

## Aminosalicilatos: Características de las Formulaciones Orales Utilizadas en el Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Patricia KANENGUISE<sup>1</sup>, Beatriz GOYHENECHÉ<sup>1</sup> y Ester FILINGER<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Centro de Información de Medicamentos.

<sup>2</sup>Farmacia Clínica, Departamento de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Junín 956 (1113) Buenos Aires, Argentina.

---

**RESUMEN.** Los derivados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) son una importante alternativa terapéutica para muchos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se han desarrollado nuevas formulaciones de 5-ASA con el objeto de lograr la liberación del fármaco en diferentes sitios del tracto gastrointestinal, tales como mesalazina, balsalazida y olsalazina. Se describen las características de las drogas con 5-ASA y sus efectos adversos.

**SUMMARY.** "Aminosalicylates: characteristics of the oral formulations used in the treatment of inflammatory bowel disease". The 5-aminosalicylic acid (5-ASA) derivatives are an important therapeutic option for patients with inflammatory bowel disease. New formulations of 5-ASA have been developed with the object of achieving the releasing of the drug in different sites of gastrointestinal tract, such as mesalazine, balsalazide and olsalazine. It is described the characteristics of the drug with 5-ASA and its side effects.

---

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal incluye patologías tales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Consiste en una inflamación crónica del tubo digestivo, de etiología desconocida y caracterizada por presentar brotes y remisiones con diversas manifestaciones extraintestinales que complican el pronóstico de la enfermedad.

La colitis ulcerosa afecta exclusivamente la mucosa del colon y el recto, en tanto que la enfermedad de Crohn puede afectar cualquier segmento del tracto digestivo en forma continua o segmentaria, comenzando en la submucosa y comprometiendo luego todas las capas del intestino<sup>1</sup>. Esta patología requiere tratamiento continuo, por ser de carácter crónico.

Los objetivos fundamentales del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal son lograr la remisión de los brotes lo antes posible y evitar las recidivas. Para ello, el tratamiento se

ha basado fundamentalmente en la administración de sulfasalazina y de glucocorticoides. Recientemente se han incorporado los aminosalicilatos y otros fármacos como el metronidazol, la ciprofloxacina, la 6-mercaptopurina, la azatioprina, el metotrexate y la ciclosporina<sup>2</sup>.

La sulfasalazina fue introducida para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal en 1930<sup>3</sup>. Está constituida por dos moléculas: la sulfapiridina y el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), mesalazina o mesalamina. Al administrar por vía oral la sulfasalazina se absorbe en el intestino delgado sólo alrededor de un 10% y el resto llega intacto al colon. Una vez allí las bacterias anaeróbicas la desdoblan en sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico (componente activo) por medio de una enzima azorreductasa. La sulfapiridina es absorbida y al llegar al hígado se acetila, se hidroxila y se conjuga con el ácido glucurónico para eliminarse por el riñón. La sulfapiridina no produce efectos terapéuticos pero sí es responsable

**PALABRAS CLAVE:** Aminosalicilatos, Efectos adversos, Enfermedad inflamatoria intestinal, Preparaciones de 5-ASA.

**KEY WORDS:** Aminosalicylates, 5-ASA preparations, Inflammatory bowel disease, Side effects.

\* Autor a quien dirigir la correspondencia: efilin@ffyb.uba.ar

de la mayoría de los efectos adversos de la droga. Por otra parte, la molécula de 5-ASA se absorbe parcialmente y se excreta en mayor proporción por heces y en menor medida por la orina en forma acetilada. Los niveles plasmáticos de 5-ASA tampoco poseen efectos terapéuticos pues sólo actúa en forma local <sup>2</sup>.

Si el 5-ASA se administrara por vía oral y sin la sulfapiridina se absorbería en tramos proximales del tracto gastrointestinal y se metabolizaría sin alcanzar los niveles necesarios en las zonas inflamadas para cumplir su acción. Por lo tanto la administración conjunta de ambas drogas permite a la sulfapiridina actuar como transportador y lograr concentraciones adecuadas de 5-ASA necesarias para cumplir su efecto terapéutico.

El mecanismo de acción de esta clase de drogas todavía permanece incierto. Es probable que el 5-ASA tenga efecto sobre distintos sistemas: la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, inhibición de la movilización de leucocitos a la mucosa intestinal y acción antioxidante actuando tanto como secuestradores de radicales libres como inhibidores de su producción; todo esto favorecería en gran medida la reparación tisular.

La administración de la sulfasalazina ocasiona efectos adversos con frecuencia en un 40% de los pacientes, debiéndose suspender la medicación en un 15% de los casos aproximadamente. Los efectos adversos más frecuentes son: intolerancia gástrica, reacciones alérgicas cutáneas, anemia hemolítica o por deficiencia de ácido fólico, hepatitis, pancreatitis, oligospermia, alveolitis fibrosante, neurotoxicidad, poliartritis y diarrea.

