



Investigación original

USO DE MESALAZINA EN EL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA DEL HOSPITAL MÉXICO DE ENERO A DICIEMBRE DEL 2008

Montenegro Oreamuno, María José¹; Herrera Arias, Cristina²; Aburto Varela, Daniela³

¹ Farmacéutica, Farmacia Kings, regente Farmacéutica, Santa Ana, San José, Costa Rica.

² Profesora, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR), Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

³ Servicio de Farmacia, Hospital México, San José, Costa Rica.

Correspondencia: Herrera Arias, Cristina. Correo: cristina.herrera@ucr.ac.cr.

Resumen:

La mesalazina es un fármaco de la familia de los amino salicilatos con características antiinflamatorias e inmunomoduladoras. En el 2008 el consumo de mesalazina en el Hospital México se triplicó con respecto a los años anteriores. El objetivo del presente estudio es evaluar la prescripción de mesalazina por el Servicio de Gastroenterología del Hospital México, con base en los criterios establecidos por el Comité Central de Farmacoterapia de enero a diciembre del 2008. De una muestra de 75 pacientes a los cuales se les prescribió mesalazina durante el 2008, se procedió a revisar los expedientes clínicos de 53 de ellos tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. Se observó que un 83% de los pacientes en tratamiento con mesalazina fueron diagnosticados con Colitis Ulcerativa Crónica Intestinal (CUCI) y un 15% con Enfermedad de Crohn (EC) en el 2% restante no se indicó el diagnóstico en el expediente. El 58% de los pacientes tuvieron tratamiento previo con sulfasalazina antes de cambiar a mesalazina y un 42% inició tratamiento con mesalazina; sin embargo, solamente en el 13% de los expedientes se indicó el motivo del cambio. La dosis más

utilizada de mesalazina es la de 1g TID para el tratamiento del CUCI y 1g BID para el tratamiento de EC. Se concluye que el aumento en el consumo de mesalazina durante el 2008 no se debe al uso del medicamento en otras patologías; sin embargo, la ausencia de una justificación en el expediente para el uso de mesalazina sugiere que no se está siguiendo la línea de prescripción establecida por la institución.

Palabras clave: Mesalazina, mesalamina, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa Crónica Intestinal

Abstract:

The mesalazine is a drug of the amino-salicylate family, with anti-inflammatory and immune-regulator characteristics. In 2008, the mesalazine consumption in the Hospital Mexico was triplicate in relation with the previous years. The objective of the present work is to evaluate the prescription of mesalazine done by the Gastroenterology Service of the Hospital Mexico; based upon the criteria established by the Comité Central de Farmacoterapia, from January to December of the 2008. From a 75 patient sample, which were prescribed with mesalazine during 2008, an examination of the medical record of 53 of the patients was done after applying inclusion and exclusion criteria. It was observed that 83% of the patients with a mesalazine treatment were diagnosed with Ulcerative Colitis (UC) and 15% with the Crohn's disease (CD). 58% of the patients had a previous treatment with sulfasalazine before change it with mesalazine and 42% began the treatment with mesalazine the final 2% of the patient were not diagnosed according to the medical record, however, only in 13% of the medical records an explanation was found indicating the reason of the change. The most used dose of mesalazine was 1 g TID for the treatment of UC and 1 g BID for the treatment of CD. In conclusion, the increase of mesalazine consumption during 2008 is not related with the drug use in other pathologies, however, the absence of a justification in the medical record for the use of mesalazine suggests that the prescription line established by the institution mentioned before is not being followed.

Key words: Mesalazine, mesalamine, Inflammatory Bowel Disease, Crohn's disease, Ulcerative Colitis.

Recibido: 4 Junio 2010. Aceptado: 6 Septiembre 2010. Publicado: 8 Octubre 2010.

INTRODUCCIÓN

La mesalazina o mesalamina, también conocida químicamente como ácido 5 amino salicílico ó 5-ASA, es un fármaco de la familia de los amino salicilatos que presenta amplias características antiinflamatorias e inmunomoduladoras [1]. La sulfasalazina fue el primer amino salicilato empleado con éxito en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Posteriormente, la mesalazina fue identificada como el metabolito activo de la sulfasalazina, permitiendo el desarrollo de nuevas drogas con acción similar, pero sin el componente de sulfapiridina [1, 2].

