



## **Clase magistral: Tratamiento convencional en la colitis ulcerosa: aminosalicilatos**

**Autora: Raquel Vicente**

### **Introducción**

Los aminosalicilatos son uno de los principales fármacos usados en la colitis ulcerosa teniendo indicación tanto en inducción de la remisión como en su mantenimiento.

Son fármacos que contienen en su estructura molecular el ácido 5-amino salicílico (mesalazina o 5-ASA).

Los aminosalicilatos actualmente disponibles son la sulfasalazina, la mesalazina la olsalazina y la balsalazida (estos dos últimos no disponibles en España).

El primer salicilato utilizado fue la sulfasalazina o salazopirina (combinación de mesalazina y sulfapiridina) que demostró su eficacia en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad, pero mal tolerada frecuentemente por lo que tras descubrir que la parte activa de la sulfasalazina es la mesalazina siendo la sulfapiridina la responsable de la mayor parte de los efectos secundarios, se comenzó a usar con mayor frecuencia la mesalazina, en detrimento de la sulfasalazina.

### **Farmacología**

La mesalazina presenta acción antiinflamatoria directa sobre la mucosa intestinal por lo que debe llegar hasta el sitio que queremos tratar. Sin embargo, sin modificar, es ineficaz por vía oral ya que es absorbida casi completamente antes de llegar al colon; es por ello que son necesarias formulaciones especiales que hagan que el fármaco llegue al colon, lugar donde de ejercer su acción. Administrada por vía rectal también



es muy eficaz, por su efecto local directo sobre la mucosa. A mayor concentración del fármaco en la mucosa, mayor efecto antiinflamatorio.

Respecto al mecanismo de acción de los salicilatos hay descritos varios, aunque no del todo conocidos:

- Efecto antiinflamatorio directo por el bloqueo de citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF-alfa, TGF-B)
- Activación del receptor PPAR-gamma (peroxisome proliferator-activated receptors) en células epiteliales del colon (control de la inflamación, proliferación y apoptosis celular)
- Inhibición de prostaglandinas
- Inhibición de la motilidad de los leucocitos
- Secuestrador de radicales libres (efecto antioxidante)

### **Presentaciones y posología**

Como ya se ha comentado, a través de distintas presentaciones se consigue que el fármaco llegue en dosis altas al colon, mediante formas de liberación retardada o recubrimientos específicos que la protegen de una liberación temprana en tramos proximales intestinales tras la degradación gástrica.

Las distintas estrategias para conseguir esta liberación “dirigida/controlada” son:

1. **Conjugados de 5-ASA** unidos por enlace azo a molécula transportadora (necesarias azoreductasas de las bacterias colónicas)
  - SSZ (5-ASA y sulfapiridina)



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO  
**GASTROENTEROLOGÍA  
Y HEPATOLOGÍA**

- Olsalazina (dos moléculas de 5-ASA unidas por enlace AZO)
- Balsalazida (5-ASA y 4 amino-benzo-B alanina)

## 2. Recubrimiento con polímeros

- Liberación pH dependiente (cubiertas entéricas Eudagrit-L y Eudagrit-S, resinas acrílicas). La unión 5-ASA con Eudagrit S<sup>®</sup> 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 Eudagrit L<sup>®</sup>, en combinación con un buffer de bicarbonato de sodio/glicina hace que el 5-ASA se libere a un pH mayor de 6.
- Microesferas rodeadas de membrana semipermeable de etil-celulosa, sensible a la humedad, permite liberación controlada.
- Sistema MMX (sistema mixto pH dependiente e independiente). Dispone de una estructura lipofílica/hidrofílica que es resistente a la degradación en un pH bajo y tiene liberación retardada en todo el colon.

## 3. Formulaciones para administración tópica, permiten de por sí alcanzar altas concentraciones en colon distal y recto. Hay supositorios para tratar la proctitis, espuma rectal para los pacientes con proctosigmoiditis y enemas si se trata de una colitis izquierda.

En cuanto a la posología habitualmente empleada:

- Por vía oral:
  - Sulfasalazina: 4 gramos al día para la inducción de la remisión y 2 gramos al día para el mantenimiento. Se tolera mejor en varias tomas al día que en una sola.



- Mesalazina: la dosis considerada mínima eficaz es de 2.4 gramos al día, pero parece existir relación dosis respuesta, al menos en la inducción, siendo preferible usar dosis iguales o superiores 3 g/día en la enfermedad activa, y al menos 2 gramos al día para el mantenimiento. Se aconseja una sola toma al día, en inducción y mantenimiento, por su buena tolerancia y mejor adherencia.
- Por vía rectal, las formulaciones comercializadas en España son de 5-ASA. La dosis mínima es de 1 g/día para alcanzar la remisión y de 1 g tres veces a la semana para el mantenimiento. Existen diversas presentaciones, en forma de supositorios, espuma y enemas y no está demostrada la relación dosis respuesta.

