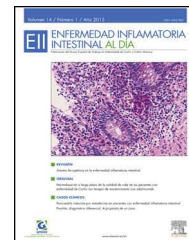




# Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

[www.elsevier.es/eii](http://www.elsevier.es/eii)



## REVISIÓN

## Recomendaciones sobre el uso e indicaciones del tratamiento tópico en pacientes con colitis ulcerosa



D. Ginard<sup>a</sup>, I. Marín-Jiménez<sup>b</sup>, M. Barreiro de Acosta<sup>c</sup>, E. Ricart<sup>d,i</sup>, E. Domènech<sup>e,i</sup>, J.P. Gisbert<sup>f,i</sup>, M. Esteve<sup>g,i</sup> y M. Mínguez<sup>h,\*</sup>, en representación de GETECCU<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Son Espases de Palma de Mallorca, Palma de Mallorca, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

<sup>d</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>e</sup> Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

<sup>f</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid, España

<sup>g</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Mutua de Tarrasa, Barcelona, España

<sup>h</sup> Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Clínico de Valencia, Universitat de València, Valencia, España

<sup>i</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España

Recibido el 19 de junio de 2015; aceptado el 22 de junio de 2015

Disponible en Internet el 21 de julio de 2015

### PALABRAS CLAVE

Tratamiento tópico;  
Colitis ulcerosa;  
Mesalazina;  
Corticoides

**Resumen** Aunque la mayoría de pacientes con colitis ulcerosa deberían recibir tratamiento tópico por vía rectal, los estudios de práctica clínica han demostrado que este está infrautilizado. El propósito de este artículo es el de responder a 10 preguntas concretas sobre qué fármacos están disponibles para uso tópico, su forma de presentación, formulación, y métodos de aplicación, así como cuál de ellos es más eficaz y en qué forma de presentación de la colitis ulcerosa. Así mismo, se evalúa la posibilidad de combinar diferentes formulaciones y vías de administración, y la utilidad en la fase de remisión de la enfermedad. Por último, se hacen una serie de recomendaciones para una mejor información de los pacientes acerca de una correcta aplicación y administración.

© 2015 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Topical treatment;  
Ulcerative colitis;

**Recommendations about use and indications for topical treatment in patients with ulcerative colitis**

**Abstract** Although most patients with ulcerative colitis should be treated with topical treatment, different studies have shown that they are underused. The purpose of this article is to

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mminguez@uv.es](mailto:mminguez@uv.es) (M. Mínguez).

◇ Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU).

Mesalazine;  
Corticosteroids

answer 10 specific questions about which drugs are available for topical use in the treatment of ulcerative colitis, and their characteristics in terms of formulation, dosage, presentation, application and proximal distribution of rectal-administered drugs. The efficacy of the available topical drugs and the benefits of combining different formulations and routes of administration, and their usefulness during disease remission is evaluated. Finally, some recommendations are given to better inform patients about the proper implementation and administration of topical treatment.

© 2015 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una inflamación crónica de la mucosa cólica, que afecta al recto y a una extensión variable del colon de forma continua. La clasificación de Montreal agrupa fenotípicamente la CU en función de su extensión en: proctitis (limitada al recto), colitis izquierda (hasta el ángulo esplénico) y colitis extensa<sup>1</sup>. La afectación distal es la responsable de síntomas como la urgencia, el tenesmo, los «esputos rectales» o la sensación de deposición incompleta, que condicionan una peor calidad de vida. El hecho de que algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la CU no obtengan máximas concentraciones en mucosa cólica cuando se administran por vía oral o incluso parenteral, hace que la posibilidad de realizar un tratamiento eficaz y seguro directamente sobre la mucosa afecta sea muy atractiva.

Definimos el tratamiento tópico como el fármaco administrado por vía rectal que consigue una elevada concentración del mismo en la mucosa que alcanza a cubrir, con escasa disponibilidad sistémica. Las diferentes presentaciones en forma de supositorio, espuma y enema, con variedad de dosis y volúmenes, permiten adaptarse a diferentes extensiones de la enfermedad, tolerancias y preferencias del paciente<sup>2</sup>.

Según las guías de consenso de la *European Crohns and Colitis Organisation* (ECCO), la mayoría de pacientes con CU activa deberían recibir tratamiento tópico<sup>3</sup>. La mesalazina tópica constituye el tratamiento de elección en la proctitis leve o moderada y se aconseja realizar tratamiento combinado, con mesalazina tópica y oral, en la CU izquierda y extensa con actividad leve o moderada. En los brotes graves se puede utilizar la terapia tópica como tratamiento coadyuvante cuando el paciente lo tolere. Además, la terapia tópica también está indicada como tratamiento de mantenimiento en la CU izquierda.