La sulfasalazina y mesalazina están indicados como primera línea para el tratamiento de EII de leve a moderada [3]. Existen dos formas de EII: a) la Colitis Ulcerativa Crónica Intestinal (CUCI), la cual es una condición inflamatoria que afecta la mucosa del colon y recto de forma simétrica, y b) la Enfermedad de Crohn (EC), la cual es una inflamación del tracto gastrointestinal (TGI) que podría afectar cualquier parte del mismo, desde boca hasta ano, de forma discontinua y asimétrica [2, 4].

Es por ello que se han desarrollado diversos sistemas de transporte y liberación de mesalazina para que pueda alcanzar las porciones distales del tubo digestivo sin que sea absorbida [5, 6].

La molécula libre de mesalazina se absorbe en porciones proximales del intestino, por lo tanto a porciones distales llega una menor cantidad. Existen tabletas de mesalazina (Asacol®) con cubiertas de resinas acrílicas que se

disuelven a pH mayores a 7, por lo tanto su dilución y absorción es favorecido en sitios como colon [7]. Otras presentaciones van a variar el pH óptimo de disolución y por lo tanto se pueden disolver en lugares que van desde el íleo hasta el colon y recto [5].

Existen otras formulaciones (Pentasa®) con cubiertas de etil celulosa que permite la absorción de agua y la liberación de gránulos que se dispersan a lo largo de todo el tracto digestivo llegando hasta el íleo, colon y recto, permitiendo así una liberación controlada del fármaco a lo largo del tubo digestivo [5, 8].

La mesalazina es tan eficaz como la sulfasalazina, la ventaja que presenta la primera es que causa menos reacciones adversas debido a que carece del componente sulfapiridina el cual es responsable de reacciones alérgicas por la sulfasalazina [8, 9, 10, 11]. Más de un 80-90% de los pacientes que son intolerantes a la sulfasalazina van a tolerar el uso de las nuevas formulaciones de mesalazina [2].

Una reciente revisión sistemática en Cochrane sobre el mantenimiento de remisión en colitis ulcerativa indicó que aunque las preparaciones orales de 5-ASA son efectivas para mantener la remisión de la colitis ulcerosa, no son más efectivas que el tratamiento con sulfasalazina; la ventaja es que los efectos secundarios asociados al 5-ASA son menores que los asociados con la sulfasalazina. El tratamiento con 5-ASA

es más costoso que el de sulfasalazina, de manera que la sulfasalazina puede ser la opción preferida cuando el coste es un factor importante [12].

En Costa Rica la mesalazina se incluyó en la Caja Costarricense del Seguro Social (C.C.S.S.) como un medicamento de compra, su adquisición inició en diciembre del 2003 cuando se incluyó en el III Documento Acreditación para Comités Locales de Farmacoterapia. Durante el periodo de estudio, los lineamientos para la prescripción de este medicamento se encuentran en el VI documento de Acreditación para Comités Locales de Farmacoterapia emitida el 8 de enero del 2008. Según datos del Servicio de Control Interno de la Farmacia del Hospital México el consumo de mesalazina se triplicó en el 2008 con respecto a los años anteriores. Esta tendencia en el aumento del consumo de mesalazina en este hospital es similar a la observada a nivel mundial.

El estudio en curso tiene como objetivo evaluar la prescripción de Mesalazina en el Servicio de Gastroenterología del Hospital México, con base en los criterios establecidos por el Comité Central de Farmacoterapia en la VI Acreditación para Comités Locales de Farmacoterapia los cuales son: 1) debe ser utilizada en pacientes con enfermedad crónica intestinal que no toleran o está contraindicado el uso de sulfasalazina; 2) debe ser prescrita por el Servicio de Gastroenterología, y para ampliación de tratamiento se amplía prescripción a Medicina Interna, además debe tener el visto bueno del jefe del

servicio; 3) la dosis de mesalazina inicial es de 4 g/día en 2-3 dosis y la de mantenimiento 1,5 g/día en 2-3 dosis VO [13].

MÉTODOS

Esta investigación es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y sin patrocinio externo. El listado de pacientes a los cuales se les prescribió mesalazina de enero a diciembre del 2008 se obtuvo del Sistema Integrado de Farmacias (SIFA). La selección de los pacientes se realizó mediante la aplicación de los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, ambos sexos, los cuales hayan estado en terapia con mesalazina durante el año 2008 y exclusión: pacientes que hayan abandonado el tratamiento con mesalazina 500mg (se podrá decir que un paciente abandonó el tratamiento si han transcurrido tres meses consecutivos en que no haya retirado su medicamento, siempre y cuando no sea por indicación médica).

