

5-ASA: UNA VIEJA MOLÉCULA MUY ACTUAL EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA

A. Jiménez-García, F. Argüelles-Arias, L. Castro-Laria, Á. Caunedo-Álvarez, J.M. Herrerías-Gutiérrez

UGC de Aparato Digestivo.Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

La utilidad de los salicilatos en la Colitis Ulcerosa (CU) fue descubierta hace ya más de 50 años, pero a pesar de eso, y debido a los avances que se han producido en su formulación y galénica, reduciendo gran parte de los efectos adversos, deben seguir siendo, sin duda alguna, el eje principal del tratamiento de todo paciente con Colitis Ulcerosa.

Palabras clave: Colitis Ulcerosa, Mesalazina, 5-ASA.

Introducción

Como todos sabemos, se define la Colitis Ulcerosa (CU) como la inflamación crónica de la mucosa del colon sin granulomas en la biopsia, que afecta al recto y en una extensión variable al resto del colon, siempre de forma continua, y que se caracteriza por períodos de remisión y otros de brote¹.

Esta inflamación en la mucosa cursa con rectorragia y diarrea fundamentalmente, y en ocasiones cuando existe una afectación rectal importante con tenesmo y cierta incontinencia. Es evidente, por tanto, que nuestros objetivos a la hora de afrontar el tratamiento de la CU van a ser por un lado, mejorar la situación clínica del paciente y alcanzar la remisión en un primer momento y después, mantener dicha quiescencia tratando de prevenir nuevos brotes. En este contexto, el pilar fundamental aún hoy del tratamiento de la CU son los derivados del ácido-aminosalicílico, molécula ya descrita hace años pero aún muy vigente y presente en el tratamiento de nuestros pacientes con CU.

Formulaciones 5-ASA

Los aminosalicilatos orales deben su nombre a que contienen la estructura química del ácido-aminosalicílico (5-ASA). En 1930 se describe el primero de ellos, la Sulfasalazina, como fármaco de utilidad para el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Como ha sucedido con algunos fármacos, la utilidad de los 5-ASA en la CU fue descubierta empíricamente doce años después, en 1942 cuando la Dra. Nana Svart del Instituto Karolinska observó que pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide que también padecían Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) mejoraban de ambas patologías al ser tratados con Sulfasalazina². A partir de ese descubrimiento, se inició una nueva era en el tratamiento de la EII y para 1970 la Sulfasalazina era el fármaco más importante

CORRESPONDENCIA

Federico Argüelles Arias
Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Virgen Macarena
Avda. Dr. Fedriani S/N. Sevilla 41071.
Teléfono: 955 00 88 01
farguelles@telefonica.net

para mantener la remisión de la CU. La Sulfasalazina está formada por dos moléculas: por un lado 5-ASA (Mesalazina) que es el componente activo con propiedades antiinflamatorias, pobremente absorbida por el colon y eliminada en un alto porcentaje como N-acetil 5-ASA tanto en orina como en heces, y por otro lado la Sulfapiridina que conforma el resto de la molécula, que actúa de transportadora y se excreta en su mayor parte por la orina. Es esta parte de la molécula la responsable de gran parte de los efectos adversos. Una vez ingerida la Sulfasalazina se absorbe parcialmente en yeyuno pasando el resto al colon donde es desdoblada a 5-ASA y Sulfapiridina por bacterias coliformes mediante la enzima azorreductasa lo que genera unos 400mg de Mesalazina por cada 1.000 mg del compuesto original³.

A partir del conocimiento de que la Sulfapiridina es la principal responsable de los efectos adversos de la Sulfasalazina, surgieron nuevas formulaciones o prodrogas que prescindían de ella y que transportan 5-ASA sin tantos efectos adversos. De esta forma, las prodrogas consisten en unir la molécula activa a otro transportador diferente de la sulfapiridina.

En este sentido encontramos tres grupos:

- Aminosalicilatos resultantes de unir dos moléculas 5-ASA.

- Aminosalicilatos resultantes de unir 5-ASA a una molécula inerte.

- Aminosalicilatos que se unen a otros excipientes específicos con propiedades únicas para la liberación del medicamento activo.

En el primero grupo se encuentran moléculas resultantes de unir dos moléculas 5-ASA mediante un puente Azo, denominada Olsalazina. Esta unión genera un dímero que se comporta de forma estable en el tracto gastrointestinal para liberarse en el colon mediante la enzima azorreductasa producida por bacterias colónicas, de manera que es un compuesto de liberación controlada y dependiente del pH (pH de 6 a 7). Tiene como efecto secundario diarrea secretora acuosa, lo que indujo su retirada del mercado.

