

Enfermedad inflamatoria intestinal

¿Hay que administrar los aminosalicilatos en una sola dosis diaria en la colitis ulcerosa?

Beatriz Sicilia Aladrén

Hospital de Alcañiz. Alcañiz. Teruel. España.

PREGUNTA

¿Hay que administrar los aminosalicilatos en una sola dosis en la colitis ulcerosa?

ANTECEDENTES

Desde la introducción en los años cuarenta de la sulfasalazina, los diversos aminosalicilatos se han prescrito a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal repartidos en 2-4 tomas diarias; sin que se mencione en ningún artículo o texto clásicos un motivo para este reparto de las dosis; de hecho, en todos los textos se menciona la dosis total diaria, sin aclarar por qué administrarlo en dosis fraccionadas. Sin embargo, en los últimos 10 años se ha confirmado que el cumplimiento de un tratamiento es críticamente dependiente de algunos factores, entre ellos el número de dosis: a menor número de dosis mejor cumplimiento. En el contexto de enfermedades crónicas que requieren terapia de mantenimiento prolongada, el cumplimiento puede ser el determinante esencial de la efectividad, y la disminución de la efectividad puede significar un aumento de la mortalidad^{1,2}. ¿Sería posible administrar los aminosalicilatos en una única dosis diaria?

DISCUSIÓN

En 2001, Hussain et al³ analizaron la farmacocinética de la mesalazina. Compararon su concentración en la mucosa rectal, la excreción urinaria y fecal, así como los valores séricos alcanzados tras la misma dosis total de mesalazina administrada en dosis única diaria o fraccionada en 3 tomas: no había ninguna diferencia relevante.

Correspondencia: Dra. B. Sicilia Aladrén.
Dr. Repollés, 2. 44600 Alcañiz. Teruel. España.
Correo electrónico: bsicilia@salud.aragon.es

Recibido el 31-3-2008; aceptado para su publicación el 5-4-2008.

A partir de ahí, para evaluar la eficacia clínica, se han desarrollado 5 ensayos clínicos, 3 publicados en documento completo⁴⁻⁶ y 2 comunicados en detalle en la DDW 2007⁷ y en el reciente congreso del Grupo Europeo de Crohn y Colitis^{8,9}. Todos ellos son de elevada calidad metodológica (4 o 5 puntos en la escala de Jadad).

Así, en el ensayo clínico de D'Haens et al⁴, doble ciego y aleatorizado, se observó por primera vez que 2,4 g de mesalazina-MMX (una nueva forma de liberar mesalazina todavía no comercializada en España) y 4,8 g administrados en una sola dosis son eficaces en la inducción de la remisión de la enfermedad de estos pacientes sin aparentes desventajas. En 2 ensayos clínicos posteriores^{5,6}, también doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, que incluyeron a 262 y 343 pacientes, respectivamente, con colitis ulcerosa leve-moderada de cualquier extensión anatómica excepto proctitis ulcerosa, se confirmó que la mesalazina-MMX, tanto en dosis de 2,4 como de 4,8 g, era significativamente mejor que placebo administrándola en una única dosis diaria. Al haberse realizado estos 3 estudios con la nueva formulación, se podía interpretar que la duración del efecto podría deberse al nuevo sistema de liberación.

Sin embargo, en mayo de 2007 el grupo de Kruis presentó en la DDW⁷ un ensayo controlado de 8 semanas de duración, en el que un grupo recibía 3 g de mesalazina en gránulos (Salofalk[®]) en una dosis única diaria y el otro 3 g repartidos en 3 dosis. No se encontraron diferencias, aunque la dosis única diaria fue algo más eficaz en algunos de los parámetros de medida. Más recientemente, se han comunicado los resultados de otro estudio realizado con otra mesalazina (Pentasa[®])^{8,9}, también multicéntrico, aleatorizado, aunque simple ciego, que incluyó a 362 pacientes, en el que se demuestra que 2 g de mesalazina administrados en una sola dosis es igual de eficaz para mantener la remisión de estos pacientes tras 12 meses de tratamiento que la misma dosis administrada 2 veces al día y con los mismos efectos secundarios. Este estudio es de larga duración, y confirmó que el cumplimiento tiende

a ser mejor en los pacientes con una sola dosis frente a 2 dosis diarias, incluso en condiciones de ensayo clínico. Es más, la aceptabilidad de los pacientes medida con una escala analógica visual (96,3 frente a 85,6; $p < 0,05$) fue claramente mejor en los tratados con una dosis diaria.