De la revisión de los expedientes clínicos correspondientes se obtuvieron los siguientes datos para cada paciente: diagnóstico inicial, tratamiento (en esta sección se anotó, además, si el paciente anteriormente se encontraba en tratamiento con sulfasalazina antes de la prescripción de la mesalazina y razón de cambio) y dosis efectiva de mesalazina administrada a cada paciente.

En el análisis de datos se determinó el porcentaje de casos en que la mesalazina fue empleada correctamente según los lineamientos institucionales. Se

consideró un empleo correcto de la mesalazina en los casos en que fue prescrita según la VI Acreditación para Comités Locales de Farmacoterapia.

RESULTADOS

De un total de 75 pacientes extraídos del programa SIFA, se procedió a la solicitud de 57 expedientes al archivo clínico del Hospital México siguiendo los criterios de inclusión y exclusión; de esta muestra fue posible la revisión de 53 expedientes, ya que los otros 4 expedientes fueron solicitados tres veces en fechas distintas y se indicó que el paciente “no tiene expediente en dicho centro o no se encontraba a disposición en ese momento”. Por lo tanto se trabajó sobre 53 expedientes.

La figura 1 muestra el porcentaje de distribución de las patologías para las cuáles se prescribió mesalazina en el Servicio de Gastroenterología del Hospital México. De los pacientes con CUCI en tratamiento con mesalazina un 57% corresponde a pacientes que se encuentran con la enfermedad en estado inactivo (periodo de remisión libre de síntomas que puede durar desde semanas hasta años) y un 42% está con la enfermedad activa.

La figura 2 muestra el porcentaje de pacientes que estuvieron en tratamiento con sulfasalazina antes de cambiar a

mesalazina. El 42% de los pacientes inició tratamiento con mesalazina sin antes haber sido tratados con sulfasalazina, de estos pacientes solamente en el 13% (n = 7) de los expedientes se indicó que el paciente presentó algún tipo de intolerancia no especificada (n = 2) o reacción alérgica por el uso de sulfasalazina (n = 5) que justifique el uso de mesalazina, en el 74% de estos pacientes (n = 39) no se indicó el motivo del cambio de sulfasalazina a mesalazina o el motivo de inicio del tratamiento con mesalazina sin antes haber administrado sulfasalazina (Figura 3). Es importante mencionar que se encontraron dos casos en donde se realizó un cambio de sulfasalazina a mesalazina por falla terapéutica y que un 13% (n = 7) de los expedientes no fue posible revisarlos en busca de la razón de uso de mesalazina.

Con respecto a las dosis tabuladas para el tratamiento de ambas EII (Figura 4), se observó que la dosis más utilizada de mesalazina para el tratamiento del CUCI tanto activo (52,9% de los pacientes con CUCI activo) como inactivo (52% de los pacientes con CUCI inactivo) es la de 1g TID. Para el tratamiento de la EC se utilizó con más frecuencia la dosis de 1g BID (50% de los pacientes con EC). La segunda alternativa de dosis más prescrita para pacientes con EC fue de 1g QUID (25% de los pacientes con EC) y 1g TID (25% de los pacientes con EC) y