En el segundo grupo figuran las resultantes de la unión de 5-ASA más una molécula transportadora inerte: Balsalazida (4-aminobenzoilalanina), Ipsalazida (4-aminobenzoilglicina) y Bensalazina (Ácido para-aminobenzoico), que también se liberan en el colon mediante bacterias coliformes por lo que son dependientes del pH. Ninguno de estos fármacos se comercializa actualmente en España.

En tercer lugar, disponemos de compuestos de liberación controlada retardada de Mesalazina, en los que la fórmula contiene un recubrimiento gastrorresistente que permite que el 5-ASA se libere de forma controlada. Así existen excipientes como las resinas acrílicas Eudragit S® y Eudragit L®. La unión 5-ASA con Eudragit S® permite que la molécula sólo se disuelva a un pH > 7 y el 5-ASA se libere al llegar a intestino delgado distal y colon. La unión con Eudragit L®, en combinación con un buffer de bicarbonato de sodio/glicina hace que el 5-ASA se libere a un pH mayor de 6. Otra posibilidad es recubrir 5-ASA a una membrana semipermeable de etilcelulosa que permite una liberación del fármaco a través de la mayor parte del intestino delgado y colon, por difusión osmótica dependiente de la hidratación a todos los valores de pH⁴. Por último, se ha desarrollado el denominado sistema Multi-Matrix MMX que dispone de una estructura lipofílica/hidrofílica que es resistente a la degradación en un pH bajo y tiene liberación retardada en todo el colon⁵ (Tabla 1).

Tabla 1. Características de las formulaciones 5-ASA disponibles en España.

Nombre genérico	Nombre comercial	Fórmula	Lugar de liberación	Mecanismo de liberación	Administración	Dosis oral
Mesalazina	Lixacol®	Recubrimiento con Eudragit® L y Eudragit® S	Ileon distal y colon	pH-dependiente (>7)	Oral	400 mg
	Claversal®	Recubrimiento con Eudragit® L	Yeyuno, ileon, colon	pH-dependiente (>6)	Oral /supositorios/ espuma/enema	500 mg
	Salofalk®	Recubrimiento con Eudragit® L	Yeyuno, ileon, colon	pH-dependiente (>6)	Oral/espuma /enema	1 g, 1.5 g, 3 g
	Pentasa®	Recubrimiento con etilcelulosa	Duodeno, yeyuno, ileon, colon	Dependiente de hidratación	Oral /enema /supositorio	1 g
	Mezavant®	Recubrimiento con Eudragit® L y S + sistema MMX	Ileon distal y colon	pH-dependiente (>6,8) y liberación sostenida	Oral	1,2 g

* Modificada de Hinojosa J, Gomollón F, Navas V. Avances en colitis ulcerosa. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 58.

Es importante destacar que el pH a lo largo del tracto gastrointestinal tiene variaciones no sólo interpacientes sino en el mismo enfermo, debido a la producción de bicarbonato, fermentación bacteriana de los carbohidratos y absorción en la mucosa de los ácidos grasos. Además los pacientes con CU tienen variaciones en el tiempo de tránsito pudiendo esto afectar la biodisponibilidad de los fármacos así como su captación⁶.

Mecanismo de acción:

Es curioso, pero es que a pesar de que estamos hablando de una molécula descubierta hace más de 50 años aún no conocemos el modo en que ejerce su acción beneficiosa en la mucosa colónica de forma exacta y detallada. Investigaciones in vitro han identificado en los aminosalicilatos un mecanismo de acción multifactorial que influye aparentemente en la reparación tisular, actividad inmunosupresora, captación de radicales libres y capacidad antioxidante, inhibición de la síntesis de citoquinas (IL-1, FNT- α , NF- κ B IL-2, IL-8) e inhibición de la síntesis de prostaglandinas y de leucotrienos⁷. Además inducen el deterioro de la adhesión leucocitaria y activación del receptor- γ activador del proliferador del peroxisoma (PPAR- γ)⁸. Es importante saber que aunque se desconoce el mecanismo de acción de los 5-ASA, sí se sabe que éstos alcanzan concentraciones insuficientes a nivel plasmático como para realizar efectos terapéuticos por lo que fundamentalmente realizan su función a nivel local. Esto es clave para que sean tan eficaces y determinantes en el tratamiento de los pacientes con CU.