A pesar de las recomendaciones que aconsejan el uso de tratamiento tópico en la mayoría de pacientes con CU activa, este está infrautilizado. En un estudio en el que se valoraban pacientes remitidos para una segunda opinión con CU mal controlada, se objetivó que el 75% de los pacientes con una colitis distal no habían recibido tratamiento tópico<sup>4</sup>. Estos datos han sido confirmados en un estudio realizado en nuestro medio<sup>5</sup>, en el que se observó que solo el 41% de los pacientes en los que estaba indicado el tratamiento tópico lo habían recibido, y en otro estudio realizado en Suiza<sup>6</sup>, en el que se constató que, entre los pacientes con proctitis, solo un 25% recibía tratamiento tópico en monoterapia y un 13% en combinación con terapia sistémica.

Los motivos de su falta de uso pueden ser varios. En ocasiones, es el médico quien no lo prescribe, ya sea por desconocimiento, por dudas sobre su utilidad o por malas experiencias anteriores. En otros casos, es el propio paciente el que (por cuestiones culturales o por prejuicios) es reticente a utilizarlos y solicita alternativas al tratamiento tópico o simplemente no cumple el tratamiento por incomodidad o por falta de información.

Esta revisión sobre el tratamiento tópico en la CU se ha estructurado en forma de preguntas concretas con el objetivo de optimizar su uso, desde el punto de vista de sus indicaciones, su eficacia y su aplicabilidad en la práctica clínica. Además se proponen una serie de recomendaciones e informaciones dirigidas al paciente para facilitar su correcta administración y cumplimentación, con el fin de mejorar la aceptación del tratamiento, la adhesión al mismo y con ello la efectividad de la terapia tópica.

## ¿Qué fármacos de administración tópica podemos utilizar en el tratamiento de la colitis ulcerosa?

Desde hace más de 50 años se han utilizado diferentes tratamientos de administración tópica en la CU. De forma anecdótica se han usado enemas de tacrólimus, nitrato de plata, de permanganato potásico o la combinación de prednisona soluble con aceite de hígado de bacalao y láudano. En la actualidad, se utilizan preparados de mesalazina y diferentes formas de corticoides.

La mesalazina tópica puede usarse en forma de supositorios, espuma rectal o enemas. La dosis varía entre 0,5-4 g y su eficacia terapéutica se debe principalmente al efecto antiinflamatorio sobre la mucosa rectocólica.

Los diferentes corticoides de administración tópica comercializados en nuestro país son la espuma rectal de diacetato de triamcinolona (10 mg), los enemas de hidrocortisona (100 mg) o de dipropionato de beclometasona (1 mg) y la espuma rectal y los enemas de budesonida (2 mg)<sup>7</sup>.

## ¿Qué fármacos de administración tópica son más eficaces en la colitis ulcerosa?

De los fármacos comercializados para la administración tópica en la CU, podemos afirmar que el más eficaz es la mesalazina. En un primer metaanálisis publicado en 1997<sup>8</sup>, que incluyó 7 ensayos clínicos que compararon directamente corticoides convencionales y 5-aminosalicilatos (5-ASA) en

distintas formas tópicas (la mayoría comparaban directamente enemas de ambas formulaciones con preparaciones de similar volumen para evitar sesgos), se concluyó que la mesalazina tópica era más efectiva que los esteroides tópicos tanto para obtener la remisión clínica (odds ratio [OR] 2,42; intervalo de confianza [IC] del 95% 1,72-3,41), la remisión endoscópica (OR 1,89; IC 95% 1,29-2,76) y la remisión histológica (OR 2,03; IC 95% 1,28-3,20). En este metaanálisis también se incluyeron 2 ensayos clínicos que comparaban directamente formas tópicas de budesonida con mesalazina; si bien el número de pacientes era mucho más limitado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (OR 0,95, 95% IC: 0,43-2,10) entre ambos fármacos. En un segundo metaanálisis publicado posteriormente y que incluía un mayor número de estudios<sup>9</sup>, de nuevo se comprobaron unas tasas significativamente más altas de respuesta en los pacientes tratados con 5-ASA tópicos (77%) respecto a los tratados con esteroides tópicos (52%) ( $p=0,02$ ). Estos resultados han sido corroborados en una revisión Cochrane que, basándose en los datos de 6 ensayos<sup>10</sup>, concluyó que la mesalazina rectal era superior a los corticoides rectales tanto para lograr la mejoría clínica (OR 1,56; IC 95% 1,15-2,11;  $p=0,004$ ) como para la remisión (OR 1,65; IC 95% 1,11-2,45;  $p=0,01$ ). En un estudio prospectivo y aleatorizado en el que se comparó la eficacia de 5-ASA y budesonida tópicas en 237 pacientes<sup>11</sup>, se observó que los pacientes tratados con mesalazina alcanzaron tasas de remisión significativamente superiores a los tratados con budesonida tanto a las 4 semanas (77% en el grupo de mesalazina vs. 59% en el grupo de budesonida,  $p<0,02$ ) como a las 8 semanas (75% en el grupo de mesalazina vs. 59% con budesonida,  $p<0,05$ ).