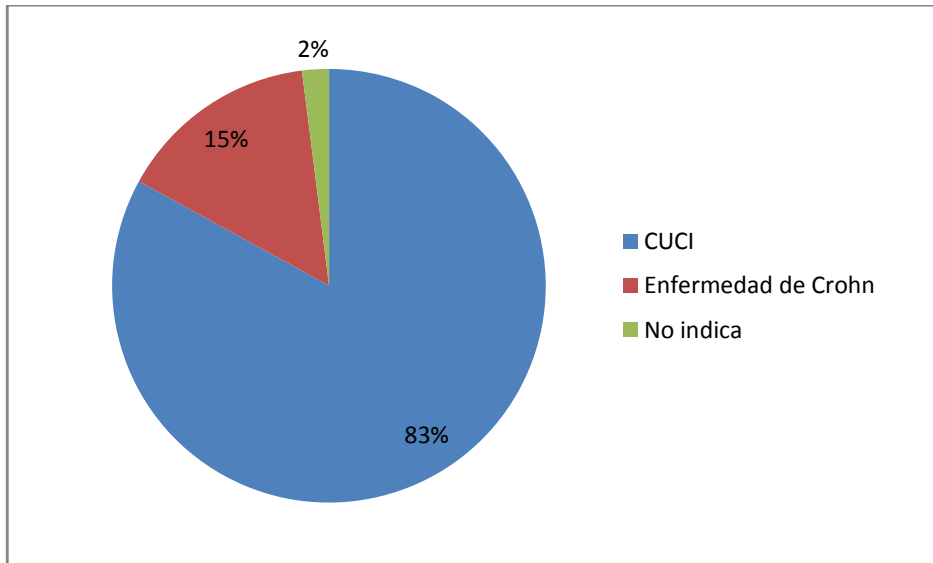


Figura 1. Patologías para las cuáles se prescribió mesalazina por el Servicio de Gastroenterología del Hospital México en el 2008.

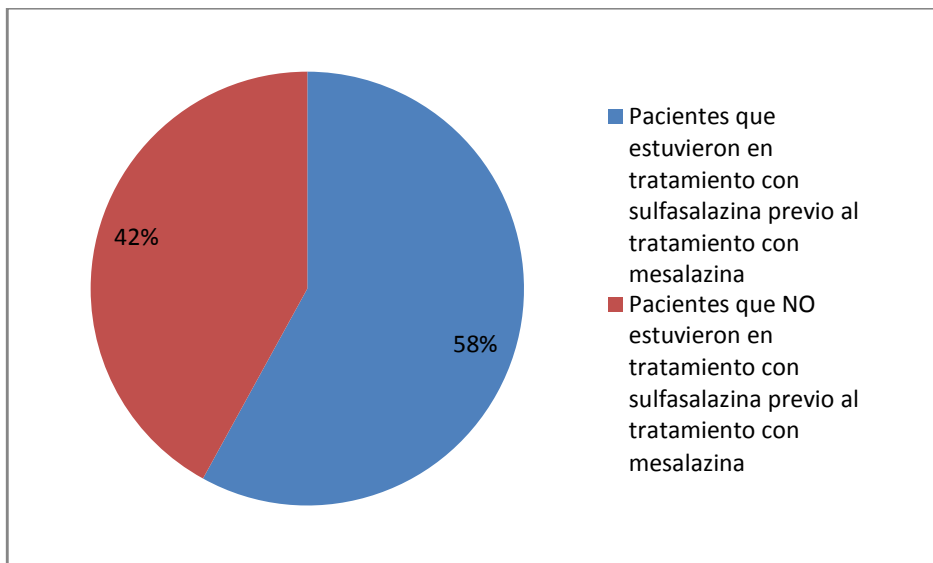


Figura 2. Pacientes del Servicio de Gastroenterología del Hospital México que estuvieron en tratamiento con sulfasalazina antes de recibir tratamiento con mesalazina durante el 2008.

para pacientes con CUCI inactivo la segunda dosis más utilizada fue de 1g BID (52% de los pacientes con CUCI inactivo). Además, se encontró otras dosis utilizadas en un menor número de pacientes como la de 500 mg BID para CUCI y 500 mg TID para EC.

Por último, se encontró que del total de recetas despachadas (n = 355) de mesalazina para el grupo muestra (53

pacientes) hubo un 94% (n = 333) que fueron preescritas por médicos gastroenterólogos y un 6% (n = 22) por otros servicios, entre los que se incluyen: Medicina General (n = 8), Neumología (n = 3), Cardiología (n = 3), Reumatología (n = 2), Medicina Interna (n = 1), Oncología (n = 1), Unidad de Urgencias Quirúrgicas (n = 1), Oftalmología (n = 1), Alergología (n = 1) y Psiquiatría (n = 1).

