



ORIGINAL

Rescate con sulfasalazina antes de inmunosupresores o agentes biológicos en la colitis ulcerosa mal controlada con mesalazina

Javier Martínez González*, Victoria Busto Bea, Francisco Mesonero Gismero, Sofía Parejo Carbonell, Elena Garrido y Antonio López San Román

Servicio de Gastroenterología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 24 de junio de 2012; aceptado el 28 de agosto de 2012

Disponible en Internet el 26 de noviembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Enfermedad
inflamatoria
intestinal;
Colitis ulcerosa;
Sulfasalazina;
Mesalazina

Resumen

Introducción: Los salicilatos son el tratamiento de elección en la fase de mantenimiento de la colitis ulcerosa. El primer salicilato fue la sulfasalazina, prácticamente sustituida por la mesalazina por su supuesta mejor tolerancia. Estudios recientes indican que la mesalazina podría ser menos eficaz que la sulfasalazina. Nos planteamos si los pacientes mal controlados con mesalazina en fase de mantenimiento podrían responder a sulfasalazina antes de progresar a inmunosupresores o biológicos.

Métodos: De los pacientes con colitis ulcerosa de la consulta de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Ramón y Cajal, seleccionamos los tratados con mesalazina y en los que la sulfasalazina se había utilizado como tratamiento de mantenimiento de rescate. Determinamos qué porcentaje de pacientes insuficientemente controlados con mesalazina respondieron a sulfasalazina.

Resultados: De 415 pacientes con colitis ulcerosa, 49 habían tomado SSZ en algún momento. En 31, este tratamiento se indicó como alternativa a la ineficacia de la mesalazina. El tiempo medio de tratamiento con mesalazina antes del cambio había sido de 20,8 meses, siendo la dosis media utilizada de 3,35 g/día. La dosis media de sulfasalazina empleada fue de 2,5 g/día. En 21 de los 31 pacientes (67,7%) se consiguió mantener la remisión con la sulfasalazina.

Conclusión: A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, en el 67,7% de los pacientes con colitis ulcerosa mal controlados con mesalazina, el cambio a sulfasalazina resultó eficaz. Dado que se trata de pacientes en los que el siguiente paso sería el empleo de inmunosupresores o biológicos, creemos que esta opción merece estudios controlados y que en todo caso la sulfasalazina no debe desterrarse en el manejo de pacientes con colitis ulcerosa.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martinez.gonzalez.javier@gmail.com (J. Martínez González).

KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;
Ulcerative colitis;
Sulfasalazine;
Mesalazine

Rescue therapy with sulfasalazine prior to immunosuppressive or biological agents in ulcerative colitis poorly controlled with mesalazine

Abstract

Introduction: In ulcerative colitis, aminosalicilates are the mainstay of maintenance therapy. Sulfasalazine was the first aminosalicilic used in the maintenance therapy of this disease. Later, mesalazine was preferred due to its supposedly better tolerability. However, recent studies indicate certain benefits of the use of sulfasalazine because of its possible superior effectiveness. The aim of this study was to determine whether patients with ulcerative colitis poorly controlled by mesalazine as maintenance therapy respond to sulfasalazine, thus avoiding the use of immunosuppressive or biological therapies.

Methods: The Inflammatory Bowel Disease Clinic of the Ramón y Cajal Hospital maintains a database in which all drug exposures are registered. We selected patients poorly controlled with mesalazine who had received sulfasalazine as rescue maintenance therapy. We determined the percentage of patients poorly controlled with mesalazine who responded to sulfasalazine.

Results: Of 415 patients with ulcerative colitis, 49 had been treated with sulfasalazine at some time. Of these, sulfasalazine was selected as an alternative therapy due to poor disease control with mesalazine. The median duration of mesalazine therapy until the switch was 20.8 months, with a median dose of 3.35 g/day. In 21 of the 31 patients (67.7%), sulfasalazine was able to control symptoms and maintain remission.