Todos estos datos justifican que en las guías de la ECCO<sup>3</sup> se considere a las formas de administración tópica de mesalazina como el tratamiento de primera elección en la proctitis y en la CU izquierda, con un nivel de evidencia 1b y con un grado de recomendación A, quedando los corticoides tópicos relegados a una segunda línea de tratamiento. Del mismo modo, en la guía clínica de GETECCU sobre tratamiento de la CU elaborada con la metodología GRADE, se establece una recomendación fuerte a favor del uso de mesalazina rectal frente a corticoides rectales en la inducción de remisión del paciente con brote leve-moderado de CU izquierda a dosis mínima de 1 g/día<sup>12</sup>. En esta guía, los autores destacan además de su mayor eficacia, la menor toxicidad de la mesalazina en comparación con los esteroides tópicos.

## ¿De qué formulaciones tópicas disponemos?

Para el tratamiento tópico de la CU disponemos de las siguientes formulaciones:

**Supositorios:** son probablemente la forma de presentación más utilizada en el tratamiento tópico, sobre todo en la proctitis ulcerosa, que en estudios publicados en nuestro medio, representan más del 30% de todas las formas de presentación de la CU<sup>13</sup>. En nuestro país disponemos de supositorios de mesalazina de 500 y de 1.000 mg. A la hora de escoger entre las distintas formulaciones debemos tener en cuenta la baja adhesión de muchos pacientes, fundamentalmente jóvenes, a estos tratamientos tópicos, y el hecho

de que además la administración única diaria ha demostrado ser tan eficaz como la fraccionada en 2 tomas<sup>14</sup>.

**Espuma:** la espuma, en relación con los enemas, se caracteriza por una mayor viscosidad, menor volumen (en general, mejor tolerancia) y una fácil dispersión por la mucosa cólica con una importante adherencia a la misma<sup>15</sup>. De las diferentes formulaciones de espuma que se pueden emplear en el tratamiento de la CU, la de mesalazina (dosis de 1 g) es la más comúnmente utilizada. También disponemos de formulaciones en espuma de corticoides, como la budesonida (2 mg/aplicación) y diacetato de triamcinolona (10 mg/aplicación).

**Enemas:** la principal ventaja de los enemas es su capacidad para administrar un mayor volumen y así poder alcanzar tramos más altos del colon<sup>16</sup>. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la ventaja de poder alcanzar porciones más proximales del colon también puede conllevar una peor tolerancia y adherencia al tratamiento. Los enemas de mesalazina constituirían la formulación de elección según las guías, pudiendo variar su dosificación entre 1-4 g. Respecto a los corticoides, disponemos de enemas de budesonida (2 mg), de dipropionato de beclometasona (1 mg) y de hidrocortisona (100 mg).

## ¿Qué extensión tratamos con cada presentación?

Con el tratamiento tópico se intenta que cada presentación galénica se adapte a las diferentes localizaciones de la CU. A pesar de que la clasificación de Montreal ha clasificado a los pacientes en E1 proctitis, E2 colitis izquierda y E3 colitis extensa<sup>1</sup>, en la práctica clínica diaria la forma galénica a utilizar puede ser diferente si la afectación es hasta sigma o hasta ángulo esplénico.

Estudios gammagráficos realizados con Tc 99m confirman que los supositorios liberan su contenido exclusivamente en el recto, mientras que la espuma puede alcanzar el sigma y los enemas líquidos se extienden hasta el ángulo esplénico<sup>17-19</sup>. Por este motivo, parece razonable que en el caso de la proctitis, los supositorios constituyan la galénica de elección.

La espuma puede emplearse en pacientes con afectación limitada al recto y sigma, y constituye la segunda galénica más utilizada tras los supositorios en la proctitis, pues más del 40% se libera en el recto, en comparación con los enemas, en los que solamente se libera un 10%<sup>18</sup>.

Los enemas, suelen emplearse en las formas más extensas, pues en las proctitis no están indicados. En los estudios publicados no existe una clara evidencia de que con los enemas se alcancen tramos más altos que con la espuma<sup>19</sup>, si bien esto también puede variar no solo en función de su viscosidad sino también del volumen de líquido administrado.