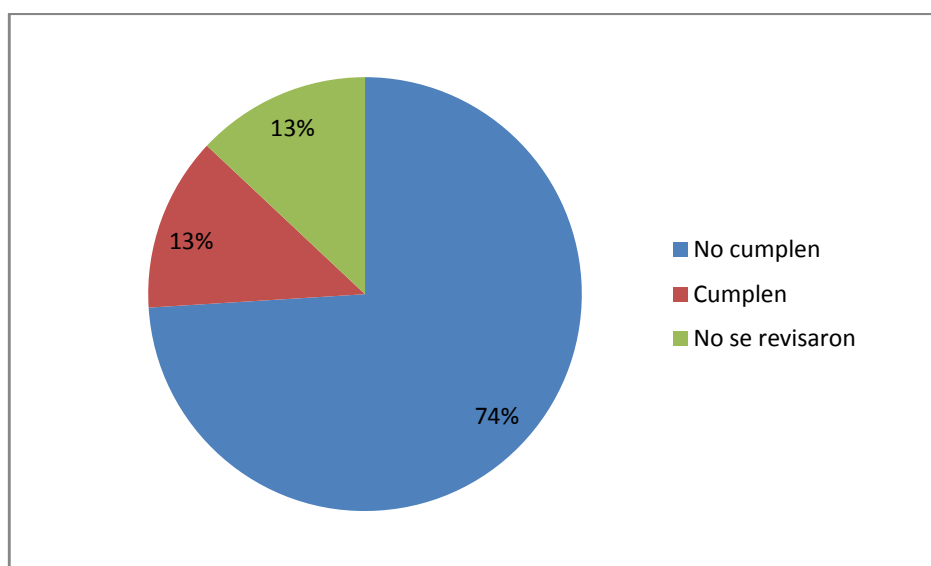


Figura 3. Pacientes del Servicio de Gastroenterología del Hospital México en los que se cumplió con la línea de prescripción según el VI Documento de Acreditación para Comités Locales durante el 2008.

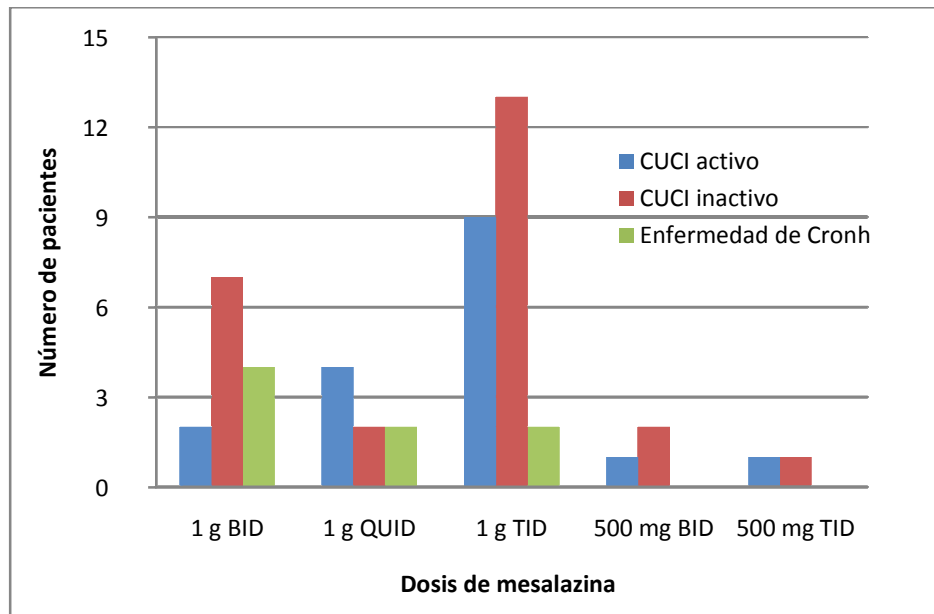


Figura 4. Dosis de mesalazina utilizadas en las diferentes patologías por el Servicio de Gastroenterología del Hospital México durante el 2008.

DISCUSIÓN

La mesalazina es un medicamento de compra restringido únicamente para el Servicio de Gastroenterología y debe prescribirse con base en los criterios establecidos por el Comité Central de Farmacoterapia en los documentos de Acreditación para Comités Locales (CFF-0002-01-08). El VI Documento de Acreditación indica que su uso es en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Crónica Intestinal que no toleran o son alérgicos a la sulfasalazina. En la mayoría de pacientes la mesalazina fue utilizada para algún tipo de EII diagnosticada, ya sea CUCI o Enfermedad de Crohn, solamente en un porcentaje muy pequeño no se indica el diagnóstico del paciente en su expediente. Entonces, en

este sentido, la indicación o la patología tratada es la adecuada y el aumento en el consumo de mesalazina no se debe al uso del medicamento en otras patologías.