Conclusion: Despite the limitations of this study, we found that 67.7% of patients with ulcerative colitis poorly controlled with mesalazine responded to a switch to sulfasalazine. These patients would normally have progressed to immunosuppressive, biological or surgical treatments. This option merits further studies. Meanwhile sulfasalazine should not be forgotten in the management of ulcerative colitis.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una de las 2 formas de presentación de la enfermedad inflamatoria intestinal. Su evolución clínica es en forma de brotes consistentes principalmente en diarrea y rectorragia¹.

El tratamiento de la CU en la fase de mantenimiento se basa por lo general en la administración de salicilatos^{2,3}. La sulfasalazina fue el primero de ellos, pero la molécula de sulfapiridina que se encarga de vehicular la parte activa hasta el colon es responsable de la mayoría de sus efectos adversos. Por ese motivo se han desarrollado otras formas químicas mejor toleradas por los pacientes como la mesalazina, la balsalazida y la olsalazina, que no contienen la molécula de sulfapiridina⁴. Con estos nuevos salicilatos la mayoría de pacientes consiguen un buen control de los síntomas, pero un pequeño grupo sigue presentando cierta actividad clínica, cuya intensidad quizás no justifica la progresión al siguiente escalón terapéutico: los inmunosupresores^{1-3,5,6}.

En un metaanálisis clásico⁷ se observó que la sulfasalazina presentaba mayor eficacia en el control de los síntomas en la fase de mantenimiento de la CU que otros aminosalicilatos (OR 1,29; IC 95%: 1,05-1,57). En cuanto a los efectos adversos se observó que no había diferencias estadísticamente significativas entre los producidos por la sulfasalazina (OR 1,16; IC 95%: 0,62-2,16) y el resto de 5-ASA (OR 1,31; IC 95%: 0,86-1,99), no existiendo tampoco diferencias significativas en la tasa de abandono de la medicación por efectos adversos. Es preciso destacar que los efectos adversos atribuibles al grupo de nuevos salicilatos pueden ser

debidos en gran parte a la olsalazina, por lo que la tolerancia a la mesalazina puede resultar superior a la de la sulfasalazina⁷.

En nuestra consulta, hemos empleado el cambio de mesalazina a sulfasalazina en pacientes como los descritos previamente: control subóptimo de la clínica con mesalazina pero sin una actividad tan importante como para progresar a inmunosupresores. Nos planteamos revisar los resultados de nuestra experiencia, y reevaluar el papel terapéutico de la sulfasalazina en aquellos pacientes mal controlados con mesalazina en el tratamiento de mantenimiento de su enfermedad antes de progresar a inmunosupresores.

Material y métodos

Nos servimos de los pacientes con CU de la base de datos de la consulta de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Ramón y Cajal de Madrid que habían estado expuestos a sulfasalazina en algún momento de su evolución. De todos estos, seleccionamos aquellos en los que previamente al uso de sulfasalazina se había utilizado la mesalazina, siendo el motivo del cambio el control subóptimo de los síntomas en la fase de mantenimiento.

Fueron por tanto excluidos del análisis los pacientes que habiendo tomado sulfasalazina en algún momento de su evolución, ésta no se introdujo después de la mesalazina con el objetivo de controlar los síntomas de la enfermedad.

El tratamiento con sulfasalazina se inició a media dosis y se progresó a dosis completa en el plazo de una semana, con el objeto de mejorar la tolerancia.

La actividad clínica se determinó por la impresión de los 2 clínicos responsables del seguimiento de los pacientes, según el índice de Montreal⁵, de manera que se consideraba que la mesalazina estaba siendo eficaz si el paciente tenía síntomas controlados (S0), pero se realizaba cambio a sulfasalazina si estos estaban presentes de forma leve (S1).

Resultados

Sobre un total de 415 pacientes con CU incluidos en la base de datos en el momento del análisis (2009), 49 habían tomado sulfasalazina en algún momento de su evolución.

En 31 de estos 49 pacientes la sulfasalazina se indicó como alternativa al tratamiento de mantenimiento con mesalazina, dada la ineficacia de esta (pacientes con índice de actividad de Montreal S1). Hubo por tanto 17 exclusiones entre los pacientes que habían tomado alguna vez sulfasalazina. Entre los motivos de exclusión se encuentran: tratamiento simultáneo con otros fármacos indicados para la CU, que impide valorar de forma aislada la respuesta a sulfasalazina (5 casos), tratamiento con sulfasalazina sin haber sido tratado previamente con mesalazina (10 casos) y falta de seguimiento clínico tras instaurar el tratamiento con sulfasalazina (2 casos).