### **Efectos secundarios**

Como ya hemos comentado la sulfasalazina es peor tolerada que la mesalazina conllevando en un 15 % de los casos a la retirada del tratamiento. Sus efectos secundarios más frecuentes son la cefalea, los vértigos y los gastrointestinales (vómitos, anorexia, malabsorción de folatos), también pueden producirse hematológicos (hemólisis) e infertilidad reversible en hombres (oligospermia en el 72% de los varones, reversible). La tolerancia mejora con la suplementación de ácido fólico.

La olsalazina puede producir típicamente diarrea acuosa por mecanismo secretor.

Como efectos comunes a todos los aminosalicatos están los síntomas generales como dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, fatiga, rash, fiebre, neuropatías, raros casos de exacerbación de la propia enfermedad, pancreatitis, pericarditis, neumonitis, enfermedad hepática, nefritis y depresión de la médula ósea, aunque la



mesalazina tiene en general muy buen perfil de seguridad. La nefrotoxicidad por nefritis tubulointersticial crónica es muy infrecuente, pero puede no ser reversible, por lo que hay que tenerla en cuenta haciendo controles analíticos. Puede aparecer en cualquier momento, aunque la mayoría desarrolla la insuficiencia renal tras el primer año del inicio del tratamiento con 5-ASA. Si se detecta de forma temprana es reversible en el 85% de los casos, pero cuando se retrasa más allá de 18 meses desde el inicio del tratamiento con 5-ASA, la recuperación de la función renal es parcial. En general, se recomienda disponer de unos valores de creatinina sérica previos al inicio del tratamiento con 5-ASA y al menos otros dentro del primer año tras el inicio de éste (el primero a los 6 meses) y suspender el uso de este fármaco cuando estos valores se eleven.

En caso de hepatotoxicidad se aconseja suspender definitivamente el tratamiento.

### **Indicaciones de los salicilatos en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal**

#### **1. Inducción a la remisión en colitis ulcerosa:**

Son el tratamiento esencial de la colitis leve a moderada.

- Colitis ulcerosa extensa e izquierda leve moderada. El tratamiento debe realizarse con 5-ASA oral más rectal en forma de espuma o enemas a las dosis citadas anteriormente.

- Proctitis leve moderada: la recomendación es el uso de supositorios de mesalazina, a dosis de 1g/día, pudiendo usarse también enemas o espuma, pero suelen tolerarse mejor los supositorios. En caso de no obtenerse respuesta puede asociarse 5-ASA oral.

- Colitis ulcerosa grave: puede utilizarse mesalazina rectal para aliviar la sintomatología distal (tenesmo, urgencia defecatoria) dentro de la clínica de un brote grave. El papel de los salicilatos orales en este escenario es menor.



## **2. Mantenimiento de la remisión en colitis ulcerosa:**

Los aminosalicilatos son la primera línea de tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa para aquellos pacientes que han alcanzado la remisión con ellos mismos o con corticoides (orales o rectales), estando indicada en todos los pacientes por el alto riesgo de recaída si se suspende el tratamiento.

En la colitis extensa e izquierda el tratamiento será oral a dosis mínima de 2 g/día de mesalazina o sulfasalazina. En la proctitis el mantenimiento, si es bien tolerado puede hacerse con supositorios de mesalazina de 1 g tres veces a la semana.

## **3. Enfermedad de Crohn:**

- a. Existe controversia desde siempre sobre su utilidad en este escenario. Según las guías actuales, la mesalazina no se considera eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa leve moderada ileocecal ni con afectación cólica exclusiva; aunque se usa en ocasiones en esos pacientes, no existen estudios que avalen su uso. Para el mantenimiento de la remisión tampoco ha demostrado ser superior a placebo.
- b. En la recurrencia postquirúrgica tampoco se recomienda, si bien algunos estudios sugerían cierta utilidad tras resección ileocólica en aquellos pacientes de riesgo para el uso de inmunosupresores o biológicos y que no presenten factores de riesgo de recurrencia.

## **4. Profilaxis de cancer colorrectal (CCR) en EII de colon**

Dado el riesgo aumentado de CCR en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn de colon extensa de larga evolución, es interesante conocer si algún fármaco es capaz de tener un papel de quimioprofilaxis. Dicho papel se le ha atribuido clásicamente al 5-ASA dada su acción antiinflamatoria



directa sobre la mucosa del colon. Los metanálisis más recientes confirman este hecho con una reducción significativa del riesgo de CCR en la colitis ulcerosa pero no en la enfermedad de Crohn. Existen puntos por aclarar como al dosis y tiempo necesario para tal efecto y si la gravedad previa de la enfermedad también influye.

**5. Manifestations extraintestinales de la EII:**

La sulfasalazina tiene un cierto papel terapéutico en las espondiloartropatías asociadas a la EII. A dosis de 2-3 g/día podría ser útil en formas periféricas de artritis y quizá en fases iniciales de la afectación axial. Cuando la afectación axial está claramente establecida, así como en formas entesíticas no ha demostrado eficacia frente a placebo.