Al evaluar la prescripción seguida por los médicos según lo indicado en el VI Documento de Acreditación, podemos afirmar que solamente en un 13% de los pacientes se cumple con lo que este documento solicita para la prescripción de mesalazina ya que en el 74% de los expedientes no se especifica la razón del uso de mesalazina a pesar de que el VI Documento de Acreditación indica que se debe reportar la reacción adversa o intolerancia al medicamento, esto podría hacer suponer que la mesalazina no se

está utilizando correctamente en la mayoría de los casos. De ser así, esto podría repercutir en un aumento en el uso de este fármaco; sin embargo, no podemos descartar la posibilidad de que en algunos casos se esté cumpliendo con lo establecido en el VI Documento de Acreditación pero no lo estén anotando en el expediente; aún así, según el documento de Acreditación es deber del médico tratante reportar al Centro Nacional de Farmacovigilancia con copia al Comité Local de Farmacoterapia la sospecha de reacción adversa. Es importante mencionar que se encontró un caso de un paciente el cual retiró mesalazina ese año, pero en su expediente sólo se reporta sulfasalazina, esto trae como duda si el médico reconoce la diferencia entre ambos medicamentos ya que podría estar documentando sulfasalazina en el expediente y prescribiendo en la receta la mesalazina.

El aumento en el número de prescripciones en el 2008 con respecto a los años anteriores puede deberse también al hecho de que pacientes que se encontraban en tratamiento con sulfasalazina han ido cambiándose al tratamiento con mesalazina, los cuales corresponden a un 58% de los expedientes revisados.

Es importante hacer énfasis que el documento de acreditación dentro de las indicaciones no especifica el cambio en la medicación en caso de falla terapéutica con la sulfasalazina; aún así, se encontraron dos casos en donde se realizó un cambio de sulfasalazina a mesalazina por falla terapéutica. Con respecto a esto, la literatura indica que la sulfasalazina y la mesalazina son fármacos igualmente

eficaces y la diferencia radica en el perfil de efectos adversos el cual es más favorable para la mesalazina; con respecto al factor económico, la mesalazina es más costosa que la sulfasalazina, de manera que la sulfasalazina puede ser la opción preferida cuando el costo es un factor importante [8, 9, 10, 11, 12]. Sin embargo, si tomamos en cuenta la fisiopatología de las EII y las diferencias farmacocinéticas de productos como la sulfasalazina y Pentasa[®], esta última podría ser más útil en EC debido al sistema de liberación controlada de la mesalazina a lo largo del tracto gastrointestinal. A pesar de ello, la mesalazina no se encuentra aprobada por la FDA para el tratamiento de la EC ya que los estudios hechos no aseguran que la mesalazina tenga algún beneficio para mantener la remisión de la enfermedad; sin embargo, es el tratamiento de primera línea que se usa a nivel internacional [14].

En relación con las dosis prescritas por los diferentes médicos tratantes se encontró que para la mayoría de los pacientes diagnosticados con CUCI la dosis de elección de mesalazina es 1 g TID y 1 g BID. Estas dosis se encuentran dentro del rango para el inicio de la EII indicado por el documento de acreditación (4 g/día); sin embargo, son un poco elevadas para lo que indica el documento con respecto a las dosis de mantenimiento (dosis usual: 1,5 g/día).

Es importante mencionar que no existen estudios que hayan identificado la dosis óptima a utilizar en CUCI, esto debido a las diferentes fases en que esta se podría presentar; sin embargo, se ha visto que dosis menores a 2 g/día se asocian a un comienzo de acción muy lento y que serían

necesarias dosis mayores a 3 g/día para alcanzar remisión endoscópica. Las dosis más altas de mesalazina no se asocian a mayores efectos adversos y pueden ser más eficaces que las dosis bajas [6].

La mayoría de estudios coinciden en la dosis máxima reportada de 4,8 g/día y la dosis usual empleada es de 4 g/día para el tratamiento de inducción de la remisión del CUCI. La mayor parte de los autores apoyan el uso de una dosis menor para un CUCI inactivo o de mantenimiento, que la utilizada para la enfermedad CUCI activa (2-4 g). En un estudio realizado sobre la administración de dosis de 4 g divididos en 1 g QUID y 2 g BID se vio que no hubo diferencia en la efectividad y que la dosis administrada BID fue preferida ya que aumenta la adherencia en el paciente [15].

Por último, es importante mencionar que durante la prescripción de mesalazina en el 2008, el Servicio de Farmacia del Hospital México despachó medicamentos de recetas realizadas por médicos que no corresponden al Servicio de Gastroenterología ni a Medicina Interna, y que por lo tanto no están aprobados para la prescripción de dicha droga.