De los 31 pacientes incluidos, 18 eran varones (58%) y 13 mujeres (42%). Había 5 pacientes (16%) que eran fumadores activos. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la revisión para el estudio fue de 87,5 meses (11-312 meses). La extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico fue de E1-proctitis en 6 casos (3 varones y 3 mujeres), E2-colitis izquierda en 10 casos (5 varones y 5 mujeres) y E3-extensa en 15 casos (5 mujeres y 10 varones).

El tiempo medio de tratamiento con mesalazina antes del cambio a sulfasalazina fue de 20,8 meses (2-108 meses). La dosis media total de mesalazina por vía oral fue de 3,35 g/día y en 14 de los 31 pacientes (46%) estaba también asociado tratamiento tópico.

La dosis media de sulfasalazina en estos 31 pacientes fue de $2,5 \pm 0,75$ g/día, siendo alcanzada de forma gradual, como se ha descrito anteriormente. En los pacientes que tenían tratamiento tópico para el tratamiento de su colitis, este se mantuvo. Tras el cambio de mesalazina a sulfasalazina, en 21 de los 31 pacientes (67,7%) se obtuvo mejoría clínica, definida como paso del estadio S1 al estadio S0 de Montreal, consiguiéndose esta en una media de 49 ± 16 días. Revisamos la evolución de los pacientes 12 meses después del cambio a sulfasalazina, y observamos que de los 21 pacientes que mejoraron con dicho cambio solo en 3 de ellos (14%) fue necesario el uso de inmunosupresores para el control de la enfermedad. En un 7% de pacientes aparecieron efectos adversos debidos a la introducción de la sulfasalazina (cefalea, náuseas, vómitos, artralgias), sin embargo en ningún caso hubo que suspender la administración de dicho fármaco.

Hubo 6 pacientes (19,3%) en los que tras el cambio de medicación no se detectó modificación en la actividad de la enfermedad, y llegó a empeorar en 4 casos (13%). De estos 10 casos en los que sulfasalazina no consiguió mejoría clínica, se necesitó el uso de inmunosupresores o biológicos en 7 de ellos para el control de la enfermedad; en los

3 restantes se consiguió un control relativo introduciendo de nuevo mesalazina.

No hubo diferencias entre respondedores y no respondedores a la hora de comparar la extensión de la enfermedad ni la dosis de sulfasalazina empleada.

Discusión

La CU es una de las 2 formas clínicas principales de la enfermedad inflamatoria intestinal. Se caracteriza por ser crónica, con estados de remisión y presencia de brotes. Uno de los índices para establecer la gravedad del brote es el de Montreal (actividad de la enfermedad [S] y extensión de la misma [E])^{1,8}.

El tratamiento de la CU se divide en el del brote y el de la fase de mantenimiento. La importancia del tratamiento de mantenimiento radica en ofrecer estabilidad clínica y sintomática al paciente, así como prevenir nuevos brotes de la enfermedad. Los fármacos de primera línea en el tratamiento de mantenimiento en las formas leves y moderadas son los aminosalicilatos, aunque en caso de falta de respuesta se dispone de inmunosupresores (AZA, MP) y biológicos (infliximab)^{3,4,6}.

El primer 5-ASA descubierto fue la sulfasalazina constituida por el ácido 5-aminosalicílico (que es el que tiene acción terapéutica) unido a la sulfapiridina, que actúa como molécula transportadora de la molécula de 5-ASA hasta el colon, donde se separan por la acción de enzimas bacterianas. El 90% de la sulfasalazina administrada por vía oral alcanza el colon. Sin embargo, la sulfapiridina puede tener además otra función ya que se le atribuye cierto grado de acción antibacteriana; estudios recientes han demostrado que la flora bacteriana puede tener un papel en la patogenia de la CU, por lo que la sulfapiridina puede tener cierto grado de acción terapéutica, y actuar no solo como molécula transportadora^{2,9-13}.