Efectos adversos:

Podemos decir, sin temor a equivocarnos que los 5-ASA que utilizamos hoy en día son fármacos bastante seguros. Como se ha comentado anteriormente la tasa tan alta de efectos adversos que provocaba la Sulfasalazina, a expensas de la sulfapiridina, su transportador, hizo que la industria desarrollara nuevas formulaciones que han avanzado lógicamente en su sistema de transporte y de liberación, pero también y de forma muy destacada, en reducir los efectos adversos.

Y es que los efectos adversos de la Sulfasalazina ocurren hasta en un 40% de los pacientes obligando en un 15% de los casos a suspender el tratamiento⁹. Los más frecuentes son: náuseas, cefalea, fiebre, rash cutáneo y oligospermia, menos común es la pancreatitis y los efectos más raros pero descritos son hepatitis, neumonitis, neutropenia, hemólisis, agranulocitosis y otalgia⁹.

Con los nuevos aminosalicilatos se han descrito los siguientes efectos secundarios: fiebre, urticaria, exacerbación de la colitis paradójicamente, angioedema, neumonitis, pericarditis, nefritis intersticial^{10,11}, hepatitis, trombocitopenia o la aparición de efectos secundarios en una mayor frecuencia que con la Sulfasalazina como es la pancreatitis, una frecuencia 7 veces mayor¹². El efecto adverso más temido aunque muy raro también, es la insuficiencia renal, por lo que para evitar

el riesgo de aparición de daño renal con el uso de estos compuestos se debe medir el nivel de creatinina plasmática periódicamente, entre 6 meses y 1 año¹³.

Por último, existe amplia experiencia que demuestra que los salicilatos son seguros durante el embarazo, tanto la sulfasalazina como los nuevos aminosalicilatos^{14,15}. Por la FDA se encuadra dentro de la categoría B para el embarazo, es decir, existen estudios en animales, sin riesgo fetal, pero no hay estudios controlados en humanos o en los estudios en animales se han observado efectos adversos, pero no se han confirmado en estudios controlados de mujeres en el primer trimestre. Sí se recomienda que las mujeres en tratamiento con sulfasalazina añadan al tratamiento ácido fólico antes de quedarse embarazada, algo que de todas formas, ya se hace de forma habitual en cualquier mujer que piense en gestar. La administración tópica aún conlleva menos riesgos.

Indicaciones de tratamiento con Mesalazina

Como hemos comentado, la mesalazina es hoy, el tratamiento básico de un paciente con CU. Y así según la evidencia recogida en el consenso europeo sobre la Colitis Ulcerosa elaborado por la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)¹⁶, debemos hacer las siguientes consideraciones:

Si existe actividad de la enfermedad:

- En los casos de proctitis con brote leve-moderado, el tratamiento se basa en la administración tópica de 5-ASA, 1 gramo/24hrs (Evidencia 1b/Grado de recomendación B) durante 4-6 semanas alcanzando con esto una remisión del 93% y manteniendo la misma un 75%¹⁷. La ventaja de la administración rectal es que se alcanzan concentraciones elevadas del fármaco en su forma activa en el área de mucosa afectada con menores efectos sistémicos. Es importante conocer la longitud de mucosa afectada puesto que si tan solo son 10-15 cm la presentación de supositorio sería suficiente, sin embargo, si la afectación llega hasta 30-40 cm, el enema o la espuma sería una mejor opción. En caso de empeoramiento la combinación de Mesalazina tópica y oral es más efectiva (Evidencia 1b/ Grado de Recomendación B).

- En los brotes leves-moderados de Colitis Izquierda, el tratamiento se basa en la administración de 5-ASA tópica combinada con 5-ASA oral a dosis mayores de 2g/24hrs (Evidencia 1a/ Grado de Recomendación A) y en caso de no respuesta, está indicado administrar corticoides sistémicos (Evidencia 1b/ Grado de Recomendación C).

- Cuando se trata de una pancolitis debe iniciarse tratamiento con Mesalazina a dosis > 2 gramos/24 hrs combinado con terapia tópica (Evidencia 1a/ Grado Recomendación A). Si no hay respuesta rápida o el paciente ya está siendo tratado con 5-ASA, entonces se debe iniciar con Corticoides sistémicos (Evidencia 1b/ Grado de Recomendación C).