Como la mayoría de los efectos adversos producidos por la sulfasalazina se deben a la sulfapiridina y ya que esta parte de la molécula carece de efectos terapéuticos, se han desarrollado diferentes derivados del componente 5-ASA para ser empleados en la enfermedad inflamatoria intestinal. La eficacia de estos compuestos es similar a la de la sulfasalazina pero en general han demostrado causar menos efectos adversos. En el presente trabajo describiremos las diferentes formulaciones de los aminosalicilatos utilizados por vía oral para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

### **AMINOSALICILATOS**

Como ya se ha mencionado, el ácido 5-aminosalicílico por sí solo administrado por vía oral es inactivo, ya que se afecta por el pH ácido del

estómago y no llega al intestino, que es el sitio de acción. Es por ello que se han desarrollado diferentes compuestos de 5-ASA teniendo en cuenta dos tipos de alternativas, farmacológicas y farmacéuticas.

#### ***Alternativas farmacológicas***

a) Uniendo 2 moléculas de 5-ASA para obtener un dímero (OLSALAZINA). Este dímero es estable dentro del tracto gastrointestinal, pero es clivado por la enzima azorreductasa producida por bacterias colónicas, que liberan dos moléculas de 5-ASA en el colon.

b) Ligando la mesalazina a una molécula transportadora inerte (de manera similar a la sulfasalazina) como el 4-aminobenzoilalanina (BALSALAZIDA). Otros compuestos de este tipo incluyen los unidos a la 4-aminobenzoilglicina (IPSAZIDA) y al ácido para-amino benzoico (BENSALAZINA), que no se encuentran disponibles en la mayoría de los países. Con estas prodrogas también se produce la liberación de una molécula de 5-ASA por intermedio de las bacterias presentes en el colon.

#### ***Alternativas farmacéuticas***

a) Recubriendo la mesalazina con la resina acrílica Eudragit S, que se desintegra solamente a un pH superior a 7 y que libera el 5-ASA en el colon.

b) Recubriendo la mesalazina con la resina acrílica Eudragit L en combinación con un buffer de bicarbonato de sodio/glicina que se desintegra solamente a un pH superior a 6 y que libera el 5-ASA desde el íleon distal.

c) Desarrollando moléculas de 5-ASA en microgránulos recubiertos con una membrana semipermeable de etilcelulosa que permite que durante el tránsito por el intestino delgado y grueso la mesalazina difunda a través de dicha membrana por mecanismos osmóticos a todos los valores del pH fisiológico.

En la Tabla 1 se resumen las características de las diferentes formulaciones de los aminosalicilatos.

A lo largo del tracto gastrointestinal existen variaciones en el pH luminal, que dependen de varios factores, tales como la producción de bicarbonato, la fermentación bacteriana de los carbohidratos y la absorción en la mucosa de los ácidos grasos, entre otros. Estas variaciones hacen que las diferentes formulaciones de 5-ASA se absorban en distintos sitios dependiendo del pH de cada sector, de acuerdo al sistema de liberación de cada forma farmacéutica en particular (Tabla 2) <sup>4-6</sup>.

DROGA	FORMA FARMACÉUTICA	SISTEMA DE LIBERACION	pH DEPENDIENTE
BALSALAZIDA	Comprimidos	Degradación enzimática por bacterias colónicas a 5-ASA y una molécula de carrier	No
OLSALAZINA	Comprimidos	Degradación enzimática por bacterias colónicas a dos moléculas de 5-ASA	No
MESALAZINA	Comprimidos con cubierta entérica de Eudragit S	Liberación controlada	Sí (pH > 7)
MESALAZINA	Comprimidos con cubierta entérica de Eudragit L	Liberación controlada	Sí (pH > 6)
MESALAZINA	Microgránulos en comprimidos con cubierta de etilcelulosa	Liberación lenta	No

**Tabla 1.** Características de las diferentes formulaciones orales de los aminosalicilatos.

5-ASA	DUODENO	YEUONO	ILEON	COLON
5-ASA con cubierta de etilcelulosa	***	***	***	***
5-ASA con cubierta Eudragit L		***	***	***
5-ASA con cubierta Eudragit S			***	***
Olsalazina				***
Balsalazida				***

**Tabla 2.** Diferentes formulaciones de 5-ASA y sus sitios de liberación.

De esto surge que sea necesario elegir la forma farmacéutica adecuada de acuerdo al sitio en donde se localiza la inflamación, pues como ya vimos, en la enfermedad inflamatoria del intestino pueden verse comprometidas diferentes porciones del tracto gastrointestinal. Además es necesario tener en cuenta que de por sí esta enfermedad produce alteraciones o cambios en el pH que pueden llegar a variar la biodisponibilidad de los diferentes preparados <sup>7</sup>.