Se han desarrollado diversos fármacos para administrar la molécula de 5-ASA sin que contenga sulfapiridina, debido a que es la responsable de la mayoría de efectos adversos de la sulfasalazina, que son principalmente fiebre, exantema, náuseas, vómitos, artralgias, cefaleas, hepatitis, malabsorción de folato, infertilidad reversible en el varón y anemia hemolítica^{5,13}. Entre el 7-20% de pacientes que toman sulfasalazina presentan efectos adversos significativos que conllevan la retirada del fármaco. Sin embargo, hasta el 90% de los pacientes que no toleran la sulfasalazina son capaces de tolerar otros aminosalicilatos como la mesalazina, olsalazina y basalazida, que carecen de sulfapiridina en su estructura química^{2,7,11,12}.

Debido a esta tasa de efectos adversos, en muchos casos se opta por la mesalazina como tratamiento de mantenimiento de primera línea en las formas leves-moderadas de CU, progresando posteriormente a inmunosupresores si esta no es eficaz⁴. Sin embargo, en un metaanálisis clásico se observó que la sulfasalazina era más eficaz (OR 1,29; IC 95%: 1,05-1,57) que la mesalazina en el control de los síntomas en la fase de mantenimiento (quizá debido al posible efecto antibacteriano de la sulfapiridina antes comentado), sin que presentase una tasa de efectos adversos significativamente mayor que la mesalazina⁷.

En función de esta hipótesis, decidimos evaluar de forma retrospectiva la respuesta de pacientes mal controlados con mesalazina, introduciendo sulfasalazina como alternativa, antes de progresar a inmunosupresores.

En nuestra experiencia la sulfasalazina consiguió controlar el 67,6% de pacientes en los que no se logró un control óptimo con mesalazina incluso a pesar de estar asociado tratamiento tópico en 46% de los casos (lo que ha demostrado ser más eficaz)¹⁴⁻¹⁶.

No encontramos, al contrario que otros autores, factores predictivos de mejor respuesta al tratamiento de mantenimiento¹⁷.

La exposición media de mesalazina antes del cambio fue de 20 meses, lo que nos permite excluir un efecto residual de esta como explicación de la mejoría. Es necesario justificar que los pacientes estuvieran tanto tiempo con mesalazina antes de intentar otra alternativa terapéutica: esto se debe a que se trataba de síntomas tolerables que no resultaron suficientes como para progresar a inmunosupresores a juicio de los propios pacientes, de los médicos responsables o de ambos.

En resumen, a pesar de que la sulfasalazina fue el primer salicilato descubierto, ha demostrado ser eficaz en el control de síntomas en la fase de mantenimiento de la CU sin presentar una tasa de efectos adversos llamativamente superior a otros salicilatos. Por lo tanto en pacientes insuficientemente controlados con los nuevos salicilatos (mesalazina en su mayoría) y con síntomas leves (S1 de Montreal) se podría intentar controlar la actividad de la enfermedad con sulfasalazina antes de progresar a inmunosupresores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis*. 2008;1:24-62.
2. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1157-70.
3. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:601-16.
4. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2008;2:1-23.
5. Lichtenstein GR, Kamm MA. Review article: 5-aminosalicylate formulations for the treatment of ulcerative colitis - methods of comparing release rates and delivery of 5-aminosalicylate to the colonic mucosa. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:663-73.
6. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:501-23.
7. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19.
8. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749-53.
9. Sartor RB. Review article: role of the enteric microflora in the pathogenesis of intestinal inflammation and arthritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11:17-22.
10. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Bauke V, Ortner M, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122:44-54.
11. Sonu I, Lin MV, Blonski W, Lichtenstein GR. Clinical pharmacology of 5-ASA compounds in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39:559-99.
12. Desreumaux P, Ghosh S. Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid - new evidence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 Suppl. 1:2-9.
13. Logan RF, van Staa TP. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2003;52:1530.
14. Harris MS, Lichtenstein GR. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:996-1009.
15. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, 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;107:167-76.
16. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, Tan TG, Dignass A, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54:960-5.
17. Lee HJ, Jung ES, Lee JH, Hong SP, Kim TI, Kim WH, et al. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology*. 2012;59:1415-20.