## ¿Qué pacientes con colitis ulcerosa se pueden beneficiar de la terapia tópica?

Potencialmente, cualquier paciente con CU podría beneficiarse del tratamiento tópico, ya que el tratamiento oral puede no alcanzar adecuadamente los tramos más distales del colon<sup>20</sup>. Sin embargo, tal y como se describe en un

reciente estudio de cohortes suizo, el tratamiento tópico se infrautiliza incluso en aquellos pacientes en los que constituye la opción más idónea<sup>6</sup>.

En los pacientes con proctitis o CU izquierda con actividad leve a moderada, el tratamiento tópico con mesalazina se considera un tratamiento de primera línea, tanto para la inducción de la remisión como para el mantenimiento de la misma<sup>21</sup>. En estos pacientes, el empleo de esteroides rectales puede constituir una segunda línea para aquellos pacientes intolerantes a la mesalazina<sup>22</sup> pudiendo también usarse los esteroides tópicos en caso de CU izquierda refractaria a los 5-ASA tópicos (combinando 5-ASA y esteroides, ambos tópicos), donde la asociación podría tener efectos sinérgicos<sup>23</sup>.

En los pacientes con CU extensa con actividad leve a moderada, el tratamiento tópico añadido al tratamiento oral consigue una mejor y más rápida respuesta (especialmente en lo que respecta al cese de rectorragia)<sup>20</sup>.

También en pacientes con CU grave, el tratamiento tópico consigue mejorar la clínica rectal del paciente, como el tenesmo o la urgencia<sup>3</sup>.

### ¿Cuál es el tratamiento de inducción de la proctitis y de la colitis ulcerosa izquierda?

Existen recientes guías de consenso<sup>3,12,24</sup> que analizan el tratamiento idóneo para los pacientes con proctitis y CU izquierda, así como una revisión Cochrane<sup>10</sup> dirigida a evaluar específicamente este punto. A continuación haremos un resumen de las recomendaciones prácticas más relevantes, que suelen ser similares en lo fundamental, de las guías anteriormente mencionadas.

**Proctitis:** en los pacientes con proctitis los supositorios de mesalazina (dosis mínima de 1 g al día, no existiendo una clara relación dosis-respuesta con dosis superiores<sup>12</sup>) constituyen el tratamiento de elección para los casos con actividad leve-moderada, siendo la espuma de mesalazina una alternativa válida para los pacientes con mala tolerancia a los supositorios. La administración una vez al día es tan eficaz como el empleo de dosis fraccionadas, pero con probable mejor cumplimiento del paciente<sup>10,11</sup>. En ciertos casos, se puede combinar el empleo de mesalazina tópica junto a mesalazina oral o añadida a esteroides tópicos (budesonida fundamentalmente), que puede ser más eficaz que cualquiera de estos tratamientos de forma aislada, aunque no hay estudios de combinación realizados en el escenario de la proctitis aislada<sup>3</sup>.

**Colitis izquierda:** la CU izquierda activa leve-moderada debe tratarse inicialmente con espuma o enemas de mesalazina (a dosis mínima de 1 g/día, no habiendo tampoco en este escenario clínico una clara relación dosis-respuesta con dosis más altas) junto a mesalazina oral. En el caso de que el paciente no tolere el tratamiento con espuma o enemas, se puede plantear la alternativa con supositorios. Tanto el tratamiento tópico rectal con esteroides o mesalazina en monoterapia, como la monoterapia con aminosalicilatos orales, son menos efectivos que el tratamiento combinado de mesalazina oral y tópica<sup>12</sup>. Por otro lado, la mesalazina tópica es al menos tan eficaz como el tratamiento con esteroides vía rectal, tanto aquellos con efecto sistémico como los de baja disponibilidad, y es menos tóxica<sup>3,12</sup>. En caso de

CU izquierda refractaria a los 5-ASA tópicos, la asociación de 5-ASA y esteroides (ambos tópicos) podría tener mayor eficacia que la monoterapia con 5-ASA tópico<sup>23</sup>.

### ¿Cuál es el papel de la terapia tópica en el tratamiento de la colitis ulcerosa extensa?

La CU extensa de actividad leve-moderada debe tratarse inicialmente con mesalazina oral, combinando su uso con mesalazina tópica (a dosis mínima de 1 g/día) para aumentar así la eficacia y rapidez del tratamiento<sup>3</sup>.