CONCLUSIONES

La indicación o la patología tratada con la mesalazina es la adecuada y el aumento en el consumo de mesalazina no se debe al uso del medicamento en otras patologías; sin embargo, en la mayoría de los expedientes no se justifica el uso de mesalazina, lo que sugiere que no se sigue la línea de prescripción dispuesta por el Comité Central de Farmacoterapia para los

Comités Locales en el VI Documento de Acreditación, con respecto a la indicación de mesalazina. Además, estos resultados muestran la falla del Servicio de Farmacia del Hospital México al no controlar quién y en bajo qué condiciones se está prescribiendo la mesalazina.

La dosis de mesalazina más utilizada por los prescriptores del Hospital México durante el 2008 fue de 1g TID la cual no corresponde ni a la dosis de inicio (4 g/d) ni a la dosis de mantenimiento (1.5 g/d) indicada por el VI documento de Acreditación. Sin embargo, se encuentra dentro del rango de inducción y mantenimiento indicados en la literatura para CUCI.

RECOMENDACIONES

Los resultados de este estudio evidencian la necesidad de brindar capacitación e información a los profesionales de la salud respectivos sobre el uso de la mesalazina y la sulfasalazina de acuerdo a los lineamientos institucionales, así como información con respecto a efectividad, efectos adversos, presentaciones, características farmacocinéticas, etc. Es importante, además, que durante la dispensación de la mesalazina el farmacéutico realice una minuciosa revisión de aspectos como la dosis, el médico que lo indica, la patología para lo que la están indicando y el estado en el que se encuentra, de esta manera se evitará el despacho de dosis inadecuadas y prescriptores no aprobados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Espulgues, J.V. y Flórez, J. Farmacología de la secreción ácida gástrica y de la ulceración mucosa digestiva. En: Farmacología Humana. Florez, J. (ed) Masson S.A., Barcelona, España. 4^{ta} edición 2004, pp 800-803.
2. Dipiro, J.T. and Shade R.R. Inflammatory Bowel Disease. In: Pharmacotherapy Handbook. Dipiro, J., Talbert R.L., *et al.* (eds) Mc Graw Hill. United States of America. 6th edition 2006, pp 649-644.
3. Yamamoto, J. Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Revista de Gastroenterología de México 2008; 7 (suppl 2): 47-48.
4. González, R. 2002. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. En: Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Digestivas. Weitz, J.C., Berger, Z., *et al.* (eds) Editorial IKU, Santiago de Chile. 2002, pp 148-154.
5. Friedman S. and Blumberg R.S. Inflammatory Bowel Disease. In: Harrison's, Principles of Internal Medicine. Kasper, D.L., Fauci, A.S., *et al.* (eds) Mc Graw Hill. United States of America. 16th edition 2005, pp 1776-1789.
6. Carvajal, S. 5-ASA: ¿Qué debemos saber? y ¿Cómo indicarlos? Gastroenterología Latinoamericana 2007; 18(2): 242-246
7. Mahato R.I. Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery. Pharmacy Education Series 2007.
8. Vergara, M. Enfermedad inflamatoria intestinal y embarazo. Gastroenterología Latinoamericana 2007; 18(2): 221-223
9. Allgayer, H. Mechanisms of action of mesalazine in preventing colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2003; 18(Suppl. 2): 10-14.
10. Schroeder, K. Is Mesalamine Safe? Journal of Gastroenterology and Hepatology 2003; 3(suppl 11): 878-879.
11. Juliao, F. Tratamiento Médico para Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Revista Colombiana de Gastroenterología 2007; 22(4): 313-324.
12. Sutherland, L. and MacDonald, J. Ácido 5-aminosalicílico oral para el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa. Cochrane Plus. 2006; 3.
13. Caja Costarricense de Seguro Social, Comité Central de Farmacoterapia. VI Acreditación para Comités Locales de Farmacoterapia. Medicamentos no incluidos en la lista oficial para tratamiento agudo o crónico; 2008 Ene. Reporte número: CFF-0002-01-08). 5 p.
14. Food and Drug Administration. Pentasa info. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/default.htm>. Accesado 23 Mayo 2009
15. Farup, G., Hinterleitner, A., Lukás, M., *et al.* Mesalazine 4 g daily given as prolonged-release granules twice daily and four times daily is at least as effective as prolonged-release tablets four times daily in patients with ulcerative colitis. Inflammatory Bowel Disease 2001; 7(3): 237-242.