Las concentraciones lumbales de 5-ASA alcanzadas muestran además grandes variaciones interindividuales, dependiendo no sólo del pH intestinal, sino también de la formulación, la presencia de alimentos, el sobrecrecimiento bacteriano y la motilidad intestinal, factores que pueden afectar los patrones de liberación de 5-ASA y por consiguiente su acción terapéutica <sup>6</sup>.

Una vez que la droga llega al intestino en las células epiteliales se producen dos mecanismos: metabolismo presistémico del 5-ASA a N-acetil 5-ASA por una enzima acetiltransferasa y secre-

ción de 5-ASA hacia el espacio luminal. El transporte activo de estos compuestos es llevado a cabo por una glicoproteína. Por lo tanto las variaciones individuales en la expresión y actividad de la N-acetiltransferasa y la glicoproteína afectarán también las concentraciones en la mucosa de 5-ASA. Parece haber diferencias en la expresión y actividad de la glicoproteína entre pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, por lo que la enfermedad por sí sola podría también afectar los niveles tópicos de 5-ASA. Por otra parte, una alta expresión de la glicoproteína en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales jugaría un rol importante en determinar la respuesta terapéutica a la droga.<sup>2</sup>

### EFFECTOS ADVERSOS DE LOS AMINOSALICILATOS

Como vimos anteriormente, los preparados conteniendo mesalazina han sido desarrollados con el fin de evitar o disminuir los efectos ad-

<b>EFFECTOS UNICOS DE LA SULFASALAZINA</b>	Gastrointestinales (vómitos, anorexia, malabsorción de folatos). Hematológicos (hemólisis). Infertilidad en hombres.
<b>EFFECTOS UNICOS DE LA OLSALAZINA</b>	Diarrea acuosa
<b>EFFECTOS COMUNES A TODOS LOS AMINOSALICILATOS</b> (comúnmente más frecuente con sulfasalazina)	Síntomas generales como dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, fatiga, rash, fiebre. Neuropatías. Raros casos de exacerbación de la enfermedad, pancreatitis, pericarditis, pneumonitis, enfermedad hepática, nefritis, depresión de la médula ósea.

**Tabla 3.** Efectos adversos de los aminosalicilatos.

versos asociados a la molécula de sulfapiridina de la sulfasalazina, pero reteniendo su actividad antiinflamatoria. En tanto que los tratamientos con sulfasalazina debían suspenderse en un 10 a un 20% de los casos, los compuestos con 5-ASA son en general bien tolerados por la mayoría de los pacientes.

Numerosos estudios cruzados demostraron que los compuestos de 5-ASA tienen un potencial 10 veces menor que la sulfasalazina en causar reacciones alérgicas o problemas de intolerancia. No se han asociado problemas de fertilidad con el uso de la mesalazina <sup>8</sup>.

En la tabla 3 se describen los principales efectos adversos de los diferentes compuestos con molécula activa de 5-ASA <sup>2</sup>.

En general, los efectos adversos descriptos para la olsalazina son similares que para la mesalazina, salvo la aparición de una diarrea de tipo secretoria, que podría limitar la aceptación de los pacientes a esta droga. El mecanismo para la aparición de este tipo de diarrea sería la inhibición por parte de la olsalazina de una ATPasa (Na-K) y la secreción de bicarbonato, que produciría desequilibrio electrolítico y empeoramiento de la diarrea. Los pacientes con severo daño de la mucosa, especialmente en el intestino grueso, son más propensos al desarrollo de este efecto, problema que podría reducirse tomando el medicamento con las comidas y comenzando el tratamiento con dosis bajas. De persistir este problema, debe suspenderse la administración de la droga <sup>8</sup>.

En cuanto a la posibilidad de que la mesalazina induzca nefrotoxicidad, se han reportado unos pocos casos de toxicidad renal para la sulfasalazina como una reacción idiosincrática y dosis independiente como parte de una reacción de sensibilidad generalizada. Además, desde la introducción del 5-ASA ha habido un in-

cremento del número de casos reportados de nefritis crónica del túbulo intersticial. De todos modos aunque es difícil distinguir claramente si este efecto se debe a la droga o la enfermedad en sí se recomienda monitorear la función renal a partir de una determinación de la creatinina plasmática a todos los pacientes en tratamiento con estas drogas <sup>9</sup>.

La estructura similar del 5-ASA a la aspirina y a la fenacetina (drogas con conocido potencial nefrotóxico) junto al hecho de la aparición de nefrotoxicidad en modelos animales recibiendo 5-ASA aumentan la hipótesis de que puedan iniciar la inflamación del intersticio renal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Para evitar el riesgo de aparición de daño renal se recomienda medir el nivel de creatinina plasmática al inicio del tratamiento, mensualmente durante los 3 primeros meses de comenzado el tratamiento, trimestralmente por los siguientes 9 meses, cada 6 meses luego y por último anualmente luego de los 5 años de tratamiento <sup>10</sup>.