Es importante destacar que existen meta-análisis^{18,21} que concluyen que el tratamiento con Mesalazina es eficaz en inducir y mantener la remisión en los brotes leves o moderados de CU, siendo tan eficaz como la Sulfasalazina pero con menos efectos adversos (Evidencia 1a/ Grado de Recomendación A)^{22, 23}.

Tras conseguir la remisión:

- En el mantenimiento de la remisión, el objetivo debe ser mantener al paciente sin corticoides y a ser posible conseguir curación o mejoría mucosa. Como primera línea debe ser considerada 5-ASA oral (Evidencia 1a/ Grado de Recomendación A). Además otro aspecto que apoya de forma importante el uso de 5-ASA a largo plazo es el efecto que parece tener en la prevención de la aparición del cáncer de colon en la CU²⁴. Sin embargo, la dosis específica y las diferencias entre los potenciales agentes necesarios para este beneficio sigue siendo poco clara^{25, 26}.

Como hemos visto, aún hoy los salicilatos deben seguir siendo, sin duda alguna, el eje principal del tratamiento de todo paciente con Colitis Ulcerosa. Disponemos, por suerte, de más fármacos para el tratamiento de esta patología, inmunosupresores, biológicos o aféresis, que permiten controlar mejor la enfermedad. El recurrir a alguno de ellos, como es sabido, depende, de las características de la enfermedad y de la evolución de la misma, pero no debemos olvidar que los salicilatos deben permanecer como tratamiento de base de nuestros pacientes, ya que está demostrado que son eficaces en mantener la remisión de la enfermedad y en controlar los brotes leves-moderados con un perfil de seguridad realmente muy bueno (**Tabla 1**).

BIBLIOGRAFÍA

1. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, Feakins R, Fléjou JF, Herfarth H, Hommes DW, Kupcinskas L, Lakatos PL, Mantzaris GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2008; 2: 1-23.
2. Svart N. Salazopyrin: a new sulfanilamide preparation. *Acta Scand* 1942; 110: 557-96.
3. Peppercorn MA, Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 181:555
4. Ceballos D, Guerra del Río, Navas V. Papel de los salicilatos en la colitis ulcerosa. Galénica y farmacocinética. En: Hinojosa J, Gomollón F, Navas V. Avances en colitis ulcerosa. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 49-60.
5. Fernández-Becker NQ, Moss AC. Improving delivery of aminosalicilates in ulcerative colitis: effect on patient outcomes. *Drugs*. 2008; 68: 1089-1103.
6. Kanenguiser P, Goyheneche B, Flinger E. Aminosalicilatos: Características de las formulaciones orales utilizadas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Lat Am J Pharm* 2003; 22: 255-60.
7. Stevens C, et al. 5-Aminosalicilic acid abrogates T-cell proliferation by blocking interleukin-2 production in peripheral blood mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272:399.
8. Dubuquoy L, Rousseaux C, Thuru X, et al. PPAR- as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2006; 55:1341-1349.
9. Loftus Jr E, Kane S, Bjorkman D. Short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 179-189.
10. Ransford R, Langman M. 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: 536-539.
11. Pitchumoni C, Rubin A, Das K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44: 246-253.
12. Moss A, Peppercorn M. The risks and the benefits of mesalazine as a treatment for ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2007; 6: 99-107.
13. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicilates and renal function in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13: 629-638.
14. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lémann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998; 12:1101-8.
15. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2008; 25: 271-5.
16. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Penninckx F, Gassull M; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008; 2: 24-62.
17. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 1263-1276.
18. Sutherland L, Roth D, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2:CD000544.
19. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:601-616.
20. Ford AC, Khan KJ, Achkar J-P, Moayyedi P. Efficacy of oral vs topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107: 167-176.
21. Ford AC, Khan KJ, Sandborn WJ, Hanauer SB, Moayyedi P. Efficacy of topical 5-aminosalicylates in preventing relapse of quiescent ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10: 513-519.
22. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:338-346.
23. Lichtenstein G, Ramsey D, Rubin D. Randomized clinical trial: delayed release oral mesalazine 4.8 g/day vs 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing-ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33: 672-678.

24. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am Gastroenterol* 2005; 100: 1345.

25. Ullman T, Croog V, Harpaz N. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1225.

26. Bernstein CN, Nugent Z, Blanchard JF. 5-aminosalicylates is not chemoprophylactic for colorectal cancer in IBD: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 731.