Existen 3 estudios que valoran el tratamiento combinado frente al oral aislado en la CU extensa<sup>25-27</sup>. El beneficio de combinar el tratamiento oral y rectal de mesalazina para pacientes con CU extensa quedó claramente demostrado en el ensayo clínico de mayor calidad metodológica de los 3 mencionados<sup>26</sup>, que incluyó a 127 pacientes aleatorizados a recibir mesalazina oral a dosis de 4 g/día asociado a enemas de mesalazina de 1 g/día, frente a un grupo que recibió la misma mesalazina oral, pero asociada a enemas de placebo. En este estudio las tasas de remisión fueron claramente superiores en el grupo tratado con mesalazina oral y rectal combinada frente al tratado con mesalazina oral asociada a enemas de placebo (remisión en semana 8: 64% vs. 43%,  $p=0,03$ ). También fue llamativa la buena aceptación del tratamiento tópico por parte de los pacientes: un 84% de los del grupo de enemas de mesalazina y un 85% del grupo que recibió enemas de placebo estaban dispuestos a recibir el tratamiento combinado en el futuro si así se lo indicaba su médico.

En resumen, no debemos limitar el empleo del tratamiento tópico a los pacientes con formas distales de CU, ya que puede beneficiar también de forma notable a pacientes con CU extensa, al reducir la sintomatología distal y aumentar las tasas de remisión clínica.

### ¿Qué tiempo es necesario para evaluar los resultados del tratamiento tópico?

La resolución rápida del síndrome rectal (urgencia, tenesmo, rectorragia) representa un objetivo adicional pero esencial en el tratamiento de la CU. Existen pocos estudios en la literatura que evalúen específicamente el tiempo de respuesta de la clínica rectal tras iniciar tratamiento con mesalazina tópica y/u oral. Un artículo publicado recientemente<sup>28</sup> realizó un análisis *post hoc* a partir de 2 estudios previos, con el objetivo de evaluar el tiempo del cese de la rectorragia y de la cicatrización mucosa desde el inicio del tratamiento con mesalazina tópica asociada o no a mesalazina oral. El primer estudio evaluado<sup>29</sup> incluyó 76 pacientes con CU distal tratados con suspensión rectal de 4 g de mesalazina y 77 pacientes tratados con placebo. En el día 2, el 31% de los pacientes tratados con mesalazina ya no presentaban rectorragia frente al 5% de los pacientes tratados con placebo ( $p < 0,001$ ). La mediana del tiempo para el cese de la rectorragia fue de 8 días para el grupo tratado con mesalazina. A las 3 semanas, la proporción de pacientes en remisión clínica y endoscópica fue significativamente superior en el grupo tratado con mesalazina tópica comparado con el grupo placebo (48 vs. 9%,  $p < 0,0001$  y 25 vs. 8%,  $p < 0,005$ , respectivamente). En el



**Tabla 1** Recomendaciones prácticas para pacientes con colitis ulcerosa sobre el uso del tratamiento tópico**1. Posición del paciente y forma de administración**

**Enema:** es aconsejable tumbarse sobre el lado izquierdo con ambas piernas flexionadas o con la pierna izquierda estirada y la rodilla derecha flexionada. Agitar el envase del enema unos 30 segundos y tras quitar el protector y una vez lubricado abundantemente, ir introduciendo con delicadeza el aplicador en el ano hasta llegar al tope (unos 3-6 cm). Presionar el recipiente que contiene el enema lentamente hasta observar que se ha introducido la totalidad del contenido en el recto. En el caso de que observe durante la introducción de pequeños volúmenes deseos de defecar, haga descansos de unos segundos hasta que el deseo desaparezca y vuelva a intentarlo. Tras la introducción de la totalidad del volumen, esperar unos 15-30 segundos e ir retirando lentamente el aplicador. Es aconsejable que permanezca tumbado cómodamente el máximo tiempo posible tras la administración del enema (mínimo, al menos 30 minutos)

**Espuma:** puede colocarse de pie con una pierna apoyada sobre una silla o taburete. Los recipientes comercializados para la administración de la espuma son metálicos y disponen de aplicadores de un solo uso que se conectan firmemente al envase. Cada recipiente lleva una cantidad suficiente para varias aplicaciones (14-16). Tras agitar el envase y quitar la pestaña de seguridad, coloque el aplicador y lubrifíquelo. Posteriormente, sostenga con el dedo índice la cabeza dosificadora del envase. Siempre debe tener el envase en posición tal que la cabeza dosificadora esté hacia abajo. En esta posición, introduzca lentamente el aplicador en el ano hasta llegar al tope. Una vez se sienta cómodo y seguro de la posición, apriete con fuerza la cabeza dosificadora y observará cómo la espuma se introduce en el recto. Espere unos 10-15 segundos y retire lentamente el aplicador. Separe el aplicador del tubo y deséchelo metiéndolo en una bolsa de plástico. Retenga la espuma el mayor tiempo posible. El recipiente que contiene la espuma dispone de un sistema de seguridad que bloquea la cabeza para evitar que se salga la espuma accidentalmente