La incidencia de aparición de nefritis intersticial con significación clínica fue estimada en menos de 1 cada 500 pacientes tratados cuando la creatinina sérica se controla regularmente. Por otra parte, el ácido 5-aminosalicílico es eliminado por riñón y por lo tanto puede acumularse en pacientes con insuficiencia renal, por lo cual se recomienda disminuir la dosis en este tipo de pacientes.

Se ha reportado hepatotoxicidad con aminosalicilatos en pocos casos, pero cuando ocurre una disfunción hepática, es aconsejable discontinuar el tratamiento.

Entre las interacciones de importancia clínica se encuentran las producidas con la administración conjunta de 5-ASA con azatioprina o 6-mercaptopurina. Estas dos drogas son metabolizadas por una enzima llamada tiopurina-metil-

transferasa. La mesalazina es un potente inhibidor de esta enzima, por lo que pueden acumularse grandes concentraciones sanguíneas de estas drogas que se asocian a un incremento de la inmunosupresión. Es necesario monitorear al paciente que recibe ambas drogas.

También es necesario tener precauciones al administrar estas drogas conjuntamente con heparinas de bajo peso molecular, por el riesgo de aparición de hemorragias.

Tanto la balsalazida como la olsalazina necesitan de la actividad bacteriana para ejercer su efecto terapéutico, por lo que la acción de estas drogas se ve alterada con la administración conjunta de antibióticos.

En cuanto al uso de estas drogas en el embarazo, varios estudios han demostrado la seguridad de alguna de ellas para su utilización durante la etapa de gestación. En la tabla 4 se indica la clasificación de riesgo de la FDA de los aminosalicilatos durante el embarazo <sup>11</sup>. Por lo tanto, de ser posible debería evitarse la administración de la olsalazina en la mujer embarazada, y preferir drogas más seguras como la mesalazina y la balsalazida.

### CONCLUSIONES

La elección de los aminosalicilatos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal como drogas de primera elección se basa en la baja incidencia de efectos adversos y su buen perfil de seguridad.

DROGA	CATEGORIA
Mesalazina	B
Olsalazina	C
Balsalazida	B
Sulfasalazina	B. Categoría D al final del embarazo

**Tabla 4.** Clasificación de riesgo de la FDA

Existe una gran variabilidad en la disposición tóxica de la molécula activa de 5-ASA en la mucosa intestinal inflamada. Las azo-prodrogas (balsalazida y olsalazina) serían efectivas cuando es afectado sólo el colon, en tanto que los preparados de liberación condicionada a su tipo de cubierta, dependiendo del sitio de la inflamación y el patrón de liberación de la droga, tienen efectos además sobre el intestino delgado.

Para evitar el riesgo de aparición de daño renal se recomienda medir el nivel de creatinina plasmática periódicamente. El riesgo relativo de la aparición de esta complicación comparando los diferentes preparados de 5-ASA probablemente sea demasiado pequeño como para influir en la elección de uno u otro agente.

La selección de un tipo de preparado en particular debería hacerse fundamentalmente teniendo en cuenta el sitio en el que se localiza la enfermedad y la respuesta individual de cada paciente al tratamiento.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. The National Prescribing Center (1999) *MeReC Bull.* **10(12)**: 45-9.
2. Stein, R.B. & S.B. Hanauer (2000) *Drug Safety* **25(S)**:29-448.
3. Green, I.S., Jr. (2001) *BioDrugs* **15**: 339-49.
4. Ewe, K, S. Schwartz, S. Petersen & A.G. Press (1999) *Dig. Dis. Sci.* **44**: 1434-9.
5. Nugent, S.G., D. Kumar, D.S. Rampton & D.F. Evans (2001) *Gut* **48**: 571-7.
6. Press, A.G., I.A. Hauptmann, L. Hauptmann, B. Fuchs, M. Fuchs & K. Ewe (1998) *Pharmacol. Ther.* **12**: 673-8.
7. Prakash, A. & A. Markham (1999) *Drugs* **57**: 238-408.
8. Koltz, U.(2000) *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **56**: 353-62.
9. Herrlinger, K.R., M.K. Noftz, K. Fellermann, K. Schmid, J. Steinhoff & E.F. Stange (2001) *Aliment. Pharmacol. Ther.* **15**: 363-9.
10. Corrigan, G. & P.E. Stevens (2000) *Aliment. Pharmacol. Ther.* **14**: 1-6.
11. Diav, I. & O. Citrin (1998) *Gastroenterology* **114**: 23-8.

