos en la prevención de la recidiva post-quirúrgica, serían aquellas formas ileales puras. De cualquier modo, dado el efecto limitado para conseguir el objetivo, el consenso europeo de la ECCO de 2006 recomienda que “el no realizar tratamiento preventivo en las formas sintomáticas de aquellas formas leves pueda ser una opción” ²⁴.

Cumplimiento del tratamiento, como ocurre con otro tipo de tratamientos en enfermedades crónicas y con historia natural que permite conceder un importante papel al “NO TRATAMIENTO” o tratamientos placebo, el concepto “compliance” o adscripción al tratamiento es un aspecto muy importante a la hora de valorar la eficacia de los mismos, en el caso de los Salicilatos esta falta de cumplimiento en el tratamiento puede llegar a ser de hasta el 40%- 60% ²⁵ convirtiéndose en algunos casos como es en el tratamiento de mantenimiento de la CU en el principal predictor de buena respuesta. Esta falta de adscripción al tratamiento es responsable de un mayor riesgo de recidiva de la enfermedad con el consiguiente impacto en calidad de vida y costes económicos.

Por otra parte, el mejor cumplimiento del tratamiento

se ha visto relacionado con una menor incidencia del cáncer colo-rectal asociado a la colitis ulcerosa ²⁶⁻²⁸. La causa de esta falta de adscripción al tratamiento es multifactorial pero, como ocurre en otras enfermedades crónicas, la simplificación de la pauta de tratamiento se ha mostrado como una de las más importantes. Recientemente se ha comercializado (aún no en España), una Mesalazina de liberación retardada, mediante una presentación de liberación Multi-Matrix retardada, principalmente en colon izquierdo, en que una única dosis de 1,2 gr./d., 2,4 gr./d. ó 4,8 gr./d., se ha mostrado eficaz para alcanzar la remisión en pacientes con CU izquierda moderada o leve, favoreciendo el cumplimiento ²⁵. De cualquier modo, habrá que esperar a valorar si este aspecto de dosis única favorece este cumplimiento en la práctica clínica fuera de los ensayos controlados.

Asociación de Mesalazina a otros fármacos: por último, es una consideración importante y una cuestión frecuente en la práctica clínica, el papel de los Salicilatos en terapias combinadas. La combinación más habitual es el empleo de formulaciones tanto orales como rectales, cuyos aspectos ya han sido comentados. Otra asociación frecuente de los salicilatos es aquella que se realiza con la Azatioprina / 6 Mercaptopurina, aunque en un clásico estudio retrospectivo ²⁹ no se demostraba ventaja terapéutica a esta asociación, la realidad, en la práctica clínica la asociación de ambos fármacos es un hecho frecuente y estudios observacionales han mostrado ventaja ³⁰. Esta posible interacción deriva del hecho de la inhibición demostrada in vitro de la TPMT con el consiguiente elevación de los metabolitos activos de la Azatioprina, la 6 TGNS y la 6 MMP, siendo el primero de ellos responsable por una parte del potencial terapéutico del fármaco, pero también de los efectos secundarios a nivel de mielosupresión. Como es lógico, esta interacción estará en relación a los niveles de TPMT y que cuando esta presenta una actividad normal o alta esta interacción será mínima o ausente respecto a cuando es baja o intermedia.

Existen trabajos que no confirman estas interacciones, donde los niveles de TPMT se mantienen estables tras la administración de salicilatos o incluso aumentan. Otro trabajo no es capaz de encontrar correlación entre los niveles de 6 TGNs con la capacidad antiinflamatoria de estos o la capacidad para inducir leucopenia, por lo que los resultados de las determinaciones de la TPMT deben de considerarse como orientativos, y la asociación de salicilatos con Azatioprina considerarla contextualizada en cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bergman R, Parkes M. Systematic review: The use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 841-855
2. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA, Sulfasalazine revisited: A metaanalysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 540-549
3. Sutherland L, MacDonald JK. Ácido 5-aminosalicílico oral para la inducción de la remisión en la Colitis Ulcerosa (Revisión Cochrane traducida) La Biblioteca Cochrane Plus 2007, issue 2, Oxford: UpDate Software Ltd.
4. Kruis W., Bar-Meir S., Feher J. Et al.. The optimal dose of 5-aminosalicylic acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 36-43

5. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Ardi R et al.: Delayed-release at 4.8g/day (800mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II TRIAL. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2478-2485
6. Sutherland L, MacDonald JK: Oral 5-aminosalicylic acid for induction in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev.* 3, CD000543.
7. Nielsen OH: Sulfasalazine intolerance: A retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 389-393
8. Di Paolo MC, Paoluzi OA, Pica R, Iacopini F, Crispino P, Rivera M, Spera G, Paoluzi P: Sulphasalazine and 5 Aminosalicylic acid in long term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side effects. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 563-569
9. Sutherland L., MacDonald JK., Acido 5-Aminosalicilico oral para el mantenimiento de la remisión en la Colitis Ulcerosa (Revisión Cochrane traducida) *La Biblioteca Cochrane Plus* 2007, número 2 Oxford: Update Software Ltd.
10. Frieri G, Pimpo MT, Palumbo GC, et al. Rectal and colonic concentrations in ulcerative colitis: oral vs oral plus topical treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1413-1417
11. Marshall JK, Irvine EJ: Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Therapy* 1995; 9: 293-300
12. Gionchetti P, Ardizzone S, Benvenuti ME, et al.: A new mesalazine gel enema in the treatment of the left-sided ulcerative colitis: a randomized controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 381-388
13. Safdi M, De Micco M, Sninsky C, Banks P, et al. : A double blind comparison of oral versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1977; 92: 1867-1871
14. Hinojosa J, Agueda P, Panes J, De Sola C, Fernández Blanco I, Gassull MA, Spanish Group for the Study of IBD (GE-TECCU): Multicenter, randomized trial comparing oral, topic, and oral plus topic mesalamine therapy in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 118: (Suppl 2): A778- A779.
15. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB.: A meta-analysis and overview of the literature on treatments options for the left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1263-1276
16. Lamet M, Ptak T, Dallaire C et al.: Efficacy and safety of mesalamine 1gr HS versus 500 mgr BID suppositories in mild to moderate ulcerative proctitis: a multicenter randomized study. *Inflamm Bowel Dis.*2005; 11: 625-630
17. Saro Gismera C: 5ASA : Oral, Tópico, o ambos en colitis ulcerosa distal. En: *Avances en el Manejo de la Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa.* Aran ediciones. 2006, pp:165-182
18. Summers RW, Switz DM, Sessions JKT Jr., et al.: National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-869
19. Malchow H, Ewe K, Brandes JW et al.. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatments. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-266
20. Hanauer SB, Strömberg U: Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's Disease: a meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379-388
21. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL. et al.: Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. *Pentasa Crohn's Disease Group.* *Gastroenterology* 1993; 104: 1293-1291
22. Akobeng AK, Gardener E, Tratamiento oral con ácido 5-aminosalicilico para el tratamiento de la remisión médicamente inducida en la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida) En: *La Biblioteca Cochrane Plus* 2007, N° 2 , Oxford: Update Software Ltd.
23. Cammá C., Giunta M., Rosselli M., Cottone M., Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: A meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113: 1465-1473
24. Capprioli R, Gassull MA, Escher JC. et al.: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *GUT* 2006; 55: 36-58
25. Kane SV: Systematic review: Adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 577-585
26. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S.: Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003; 114: 39-43
27. Han SW, McColl E, Barton JR, et al.: Predictors of quality of life in ulcerative colitis: The importance of symptoms and illness representations. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 24-34
28. Van Staa TP, Card TR, Leufkens HG, Logan RF. : 5-aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005; 54: 1573-1578
29. Campell S, Ghosh S. : Effective maintenance of inflammatory bowel disease remission by azathioprine does not require concurrent 5-aminosalicylate therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1297-1301
30. Domenech E, Aldaguer X, Cabré E, Vega R, et al.: Azathioprine in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 1998; 114: G3964