**Supositorio:** puede aplicarse en cualquiera de las 2 posturas anteriormente descritas (de pie con una pierna apoyada o acostado del lado izquierdo). Es aconsejable utilizar guantes para ponérselo (si usted tiene alergia al látex, deberá utilizar guantes de otro material), si bien a menudo los supositorios resbalan menos cuando se ponen directamente en contacto con la piel y por ello no se utilizan guantes. Antes de sacar el supositorio del envoltorio verifique que tiene una consistencia dura. En caso de que esté blando póngalo unos minutos en la nevera o sumérjalo en agua fría. Tras quitar el envoltorio, sujételo con los dedos de tal manera que el extremo puntiagudo haga tope en el dedo índice y el extremo plano se coloque en el margen del ano. Hay supositorios, cuyos extremos tienen la misma forma, de manera que no hay que tomar ninguna precaución a la hora elegir el extremo que se debe orientar hacia el ano. Es recomendable poner un lubricante previamente en el ano, lubricar el supositorio, o ambas cosas. En esta posición, introduzca el supositorio a través del ano hasta el recto. Posteriormente, apriete las nalgas y el ano e intente retener el supositorio el máximo tiempo posible

2. Si usted tiene dificultades de movilidad, o no cree ser capaz de autoadministrarse los tratamientos (obesidad, edad avanzada, etc...) solicite ayuda para la administración

3. Momento: al acostarse, es un buen momento pues se facilita la retención prolongada del producto en el intestino

4. El tratamiento tópico (en cualquier forma de presentación) puede provocar urgencia defecatoria (deseo de defecar importante). Intente aguantar unos minutos, dado que en general, la urgencia irá desapareciendo lentamente sin que sea necesario defecar. En el caso de que esto ocurra con enemas, póngase la cantidad máxima que usted pueda retener y observará que en los enemas sucesivos, a medida que vaya disminuyendo la inflamación en su intestino, conseguirá ponerse sin incomodidad la totalidad del volumen. En el supuesto de que le suceda con supositorios, intente reducir el tamaño de los mismos. Para ello es recomendable seccionarlos por la mitad en sentido longitudinal

5. Tenga paciencia en esperar la mejoría de los síntomas. En general, el tiempo que transcurre entre el inicio del tratamiento y la mejoría de los síntomas puede oscilar entre 2 y hasta 14 días. Por ello, se recomienda constancia, salvo que en ese periodo de tiempo la situación clínica empeore y por tanto debe comunicárselo lo antes posible al médico que le atiende

6. No se preocupe por la cantidad de fármaco que le prescriben. Frecuentemente es necesario administrar mesalazina en dosis elevadas por el ano (4g o más) y también por boca. Salvo excepciones, la seguridad de estas dosis es muy elevada

7. Si usted ha detectado intolerancia o efectos adversos con la mesalazina oral, comuníquelo a su médico

8. Es recomendable guardar los supositorios en lugar fresco, aunque no necesitan nevera

9. La seguridad y eficacia del tratamiento tópico ha sido demostrada en multitud de estudios clínicos y está avalada por la práctica clínica habitual. El tratamiento le beneficia a usted no solo cuando tiene síntomas (urgencia defecatoria, sangrado, etc...) sino también cuando está usted asintomático, dado que disminuye la probabilidad de que estos síntomas vuelvan a aparecer. Por ello, intente ser disciplinado y aplicarse el tratamiento (que generalmente será con menos frecuencia que en la fase de enfermedad activa) aun cuando se encuentre bien

10. Dado que existen diferentes presentaciones y formas de aplicación de los fármacos (supositorio, enema, espuma, etc...) y que usted puede tener preferencias o dificultades con alguno de ellos, no dude en consultar con su médico cualquier detalle que mejore la administración de los mismos. Frecuentemente, por motivos laborales, sociales o de disponibilidad, se cambian las formas de aplicación (por ejemplo, pasar de utilizar enemas a supositorios) sin que esto tenga consecuencias sobre la evolución de su enfermedad

segundo estudio<sup>27</sup> se incluyeron 22 pacientes con CU distal tratados con mesalazina oral (2,4 g/día), 18 pacientes tratados con mesalazina tópica (4 g/día) y 20 pacientes tratados con la combinación de ambas. A los 8 días de iniciado el tratamiento, los pacientes que recibían mesalazina tópica o una combinación de mesalazina tópica y oral presentaron una mayor tasa de cese de la rectorragia comparado con los pacientes tratados solo con mesalazina oral. A las 3 semanas, los pacientes en tratamiento combinado tuvieron una mayor tasa de remisión clínica que los pacientes tratados con mesalazina oral en monoterapia (58 vs. 18%,  $p < 0,005$ ). El tiempo medio para el cese de la rectorragia fue de 25 días en el grupo tratado con mesalazina oral y de 12 días para el grupo de pacientes tratados con mesalazina tópica o combinada con oral.