Por tanto, la efectividad de una dosis única diaria no parece depender del sistema de liberación porque los datos farmacocinéticos se obtuvieron con mesalazina recubierta con Eudragit (Asacol®)¹, y los datos clínicos son prácticamente idénticos con 3 formas farmacéuticas diferentes de mesalazina⁴⁻⁹.

Kane et al¹⁰ demostraron en 2003 que el cumplimiento del tratamiento es absolutamente clave en el éxito del tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa, y otros estudios han confirmado que el cumplimiento es subóptimo en muchas poblaciones, como por ejemplo en nuestro medio^{11,12}. «Demasiadas dosis» es uno de los motivos más importantes asociados con un mal cumplimiento^{13,14}, por lo que reducir el número de tomas debe ser siempre un objetivo de un tratamiento crónico.

RESPUESTA

La mesalazina debe administrarse en una única dosis diaria, tanto en el tratamiento agudo como en el de mantenimiento (nivel de evidencia: 1b; grado de recomendación: A). Así lo confirman los datos farmacocinéticos y de varios ensayos clínicos con elevada calidad metodológica. Si bien no se dispone de información directa con todas las formulaciones, no parece nada probable que haya grandes diferencias entre ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Vamey J et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006;333:15.
2. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoundi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on

hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166:1836-41.

3. Hussain FN, Ajjan RA, Kapur K, Moustafa M, Riley SA. Once versus divided daily dosing with delayed-release mesalazine: a study of tissue drug concentrations and estándar pharmacokinetic parameters. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:53-62.
4. D'Haens G, Hommes D, Engels L, Baert F, Van der Waaij L, Connor P, et al. Once daily MMX mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: a phase II, dose-ranging study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1087-97.
5. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergrits N, Lyne A, Butler T, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalazine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:95-102.
6. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al. Once-daily high-concentration MMX mesalazine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:66-75 [quiz 432-3].
7. Kruis W, Gorelow A, Kiudelis G, Rácz I, Pokrotnieks J, Horynski M, et al. Once daily dosing of 3g mesalazine (Salfalk® granules) is therapeutic equivalent to a three-times daily dosing of 1 g mesalazine for the treatment of active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:4 Suppl 2:130A.
8. Dignass A, Mross M, Klugmann T, Dintel P, Adamek H, Börner N, et al. Maintenance therapy with once daily 2 g mesalazine (Pentasa) treatment improves remission rates in subjects with ulcerative colitis compared to twice daily 1 g mesalazine: data from a randomized controlled trial. *J Crohn Colitis*. 2008;2 Suppl:55.
9. Bokemeyer B, Dignass A, Stignen T, Mross M, Dietel P, Klugmann T, et al. Treatment acceptability in a randomised controlled trial of once-daily or twice-daily mesalazine (Pentasa) for the maintenance of remission in ulcerative colitis. *J Crohn Colitis*. 2008;2 Suppl:47.
10. 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.
11. López-Sanromán A, Bermejo F, Carrera E, Pérez-Abad M, Boixeda D. Adhesión al tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enf Dig*. 2005;97:249-57.
12. Bernal I, Domènech E, García-Planella E, Martín L, Mañosa M, Navarro M, et al. Medication-taking behaviour in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2006;51:2165-9.
13. López-Sanromán A, Bermejo F. Review article: how to control and improve adherence to therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24 Suppl 3:45-9.
14. Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:577-85.