Los datos obtenidos de estos estudios sugieren que el beneficio clínico obtenido con mesalazina tópica es rápido y aparece entre los 2 y los 14 días tras el inicio del tratamiento.

### ¿Es útil combinar tratamiento tópico con 5-ASA y corticoides?

La eficacia de la combinación de mesalazina y corticoides tópicos ha sido poco evaluada, por lo que se dispone de una evidencia científica muy limitada. En un estudio holandés doble ciego se incluyeron 60 pacientes aleatorizados a recibir tratamiento con enemas de beclometasona (3 mg/100 ml), enemas de mesalazina (2 g/100 ml) o la combinación de ambos durante 4 semanas. La respuesta evaluada como «mejoría subjetiva» fue del 100% en los pacientes en tratamiento combinado, del 76% en pacientes tratados con mesalazina y del 70% en los pacientes tratados con corticoides, sin demostrarse diferencias significativas en la aparición de efectos adversos<sup>23</sup>.

Por lo tanto, aunque existe una evidencia científica escasa, en caso de falta de eficacia o eficacia parcial de la mesalazina tópica, la asociación a corticoides tópicos puede constituir una alternativa.

### ¿Cuándo debe utilizarse tratamiento tópico en el mantenimiento de la remisión?

Un metaanálisis reciente incluyó 7 estudios (con un total de 555 pacientes) que compararon la eficacia de mesalazina tópica frente a placebo en el mantenimiento de la remisión de la CU distal quiescente<sup>30</sup>. La duración del tratamiento oscilaba entre 6 meses y 2 años. En todos los estudios, la mesalazina fue significativamente superior al placebo para mantener la remisión, con un riesgo relativo de 0,60 (IC 95% 0,49-0,73) y un «número necesario de pacientes a tratar» para evitar una recidiva de 3. La posología del tratamiento variaba entre los diferentes estudios e incluía mesalazina a dosis de 500 mg, 1 o 4 g administrada diariamente en forma de supositorios o enemas, y 1 o 4 g administrados cada 3 días en supositorios o enemas. Aunque no alcanzó significación estadística, se observó una tendencia hacia un efecto dosis-respuesta, con tasas de recidiva inferiores en aquellos pacientes que recibían tratamiento diario en comparación con aquellos que lo recibían intermitentemente. Además,

el efecto terapéutico fue mayor cuando las dosis semanales de mesalazina eran  $\geq 7$  g. No se observaron diferencias en la incidencia de efectos adversos entre los pacientes tratados con mesalazina tópica diaria o intermitente.

Al indicar un tratamiento de mantenimiento en las formas de CU distales es importante valorar las preferencias del paciente para asegurar una buena adherencia al mismo. En general, todas las formas de presentación de la mesalazina tópica han demostrado eficacia y, por el momento, no existen evidencias para recomendar una u otra forma galénica ni tampoco el mejor intervalo de aplicación (diaria vs. intermitente). En el caso de las formas galénicas, las preferencias del paciente deberían ser el argumento principal para prescribir una u otra forma, si bien deben excluirse los supositorios en los pacientes con afectación proximal a la ampolla rectal. En cuanto a la periodicidad de administración, parece razonable optar por la administración diaria en pacientes con recidivas frecuentes o recientes, reservando el tratamiento «intermitente» únicamente para pacientes en remisión prolongada, sin historia previa de brotes graves y en los que ya se hubiera constatado previamente una respuesta rápida y eficaz.

En la [tabla 1](#) se resumen las recomendaciones prácticas para que los pacientes adquieran los conocimientos básicos para el uso de los tratamientos tópicos, así como una serie de consejos para incrementar la tolerancia y adherencia al tratamiento.

### Conflicto de intereses

D. Ginard: Asesoramiento científico y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Janssen Cilag y Otsuka Pharmaceuticals.

I. Marín-Jiménez: Asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas: Ferring, Faes Farma, Dr. Falk Pharma.

M. Barreiro de Acosta: Asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Hospira, Kern Pharma, Takeda, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutica.

E. Ricart: Asesoramiento científico y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Hospira, Ferring, Shire Pharmaceuticals, Tillots-Pharma.

E. Domènech: Asesoramiento científico, conferencias, soporte para investigación y/o actividades formativas: Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Tillots Pharma, MSD, AbbVie, Takeda, Hospira, Kern Pharma, Chiesi, Otsuka Pharmaceuticals, Gebro Pharma, Shield Therapeutics y Celgene.

J.P. Gisbert: Asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Hospira, Kern Pharma, Takeda, Janssen, Pfizer, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Chiesi, Casen Fleet, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceutical, Vifor Pharma.

M. Esteve: Asesoramiento científico (consultorías) MSD, Abbvie, Tillots-Pharma, Gebro Pharma. Ponencias esponsorizadas por MSD y Abbvie.

M. Mínguez: Asesoramiento científico, soporte para investigación y/o actividades formativas: MSD, Abbvie, Ferring, Shire Pharmaceuticals, Chiesi, Gebro Pharma, Almirall.

## Bibliografía

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A:5–36.
2. Gosh S, Daperno M. Topical therapy in ulcerative colitis: Always a bridesmaid but never a bride? *Gastroenterology.* 2015;148:701–10.
3. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis.* 2012;6(10):991–1030.
4. Reddy S, Friedman S, Telford J, Strate L, Ookubo R, Banks PA. Are patients with inflammatory bowel disease receiving optimal care? *Am J Gastroenterol.* 2005;100:1357–61.
5. Chaparro M, Gisbert J, Wilk M, Manz M, Vavricka SR. Errores frecuentes en el manejo ambulatorio de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: estudio ERRATA. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:172.
6. Seibold F, Fournier N, Beglinder C, Mottet C, Pittet V, Rogler G, et al. Topical therapy is underused in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2014;8:56–63.
7. Frei P, Biedermann L, Manser C.N., Wilk M, Manz M, Vavricka SR, et al. Topical therapies in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2012;86 suppl 1:36–44.
8. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut.* 1997;40:775–81.
9. 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;95:1263–76.
10. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD004115.
11. Hartmann F, Stein J, the BudMesa-study Group. Clinical trial: Controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:368–76.
12. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: A GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36, e1-47.
13. Barreiro de Acosta M, Magro F, Carpio D, Lago P, Echarri A, Cotter J, et al. Ulcerative colitis in northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1227–38.
14. Andus T, Kocjan A, Müser M, Baranovsky A, Mikhailova TL, Zvyagintseva TD, et al. Clinical trial: A novel high-dose 1 g mesalazine suppository (Salofalk) once daily is as efficacious as a 500-mg suppository thrice daily in active ulcerative proctitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1947–56.
15. Loew BJ, Siegel CA. Foam preparations for the treatment of ulcerative colitis. *Curr Drug Deliv.* 2012;9:338–44.
16. Van Bodegraven AA, Boer RO, Lourens J, Tuynman HA, Sindram JW. Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10:327–32.
17. Williams CN, Haber G, Aquino JA. Double-blind, placebo-controlled evaluation of 5-ASA suppositories in active distal proctitis and measurement of extent of spread using 99mTc-labeled 5-ASA suppositories. *Dig Dis Sci.* 1987;32: 715–55.
18. Campieri M, Corbelli C, Gionchetti P, Brignola C, Belluzzi A, Di Febo G, et al. Spread and distribution of 5-ASA colonic foam and 5-ASA enema in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 1992;37:1890–7.
19. Marshall JK, Irvine EJ. Putting rectal 5-aminosalicylic acid in its place: The role in distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1628–36.
20. Probert CS, Dignass AU, Lindgren S, Oudkerk Pool M, Marteau P. Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: Rapid symptom resolution and improvements in quality of life. *J Crohns Colitis.* 2014;8:200–7.
21. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2012;380:1606–19.
22. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: Critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:979–94.
23. Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H, Wiltink EH, Tytgat GN. Beclomethasone dipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2 g) versus the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:549–53.
24. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: The Toronto consensus. *Gastroenterology.* 2015;148, 1035-1058 e3.
25. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalazine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1867–71.
26. 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.
27. Vecchi M, Meucci G, Gionchetti P, Beltrami M, Di Maurizio P, Beretta L, et al. Oral versus combination mesalazine therapy in active ulcerative colitis: A double-blind, double-dummy, randomized multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:251–6.
28. Sandborn WJ, Hanauer S, Lichtenstein GR, Safdi M, Edeline M, Scott Harris M. Early symptomatic response and mucosal healing with mesalazine rectal suspension therapy in active distal ulcerative colitis: Additional results from two controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:747–56.
29. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctitis and proctitis. *Gastroenterology.* 1987;92:1894–8.
30. 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 Hep.* 2012;10:513–9.